(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 237/22
C07D 401/06

(11) 공개번호 10-2004-0106536
(43) 공개일자 2004년12월17일

(21) 출원번호 10-2004-7018292
(22) 출원일자 2004년11월12일
번역문 제출일자 2004년11월12일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/005056
(87) 국제공개번호 WO 2003/097613
(86) 국제출원출원일자 2003년05월14일
(87) 국제공개일자 2003년11월27일

(30) 우선권주장 P200201111 2002년05월16일 스페인(ES)

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

(72) 발명자 달피아비토리오
이탈리아 이-50015 임프루네타 비아 포지오 우골리노 7/아

지오반노니마리아파올라
이탈리아 이-50018 스칸디치 비아 폰테 디 포르미콜라 91

베르젤리클라우디아
이탈리아 이-50126 피렌체 비아 필리포 델리 우고니 17

아길라르이스키에르도누리아
스페인 에-08005 바르셀로나 씨/에스프론세다 31-37 에스크. 2 넘버43아

(74) 대리인 특허법인코리아나

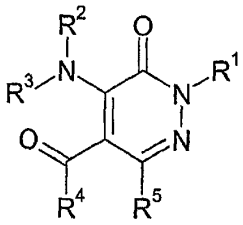
심사청구 : 없음

(54) ＰＤＥ４ 저해제로서의 피리다진-３(２Ｈ)-온 유도체

요약

포스포디에스터라아제 4 저해제로서의, 하기 화학식 I 을 갖는 신규 피리다진-3(2H)-온 유도체 뿐만 아니라 이들의 제조 방법, 이를 포함하는 약학 조성물 및 치료법에서의 이들의 용도가 개시된다:

[화학식 I]



명세서

본 발명은 신규 피리다진-3(2H)-온 유도체, 이들의 제조 방법 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 화합물은 포스포디에스터라아제 4 (PDE4) 의 강력하고 선택적인 저해제이며, 따라서 PDE4 저해로 개선되기 쉬운 것으로 알려진 병리 상태, 질환 및 장애의 치료, 예방 또는 억제에 유용하다.

포스포디에스터라아제 (PDE) 에는 2 차 전달자인 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP) 및 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP) 의 불활성화 및 가수분해에 관여하는 효소의 수퍼패밀리가 포함된다. 현재까지, 기질 선호도, 촉매 활성, 내인성 활성화제 및 저해제에 대한 감수성 및 코딩 유전자가 다른 11 개의 상이한 PDE 패밀리가 동정되었다 (PDE1 에서 PDE11) .

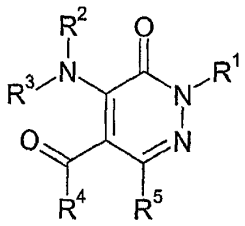
PDE4 이형효소 패밀리는 시클릭 AMP 에 대해서는 높은 친화도를 나타내지만 시클릭 GMP 에 대해서는 약한 친화도를 갖는다. PDE4 저해로 인해 증가된 시클릭 AMP 수준은 임파구, 대식세포, 호염기구, 호중구 및 호산구를 포함하는 광범위한 염증 및 면역 세포에서 세포 활성화의 억제에 연관된다. 또한, PDE4 저해는 시토카인 종양 괴사 인자 α (TNFα) 의 방출을 감소시킨다. PDE4 의 생물학은, 예를 들어 하기와 같은 여러 최근 개론에 기재되어 있다 [M. D. Houslay, Prog. Nucleic Acid Res. 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].

상기 생리학적 효과의 견지에서, 최근에 다양한 화학 구조의 PDE4 저해제가 만성 및 급성 염증성 질환 및 PDE4 저해로 완화되기 쉬운 것으로 알려진 다른 병리 상태, 질환 및 장애의 치료 또는 예방을 위해 개시되었다. 예를 들어 하기를 참고한다: 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 [H. J. Dyke 및 J. G. Montana, Exp. Opin. Invest. Drugs 1999, 8, 1301-1325].

이제 본 발명자들은 신규한 일련의 피리다진-3(2H)-온 유도체가 PDE4 의 강력하고 선택적인 저해제이며, 이에 따라 상기 병리 상태, 질환 및 장애, 특히 천식, 만성 폐색성 폐질환, 류마티스성 관절염, 아토피성 피부염, 건선 또는 염증성 장질환의 치료 또는 예방에 유용함을 발견하였다.

따라서, 본 발명은 하기 화학식 I 의 신규 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 I



(식 중,

R^1 은 하기를 나타내고:

- 수소 원자;

- 아실, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일 또는 디알킬카르바모일로부터 선택되는 기;

- 할로겐 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개 치환기로 임의 치환된 알킬기;

- 또는 하기 화학식의 기

$-(CH_2)_n-R^6$

(식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이며, R^6 은 하기를 나타낸다:

- 시클로알킬기;

- 할로겐 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미 노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개 치환기로 임의 치환된 아릴기;

- 또는 할로겐 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4 개 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리);

R^2 는 히드록시카르보닐 또는 알콕시카르보닐기로 치환된 알킬기 및 R^1 으로부터 선택되는 치환기를 나타내고;

R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 하기로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개 치환기로 임의 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴기를 나타내며:

- 할로겐 원자;

- 할로겐 원자 및 페닐, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개 치환기로 임의 치환된 알킬 및 알킬렌기;

- 및 페닐, 히드록시, 알킬렌디옥시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 알 킬술피닐, 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;

R^4 는 하기를 나타내고:

- 수소 원자;

- 히드록시, 알콕시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노기;

- 할로겐 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 및 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개 치환기로 임의 치환된 알킬기;

- 또는 하기 화학식의 기:

$-(CH_2)_n-R^6$

(식 중, n 및 R^6 은 상기 정의된 바와 같다),

단, R^2 가 H 이고 R^3 및 R^5 가 비치환 페닐인 경우, R^1 은 메틸이 아니다).

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

본 발명의 추가 목적은 상기 화합물의 제조 방법; 유효량의 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물; PDE4 의 저해로 개선되기 쉬운 질환의 치료용 약제의 제조에 있어서 상기 화합물의 용도; 및 본 발명의 화합물을 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, PDE4 의 저해로 완화되기 쉬운 질환의 치료 방법을 제공하는 것이다.

본원에서 사용되는 알킬기는 선형 또는 분지형일 수 있으며, 전형적으로 저급 알킬기이다. 저급 알킬기는 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4 이다. 특히 상기 알킬기가 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 1-에틸프로필, 1,2-디메틸프로필, n-헥실 또는 1-에틸부틸기를 나타내는 것이 바람직하다.

본원에서 사용되는 알킬렌기 또는 부분은 전형적으로 탄소수 1 내지 6 의 2 가 알킬 부분이다. C_1-C_6 알킬렌기의 예에는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌기가 포함된다. 알킬렌 또는 알킬렌디옥시기가 다른 기 상에 치환기로서 존재하는 경우, 이는 2 개 치환기로 형성된 기가 아니라 단일 치환기로 간주되어야 한다.

본원에서 사용되는 알콕시, 알킬티오, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시카르보닐, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 알킬렌디옥시, 알킬술피닐, 모노알킬아미노술포닐, 디알킬아미노술포닐, 알킬술파미도, N'-알킬우레이도, 및 N',N'-디알킬우레이도기에 존재하는 알킬쇄는 전형적으로 탄소수 1 내지 6 의 선형 또는 분지형 알킬쇄이다.

본원에서 사용되는 아실기 또는 부분은 전형적으로 탄소수 2 내지 7 이다. 즉, 이는 전형적으로 화학식 -COR 의 기이다 (식 중, R 은 탄소수 1 내지 6 의 탄화수소쇄기이다). 바람직하게는, 이는 화학식 -COR 의 기이다 (식 중, R 은 C_1-C_6 알킬기이다).

본원에서 사용되는 시클로알킬기 또는 부분은 전형적으로 탄소수 3 내지 6 이다. 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 포함된다. 바람직하게는 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 시클로알킬기 또는 부분에 2 개 이상의 치환기가 수반되는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 본원에서 사용되는 시클로알킬옥시기는 전형적으로 산소 원자에 부착된 상기 시클로알킬기이다.

본원에서 사용되는 아릴기 또는 부분은 전형적으로 모노시클릭 또는 비시클릭, 예컨대 페닐 또는 나프틸일 수 있는 C_6-C_{10} 아릴기 또는 부분이다. 아릴기 또는 부분에 2 개 이상의 치환기가 수반되는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 본원에서 사용되는 아릴옥시기는 전형적으로 산소 원자에 부착된 상기 아릴기이다.

본원에서 사용되는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4 개 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리는 전형적으로 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴기 또는 부분이다.

헤테로아릴기 또는 부분은 전형적으로 O, S 및 N 으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3- 내지 7-원 방향족 고리, 예컨대 5- 또는 6- 원 고리이다. 예에는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 푸라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 피라졸리디닐, 피롤릴 및 피라졸릴기가 포함된다. 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피라지닐 및 피리미디닐기가 바람직하다. 헤테로아릴기 또는 부분에 2 개 이상의 치환기가 수반되는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

헤테로시클릴기는 전형적으로 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개의 탄소 원자가 N, O 및 S 로부터 선택되는 헤테로원자로 대체된 비방향족, 포화 또는 불포화 C_3-C_7 카르보시클릭 고리이다. 포화 헤테로시클릴기가 바람직하다. 적합한 헤테로시클릴기의 예에는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 4,5-디히드로-옥사졸릴, 3-아자-테트라히드로푸라닐, 이미다졸리디닐 및 피롤리디닐기가 포함된다. 헤테로시클릴기에 2 개 이상의 치환기가 수반되는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

본원에서 사용되는 할로겐 원자는 전형적으로 염소, 불소 또는 브롬 원자이다.

본원에서 사용되는, 본 발명의 화학식에 존재하는 일부 원자, 기, 부분, 쇄 또는 고리는 '임의 치환된다'. 이는, 상기 원자, 기, 부분, 쇄 또는 고리가 비 치환되거나, 또는 비치환 원자, 기, 부분, 사슬 또는 고리에 결합한 수소 원자가 화학적으로 허용가능한 원자, 기, 부분, 사슬 또는 고리로 대체되어 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개 치환기로 치환될 수 있음을 의미한다.

하나 이상의 카이랄 중심을 포함하는 화학식 I 의 화합물은 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태로, 또는 이성질체의 혼합물 형태로 사용될 수 있다.

본원에서 사용되는 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 염이다. 약학적으로 허용가능한 산에는 무기 산, 예를 들어 염산, 황산, 인산, 2 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 또는 질산, 및 유기 산, 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) 수산화물, 및 유기 염기, 예를 들어 알킬 아민, 아르알킬 아민 및 헤테로시클릭 아민이 포함된다.

바람직한 화학식 I 의 화합물은 R^1 이 수소 원자; 할로겐 원자 및/또는 히드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 및 디알킬아미노기로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_4 알킬기; 또는 화학식 $-(CH_2)_n-R^6$ 의 기 (식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이며, R^6 은 임의 치환 페닐, 시클로알킬 또는 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리, 바람직하게는 피리딘 고리이다) 인 것이다. 가장 바람직하게는

, R^1 은 비치환 선형 또는 분지형 C_1-C_4 알킬기, 또는 화학식 -$(CH_2)_n$-R^6 의 기 (식 중, n 은 0 또는 1 이며, R^6 은 시클로프로필, 페닐 또는 피리딜이다) 이다.

더욱 바람직한 화학식 I 의 화합물은 R^2 가 수소 원자 또는 알콕시카르보닐; 카르바모일; 히드록실기로 임의 치환된 선형 C_1-C_4 알킬기; 또는 화학식 -$(CH_2)_n$-R^6 의 기 (식 중, n 은 0 이며, R^6 은 할로겐, 알킬, 아실, 알콕시, 알킬티오 및 알콕시카르보닐로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 페닐 고리이다) 로부터 선택되는 기인 것이다. 가장 바람직하게는, R^2 는 수소 원자, 비치환 선형 C_1-C_4 알킬기 또는 할로겐, 알킬, 아실, 알콕시, 알킬티오 및 알콕시카르보닐로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 페닐 고리이다.

또한 R^3 이 할로겐, 히드록시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 시아노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 아실아미노, 아미노술포닐, 카르바모일, 트리플루오로메톡시, 알킬렌디옥시, 알킬 및 알킬렌기로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 페닐 또는 나프틸기이고, 상기 알킬 및 알킬렌기 는 할로겐 원자 또는 히드록시, 옥소, 페닐, 아미노 및 히드록시카르보닐로부터 선택되는 기로 임의 치환된 화합물이 바람직하다.

본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, R^4 는 수소; 히드록시; 알콕시; 아미노; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 히드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노기로 임의 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기; 또는 화학식 -$(CH_2)_n$-R^6 의 기 (식 중, n 은 0, 1 또는 2 이고, R^6 은 페닐기이다) 로부터 선택되는 치환기이다. 가장 바람직하게는, R^4 는 수소, 메톡시, 비치환 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬 및 페닐로부터 선택되는 치환기이다.

더욱 바람직한 구현예에 있어서, R^5 는 할로겐, 히드록시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 알킬술피닐, 니트로, 시아노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도 및 임의 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 페닐기이다. 가장 바람직하게는, R^5 는 할로겐, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 알킬술피닐 및 니트로로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 페닐기이다.

본 발명의 특정 개별 화합물에는 하기가 포함된다:

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

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

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

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

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

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

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

5-아세틸-2-에틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

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

5-아세틸-2-에틸-4-(2-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

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

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

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

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

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

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

메틸 4-({5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸티오)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일}아미노)벤조에이트

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸티오)페닐]피리다진-3(2H)-온

4-({5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸티오)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일}아미노)벤조산

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸티오)페닐]-4-(1-나프틸아미노)피리다진-3(2H)-온

5-부티릴-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸티오)페닐]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-5-(2-에틸부타노일)-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸티오)페닐]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-5-(2-에틸부타노일)-6-[4-(메틸티오)페닐]-4-(나프트-1-일아미노)피리다진-3(2H)-온

메틸 4-({5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로피리 다진-4-일}아미노)벤조에이트

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸술피닐)페닐]피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-2-에틸-4-[(2-메틸페닐)아미노]-6-[4-(메틸술피닐)페닐]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-(1-나프틸아미노)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-[(3-니트로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-[(2-메톡시페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-[(3-메톡시페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-6-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-6-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-에틸-4-(1-나프틸아미노)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-메틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-2-메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-2-벤질-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-벤질-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐-2-피리딘-4-일메틸피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐-2-피리딘-4-일메틸피리다진-3(2H)-온

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

2-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

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

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

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

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

5-아세틸-4-(1,1'-비페닐-4-일아미노)-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-페닐-4-(5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-일아미노)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-{[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]아미노}-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-4-[N-메틸-N-페닐아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

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

5-아세틸-2-에틸-6-페닐-4-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리다진-3(2H)-온

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

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

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조 산

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

4-(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로-피리다진-4-일아미노)-벤조산 에틸 에스테르

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

2-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-4-플루오로벤조산

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-2-히드록시벤조산

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤즈아미드

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

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

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

{4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]페닐}아세트산

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤젠술폰아미드

4-{4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]페닐}-4-옥소부탄산

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-N-부틸벤젠술폰아미드

5-아세틸-2-에틸-4-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

N-{4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]페닐}아세트아미드

4-[5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-에틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일아미노]벤조산

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

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

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

5-아세틸-4-[(3-브로모페닐)아미노]-2-에틸-6-(3-플루오로페닐)피리다진- 3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-(3-플루오로페닐)피리다진-3(2H)-온

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

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

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온

4-{[5-아세틸-2-에틸-6-(3-니트로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조산

5-아세틸-4-[(3-브로모페닐)아미노]-2-에틸-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-4-(나프탈렌-1-일아미노)-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-4-[(3-클로로페닐)아미노]-6-페닐-2-프로필피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-4-[(3-브로모페닐)아미노]-2-부틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[N-(3,5-디클로로페닐)-N-(3-플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페 닐피리다진-3(2H)-온

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

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

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

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

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

메틸 4-{N-(5-아세틸-2-에틸-6-(4-메틸술피닐페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일)-N-[4-(메톡시카르보닐)페닐]아미노}벤조에이트

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-2-메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(5-아세틸-2-메틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

5-아세틸-4-[(3,5-디클로로페닐)아미노]-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-(1-나프틸아미노)-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3-클로로페닐)아미노]-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온

5-벤조일-4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-메틸피리다진-3(2H)-온

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

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

5-아세틸-2-시클로부틸-4-[(3,5-디클로로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

4-{[2-에틸-5-(메톡시아세틸)-6-페닐-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조산

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

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

3-{4-아세틸-5-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조산

3-{4-아세틸-5-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피 리다진-3-일}벤조니트릴

N-(3-{4-아세틸-5-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}페닐)요소

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

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

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

특히 관심 대상은 하기이다:

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

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

5-아세틸-2-에틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

4-({5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸티오)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일}아미노)벤조산

5-아세틸-2-에틸-4-[(2-메틸페닐)아미노]-6-[4-(메틸술피닐)페닐]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-6-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-2-메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

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

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

4-[5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-에틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일아미노]벤조산

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

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-(3-플루오로페닐)피리다진-3(2H)-온

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

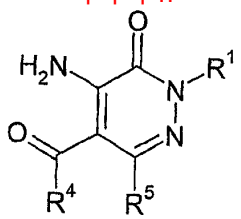
5-아세틸-2-에틸-4-(나프탈렌-1-일아미노)-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리 다진-3(2H)-온

또다른 구현예에 따르면, 본 발명은 화학식 I 의 신규 피리다진-3(2H)-온 유도체의 제조 방법을 제공한다. 상기 화합물은 후술되는 공정 중 하나에 따라 제조될 수 있다.

R ^{2} 가 H 인 경우, 화학식 I 의 화합물은 대응하는 4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체 (II) 및 대응하는 붕소산 (IIIa) 의 반응으로 수득된다:

화학식 II



(식 중, R^1, R^4 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같다),

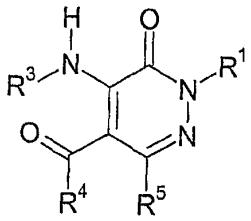
화학식 IIIa

$R^3-B(OH)_2$

(식 중, R^3 은 상기 정의된 바와 같다). 반응은 -20℃ 내지 용매의 비점 온도에서, 불활성 용매, 예컨대 디옥산, 메틸렌 클로라이드 또는 테트라히드로푸란 중에, 구리염, 예컨대 아세트산제2구리, 및 유기 염기, 바람직하게는 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 수행된다.

R^2 가 아릴 또는 치환 아릴인 경우, 화학식 I 의 화합물은 대응하는 4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체 (IV) 및 대응하는 붕소산 (IIIb) 의 반응으로 수득된다:

화학식 IV



(식 중, R^1, R^3, R^4 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같다),

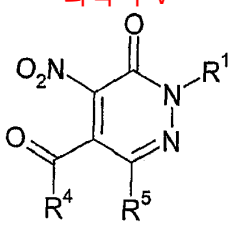
화학식 IIIb

$R^2-B(OH)_2$

(식 중, R^2 는 아릴 또는 치환 아릴기이다). 반응은 -20℃ 내지 용매의 비점 온도에서, 불활성 용매, 예컨대 디옥산, 메틸렌 클로라이드 또는 테트라히드로푸란 중에, 구리염, 예컨대 아세트산제2구리, 및 유기 염기, 바람직하게는 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 수행된다.

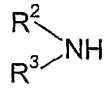
이와는 달리, 화학식 I 의 화합물은 자체 공지된 방법, 예컨대 [G. Ciciani 등, Farmaco 1991, 46, 873] 에 의해, 대응하는 4-니트로피리다진-3(2H)-온 유도체 (V) 및 대응하는 아민 (VI) 의 반응으로 수득될 수 있다:

화학식 V



(식 중, R^1, R^4 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같다),

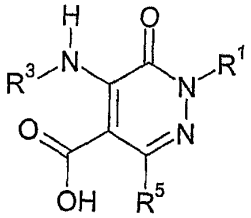
화학식 VI



(식 중, R ^{2} 및 R ^{3} 은 상기 정의된 바와 같다).

R ^{4} 가 알콕시, 아릴옥시 또는 모노- 또는 디-알킬아미노 또는 모노- 또는 디-아릴아미노인 경우, 화학식 I 의 화합물은 -20℃ 내지 용매의 비점 온도에서, 필요하다면 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 에틸디이소프로필아민의 존재 하에 및 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디옥산, N,N-디메틸포름아미드 중에, 커플링제, 예컨대 디시클로헥실카르보디이미드, O-7-(아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 또는 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP) 의 존재 하에 대응하는 4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체 (XVII) 및 대응하는 알콜 또는 아민의 반응으로 수득될 수 있다:

화학식 XVII

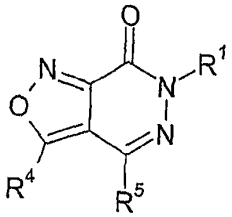


(식 중, R ^{1}, R ^{3} 및 R ^{5} 는 상기 정의된 바와 같다).

R ^{4} 가 알콕시인 경우, 화학식 I 의 화합물은 또한 -20℃ 내지 용매의 비점 온도에서, 불활성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 또는 아세톤 중에 무기 염기, 예컨대 탄산칼륨의 존재 하에, 대응하는 4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체 (XVII) 및 대응하는 알킬화제로부터 수득될 수 있다.

화학식 II 의 4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체는 하기 화학식 VII 의 이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온의 수소화에 의해 제조될 수 있다:

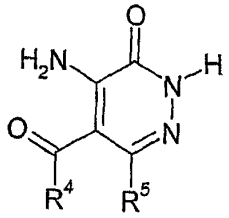
화학식 VII



(식 중, R ^{1}, R ^{4} 및 R ^{5} 는 상기 정의된 바와 같다). 수소화는 자체 공지된 방법, 예컨대 [V. Dal Piaz 등, Heterocycles, 1991, 32, 1173] 에 의해 촉매의 존재 하에, 예를 들어 수소를 사용하여 수행될 수 있다. 이와는 달리, 반응은 자 체 공지된 방법, 예컨대 [V. Dal Piaz 등, Heterocycles, 1991, 32, 1173] 에 의해 유기 수소 공여체 및 전달제, 예컨대 포름산암모늄 또는 히드라진을 사용한 전달 수소화로 달성될 수 있다.

이와는 달리, R ^{1} 이 H 가 아닌 경우, 화학식 II 의 4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체는 자체 공지된 방법, 예컨대 [V. Dal Piaz 등, Eur. J. Med. Chem. 1996, 31, 65] 에 의해 하기 화학식 VIII 의 화합물과 화학식 IX 의 알킬화제의 반응으로 제조될 수 있다:

화학식 VIII



(식 중, R 4 및 R 5 는 상기 정의된 바와 같다),

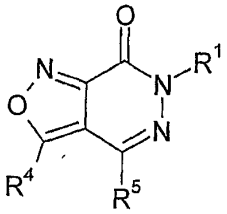
화학식 IX

R 1 -X

(식 중, R 1 은 상기 정의된 바와 같으며, X 는 이탈기, 예컨대 염소 또는 브롬 원자 또는 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트 또는 벤젠술포네이트기이다).

화학식 V 의 4-니트로피리다진-3(2H)-온 유도체는 화학식 VII 의 이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온의 산화로 제조될 수 있다:

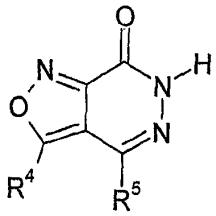
[화학식 VII]



(식 중, R 1 , R 4 및 R 5 는 상기 정의된 바와 같다). 산화는 자체 공지된 방법, 예컨대 [V. Dal Piaz 등, Synthesis, 1989, 213] 에 의해 산성 상태 하에, 예를 들어 세륨 암모늄 니트레이트를 사용하여 수행될 수 있다.

R 1 이 H 가 아닌 경우, 화학식 VII 의 이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온은 자체 공지된 방법, 예컨대 [V. Dal Piaz 등, Drug Des. Discovery 1996, 14, 53] 에 의해 하기 화학식 X 의 화합물과 화학식 IX 의 알킬화제의 반응에 의해 수득될 수 있다:

화학식 X



(식 중, R 4 및 R 5 는 상기 정의된 바와 같다),

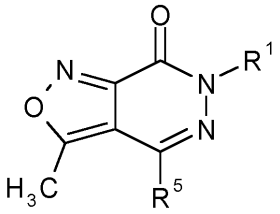
[화학식 IX]

R 1 -X

(식 중, R ^{1} 은 상기 정의된 바와 같고, X 는 이탈기, 예컨대 염소 또는 브롬 원자 또는 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트 또는 벤젠술포네이트기이다).

이와는 달리, 화학식 II 의 4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체는 자체 공지된 방법, 예컨대 [G. Ciciani 등, Il Farmaco 1991, 46, 873] 에 의해 하기 화학식 XVIII 의 화합물과 알데히드 또는 케톤의 반응으로 수득될 수 있다:

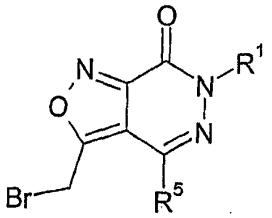
화학식 XVIII



(식 중, R ^{1} 및 R ^{5} 는 상기 정의된 바와 같다). 이어서 생성된 치환 비닐 유도체는 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 에틸 아세테이트 중 촉매, 예컨대 탄소 상 팔라듐의 존재 하에, 예를 들어 수소를 사용하여 환원되어 대응하는 4-아미노피리다진-3(2H)-온 (II) 이 산출된다.

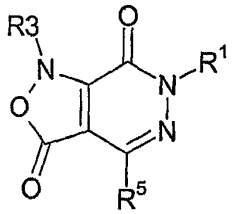
화학식 VII 의 이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온은 자체 공지된 방법, 예컨대 [F. Montesano 등, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 6, 925] 에 의해 친핵제, 예컨대 알콕시드, 아민 또는 티올과의 반응에 의해 하기 화학식 XIX 의 3-(브로모메틸)이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온으로부터 수득될 수 있다:

화학식 XIX



화학식 XVII 의 4-아미노피리다진-3(2H) 온 유도체는 하기 화학식 XX 의 이속사졸로[3,4-d]피리다진-3,7-디온의 수소화로 제조될 수 있다:

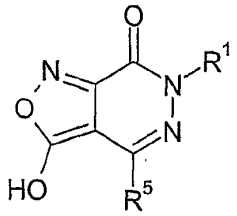
화학식 XX



(식 중, R ^{1} 및 R ^{5} 는 상기 정의된 바와 같다). 수소화는 자체 공지된 방법, 예컨대 [V. Dal Piaz 등, Heterocycles, 1991, 32, 1173] 에 의해 촉매의 존재 하에, 예를 들어 수소를 사용하여 수행될 수 있다. 이와는 달리, 반응은 자체 공지된 방법, 예컨대 [V. Dal Piaz 등, Heterocycles, 1991, 32, 1173] 에 의해 유기 수소 공여체 및 전달제, 예컨대 암모늄 포르메이트 또는 히드라진을 사용하여 전달 수소화로 달성될 수 있다.

화학식 XX 의 이속사졸로[3,4-d]피리다진-3,7-디온은 대응하는 하기 화학식 XXI 의 이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온 및 대응하는 붕소산 (IIIa) 의 반응에 의해 수득될 수 있다:

화학식 XXI



(식 중, R^1 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같다),

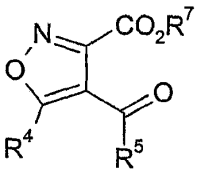
[화학식 IIIa]

R^3-B(OH)$_2$

(식 중, R^3 은 상기 정의된 바와 같다). 반응은 -20℃ 내지 용매의 비점 온도에서, 불활성 용매, 예컨대 디옥산, 메틸렌 클로라이드 또는 테트라히드로푸란 중에, 구리염, 예컨대 아세트산제2구리, 및 유기 염기, 바람직하게는 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 수행된다.

이와는 달리, 화학식 VII 및 XXI 의 이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온은 또한 자체 공지된 방법, 예컨대 [G. Renzi 등, Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478] 에 의해 하기 화학식 XI 의 화합물과 화학식 XII 의 히드라진의 반응에 의해 수득될 수 있다:

화학식 XI



(식 중, R^4 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같으며, R^7 은 알킬 치환기이다),

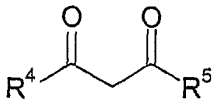
화학식 XII

R^1-NHNH$_2$

(식 중, R^1 은 상기 정의된 바와 같다).

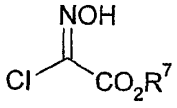
화학식 XI 의 이속사졸 유도체는 자체 공지된 방법, 예컨대 [G. Renzi 등, Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478] 에 의해 하기 화학식 XIII 의 1,3-디카르보닐계 화합물 및 하기 화학식 XIV 의 화합물의 반응으로 수득될 수 있다:

화학식 XIII



(식 중, R 4 및 R 5 는 상기 정의된 바와 같다),

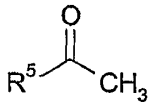
화학식 XIV



(식 중, R 7 은 상기 정의된 바와 같다).

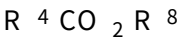
화학식 XIII 의 디카르보닐계 화합물은 자체 공지된 방법, 예컨대 [V. V. Popic 등, Synthesis 1991, 195] 에 의해 하기 화학식 XV 의 메틸케톤 및 하기 화학식 XVI 의 에스테르의 반응으로 수득될 수 있다:

화학식 XV



(식 중, R 5 는 상기 정의된 바와 같다),

화학식 XVI



(식 중, R 8 은 알킬이고, R 4 는 상기 정의된 바와 같다).

정의된 기 R 1 내지 R 5 가 상술된 공정 조건 하에 화학 반응을 거치기 쉽거나 또는 상기 공정과 비상용성인 경우, 표준 관습에 따라 종래 보호기를 사용할 수 있으며, 예를 들어 [T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Chemistry', 3 판, John Wiley amp; Sons (1999)] 를 참고한다. 탈보호가 화학식 I 의 화합물 합성의 최종 단계를 이룰 수도 있다.

화학식 I 로 나타내는 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 산 부가염 또는 알칼리 부가염일 수 있다. 산 부가염의 예에는 무기산 부가염, 예 컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 술페이트, 니트레이트, 포스페이트, 디포스페이트, 및 유기산 부가염, 예컨대 아세테이트, 벤조에이트, 말레에이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트가 포함된다. 알칼리 부가염의 예에는 무기염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄염, 및 유기 알칼리염, 예컨대 에틸렌디아민, 에탄올아민, N,N-디알킬렌에탄올아민, 트리에탄올아민 및 염기성 아미노산염이 포함된다.

상술된 화학식 I 로 나타내는 본 발명의 화합물에는 이들의 비대칭성에 따라 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체가 포함될 수 있다. 단일 이성질체 및 이성질체들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 속한다.

PDE4 분석 절차

시험될 화합물을 1 mM 스톡 농도로 DMSO 중에 재현탁하였다. 화합물을 10 μM 내지 10 pM 로 변하는 상이한 농도에서 시험하여, IC_{50} 을 계산하였다. 상기 희석은 96-웰 플레이트에서 수행하였다. 일부 경우, 희석된 화합물을 포함하는 플레이트를 분석 전에 냉동시켰다. 상기 경우, 플레이트를 실온에서 해동하여 15 분 동안 교반하였다.

10 μℓ 의 희석 화합물을 '로우 바인딩 (low binding)' 분석 플레이트 내로 부었다. 50 mM 트리스 pH 7.5, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EGTA, 및 15 nM [^{3}H]-cAMP 를 포함하는 80 μℓ 의 반응 혼합물을 각각의 웰에 첨가하였다. PDE4 를 포함하는 10 μℓ 용액을 첨가하여 반응을 개시하였다. 이어서 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 교반 하에 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 50 μℓ 의 SPA 비드로 반응을 중단시키고, 표준 장비를 이용하는 방사활성 측정 전에 실온에서 다시 20 분 동안 반응물을 인큐베이션하였다.

반응 혼합물은 10 ㎖ 의 10×분석 완충액 (500 mM 트리스 pH 7.5, 83 mM $MgCl_2$, 17 mM EGTA), 및 40 μℓ 의 1 μCi/μℓ [^{3}H]-cAMP 에 90 ㎖ 의 H_2O 를 첨가하여 제조하였다. 500 mg 을 28 ㎖ 의 H_2O 에 최종 농도 20 mg/ml 비드로, 및 18 mM 황산아연을 첨가하여 SPA 비드 용액을 제조하였다.

결과를 표 1 에 나타낸다.

[표 1-1]

실시예	IC_{50} PDE4 (nM)
1	7.7
2	3.1
8	2
13	9.3
23	9.5
31	20
36	13
39	16
45	7.8
46	8.9
50	14
52	12
72	6.0
86	14
88	6.1
91	5.9
92	8.7
97	0.5
109	0.26

[표 1-2]

실시예	IC_{50} PDE4 (nM)
120	7.1
176	19
181	25
190	9.3
231	20
232	13
263	15
264	11
274	5.5

표 1 의 결과는, 화학식 I 의 화합물이 포스포디에스터라아제 4 (PDE 4) 의 강력한 저해제임을 나타낸다. 본 발명의 바람직한 피리다진-3(2H)-온 유도체는 100 nM 미만, 바람직하게는 50 nM 미만, 가장 바람직하게는 20 nM 미만의 PDE4 저해에 대한 IC_{50} 값 (상기 정의된 바와 같이 결정됨) 을 보유한다. 화합물은 또한 일부 전염증성 시토카인, 예컨대 TNFα의 생성을 차단할 수 있다.

따라서, 이들은 PDE4 의 선택적 저해 및 전염증성 시토카인의 차단이 유익한 것으로 알려져 있는 질환 또는 상태 뿐만 아니라 알러지성, 염증성 및 면역학적 질환의 치료에 사용될 수 있다. 상기 질환 상태에는 (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 [H. J. Dyke 및 J. G. Montana, Exp. Opin. Invest. Drugs 1999, 8, 1301-1325] 참고) 천식, 만성 폐색성 폐질환, 알러지성 비염, 류마티스성 관절염, 골관절염, 골다공정, 골형성 장애, 사구체신염, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 갑상선 안병증 (Graves ophtalmopathy), 중증근무력증, 요붕증, 이식 거부, 위장관 장애, 예컨대 궤양성 결장염 또는 크론 (Crohn) 질환, 패혈성 쇼크, 성인성 호흡곤란 증후군 및 피부 질환, 예컨대 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 급성 피부근염 및 건선이 포함된다. 이들은 또한 다른 CNS 관련 질환, 예컨대 치매, 알츠하이머 (Alzheimer's) 질환, 우울증의 치료 뿐만 아니라 뇌혈관 기능 개선제 및 영양제 (nootropic agent) 로서 사용될 수 있다.

본 발명의 PDE4 저해제는 또한 다른 약물, 예컨대 스테로이드 및 면역억제제, 예컨대 시클로스포린 A, 라파마이신 또는 T-세포 수용체 차단제와 조합 투여되는 경우 이롭다. 상기 경우, 화합물의 투여로 다른 약물의 투여량이 감소되어, 스테로이드 및 면역억제제 둘 다와 연관된 바람직하지 못한 부작용의 출현이 예방된다.

다른 PDE4 저해제 (상기 참고문헌 참고) 와 마찬가지로, 본 발명의 화합물은 또한 다양한 병인제, 예컨대 항염증성 약물 (스테로이드성 또는 비스테로이드성 항염증성 제제), 스트레스, 암모니아, 에탄올 및 진한 산에 의해 유도되는 궤양유발 효과를 차단하기 위해 사용될 수 있다. 이들은 약물 유도 궤양, 위 궤양, H. 필로리 관련 궤양, 식도염 및 위식도 역류 질환과 같은 위장관 병태의 예방 및/또는 치료적 처치에서 단독으로 또는 제산제 및/또는 항분비 약물과 조합되어 사용될 수 있다.

이들은 또한 세포 또는 조직의 손상이 무산소 또는 과다한 자유 라디칼의 생성과 같은 상태를 통해 일어나는 병리 상황의 치료에도 사용될 수 있다. 상기 유익한 효과의 예는 관상 동맥 폐색 후 심장 조직의 보호, 또는 본 발명의 화합물을 이식 장기 또는 플루이드, 예컨대 혈액 또는 정자 보관용 보존 용액에 첨가하려는 경우 세포 및 조직 생존력의 연장이다. 이들은 또한 조직 보수 및 상처 치유에도 유익하다.

따라서, 본 발명의 또다른 구현예는 포스포디에스터라아제 4 (PDE4) 의 저해로 완화되기 쉬운 병리 상태 또는 질환의 치료용 약제의 제조에 있어서의 화학식 I 의 피리다진-3(2H)-온 유도체의 용도, 뿐만 아니라 유효량의 화학식 I 의 화합물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하는, PDE4 의 저해로 완화되기 쉬운 병리 상태 또는 질환을 갖는 대상체의 치료 방법이다.

본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 담체 또는 희석제와 연합된, 적어도 화학식 I 의 피리다진-3(2H)-온 유도체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 활성 성분으로 함유하는 약학 조성물을 제공한다. 활성 성분은 제형의 성질 및 적용 전 추가 희석 수행 여부에 따라, 조성물의 0.001 중량% 내지 99 중량%, 바람직하게는 0.01 중량% 내지 90 중량% 를 차지할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 국소, 비강, 직장, 피하 또는 주사 투여를 위해 적합한 형태로 제조된다.

활성 화합물, 또는 상기 화합물의 염과 혼합되어 본 발명의 조성물을 형성하는 약학적으로 허용가능한 부형제는 자체로 널리 공지되어 있으며, 사용되는 실제 부형제는 특히 조성물의 목적하는 투여 방법에 근거한다.

경구 투여용 조성물은 모두 본 발명의 화합물을 포함하는 정제, 지연 정제 (retard tablet), 설하정, 캡슐, 흡입 에어로졸, 흡입 용액, 흡입용 건조 분말, 또는 액체 제제, 예컨대 혼합물, 엘릭서, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있으며; 상기 제제는 당분야에 널리 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

조성물 제조에 사용될 수 있는 희석제에는 필요하다면 착색제 또는 풍미제와 함께, 활성 성분과 상용성인 액체 및 고체 희석제가 포함된다. 정제 또는 캡슐은 편리하게는 2 내지 500 mg 의 활성 성분 또는 등량인 이들의 염을 포함할 수 있다.

경구용으로 사용되는 액체 조성물은 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 용액은 예를 들어 시럽을 형성하기 위한 수크로오스와 함께 연합된, 활성 화합물의 가용성 염 또는 기타 유도체의 수용액일 수 있다. 현탁액은 현탁화제 및 풍미제와 함께, 물과 연합된 본 발명의 불용성 활성 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

비경구 주사용 조성물은 동결 건조되거나 되지 않을 수 있고, 발열원이 없는 수성 매질 또는 기타 적절한 비경구 주사 플루이드에 용해될 수 있는 가용성 염으로부터 제조될 수 있다.

국소 투여용 조성물은 모두 본 발명의 화합물을 포함하는 연고, 크림 또는 로션의 형태를 취할 수 있으며; 상기 제제는 당분야에 널리 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

유효 용량은 통상 1 일 당 10-600 mg 범위의 활성 성분이다. 1 일 투여량은 1 일 당 1 회 이상 치료, 바람직하게는 1 내지 4 회 치료로 투여될 수 있다.

실시예

본 발명을 하기 실시예로 더욱 예시할 것이다. 실시예는 단지 예로서만 주어지며, 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

^{1}H 핵 자기 공명 스펙트럼은 Varian Gemini 300 분광측정기 상에서 기록되었다. 저해상도 질량 스펙트럼 (m/z) 은 ESI 이온화를 이용하여 Micromass ZMD 질량 분광측정기 상에서 기록되었다. 융점은 Perkin Elmer DSC-7 장치를 이용하여 기록되었다. 크로마토그래피 분리는 Symmetry C18 (2.1 ×10 mm, 3.5 mM) 칼럼이 장착된 Waters 2690 시스템을 이용하여 수득되었다. 이동상은 포름산 (0.4 ㎖), 암모니아 (0.1 ㎖), 메탄올 (500 ㎖) 및 아세토니트릴 (500 ㎖) (B), 및 포름산 (0.46 ㎖), 암모니아 (0.115 ㎖) 및 물 (1000 ㎖) (A) 였고: 초기에는 20 분 동안 0% 내지 95% 의 B, 이후에 4 분 동안 95% 의 B 였다. 2 회 주입 간의 재평형 시간은 5 분이었다. 유속은 0.4 ㎖/분 이었다. 주입 부피는 5 ㎕ 였다. 다이오드 배열 크로마토그래피는 210 nM 에서 수집하였다.

제조예

제조 1

1-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]부탄-1,3-디온

테트라히드로푸란 (25 ㎖) 중 60% 수소화나트륨 (200 mg, 5 mmol) 및 에틸 아세테이트 (0.49 ㎖, 5 mmol) 의 교반 현탁액에 테트라히드로푸란 (5 ㎖) 중 1-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]에탄온 (유럽 특허 출원 EP470805) (590 mg, 2.5 mmol) 의 용액, 에탄올 2 방울 및 테트라히드로푸란 (5 ㎖) 중 디벤조-18-크라운 (15 mg, 0.04 mmol) 용액을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 h 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각하고, 마지막으로 10% 황산 수용액 (5 ㎖) 으로 켄칭하였다. 생성 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 세척하고 감압 하에 건조 및 농축하여 조 산물을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 헥산-에틸 아세테이트 4:1) 표제 화합물 (610 mg, 86% 수율) 을 담황색 오일로 얻었다.

δ($CDCl_3$): 1.62 (m, 2H), 1.85 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.42 (m, 2H).

제조 2

에틸 5-메틸-4-[4-(메틸티오)벤조일]이속사졸-3-카르복실레이트

순수 에탄올 (125 ㎖) 중 나트륨 에톡시드 (3.2 g, 59 mmol) 의 빙냉 용액에 1-[4-(메틸티오)페닐]부탄-1,3-디온 (Goerlitz, G., Hartmann, H. Heteroat. Chem., 1997, 8, 147-55) (11.2 g, 54 mmol) 를 적가하고, 혼합물을 30 분 동안 0℃ 에서 교반하였다. 순수 에탄올 (25 ㎖) 중 에틸 클로로(히드록시미노)아세테이트 (9.0 g, 59 mol) 용액을 적가하고, 최종 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 생성 혼합물을 아세트산으로 pH 5-6 으로 산성화시켜 농축하였다. 이렇게 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분획화하고, 염수로 세척하 고, 감압 하에 건조 및 농축하여 표제 화합물 (13.0 g, 70% 수율) 을 황색 고체로 얻었다.

$\delta(CDCl_3)$: 1.02 (t, 3H), 2.56 (s, 6H), 4.07 (q, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.65 (d, 2H).

제조 3

에틸 4-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시벤조일]-5-메틸이속사졸-3-카르복실레이트

제조 2 에 기재된 실험 절차를 따라 1-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]부탄-1,3-디온 (제조 1) 및 에틸 클로로(히드록시미노)아세테이트로부터 황색 고체 (91%) 를 얻었다.

$\delta(CDCl_3)$: 1.02 (t, 3H),1.61 (m, 4H), 1.85 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 4.82 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.42 (s, 1H).

제조 4

에틸 4-(4-플루오로벤조일)-5-메틸이속사졸-3-카르복실레이트

제조 2 에 기재된 실험 절차를 따라 1-(4-플루오로페닐)부탄-1,3-디온 (Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. J. Indian Chem. Soc. 1983, 60, 1074-1076) 및 에틸 클로로(히드록시미노)아세테이트로부터 얻었다 (95%).

$\delta(CDCl_3)$: 1.1 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.80 (m, 2H).

제조 5

에틸 4-(3-플루오로벤조일)-5-메틸이속사졸-3-카르복실레이트

제조 2 에 기재된 실험 절차를 따라 1-(3-플루오로페닐)부탄-1,3-디온 (Joshi, K.C.; Pathak, V.N.; Garg, U. J. Indian Chem. Soc. 1983, 60, 1074-1076) 및 에틸 클로로(히드록시미노)아세테이트로부터 얻었다 (79%).

$\delta(CDCl_3)$: 1.10 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.30 (m, 4H).

제조 6

에틸 4-벤조일-5-프로필이속사졸-3-카르복실레이트

제조 2 에 기재된 실험 절차를 따라 1-페닐헥산-1,3-디온 (Levine 등, J. Amer. Chem. Soc. 1945, 67, 1510) 및 에틸 클로로(히드록시미노)아세테이트로부터 얻었다 (79%).

$\delta(CDCl_3)$: 1.00 (t, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 4.10 (q, 2H), 7.50 (m, 5H).

제조 7

3-메틸-4-[4-(메틸티오)페닐]이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

히드라진 1 수화물 (1.70 g, 35 mmol) 을 건조 에탄올 (500 ㎖) 중 제조 2 의 표제 화합물 (7.11 g, 23 mmol) 용액에 적가하고, 생성 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 빙조에서 냉각 후, 형성된 침전물을 여과로 수집하고 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물 (3.31 g, 53% 수율) 을 황색 고체로 얻었다.

$\delta(CDCl_3)$: 2.57 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 11.35 (bs, 1H).

제조 8

4-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-3-메틸이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 7 에 기재된 실험 절차를 이용하여 제조 3 의 표제 화합물로부터 황색 고체로 얻었다 (93%).

$\delta(CDCl_3)$: 1.61-2.01 (m, 8H), 2.56 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.83 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 9.62 (bs, 1H).

제조 9

4-(4-플루오로페닐)-3-메틸이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 7 에 기재된 실험 절차를 이용하여 제조 4 의 표제 화합물로부터 얻었다 (87%).

$\delta(CDCl_3)$: 2.55 (s, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.60 (m,2H).

제조 10

4-(3-플루오로페닐)-3-메틸이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온.

제조 7 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 5 의 표제 화합물로부터 얻었다 (81%).

$\delta(CDCl_3)$: 2.60 (s, 3H), 7.3 (m, 4H), 9.90 (s, 1H).

제조 11

4-페닐-3-프로필이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 7 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 6 의 표제 화합물로부터 얻었다 (40%).

$\delta(CDCl_3)$: 0.90 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 7.50 (m, 5H), 10.0 (s, 1H).

제조 12

6-에틸-3-메틸-4-[4-(메틸티오)페닐]이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

탄산세슘 (17.2 g, 53 mmol) 을 건조 디메틸포름아미드 (30 ㎖) 중 제조 7 의 표제 화합물 (2.4 g, 8.8 mmol) 용액에 적가하고, 생성 현탁액을 15 분 동안 교반하였다. 이어서 에틸 브로마이드 (4.6 ㎖, 62 mmol) 를 적가하고, 최종 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서, 이어서 5h 동안 50°C 에서 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 이렇게 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 현탁하여 물 및 염수로 세척하고 건조 및 농축하여 표제 화합물 (1.44 g, 54% 수율) 을 황색 고체로 얻었다.

$\delta(CDCl_3)$: 1.38 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.48 (d, 2H).

제조 13

6-에틸-4-[4-(메틸티오)페닐]-3-프로필이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

건조 디메틸포름아미드 (10 ㎖) 중 제조 7 의 표제 화합물 (1.5 g, 5.4 mmol) 의 교반 용액에 건조 디메틸포름아미드 (5 ㎖) 중 수산화나트륨 (0.43 g, 10.8 mmol) 용액을 첨가하고, 생성 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 이어서 에틸 브로마이드 (1.21 ㎖, 16.2 mmol) 를 적가하고, 최종 혼합물을 2h 동안 실온에서 교반하여 디클로로메탄 상에 붓고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 용매를 제거하여 조 산물을 얻고, 이를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산-에틸 에테르 4:1) 로 정제하여 표제 화합물 (0.20 g, 12% 수율) 을 얻었다.

δ($CDCl_3$): 0.82 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.68(m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 4.23 (q, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.42 (d, 2H).

제조 14

6-에틸-3-(1-에틸프로필)-4-[4-(메틸티오)페닐]이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 13 에서 부산물로 얻었다 (7%).

δ($CDCl_3$): 0.62 (t; 6H), 1.39 (t, 3H), 1.75(m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 7.38 (m, 4H).

제조 15

6-에틸-3-메틸-4-[4-(메틸술피닐)페닐]이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

메탄올 (8 ㎖) 중 제조 12 의 표제 화합물 (1.0 g, 3.32 mmol) 의 빙냉 교반 용액에 물 (8 ㎖) 중 나트륨 퍼요오데이트 (0.71 g, 3.35 mmol) 의 용액을 적가하였다. 생성 혼합물을 2 h 동안 0℃ 에서, 이어서 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 생성 슬러리를 수중 현탁하여 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조하고 용매를 제거하여, 표제 산물 (0.70 g, 66%) 을 담황색 고체로 얻었다.

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

제조 16

4-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-6-에틸-3-메틸이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 12 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 8 의 표제 화합물로부터 얻었다 (38%).

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.91 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.83 (m, 1H), 7.03 (m, 3H).

제조 17

6-에틸-4-(4-플루오로페닐)-3-메틸이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

건조 디메틸포름아미드 (5.3 ㎖) 중 무수 탄산칼륨 (0.55 g, 4.0 mmol) 및 제조 9 의 표제 화합물 (0.49 g, 2.0 mmol) 의 현탁액에 에틸 브로마이드 (0.44 g, 4.0 mmol) 를 첨가하고, 생성 혼합물을 40 분 동안 110℃ 에서 가열하였다. 이어서 빙수 (30 ㎖) 를 첨가하고, 생성 침전물을 여과로 수집하여 표제 화합물 (0.47 g, 86%) 을 황색 고체로 얻었다.

δ($CDCl_3$): 1.40 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.20 (m,2H), 7.58 (m,2H).

제조 18

6-에틸-4-(3-플루오로페닐)-3-메틸이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 17 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 10 의 표제 화합물로부터 얻었다 (84%).

δ($CDCl_3$): 1.40 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.50 (m, 1H).

제조 19

6-에틸-4-페닐-3-프로필이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 17 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 11 의 표제 화합물로부터 얻었다 (90%).

$\delta(CDCl_3)$: 0.90 (t, 3H), 1.50 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 7.50 (s, 5H).

제조 20

6-(시클로프로필메틸)-3-메틸-4-페닐이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 17 에 기재된 실험 절차에 따라 3-메틸-4-페닐이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온 (Renzi, G.; Pinzauti, S., Il Farmaco Ed. Sci. 1969, 24, 885-889) 및 시클로프로필메틸 브로마이드로부터 담갈색 고체로 얻었다 (70%).

$\delta(CDCl_3)$: 0.42 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 4.08 (d, 2H), 7.61 (m, 5H).

제조 21

3-메틸-4-페닐-6-(피리딘-4-일메틸)이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

3-메틸-4-페닐이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온 (1.5 g, 6.6 mmol) (Renzi, G.; Pinzauti, S., Il Farmaco Ed. Sci. 1969, 24, 885-889) 의 교반 현탁액에 60% 수소화나트륨 (0.63 g, 15.8 mmol) 을 적가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 이어서 4-(클로로메틸)피리딘 히드로클로라이드 (1.3g, 7.9 mmol) 를 적가하고, 최종 혼합물을 7 h 동안 50°C 에서 교반한 후, 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 진공 중에 건조 및 농축하여 조 산물을 얻고, 이소프로필 에테르/석유 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 (1.66 g, 79% 수율) 을 담갈색 고체로 얻었다.

$\delta(CDCl_3)$: 2.55 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.57 (m, 5H), 8.58 (m, 2H).

제조 22

5-아세틸-4-아미노-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

에탄올 (400 ㎖) 중 탄소 상 10% 팔라듐 (400 mg) 및 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) 의 혼합물을 3 h 동안 실온 및 2 bar 에서 수소 하에 진탕하였다. 촉매를 여과제거하고, 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물 (1.97 g, 98% 수율) 을 얻었다.

m.p. 150.8-152.7°C

$\delta(CDCl_3)$: 1.43 (t, 3H), 1.67 (bs, 2H), 1.78 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.45 (s, 5H).

제조 23

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

에탄올 (20 ㎖) 중 제조 12 의 표제 화합물 (0.5 g, 1.66 mmol), 탄소 상 10% 팔라듐 (106 mg) 및 암모늄 포르메이트 (2.3 g, 39 mmol) 의 혼합물을 하룻밤 동안 환류하였다. 추가량의 촉매 (213 mg) 를 첨가하고, 혼합물을 다시 24 h 동안 환류하였다. 마지막으로 촉매를 여과제거하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 디클로로메탄) 표제 화합물 (190 mg, 37%) 을 얻었다.

$\delta(CDCl_3)$: 1.42 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.35 (m, 4H).

제조 24

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

제조 23 에 기재된 절차에 따라 제조 13 의 표제 산물로부터 얻었다 (27%).

δ($CDCl_3$): 0.65 (t, 3H), 1.39 (m, 5H), 2.02 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.12 (bs, 2H), 7.35 (m, 4H).

제조 25

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

제조 23 에 기재된 절차에 따라 제조 14 의 표제 산물로부터 얻었다 (56%).

δ($CDCl_3$): 0.52 (t, 6H), 1.35 (m, 7H), 2.10 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.01 (bs, 2H), 7.38 (m, 4H).

제조 26

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

제조 23 에 기재된 절차에 따라 제조 15 의 표제 산물로부터 얻었다 (70%).

δ($CDCl_3$): 1.41 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.77 (d, 2H).

제조 27

5-아세틸-4-아미노-6-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시-페닐)-2-에틸피리다진-3(2H)-온

제조 23 에 기재된 절차에 따라 제조 16 의 표제 산물로부터 얻었다 (40%).

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.61-2.01 (m, 11H), 3.98 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 4.83 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.32 (bs, 2H).

제조 28

5-아세틸-4-아미노-2-벤질-6-페닐피리다진-3(2H)-온

제조 23 에 기재된 절차에 따라 6-벤질-3-메틸-4-페닐이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온 (Dal Piaz, V.; Cicciani, G.; Giovannoni, MP, Farmaco, 1991, 46, 435-47) 로부터 얻었다 (92%).

δ($CDCl_3$): 1.78 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.21-7.55 (m, 10H).

제조 29

5-아세틸-4-아미노-2-(시클로프로필메틸)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

제조 23 에 기재된 절차에 따라 제조 20 의 표제 화합물로부터 얻었다 (90%).

δ($CDCl_3$): 0.51 (m, 4H), 1.40 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 7.43 (m, 5H).

제조 30

5-아세틸-4-아미노-6-페닐-2-(피리딘-4-일메틸)피리다진-3(2H)-온

제조 23 에 기재된 절차에 따라 제조 21 의 표제 화합물로부터 얻었다 (85%).

δ($CDCl_3$): 1.77 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (m, 5H), 8.59 (d, 2H).

제조 31

5-아세틸-2-에틸-6-(4-플루오로페닐)-4-니트로피리다진-3(2H)-온

아세트산 (7.3 ㎖), 물 (7.3 ㎖) 및 질산 (2.5 ㎖) 의 혼합물 중 제조 17 의 표제 화합물 (0.5 g, 1.83 mmol) 의 교반 현탁액에 세륨 암모늄 니트레이트 (6.0 g, 11 mmol) 를 40 분 동안 적가하였다. 빙냉수를 첨가하여 조 침전물을 얻고, 이를 여과 및 냉수로 세척하여 표제 산물을 얻었다 (45% 수율).

δ($CDCl_3$): 1.43 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.48 (m, 2H).

제조 32

5-아세틸-2-에틸-6-(3-플루오로페닐)-4-니트로피리다진-3(2H)-온

제조 31 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 18 의 표제 산물로부터 얻었다 (40%).

δ($CDCl_3$): 1.50 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.46 (m, 1H).

제조 33

5-부티릴-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온

제조 31 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 19 의 표제 화합물로부터 얻었다 (51%).

δ($CDCl_3$): 0.90 (t, 3H), 1.50 (m, 5H), 2.35 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.50 (m, 5H).

제조 34

6-에틸-3,4-디페닐이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 17 에 기재된 실험 절차에 따라 3,4-디페닐이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온 (Renzi, G.; Dal Piaz, Gazz. Chim. It. 1965, 95, 1478-91) 및 에틸 브로마이드로부터 고체로 얻었다 (91%).

δ($CDCl_3$): 1.40 (t, 3H), 4.38 (q, 2H), 7.35 (m, 10H).

제조 35

4-아미노-5-벤조일-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

제조 22 에 기재된 절차에 따라 제조 34 의 표제 산물로부터 얻었다 (90%).

δ($CDCl_3$): 1.43 (t, 3H), 4.38 (q, 2H), 6.88 (s, 2H), 7.10 (m, 4H), 7.24 (m, 3H), 7.43 (m, 3H).

제조 36

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

무수 DMF (5 ㎖) 중 5-아미노-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르브알데히드 온 (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) (258 mg, 1.2 mmol), 에틸 브로마이드 (294 mg, 2.7 mmol) 및 무수 탄산칼륨 (240 mg, 2.4 mmol) 의 혼합물을 2 h 동안 90℃ 에서 교반하였다. 냉수 (25 ㎖) 를 첨가하고, 침전물을 여과로 수집하여 표제 산물을 얻었다 (88%).

δ($CDCl_3$): 1.43 (t, 3H), 4.27 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.48 (m, 5H), 9.75 (s, 1H).

제조 37

에틸 4-벤조일-5-히드록시이속사졸-3-카르복실레이트

나트륨 (2.3g, 0.1 mol) 및 무수 EtOH (60 ㎖) 로부터 수득한 나트륨 에톡시드의 냉각 교반 용액에 동일 용매 (5 ㎖) 중 에틸 벤조일아세테이트 (9.6g, 0.05 mol) 용액을 천천히 첨가하였다. 무수 EtOH (10 ㎖) 중 에틸클로로(히드록시미노)아세테이트 (7.55g, 0.05 mol) 용액을 적가하였다 (1 h 기간에 걸쳐). 혼합물을 6N HCl 로 중화시키고, 알콜층을 증발시켰다. 냉수 (150-200 ㎖) 로 희석 후, 현탁액을 에틸 에테르로 추출하고, 수성층을 6N HCl 로 산성화시켜 산물을 여과로 회수하였다 (45% 수율).

δ(DMSO-d6): 1.25 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 10.80 (s, 1H).

제조 38

메틸 5-아미노-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트

제조 37 의 표제 화합물 (200 mg, 0.76 mmol), 히드라진 수화물 (165 mg, 3.3 mmol), PPA (12 g) 및 12 ㎖ 무수 EtOH 의 혼합물을 12 h 동안 40°C 에서 교반하였다. 물 (40 ㎖) 로 희석 후, 조 침전물을 흡입하여 회수하였다. 이어서, 이를 2 ㎖ EtOH 중에 현탁하고, 암모늄 포르메이트 (75 mg, 1.2 mmol) 및 10% Pd/C (15 mg) 를 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 환류하였다. 여과 및 용매 증발로 산물을 얻어 무수 DMF (1.7 ㎖) 중에 용해시켰다. 무수 탄산칼륨 (50 mg, 0.5 mmol) 및 요오도메탄 (200 mg, 1.4 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 45 분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 냉수 (20 ㎖) 를 첨가하고, 표제 화합물을 여과로 수집하였다 (50% 수율).

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

제조 39

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

무수 DMF (1.4 ㎖) 중 제조 38 의 표제 화합물 (122 mg, 0.5 mmol) 및 무수 탄산칼륨 (140 mg, 1.4 mmol) 의 혼합물에 에틸 브로마이드 (0.1 ㎖, 1.2 mmol) 를 첨가하고, 이를 1 h 동안 교반 하에 환류하였다. 이어서, 현탁액을 냉수로 희석하고, 표제 산물을 여과로 수집하였다 (75% 수율).

δ($CDCl_3$): 1.41 (t, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.38 (s, 5H).

제조 40

6-에틸-4-페닐-3-스티릴-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

새로 제조된 메탄올 (2 ㎖) 중 나트륨 메톡시드 (108 mg, 1.96 mmol) 용액에 2 ㎖ 건조 메탄올 중 6-에틸-3-메틸-4-페닐-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온 (500 mg, 1.96 mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C. 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417-1421) 의 용액을 첨가하고, 혼합물을 잠시 교반하였다. 이어서 벤즈알데히드 (0.40 ㎖, 3.92 mmol) 를 적가하고, 최종 혼합물을 2 시간 동안 환류하였다. 생성 현탁액을 냉각시키고, 최종 산물 (514 mg, 76% 수율) 을 여과로 수집하였다.

δ($CDCl_3$): 1.40 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.68 (m, 6H).

제조 41

6-에틸-4-페닐-3-(2-티오펜-3-일-비닐)-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

제조 40 에 기재된 절차에 따라 6-에틸-3-메틸-4-페닐-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온 (500 mg, 1.96 mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C. 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417-1421) 및 티오펜-3-카르브알 데히드로부터 얻었다 (75%).

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.63 (m, 6H).

제조 42

6-에틸-4-페닐-3-(2-피리딘-3-일-비닐)-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

제조 40 에 기재된 실험 절차에 따라 6-에틸-3-메틸-4-페닐-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온 (500 mg, 1.96 mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C. 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417-1421) 및 티오펜-3-카르브알데히드로부터 얻었다 (70%).

δ($CDCl_3$): 1.41 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.50-7.66 (m, 7H), 8.60 (s, 2H).

제조 43

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

에탄올 (100 ㎖) 중 제조 40 의 표제 화합물 (514 mg, 1.50 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐 (100 mg) 의 혼합물을 하룻밤 동안 실온 및 2 bar 에서 수소 하에 진탕하였다. 촉매를 여과제거하고 용매를 감압 하에 제거하여, 표제 화합물 (487 mg, 95% 수율) 을 얻었다.

m.p. 115.1-116.1℃

δ($CDCl_3$): 1.40 (t, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.45 (m, 5H).

제조 44

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

제조 43 에 기재된 절차에 따라 제조 41 의 표제 화합물로부터 얻었다 (67%).

δ($CDCl_3$): 1.41 (t, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.54-6.62 (m, 2H), 7.08-7.58 (m, 7H).

제조 45

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

제조 43 에 기재된 절차에 따라 제조 42 의 표제 화합물로부터 얻었다 (97%).

δ($CDCl_3$): 1.41 (t, 3H), 2.29 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.05-7.57 (m, 9H).

제조 46

6-이소프로필-3-메틸-4-페닐-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

7 ㎖ 건조 THF 중 3-메틸-4-페닐이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온 (0.5 g, 2.2 mmol) (Renzi, G.; Pinzauti, S., Il Farmaco Ed. Sci. 1969, 24, 885-889), 트리페닐포스핀 (0.577 g, 2.2 mmol) 및 이소프로판올 (0.170 ㎖, 2.2 mmol) 의 교반 용액에 디에틸아자디카르복실레이트 (0.345 ㎖, 2.2 eq) 를 적가하고, 생성 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 용매를 제거하고 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 헥산-에틸 아세테이트) 표제 산물 (374 mg, 63% 수율) 을 얻었다.

δ($CDCl_3$): 1.42 (d, 6H), 2.58 (s, 3H), 5.40 (m, 1H), 7.55 (m, 5H).

제조 47

5-아세틸-4-아미노-2-이소프로필-6-페닐피리다진-3(2H)-온

제조 23 에 기재된 절차에 따라 제조 46 의 표제 산물로부터 얻었다 (92%).

$\delta(CDCl_3)$: 1.40 (d, 6H), 1.78 (s, 3H), 5.32 (m, 1H), 7.45 (m, 5H).

제조 48

6-(2-히드록시에틸)-3-메틸-4-페닐-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

제조 17 에 기재된 실험 절차에 따라 3-메틸-4-페닐이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온 (Renzi, G.; Pinzauti, S., Il Farmaco Ed. Sci. 1969, 24, 885-889) 및 2-브로모에탄올로부터 고체로 얻었다 (98%). 혼합물을 5 h 동안 50 °C 에서 교반하고, 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하여, 산물을 단리하였다.

$\delta(DMSO\text{-}d_6)$: 2.57 (s, 3H), 3.75 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.83 (t, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.25 (m, 2H).

제조 49

5-아세틸-4-아미노-2-(2-히드록시에틸)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

제조 22 에 기재된 절차에 따라 제조 48 의 표제 화합물로부터 고체로 얻었다 (99%).

$\delta(DMSO\text{-}d_6)$: 1.78 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.78 (bs, 2H).

제조 50

4-(3-플루오로페닐)-6-(2-히드록시에틸)-3-메틸-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

제조 17 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 10 의 표제 화합물 및 2-브로모에탄올로부터 고체로 얻었다 (75%). 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고, 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 에테르로 추출하여, 산물을 단리하였다.

LRMS: m/Z 290 $(M+1)^+$

제조 51

5-아세틸-4-아미노-6-(3-플루오로페닐)-2-(2-히드록시에틸)-2H-피리다진-3-온

제조 22 에 기재된 절차에 따라 제조 50 의 표제 화합물로부터 고체로 얻었다 (86%).

LRMS: m/Z 292 $(M+1)^+$

제조 52

4-(3-클로로페닐)-6-(시클로프로필메틸)-3-메틸이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 17 에 기재된 실험 절차에 따라 4-(3-클로로페닐)-3-메틸-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 시클로프로필메틸 브로마이드로부터 얻었다 (67%). 산물은 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다.

LRMS: m/z 316 $(M+1)^+$.

제조 53

5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필메틸)-4-니트로피리다진-3(2H)-온

제조 31 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 52 의 표제 산물로부터 얻었다 (21%). 산물은 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다

LRMS: m/z 348 $(M+1)^+$.

제조 54

6-(시클로프로필메틸)-4-(3-플루오로페닐)-3-메틸이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 17 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 10 의 표제 화합물 및 시클로프로필메틸 브로마이드로부터 얻었다 (37%). 산물은 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다.

$\delta(CDCl_3)$: 0.52 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.55 (m, 1H).

제조 55

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-6-(3-플루오로페닐)-4-니트로피리다진-3(2H)-온

제조 31 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 54 의 표제 산물로부터 얻었다 (23%).

$\delta(CDCl_3)$: 0.54 (m, 4H), 1.51 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.45 (m, 1H).

제조 56

4-(3-플루오로페닐)-6-이소프로필-3-메틸이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 46 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 10 의 표제 화합물로부터 얻었다 (37%).

$\delta(CDCl_3)$: 1.38 (d, 6H), 2.58 (s, 3H), 5.41 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.52 (m, 1H).

제조 57

5-아세틸-6-(3-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-니트로피리다진-3(2H)-온

제조 31 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 56 의 표제 산물로부터 얻었다 (40%).

$\delta(CDCl_3)$: 1.44 (d, 6H), 2.20 (s, 3H), 5.45 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.50 (m, 1H).

제조 58

6-(시클로프로필메틸)-4-(4-플루오로페닐)-3-메틸이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온

제조 17 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 9 의 표제 화합물 및 시클로프로필메틸 브로마이드로부터 얻었다 (46%). 산물은 칼럼 크로마토그래피로 정제하 였다.

$\delta(CDCl_3)$: 0.54 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.08 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.57 (dd, 2H).

제조 59

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-니트로피리다진-3(2H)-온

제조 31 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 58 의 표제 산물로부터 얻었다 (37%).

δ($CDCl_3$): 0.46 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 4.18 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.45 (m, 2H).

제조 60

5-메틸-4-(나프탈렌-1-카르보닐)이속사졸-3-카르복실산 에틸 에스테르

제조 2 에 기재된 절차에 따라 1-나프탈렌-1-일-부탄-1,3-디온 (Banchetti 등; Gazz. Chim. Ital.; 1940, 70, 134-40) 로부터 고체로 얻었다 (90%).

δ($CDCl_3$): 0.8 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.81 (q, 2H), 7.40-8.61 (m, 7H).

제조 61

3-메틸-4-나프탈렌-1-일-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

제조 7 에 기재된 절차에 따라 제조 60 의 표제 화합물로부터 고체로 얻었다 (50%).

δ($CDCl_3$): 1.99 (s, 3H), 7.43-8.10 (m, 7H), 9.82 (s, 1H).

제조 62

6-에틸-3-메틸-4-나프탈렌-1-일-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

제조 17 에 기재된 절차에 따라 제조 61 의 표제 화합물로부터 고체로 얻었다 (90%).

δ($CDCl_3$): 1.46 (t, 3H), 1.97 (s, 3H), 4.37 (q, 2H), 7.43-7.76 (m, 5H), 7.96-8.07 (m, 2H).

제조 63

5-아세틸-4-아미노-2-에틸-6-(나프탈렌-1-일)피리다진-3(2H)-온

제조 23 에 기재된 절차에 따라 제조 62 의 표제 화합물로부터 고체로 얻었다 (85%).

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 1.59 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.44-8.00 (m, 7H).

제조 64

6-에틸-4-페닐-1,6-디히드로이속사졸로[3,4-d]피리다진-3,7-디온

0°C 에서 354 ㎖ 에탄올 중 PPA (354 g) 의 교반 용액에 에틸히드라진 옥살레이트 (14.58 g, 97.09 mmol) 및 제조 37 의 표제 화합물 (5.9 g, 97.09 mmol) 을 적가하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 40°C 에서 교반하였다. 이어서 실온으로 냉각시키고, 침전물이 나타날 때까지 물을 조심스럽게 첨가하였다. 이를 0°C 에서 1 h 동안 교반한 후, 최종 산물을 여과로 수집하고 에탄올로 세척하였다 (2.04 g, 35% 수율).

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.90 (m, 2H).

제조 65

6-에틸-1-(3-플루오로페닐)-4-페닐-1,6-디히드로이속사졸로[3,4-d]피리다진-3,7-디온

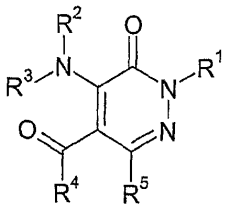
건조 디클로로메탄 (50 ㎖) 중 제조 64 의 표제 화합물 (1.03 g, 4 mmol), 3-플루오로페닐붕소산 (1.12 g, 8.0 mmol), 무수 아세트산제2구리 (1.09 g, 6.0 mmol), 트리에틸아민 (1.11 ㎖, 8.0 mmol) 및 활성화 분자체 (2.9 g, 4 Å) 의

혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 공기 노출 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 SiO_2 패드를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 용출하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 산물을 얻었다 (500 mg, 36% 수율).

$\delta(CDCl_3)$: 1.45 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.52 (m, 3H), 7.85 (m, 2H).

실시예

[화학식 I]



하기 약어 및 대응하는 의미가 하기 표에서 사용되었다:

Me 메틸

MeO 메톡시

Et 에틸

EtO 에톡시

iPr 이소프로필

iPrO 이소프로폭시

NPr n-프로필

Bn 벤질

BnO 벤질옥시

NBu n-부틸

Pyr 피리딜

Ph 페닐

(3-Ac)Ph 3-아세틸페닐

(4-Ac)Ph 4-아세틸페닐

(2-Br)Ph 2-브로모페닐

(3-Br)Ph 3-브로모페닐

(4-Br)Ph 4-브로모페닐

(2-CF_3)Ph 2-트리플루오로메틸페닐

(3-CF_3)Ph 3-트리플루오로메틸페닐

(2-CF_3O)Ph 2-트리플루오로메톡시페닐

(4-CF_3O)Ph 4-트리플루오로메톡시페닐

(4-CH_3CONH)Ph 4-아세트아미도페닐

(2-Cl)Ph 2-클로로페닐

(3-Cl)Ph 3-클로로페닐

(4-Cl)Ph 4-클로로페닐

(2-CN)Ph 2-시아노페닐

(3-CN)Ph 3-시아노페닐

(4-CN)Ph 4-시아노페닐

(2-$CONH_2$)Ph 2-카르바모일페닐

(3-$CONH_2$)Ph 3-카르바모일페닐

(4-$CONH_2$)Ph 4-카르바모일페닐

(2-CO_2H)Ph 2-카르복시페닐

(3-CO_2H)Ph 3-카르복시페닐

(4-CO_2H)Ph 4-카르복시페닐

(4-CO_2Me)Ph 4-메톡시카르보닐페닐

(4-CO_2Et)Ph 4-에톡시카르보닐페닐

(3-EtO)Ph 3-에톡시페닐

(2-F)Ph 2-플루오로페닐

(3-F)Ph 3-플루오로페닐

(4-F)Ph 4-플루오로페닐

(4-H_2NCH_2)Ph 4-아미노메틸페닐

(2-$HOCH_2$)Ph 2-히드록시메틸페닐

(3-$HOCH_2$)Ph 3-히드록시메틸페닐

(4-$HOCH_2$)Ph 4-히드록시메틸페닐

(2-Me)Ph 2-메틸페닐

(3-Me)Ph 3-메틸페닐

(4-Me)Ph 4-메틸페닐

(4-Me_2N)Ph 4-디메틸아미노페닐

(2-MeO)Ph 2-메톡시페닐

(3-MeO)Ph 3-메톡시페닐

(4-MeO)Ph 4-메톡시페닐

(3-MeS)Ph 3-메틸티오페닐

(4-MeS)Ph 4-메틸티오페닐

(4-MeSO)Ph 4-메틸술피닐페닐

(2-NO_2)Ph 2-니트로페닐

(3-NO_2)Ph 3-니트로페닐

(4-NO_2)Ph 4-니트로페닐

(3-OH)Ph 3-히드록시페닐

(4-Ph)Ph 4-페닐페닐

(4-Pyr)CH_2 4-피리딜메틸

(2-SO_2NH_2)Ph 2-술파모일페닐

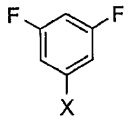
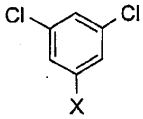
(4-SO_2NH_2)Ph 4-술파모일페닐

(4-SO_2NH(nBu))Ph 4-(N-n-부틸)술파모일페닐

(3-SH)Ph 3-메르캅토페닐

(4-tBu)Ph 4-tert-부틸페닐

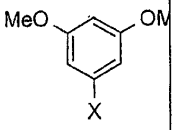
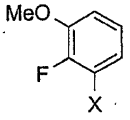
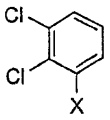
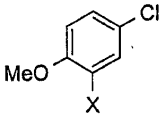
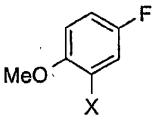
[표 2-1]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
1	Et	H	(3-F)Ph	Me	Ph
2	Et	H		Me	Ph
3	Et	H		Me	Ph
4	Et	H	(3-NO_2)Ph	Me	Ph
5	Et	H	(4-Me)Ph	Me	Ph
6	Et	H	(2-Me)Ph	Me	Ph
7	Et	H	(2-MeO)Ph	Me	Ph

[표 2-2]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
8	Et	H	1-나프틸	Me	Ph
9	Et	H	(4-MeS)Ph	Me	Ph
10	Et	H	(4-Ac)Ph	Me	Ph
11	Et	H	(4-Me_2N)Ph	Me	Ph
12	Et	H	2-나프틸	Me	Ph
13	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
14	Et	H	(2-CF_3O)Ph	Me	Ph
15	Et	H	(2-CF_3)Ph	Me	Ph

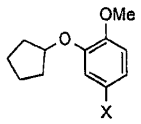
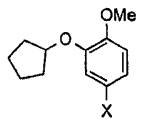
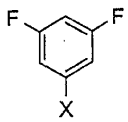
[표 2-3]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
16	Et	H		Me	Ph
17	Et	H		Me	Ph
18	Et	H		Me	Ph
19	Et	H		Me	Ph
20	Et	H		Me	Ph
21	Et	H	(4-CO_2Me)Ph	Me	(4-MeS)Ph
22	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeS)Ph
23	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	(4-MeS)Ph

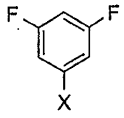
[표 2-4]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
24	Et	H	1-나프틸	Me	(4-MeS)Ph
25	Et	H	(3-F)Ph	nPr	(4-MeS)Ph
26	Et	H	(3-F)Ph	$(CH_3CH_2)_2CH$	(4-MeS)Ph
27	Et	H	1-나프틸	$(CH_3CH_2)_2CH$	(4-MeS)Ph
28	Et	H	(4-CO_2Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
29	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
30	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
31	Et	H	(2-Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph

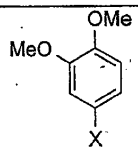
[표 2-5]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
32	Et	H	1- 나프틸	Me	(4-MeSO)Ph
33	Et	H	(3-NO_2)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
34	Et	H	(2-MeO)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
35	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
36	Et	H	(3-F)Ph	Me	
37	Et	H	1- 나프틸	Me	
38	Me	H	1- 나프틸	Me	Ph
39	Me	H		Me	Ph

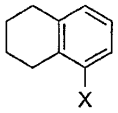
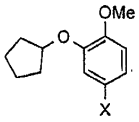
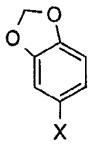
[표 2-6]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
40	Me	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
41	Bn	H		Me	Ph
42	Bn	H	(3-F)Ph	Me	Ph
43	Bn	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
44	$C_3H_5CH_2$	H	1-나프틸	Me	Ph
45	$C_3H_5CH_2$	H	(3-F)Ph	Me	Ph
46	$C_3H_5CH_2$	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
47	(4-Pyr)CH_2	H	1- 나프틸	Me	Ph

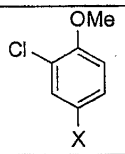
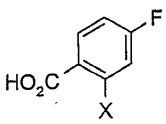
[표 2-7]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
48	(4-Pyr)CH_2	H	(3-F)Ph	Me	Ph
49	Et	H	(3-Me)Ph	Me	Ph
50	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	Ph
51	Et	H	(2-CO_2H)Ph	Me	Ph
52	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
53	Et	H	(3-Br)Ph	Me	Ph
54	Et	H		Me	Ph
55	Et	H	(4-$HOCH_2$)Ph	Me	Ph

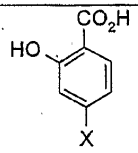
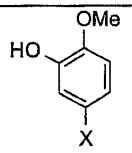
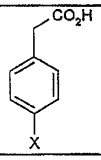
[표 2-8]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
56	Et	H	(4-Ph)Ph	Me	Ph
57	Et	H		Me	Ph
58	Et	H		Me	Ph
59	Et	Me	Ph	Me	Ph
60	Et	H		Me	Ph
61	Et	H	(4-MeO)Ph	Me	Ph
62	Et	H	(4-Cl)Ph	Me	Ph
63	Et	H	(4-Br)Ph	Me	Ph

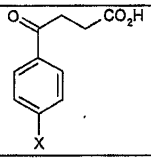
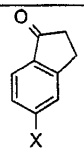
[표 2-9]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
64	Et	H	(3-CF3)Ph	Me	Ph
65	Et	H		Me	Ph
66	Et	H	(3-OH)Ph	Me	Ph
67	Et	H	(3-CO_2H)Ph	Me	Ph
68	Et	H	(2-F)Ph	Me	Ph
69	Et	H	(4-CO2Et)Ph	Me	Ph
70	Et	H	(4-F)Ph	Me	Ph
71	Et	H		Me	Ph

[표 2-10]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
72	Et	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
73	Et	H		Me	Ph
74	Et	H		Me	Ph
75	Et	H	(4-$CONH_2$)Ph	Me	Ph
76	Et	H	(3-MeS)Ph	Me	Ph
77	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	Ph
78	Et	H	(3-Ac)Ph	Me	Ph
79	Et	H		Me	Ph

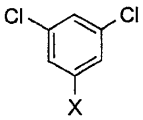
[표 2-11]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
80	Et	H	(4-tBu)Ph	Me	Ph
81	Et	H	(4-SO_2NH_2)Ph	Me	Ph
82	Et	H		Me	Ph
83	Et	H	[4-SO_2NH(nBu)]Ph	Me	Ph
84	Et	H		Me	Ph
85	Et	H	(4-CH_3CONH)Ph	Me	Ph
86	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	(3-Cl)Ph
87	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph

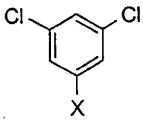
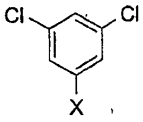
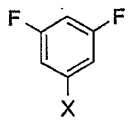
[표 2-12]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
88	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph
89	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(4-F)Ph
90	Et	H	(3-Br)Ph	Me	(3-F)Ph
91	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-F)Ph
92	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
93	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-NO_2)Ph
94	Et	H	(3-F)Ph	Me	(3-NO_2)Ph
95	Et	H	(4-CO_2H)Ph	Me	(3-NO_2)Ph

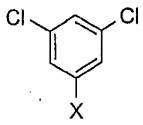
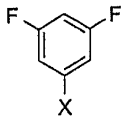
[표 2-13]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
96	Et	H	(3-Br)Ph	Me	(3-NO_2)Ph
97	Et	H	1-나프틸	Me	(3-NO_2)Ph
98	Et	H	(3-Cl)Ph	nPr	Ph
99	NPr	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
100	NBu	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
101	NBu	H	(3-Br)Ph	Me	Ph
102	Et	(3-F)Ph		Me	Ph
103	Et	(3-F)Ph	(3-F)Ph	Me	Ph

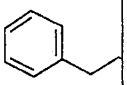
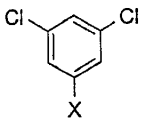
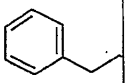
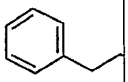
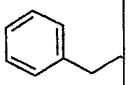
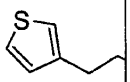
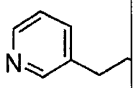
[표 2-14]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
104	Et	(3-Cl)Ph	(3-Cl)Ph	Me	Ph
105	Et	(4-MeS)Ph	(4-MeS)Ph	Me	Ph
106	Et	(4-Ac)Ph	(4-Ac)Ph	Me	Ph
107	Et			Me	Ph
108	Et	(4-CO_2Me)Ph	(4-CO_2Me)Ph	Me	(4-MeSO)Ph
109	$C_3H_5CH_2$	H		Me	Ph
110	Me	H	(3-F)Ph	Me	Ph
111	Me	H	(4-CO_2H)Ph	Me	Ph

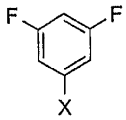
[표 2-15]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
112	Ph	H		Me	Ph
113	Ph	H	(3-F)Ph	Me	Ph
114	Ph	H	1- 나프틸	Me	Ph
115	Ph	H		Me	Ph
116	Ph	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
117	Et	H	(3-Cl)Ph	Ph	Ph
118	Et	H	(3-Cl)Ph	H	Ph
119	Et	H	(3-Cl)Ph	MeO	Ph

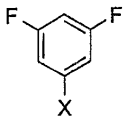
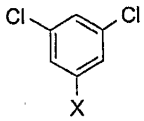
[표 2-16]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
120	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph
121	Et	H			Ph
122	Et	H	(3-CN)Ph		Ph
123	Et	H	(4-CO2H)Ph		Ph
124	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph
125	Et	H	(3-Cl)Ph		Ph
126	Bn	H	1- 나프틸	Me	Ph
127	Bn	H	(4-CO2H)Ph	Me	Ph

[표 2-17]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
128	(4-Pyr)CH2	H		Me	Ph
129	(4-Pyr)CH2	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
130	Ph	H	(4-CO2H)Ph	Me	Ph
131	C3H5CH2	H	(2-F)Ph	Me	Ph
132	C3H5CH2	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
133	C3H5CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	Ph
134	C3H5CH2	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
135	C3H5CH2	H	(4-CO2H)Ph	Me	Ph

[표 2-18]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
136	iPr	H	1- 나프틸	Me	Ph
137	iPr	H		Me	Ph
138	iPr	H	(3-F)Ph	Me	Ph
139	iPr	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
140	iPr	H		Me	Ph
141	iPr	H	(4-CO2H)Ph	Me	Ph
142	iPr	H	(2-F)Ph	Me	Ph
143	iPr	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph

[표 2-19]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
144	iPr	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
145	iPr	H	(4-HOCH2)Ph	Me	Ph
146	HOCH2CH2	H	(2-F)Ph	Me	Ph
147	HOCH2CH2	H	(2-Cl)Ph	Me	Ph
148	HOCH2CH2	H	(3-CN)Ph	Me	Ph
149	HOCH2CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	Ph
150	HOCH2CH2	H	(3-Cl)Ph	Me	Ph
151	HOCH2CH2	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph

[표 2-20]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
152	HOCH2CH2	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
153	HOCH2CH2	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
154	HOCH2CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-F)Ph
155	HOCH2CH2	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
156	C3H5CH2	H	(3-CONH2)Ph	Me	(3-Cl)Ph
157	C3H5CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-Cl)Ph
158	C3H5CH2	H	(3-CN)Ph	Me	(3-Cl)Ph
159	C3H5CH2	H	(2-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph

[표 2-21]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
160	C3H5CH2	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph
161	C3H5CH2	H	(3-CONH2)Ph	Me	(3-F)Ph
162	C3H5CH2	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-F)Ph
163	iPr	H	(3-CONH2)Ph	Me	(3-F)Ph
164	iPr	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-F)Ph
165	iPr	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
166	iPr	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph
167	iPr	H	(3-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph

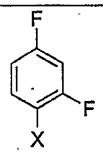
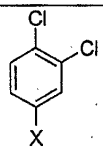
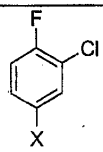
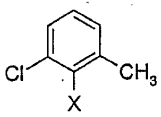
[표 2-22]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
168	iPr	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
169	C3H5CH2	H	(3-CN)Ph	Me	(4-F)Ph
170	C3H5CH2	H	(3-CONH2)Ph	Me	(4-F)Ph
171	Et	H	(3-CONH2)Ph	Me	(3-Cl)Ph
172	Et	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-Cl)Ph
173	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(3-Cl)Ph
174	Et	H	(2-F)Ph	Me	(3-Cl)Ph
175	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-Cl)Ph

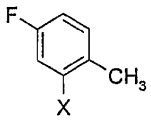
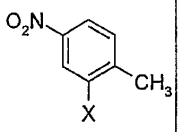
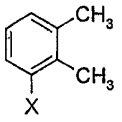
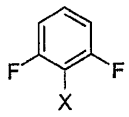
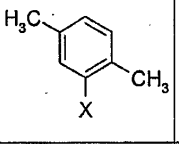
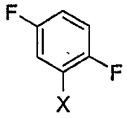
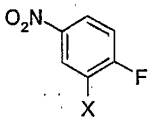
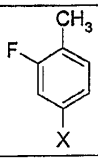
[표 2-23]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
176	Et	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(3-F)Ph
177	Et	H	(3-CONH2)Ph	Me	(3-F)Ph
178	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(3-F)Ph
179	Et	H	(2-F)Ph	Me	(3-F)Ph
180	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(3-F)Ph
181	Et	H	(4-HOCH2)Ph	Me	(4-F)Ph
182	Et	H	(4-CN)Ph	Me	(4-F)Ph
183	Et	H	(3-CONH2)Ph	Me	(4-F)Ph

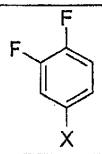
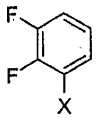
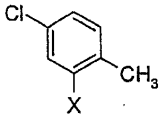
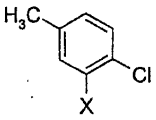
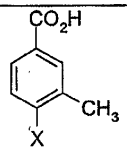
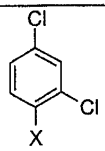
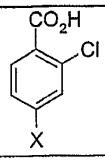
[표 2-24]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
184	Et	H	(3-CN)Ph	Me	(4-F)Ph
185	Et	H	(2-F)Ph	Me	(4-F)Ph
186	Et	H	(2-Cl)Ph	Me	(4-F)Ph
187	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	1- 나프틸
188	Et	H		Me	Ph
189	Et	H		Me	Ph
190	Et	H		Me	Ph
191	Et	H		Me	Ph

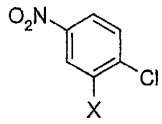
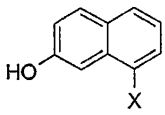
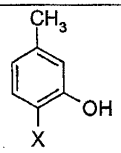
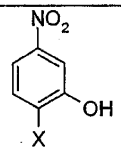
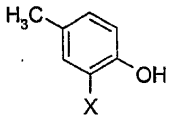
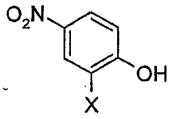
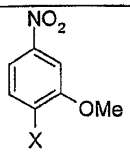
[표 2-25]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
192	Et	H		Me	Ph
193	Et	H		Me	Ph
194	Et	H		Me	Ph
195	Et	H		Me	Ph
196	Et	H		Me	Ph
197	Et	H		Me	Ph
198	Et	H		Me	Ph
199	Et	H		Me	Ph

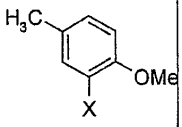
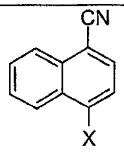
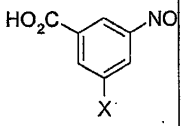
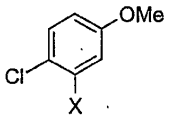
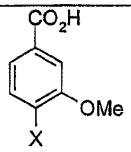
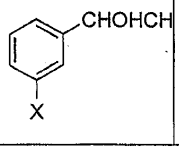
[표 2-26]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
200	Et	H		Me	Ph
201	Et	H	(2-Br)Ph	Me	Ph
202	Et	H		Me	Ph
203	Et	H		Me	Ph
204	Et	H		Me	Ph
205	Et	H		Me	Ph
206	Et	H		Me	Ph
207	Et	H		Me	Ph

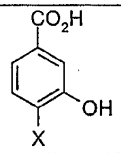
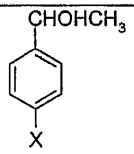
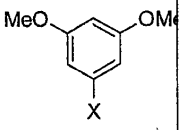
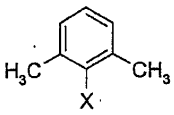
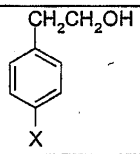
[표 2-27]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
208	Et	H		Me	Ph
209	Et	H		Me	Ph
210	Et	H		Me	Ph
211	Et	H		Me	Ph
212	Et	H		Me	Ph
213	Et	H		Me	Ph
214	Et	H		Me	Ph
215	Et	H	(4-CF3O)Ph	Me	Ph

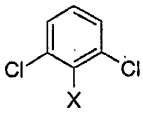
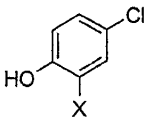
[표 2-28]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
216	Et	H	(3-EtO)Ph	Me	Ph
217	Et	H		Me	Ph
218	Et	H		Me	Ph
219	Et	H		Me	Ph
220	Et	H	(3-SH)Ph	Me	Ph
221	Et	H		Me	Ph
222	Et	H		Me	Ph
223	Et	H		Me	Ph

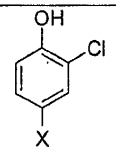
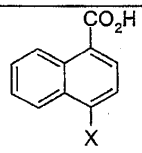
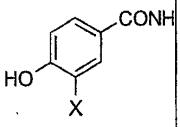
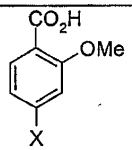
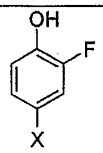
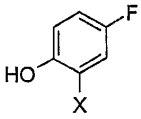
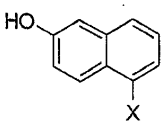
[표 2-29]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
224	Et	H	(3-HOCH2)Ph	Me	Ph
225	Et	H		Me	Ph
226	Et	H		Me	Ph
227	Et	H		Me	Ph
228	Et	H		Me	Ph
229	Et	H		Me	Ph
230	Et	H	(4-NO2)Ph	Me	Ph
231	Et	H	(4-CN)Ph	Me	Ph

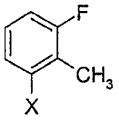
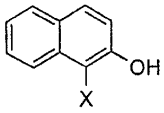
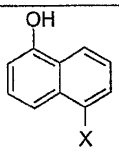
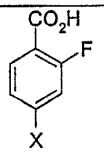
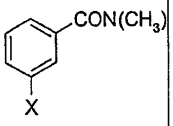
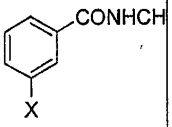
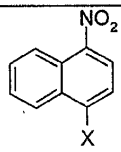
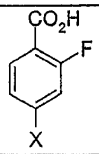
[표 2-30]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
232	Et	H	(3-CONH2)Ph	Me	Ph
233	Et	H	(2-HOCH2)Ph	Me	Ph
234	Et	H	(2-CONH2)Ph	Me	Ph
235	Et	H	(2-SO2NH2)Ph	Me	Ph
236	Et	H	(2-CN)Ph	Me	Ph
237	Et	H		Me	Ph
238	Et	H	(2-NO2)Ph	Me	Ph
239	Et	H		Me	Ph

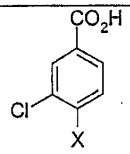
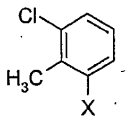
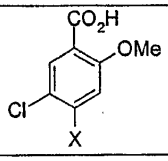
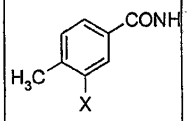
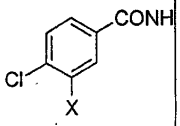
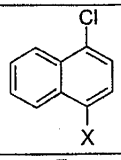
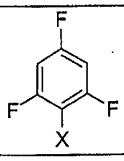
[표 2-31]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
240	Et	H		Me	Ph
241	Et	H	(4-SO2NH2)Ph	Me	Ph
242	Et	H		Me	Ph
243	Et	H		Me	Ph
244	Et	H		Me	Ph
245	Et	H		Me	Ph
246	Et	H		Me	Ph
247	Et	H		Me	Ph

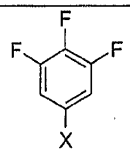
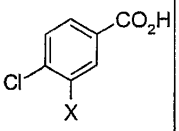
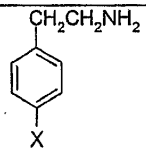
[표 2-32]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
248	Et	H		Me	Ph
249	Et	H		Me	Ph
250	Et	H		Me	Ph
251	Et	H		Me	Ph
252	Et	H		Me	Ph
253	Et	H		Me	Ph
254	Et	H		Me	Ph
255	Et	H		Me	Ph

[표 2-33]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
256	Et	H		Me	Ph
257	Et	H		Me	Ph
258	Et	H	(4-CO2Me)Ph	Me	Ph
259	Et	H		Me	Ph
260	Et	H		Me	Ph
261	Et	H		Me	Ph
262	Et	H		Me	Ph
263	Et	H		Me	Ph

[표 2-34]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
264	Et	H		Me	Ph
265	Et	H		Me	Ph
266	Et	H	(4-H2NCH2)Ph	Me	Ph
267	Et	H		Me	Ph
268	Et	H	(3-F)Ph	Me	(4-MeS)Ph
269	Et	H	(3-F)Ph	OH	Ph
270	Et	H	(3-Cl)Ph	OH	Ph
271	Et	H	(3-F)Ph	MeO	Ph

[표 2-35]

No.	R1	R2	R3	R4	R5
272	Et	H	(3-Cl)Ph	iPrO	Ph
273	Et	H	(3-Cl)Ph	EtO	Ph
274	Et	H	(3-Cl)Ph	BnO	Ph

구조 내의 기호 X 는 결합점만을 나타낸다. 이것은 임의 원자를 나타내는 것이 아니다.

실시예 1

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

건조 디클로로메탄 (12 ㎖) 중 제조 22 의 표제 화합물 (250 mg, 0.97 mmol), 3-플루오로페닐붕소산 (272 mg, 1.94 mmol), 무수 아세트산제2구리 (265 mg, 1.46 mmol), 트리에틸아민 (0.27 ㎖, 1.94 mmol) 및 활성화 분자체 (720 mg, 4 Å) 의 혼합물을 24 h 동안 실온에서 공기 노출 하에 교반하였다. 반응물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, 디클로로메탄-에틸 아세테이트) 표제 산물을 얻었다 (216 mg, 63% 수율).

m.p. 176.5-178.2°C.

δ($CDCl_3$): 1.45 (t, 3H), 1.74 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 8.24 (s, 1H).

실시예 2

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 22 의 표제 화합물 및 3,5-디플루오로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (54%).

m.p. 243.4-244.6°C.

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.59 (m, 3H), 7.40 (m, 5H), 8.26 (s, 1H).

실시예 3

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 22 의 표제 화합물 및 3,5-디클로로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (55%).

m.p. 254.4-254.6°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.38 (m, 5H), 9.14 (s, 1H).

실시예 4

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 22 의 표제 화합물 및 3-니트로페닐붕소산으 로부터 고체로 얻었다 (40%).

m.p. 241.8-243.7°C.

δ($CDCl_3$): 1.45 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.45 (m, 7H), 7.84 (s,1H), 8.02 (d, 1H), 8.73 (s, 1H).

실시예 5

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 22 의 표제 화합물 및 4-메틸페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (50%).

LRMS: m/Z 347 $(M+1)^+$.

δ($CDCl_3$): 1.46 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.34 (m, 5H), 8.03 (s, 1H).

실시예 6

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 22 의 표제 화합물 및 2-메틸페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (54%).

m.p. 189.8- 190.7°C.

δ($CDCl_3$): 1.46 (t, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.81 (s, 1H).

실시예 7

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 22 의 표제 화합물 및 2-메톡시페닐붕소산으 로부터 고체로 얻었다 (30%).

m.p. 205.4- 206.8°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.52 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 8.47 (s, 1H).

실시예 8

5-아세틸-2-에틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 22 의 표제 화합물 및 1-나프틸붕소산으로부터 고체로 얻었다 (51%).

m.p. 196.8 - 197.7°C.

δ($CDCl_3$): 1.23 (s, 3H), 1.52 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.58 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.27 (s, 1H).

실시예 9-20

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

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

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

5-아세틸-2-에틸-4-(2-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

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

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

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

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

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

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 22 의 표제 화합물 및 대응하는 붕소산으로부터 표제 화합물들을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 3 에 요약하였다.

[표 3]

실시예	**ESI/MS m/e $(M+H)^+$**	체류시간 (분)
9	380	9.3
10	376	8.4
11	377	8.7
12	384	9.6
13	368	9.3
14	418	9.8
15	402	9.7
16	394	8.9
17	382	8.8
18	403	9.8
19	398	9.5
20	382	9.0

실시예 21

메틸 4-({5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸티오)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일}아미노)벤조에이트

실시예 1 의 절차에 따라 제조 23 의 표제 화합물 및 4-(메톡시카르보닐)페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (20%).

LRMS: m/Z 438 $(M+1)^+$.

체류시간 : 9.4 분

$\delta(CDCl_3)$: 1.42 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.99 (d, 2H), 8.38 (s, 1H).

실시예 22-24

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸티오)페닐]피리다진 -3(2H)-온

4-({5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸티오)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일}아미노)벤조산

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸티오)페닐]-4-(1-나프틸아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 23 의 표제 화합물 및 대응하는 붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 4 에 요약하였다.

[표 4]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
22	398	9.5
23	424	8.7
24	430	10.0

실시예 25

5-부티릴-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸티오)페닐]피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 24 의 표제 화합물 및 3-플루오로페닐붕소산으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 426 $(M+1)^+$
체류시간 : 10.2 분

실시예 26

2-에틸-5-(2-에틸부타노일)-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸티오)페닐]피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 25 의 표제 화합물 및 3-플루오로페닐붕소산으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 454 $(M+1)^+$
체류시간 : 11.1 분

실시예 27

2-에틸-5-(2-에틸부타노일)-6-[4-(메틸티오)페닐]-4-(나프트-1-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 25 의 표제 화합물 및 1-나프틸붕소산으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 486 $(M+1)^+$
체류시간 : 10.8 분

실시예 28

메틸 4-({5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일}아미노)벤조에이트

실시예 1 의 절차에 따라 제조 26 의 표제 화합물 및 4-(메톡시카르보닐)페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (20%).

LRMS: m/Z 454 (M+1)+.

체류시간 : 7.2 분

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.35 (s, 1H).

실시예 29-35

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸술피닐)페닐]피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-2-에틸-4-[(2-메틸페닐)아미노]-6-[4-(메틸술피닐)페닐]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-(1-나프틸아미노)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-[(3-니트로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-[(2-메톡시페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-[(3-메톡시페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 26 의 표제 화합물 및 대응하는 붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 5 에 요약하였다.

[표 5]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
29	414	7.2
30	430	7.8
31	410	7.5
32	446	8.1
33	441	7.2
34	426	7.2
35	426	7.3

실시예 36

5-아세틸-6-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 27 의 표제 화합물 및 3-플루오로페닐붕소산으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 466 $(M+1)^+$

체류시간 : 10.3 분

실시예 37

5-아세틸-6-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-에틸-4-(1-나프틸아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 27 의 표제 화합물 및 1-나프틸붕소산으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 498 $(M+1)^+$

체류시간 : 10.8 분

실시예 38-40

5-아세틸-2-메틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-2-메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

실시예 1 의 절차에 따라 5-아세틸-4-아미노-2-메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) 및 대응하는 붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 6 에 요약하였다.

[표 6]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
38	370	9.1
39	356	8.8
40	354	9.0

실시예 41-43

5-아세틸-2-벤질-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-벤질-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 28 의 표제 화합물 및 대응하는 붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 7 에 요약하였다.

[표 7]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
41	432	10.0
42	414	9.8
43	429	10.2

실시예 44-46

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 29 의 표제 화합물 및 대응하는 붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 8 에 요약하였다.

[표 8]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
44	410	10.1
45	378	9.5
46	394	9.9

실시예 47

5-아세틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐-2-피리딘-4-일메틸피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 30 의 표제 화합물 및 1-나프틸붕소산으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 447 $(M+1)^+$

체류시간 : 8.6 분

실시예 48

5-아세틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐-2-피리딘-4-일메틸피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 30 의 표제 화합물 및 3-플루오로페닐붕소산으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 415 $(M+1)^+$

체류시간 : 7.8 분

실시예 49

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

에탄올 (2 ㎖) 중 57 mg (0.20 mmol) 의 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) (57 mg, 0.20 mmol) 의 교반 용액에 m-톨루이딘 (64 mg, 0.60 mmol) 을 적가하였다. 생성 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반하고, 최종 산물을 여과로 수집하고 에탄올 및 디 에틸에테르로 세척하여 표제 화합물을 얻었다 (24 mg, 35% 수율).

LRMS: m/Z 348 (M+1)+.

체류시간 : 9.9 분

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.87 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.17 (d,1H), 7.48 (m, 5H), 8.03 (s, 1H).

실시예 50

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-아미노벤조산으로부터 고체로 얻었다. 산물을 에탄올/디클로로메탄으로부터 재결정화시켰다 (76% 수율).

m.p. 273.0-273.4°C.

δ (DMSO-d6): 1.32 (t, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 9.20 (s, 1H), 12.72 (bs, 1H).

실시예 51

2-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 2-아미노벤조산으로부터 얻었다 (25%).

LRMS: m/Z 348 $(M+1)^+$.

δ(CDCl3): 1.42 (t, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.42 (m, 6H), 8.02 (d, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.72 (bs, 1H).

실시예 52

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-클로로아닐린으로부터 얻었다 (64%).

m.p. 189.0-190.6°C.

δ(DMSO-d6): 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).

실시예 53

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-브로모아닐린으로부터 얻었다 (65%).

m.p. 191.3-192.1°C

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 9.06 (s, 1H).

실시예 54

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3,4-디메톡시아닐린으로부터 얻었다 (76%).

LRMS: m/Z 388 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.65 (s, 3H), 3.78 (m, 6H), 4.25 (q, 2H), 6.62 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.98 (s, 1H).

실시예 55

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 (4-아미노페닐)메탄올로부터 얻었다 (20%).

LRMS: m/Z 388 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1.62 (t, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.10 (bs, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.38 (m, 7H), 8.22 (s, 1H).

실시예 56

5-아세틸-4-(1,1'-비페닐-4-일아미노)-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 1,1'-비페닐-4-아민으로부 터 얻었다 (22%).

LRMS: m/Z 410 $(M+1)^+$

δ(CDCl3): 1.42 (t, 3H), 1.77 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.38 (m, 9H), 7.56 (m, 3H), 8.22 (s, 1H).

실시예 57

5-아세틸-2-에틸-6-페닐-4-(5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-아민으로부터 얻었다 (23%).

LRMS: m/Z 388 (M+1)+

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.78 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 4.28 (q, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.78 (s, 1H).

실시예 58

5-아세틸-4-{[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]아미노}-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시아닐린 (국제 특허 출원 WO9325517) 으로부터 얻었다 (23%).

LRMS: m/Z 448 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1.45 (m, 10H), 1.90 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 4.70 (m, 1H), 6.66 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 7.82 (s, 1H).

실시예 59

5-아세틸-2-에틸-4-[N-메틸-N-페닐아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 N-메틸아닐린으로부터 얻었다 (28%).

LRMS: m/Z 348 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.83 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.42 (m, 6H).

실시예 60-85

5-아세틸-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

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

5-아세틸-2-에틸-6-페닐-4-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리다진-3(2H)-온

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

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

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

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

4-(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로-피리다진-4-일아미노)-벤조산 에틸 에스테르

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

2-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-4-플루오로벤조산

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-2-히드록시벤조산

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤즈아미드

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

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

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

{4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]페닐}아세트산

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤젠 술폰아미드

4-{4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]페닐}-4-옥소부탄산

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-N-부틸벤젠술폰아미드

5-아세틸-2-에틸-4-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

N-{4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]페닐}아세트아미드

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 대응하는 아닐린으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 9 에 요약하였다.

[표 9]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
60	378	8.6
61	364	8.7
62	368	9.3
63	413	9.5
64	402	9.6
65	398	9.2
66	350	8.0
67	378	8.0
68	352	8.9
69	406	9.3
70	352	8.8
71	396	9.1
72	359	8.5
73	394	8.3
74	380	7.9
75	377	7.3
76	380	9.4
77	364	8.9
78	376	8.5
79	392	8.0
80	390	10.4
81	413	7.5
82	434	8.0
83	469	9.2
84	388	8.3
85	391	7.6

실시예 86

4-[5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-에틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일아 미노]벤조산

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-(3-클로로페닐)피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-아미노벤조산으로부터 얻었다 (35%).

m.p. 207.0-207.9

$\delta(CDCl_3)$: 1.46 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 8.04 (d, 2H), 8.48 (s, 1H).

실시예 87

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-(3-클로로페닐)피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-클로로아닐린으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 403 $(M+1)^+$

체류시간 : 10.0 분

실시예 88

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-(3-클로로페닐)피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-플루오로아 닐린으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 386 $(M+1)^+$

체류시간 : 9.6 분

실시예 89

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

실시예 49 의 절차에 따라 제조 31 의 표제 화합물 및 3-클로로아닐린으로부터 얻었다 (71 %).

m.p. 190.9-191.4

$\delta(CDCl_3)$: 1.45 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.01 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 8.17 (s, 1H).

실시예 90

5-아세틸-4-[(3-브로모페닐)아미노]-2-에틸-6-(3-플루오로페닐)피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 제조 32 의 표제 화합물 및 3-브로모아닐린으로부터 얻었다 (85 %).

m.p. 169.0-170.7

$\delta(CDCl_3)$: 1.45 (t, 3H), 1.77 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.01-7.38 (m, 8H), 8.22 (s, 1H).

실시예 91

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-(3-플루오로페닐)피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 제조 32 의 표제 화합물 및 3-플루오로아닐린으로부터 얻었다 (84 %).

m.p. 173.5-174.6

$\delta(CDCl_3)$: 1.45 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.11 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.21 (s, 1H).

실시예 92

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

실시예 49 의 절차에 따라 제조 32 의 표제 화합물 및 3-클로로아닐린으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 386 $(M+1)^+$

체류시간 : 9.5 분

실시예 93

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-클로로아닐린으로부터 얻었다 (83 %).

m.p. 173.0-174.2°C

δ($CDCl_3$): 1.46 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (m, 2H).

실시예 94-97

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온

4-{[5-아세틸-2-에틸-6-(3-니트로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조산

5-아세틸-4-[(3-브로모페닐)아미노]-2-에틸-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-4-(나프탈렌-1-일아미노)-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 대응하는 아닐린으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 10 에 요약하였다.

[표 10]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
94	397	9.0
95	423	8.1
96	458	9.5
97	429	9.6

실시예 98

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

실시예 49 의 절차에 따라 제조 33 의 표제 화합물 및 3-클로로아닐린으로부 터 얻었다.

LRMS: m/Z 396 $(M+1)^+$

체류시간 : 10.2 분

실시예 99

5-아세틸-4-[(3-클로로페닐)아미노]-6-페닐-2-프로필피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-4-니트로-6-페닐-2-프로필피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V. 등, Drug Design and Discovery, 1996, 14, 53-57) 및 3-클로로아닐린으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 382 $(M+1)^+$

체류시간 : 9.8 분

실시예 100

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-부틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V. 등, Drug Design and Discovery, 1996, 14, 53-57) 및 3-클로로아닐린으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 396 $(M+1)^+$

체류시간 : 10.3 분

실시예 101

5-아세틸-4-[(3-브로모페닐)아미노]-2-부틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-부틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V. 등, Drug Design and Discovery, 1996, 14, 53-57) 및 3-브로모 아닐린으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 441 $(M+1)^+$

체류시간 : 10.4 분

실시예 102

5-아세틸-4-[N-(3,5-디클로로페닐)-N-(3-플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

건조 디클로로메탄 (2 ㎖) 중 실시예 3 의 표제 화합물 (50 mg, 0.12 mmol), 3-플루오로페닐붕소산 (33 mg, 0.24 mmol), 무수 아세트산제2구리 (182 mg, 0.18 mmol), 트리에틸아민 (0.034 ㎖, 0.24 mmol) 및 활성화 4A 분자체 (110 mg) 의 혼합물을 3 일 동안 실온에서 공기 하에 교반하였다. 반응물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (SiO_2, CH_2Cl_2-AcOEt) 표제 화합물을 고체로 얻었다 (216 mg, 99% 수율).

$\delta(CDCl_3)$: 1.42 (m, 6H), 4.30 (q, 2H), 6.76 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.40 (m, 5H).

실시예 103-107

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

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

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

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

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

실시예 1 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 22 의 표제 화합물 및 과량의 대응하는 아릴붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 11 에 요약하였다.

[표 11]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
103	446	10.0
104	479	10.7
105	502	10.6
106	494	9.0
107	549	22

실시예 108

메틸 4-{N-(5-아세틸-2-에틸-6-(4-메틸술피닐페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일)-N-[4-(메톡시카르보닐)페닐]아미노}벤조에이트

실시예 102 의 절차에 따라 제조 26 의 표제 화합물 및 4-(메톡시카르보닐)페닐붕소산으로부터 얻었다.

LRMS: m/Z 588 $(M+1)^+$

체류시간 : 8.4 분

실시예 109

5-아세틸-2-시클로프로필메틸-4-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-6-페닐-2H-피 리다진-3-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 29 의 표제 화합물 및 3,5-디플루오로페닐붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다.

LRMS: m/Z 396 $(M+1)^+$

체류시간 : 9.8 분

실시예 110

5-아세틸-4-(3-플루오로-페닐아미노)-2-메틸-6-페닐-2H-피리다진-3-온

실시예 1 의 절차에 따라 5-아세틸-4-아미노-2-메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) 및 대응하는 3-플루오로페닐붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다.

LRMS: m/Z 338 $(M+1)^+$

체류시간 : 8.5 분

실시예 111

4-(5-아세틸-2-메틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로-피리다진-4-일아미노)-벤조산

건조 디클로로메탄 (4 ㎖) 중 5-아세틸-4-아미노-2-메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) (100 mg, 0.41 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)붕소산 (148 mg, 0.82 mmol), 무수 아세트산제2구리 (112 mg, 0.61 mmol), 트리에틸아민 (0.11 ㎖, 0.82 mmol) 및 활성화 분자체 (520 mg, 4 Å) 의 혼합물을 48 h 동안 실온에서 공기 노출 하에 교반하였다. 반응물을 여과하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 생 성 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (SiO_2, 디클로로메탄-에틸 아세테이트). 이렇게 수득한 산물을 2:3 THF/MeOH 혼합물 (7 ㎖) 중에 현탁하고, LiOH (50 mg, 1.2 mmol) 를 첨가하여 혼합물을 3 일 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 용매를 제거하고, 조 산물을 수중에 현탁하여 용액을 HCl 2N 로 산성화시켰다. 이어서 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하여 Na_2SO_4 상에 건조하였다. 용매를 제거하고 산물을 얻어, 제조용 HPLC/MS 로 정제하여 표제 화합물을 단리하였다.

LRMS: m/Z 364 $(M+1)^+$

체류시간 : 7.5 분

실시예 112

5-아세틸-4-(3,5-디클로로-페닐아미노)-2,6-디페닐-2H-피리다진-3-온

실시예 1 의 절차에 따라 5-아세틸-4-아미노-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) 및 3,5-디클로로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (21%).

LRMS: m/Z 452 $(M+1)^+$

δ(DMSO-d6): 1.89 (s, 3H), 7.15 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.40 (m, 6H), 7.52 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 9.27 (bs, 1H).

실시예 113

5-아세틸-4-(3-플루오로-페닐아미노)-2,6-디페닐-2H-피리다진-3-온

실시예 1 의 절차에 따라 5-아세틸-4-아미노-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) 및 3-플루오로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (57%).

LRMS: m/Z 401 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1.80 (s, 3H), 6.91 (m, 3H), 7.32 (q, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.53 (t, 2H), 7.67 (d, 2H), 9.22 (s, 1H).

실시예 114

5-아세틸-4-(나프탈렌-1-일아미노)-2,6-디페닐-2H-피리다진-3-온

실시예 1 의 절차에 따라 5-아세틸-4-아미노-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) 및 1-나프틸렌붕소산으로부터 고체로 얻었다 (20%).

LRMS: m/Z 433 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1.23 (s, 2H), 7.26-7.56 (m, 11H), 7.73 (dd, 2H), 7.80 (dd, 2H), 7.94 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 9.25 (s, 1H).

실시예 115

5-아세틸-4-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-2,6-디페닐-2H-피리다진-3-온

실시예 1 의 절차에 따라 5-아세틸-4-아미노-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) 및 3,5-디플루오로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (26%).

LRMS: m/Z 419 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1.91 (s, 3H), 6.82 (m, 3H), 7.47 (m, 6H), 7.53 (t, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.28 (s, 1H).

실시예 116

5-아세틸-4-(3-클로로-페닐아미노)-2,6-디페닐-2H-피리다진-3-온

실시예 1 의 절차에 따라 5-아세틸-4-아미노-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) 및 3-클로로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (61%).

LRMS: m/Z 417 (M+1)+

δ(DMSO-d6): 1.78 (s, 2H), 7.12 (t, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.54 (t, 2H), 7.67 (d, 2H), 9.22 (s, 1H).

실시예 117

4-(3-클로로-페닐아미노)-2-에틸-6-페닐-5-(1-페닐-메타노일)피리다진-2H-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 35 의 표제 화합물 및 3,5-디플루오로페닐붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다.

LRMS: m/Z 396 $(M+1)^+$

체류시간 : 9.8 분

실시예 118

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 36 의 표제 화합물 및 3-클로로페닐붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다.

LRMS: m/Z 354 $(M+1)^+$
체류시간 : 9.9 분

실시예 119

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 39 의 표제 화합물 및 3-클로로페닐붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다.

LRMS: m/Z 384 $(M+1)^+$
체류시간 : 9.6 분

실시예 120

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 43 의 표제 화합물 및 3-클로로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (21%).

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 2.20 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 4.30 (q, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.00-7.45 (m, 12H), 8.03 (s, 1H).

실시예 121

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 43 의 표제 화합물 및 3,5-디클로로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (36%).

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 2.37 (m, 4H), 4.29 (q, 2H), 6.59 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.9 (s, 2H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 3H), 8.07 (s, 1H).

실시예 122

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 43 의 표제 화합물 및 3-시아노페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (56%).

δ($CDCl_3$): 1.43 (t, 3H), 2.36 (m, 4H), 4.28 (q, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 4H), 7.39-7.45 (m, 8H), 8.33 (s, 1H).

실시예 123

4-{[2-에틸-3-옥소-6-페닐-5-(3-페닐프로파노일)-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조산

실시예 111 의 실험 절차에 따라 제조 43 의 표제 화합물로부터 고체로 얻었다.

LRMS: m/Z 468 $(M+1)^+$
체류시간 : 9.5 분

실시예 124

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

실시예 1 의 실험 절차에 따라 제조 44 의 표제 화합물 및 3-클로로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (33%).

LRMS: m/Z 464 $(M+1)^+$
체류시간 : 10.7 분

실시예 125

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐-5-(3-피리딘-3-일프로파노일)피리 다진-3(2H)-온

실시예 1 의 실험 절차에 따라 제조 45 의 표제 화합물 및 3-클로로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (30%).

LRMS: m/Z 459 $(M+1)^+$
체류시간 : 8.1 분

실시예 126

5-아세틸-2-벤질-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 실험 절차에 따라 제조 28 의 표제 화합물 및 1-나프틸붕소산으로부터 고체로 얻었다.

LRMS: m/Z 446 $(M+1)^+$
체류시간 : 10.4 분

실시예 127

4-[(5-아세틸-2-벤질-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

실시예 111 의 실험 절차에 따라 제조 28 의 표제 화합물로부터 고체로 얻었다.

LRMS: m/Z 440 $(M+1)^+$
체류시간 : 8.1 분

실시예 128-129

5-아세틸-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-6-페닐-2-(피리딘-4-일메틸) 피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3-클로로페닐)아미노]-6-페닐-2-(피리딘-4-일메틸) 피리다진-3(2H)-온

실시예 1 에 기재된 실험 절차에 따라 제조 30 의 표제 화합물 및 과량의 대응하는 붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 12 에 요약하였다.

[표 12]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
128	433	8.3
129	431	8.5

실시예 130

4-[(5-아세틸-3-옥소-2,6-디페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

실시예 111 의 실험 절차에 따라 5-아세틸-4-아미노-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., Heterocycles, 1991, 32, 1173-9) 으로부터 고체로 얻었다.

LRMS: m/Z 426 $(M+1)^+$

체류시간 : 8.7 분

실시예 131-133

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-[(2-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

실시예 1 의 실험 절차에 따라 제조 29 의 표제 화합물 및 대응하는 붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 13 에 요약하였다.

[표 13]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
131	378	9.5
132	394	9.9
133	390	8.6

실시예 134

3-{[5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

실시예 1 의 절차에 따라 제조 29 의 표제 화합물 및 3-시아노페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (40%).

m.p. 212.9- 214.0°C.

δ(DMSO-d_6): 0.42-0.53 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 7.34-7.46 (m, 9H), 9.17 (m, 1H).

실시예 135

4-{[5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4- 일]아미노}벤조산

실시예 111 의 절차에 따라 제조 29 의 표제 화합물로부터 고체로 얻었다 (29%).

m.p. 250.7- 251.6°C.

δ(DMSO-d_6): 0.43-0.53 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.79 (d, 2H), 9.21 (s, 1H), 12.8 (bs, 1H).

실시예 136

5-아세틸-2-이소프로필-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 47 의 표제 화합물 및 1-나프탈렌붕소산으로부터 고체로 얻었다 (23%).

m.p. 246.3- 246.9°C.

δ($CDCl_3$): 1.31 (s, 3H), 1.47 (d, 6H), 5.42 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.55 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.19 (s, 1H).

실시예 137

5-아세틸-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-2-이소프로필-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 47 의 표제 화합물 및 3,5-디플루오로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (54%).

m.p. 200.9-201.6°C.

$\delta(CDCl_3)$: 1.43 (d, 6H), 1.82 (s, 3H), 5.32 (m, 1H), 6.56 (m, 3H), 7.42 (m, 5H), 8.20 (s, 1H).

실시예 138

5-아세틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-2-이소프로필-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 47 의 표제 화합물 및 3-플루오로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (41%).

m.p. 173.1-173.5°C.

$\delta(CDCl_3)$: 1.43 (d, 6H), 1.76 (s, 3H), 5.34 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 8.17 (s, 1H).

실시예 139

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

실시예 1 의 절차에 따라 제조 47 의 표제 화합물 및 3-클로로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (80%).

m.p. 191.7-192.2°C.

$\delta(CDCl_3)$: 1.43 (d, 6H), 1.75 (s, 3H), 5.34 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 8.17 (s, 1H).

실시예 140

5-아세틸-4-[(3,5-디클로로페닐)아미노]-2-이소프로필-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 47 의 표제 화합물 및 3,5-디클로로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (79%).

m.p. 201.1-202.3°C.

$\delta(CDCl_3)$: 1.43 (d, 6H), 1.79 (s, 3H), 5.35 (m, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.41 (m, 5H), 8.21 (s, 1H).

실시예 141

4-[(5-아세틸-2-이소프로필-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

실시예 111 의 절차에 따라 제조 47 의 표제 화합물로부터 고체로 얻었다 (23%).

m.p. 266.6-267.5°C.

$\delta(DMSO\text{-}d_3)$: 1.34 (d, 6H), 1.86 (s, 3H), 5.23 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.79 (d, 2H), 9.17 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).

실시예 142-145

5-아세틸-4-[(2-플루오로페닐)아미노]-2-이소프로필-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

3-[(5-아세틸-2-이소프로필-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

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

실시예 1 의 실험 절차에 따라 제조 47 의 표제 화합물 및 대응하는 붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 14 에 요약하였다.

[표 14]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
144	373	9.2
145	378	8.6

실시예 146-150

5-아세틸-4-[(2-플루오로페닐)아미노]-2-(2-히드록시에틸)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

3-{[5-아세틸-2-(2-히드록시에틸)-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

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

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

실시예 1 의 실험 절차에 따라 제조 49 의 표제 화합물 및 대응하는 붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 15 에 요약하였다.

[표 15]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
146	368	7.8
147	384	8.3
148	375	7.5
149	380	6.5
150	384	8.5

실시예 151-155

5-아세틸-6-(3-플루오로페닐)-4-[(2-플루오로페닐)아미노]-2-(2-히드록시에틸)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(2-클로로페닐)아미노]-6-(3-플루오로페닐)-2-(2-히드록시에틸)피리다진-3(2H)-온

3-{[5-아세틸-6-(3-플루오로페닐)-2-(2-히드록시에틸)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

5-아세틸-6-(3-플루오로페닐)-2-(2-히드록시에틸)-4-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3-클로로페닐)아미노]-6-(3-플루오로페닐)-2-(2-히드록시에틸)피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 실험 절차에 따라 제조 51 의 표제 화합물 및 대응하는 붕소산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/

MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 16 에 요약하였다.

[표 16]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
151	386	8.1
152	402	8.5
153	393	7.8
154	398	6.8
155	402	8.7

실시예 156-160

3-{[5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필메틸)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤즈아미드

5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필메틸)-4-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}피리다진-3(2H)-온

3-{[5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필메틸)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-(시클로프로필메틸)-4-[(2-플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-(시클로프로필메틸)피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 실험 절차에 따라 제조 53 의 표제 화합물 및 대응하는 아닐린으로부터 표제 화합물을 합성하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 17 에 요약하였다.

[표 17]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
156	437	9.0
157	424	9.3
158	419	9.8
159	412	10.2
160	429	10.6

실시예 161-162

3-{[5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-6-(3-플루오로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤즈아미드

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-6-(3-플루오로페닐)-4-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 실험 절차에 따라 제조 55 의 표제 화합물 및 대응하는 아닐린으로부터 표제 화합물을 합성하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 18 에 요약하였다.

[표 18]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
161	421	8.4
162	408	8.8

실시예 163-168

3-{[5-아세틸-6-(3-플루오로페닐)-2-이소프로필-3-옥소-2,3-디히드로피리다 진-4-일]아미노}벤즈아미드

5-아세틸-6-(3-플루오로페닐)-4-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-2-이소프로필피리다진-3(2H)-온

3-{[5-아세틸-6-(3-플루오로페닐)-2-이소프로필-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

5-아세틸-6-(3-플루오로페닐)-4-[(2-플루오로페닐)아미노]-2-이소프로필피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3-클로로페닐)아미노]-6-(3-플루오로페닐)-2-이소프로필피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(2-클로로페닐)아미노]-6-(3-플루오로페닐)-2-이소프로필피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 실험 절차에 따라 제조 57 의 표제 화합물 및 대응하는 아닐린으로부터 표제 화합물을 합성하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 19 에 요약하였다.

[표 19]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
163	409	8.4
164	396	8.8
165	391	9.3
166	383	9.7
167	400	10.1
168	400	10.1

실시예 169-170

3-{[5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-6-(4-플루오로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

3-{[5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-6-(4-플루오로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤즈아미드

실시예 49 의 실험 절차에 따라 제조 59 의 표제 화합물 및 대응하는 아닐린으로부터 표제 화합물을 합성하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 20 에 요약하였다.

[표 20]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
169	403	9.4
170	421	8.4

실시예 171-175

3-{[5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-에틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤즈아미드

5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-에틸-4-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}피리다진-3(2H)-온

3-{[5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-에틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

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

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

실시예 49 의 실험 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-(3-클로로페닐)피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 대응하는 아닐린으로부터 표제 화합물을 합성하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 21 에 요약하였다.

[표 21]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
171	411	8.3
172	398	8.6
173	393	9.3
174	386	9.6
175	403	10.1

실시예 176

5-아세틸-2-에틸-6-(3-플루오로페닐)-4-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 제조 32 의 표제 화합물 및 4-아미노페닐메탄올로부터 얻었다 (50%). 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고, 최종 산물을 플 래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (SiO_2, 헥산-에틸 아세테이트).

m.p. 161.0-162.1

$\delta(CDCl_3)$: 1.44 (t, 3H), 1.73 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.10 (m, 5H), 7.33 (m, 3H), 8.20 (s, 1H).

실시예 177-180

3-{[5-아세틸-2-에틸-6-(3-플루오로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤즈아미드

3-{[5-아세틸-2-에틸-6-(3-플루오로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

5-아세틸-2-에틸-6-(3-플루오로페닐)-4-[(2-플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

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

실시예 49 의 실험 절차에 따라 제조 32 의 표제 화합물 및 대응하는 아닐린으로부터 표제 화합물을 합성하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 22 에 요약하였다.

[표 22]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
177	395	7.7
178	377	8.8
179	370	9.1
180	386	9.5

실시예 181

5-아세틸-2-에틸-6-(4-플루오로페닐)-4-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 제조 31 의 표제 화합물 및 4-아미노페닐메탄올로부터 얻었다 (43%). 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하여, 최종 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (SiO_2, 헥산-에틸 아세테이트)

m.p. 154.3-156.0

$\delta(CDCl_3)$: 1.44 (t, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.08 (m, 4H), 7.33 (m, 4H), 8.16 (s, 1H).

실시예 182

4-{[5-아세틸-2-에틸-6-(4-플루오로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

실시예 49 의 절차에 따라 제조 31 의 표제 화합물 및 4-아미노벤조니트릴로 부터 얻었다 (80%). 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다.

m.p. 207.3-208.4

$\delta(CDCl_3)$: 1.44 (t, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.06-7.16 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.55 (s, 1H).

실시예 183-186

3-{[5-아세틸-2-에틸-6-(4-플루오로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤즈아미드

3-{[5-아세틸-2-에틸-6-(4-플루오로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

5-아세틸-2-에틸-6-(4-플루오로페닐)-4-[(2-플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

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

실시예 49 의 실험 절차에 따라 제조 31 의 표제 화합물 및 대응하는 아닐린으로부터 표제 화합물을 합성하였다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 23 에 요약하였다.

[표 23]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
183	395	7.6
184	377	8.7
185	370	9.0
186	386	9.4

실시예 187

5-아세틸-4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-(1-나프틸)피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 63 의 표제 화합물 및 3-클로로페닐붕소산으로부터 고체로 얻었다 (83%).

LRMS: m/Z 418 $(M+1)^+$
체류시간 : 10.0 분

실시예 188-227

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-3-메틸벤조산

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-2-클로로벤조산

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

5-아세틸-2-에틸-4-[(7-히드록시-1-나프틸)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

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

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

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

5-아세틸-2-에틸-6-페닐-4-{[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노}피리다진-3(2H)-온

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

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-1-나프토니트릴

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-5-니트로벤조산

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

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-3- 메톡시벤조산

5-아세틸-2-에틸-4-{[3-(1-히드록시에틸)페닐]아미노}-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-3-히드록시벤조산

5-아세틸-2-에틸-4-{[4-(1-히드록시에틸)페닐]아미노}-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 대응하는 아닐린으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 24 에 요약하였다.

[표 24-1]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
188	370	9.1
189	403	9.9
190	386	9.5
191	382	9.7
192	366	9.4
193	393	9.3
194	362	9.6
195	370	9.0
196	362	9.7
197	370	9.1
198	397	9.2
199	366	9.4
200	370	9.1
201	413	9.5
202	370	9.2
203	382	9.9
204	382	9.8
205	392	8.4

[표 24-2]

206	403	10.0
207	412	8.4
208	413	9.6
209	400	8.9
210	364	8.7
211	395	8.7
212	364	8.7
213	395	8.6
214	409	9.3
215	418	9.8
216	378	9.4
217	378	9.4
218	409	9.4
219	423	8.8
220	366	8.5
221	398	9.5
222	408	8.4
223	378	8.2
224	364	7.8
225	394	7.8
226	378	8.2
227	394	9.1

실시예 228

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 2,6-디메틸아닐린으로부터 고체로 얻었다 (실온에서 5h, 58% 수율).

m.p. 187.8-188.9°C.

δ($CDCl_3$): 1.36 (s, 3H), 1.46 (t, 3H), 2.23 (s, 6H), 4.30 (q, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.34 (m, 5H), 7.68 (s, 1H).

실시예 229

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 2-(4-아미노페닐)에탄올로부터 고체로 얻었다 (실온에서 3.5h, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제, 71% 수율).

m.p. 145.8-146.6°C.

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.38 (m, 5H), 8.18 (s, 1H).

실시예 230

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-니트로페닐아민으로부터 고체로 얻었다 (실온에서 69h, 73% 수율).

m.p. 209.8-210.7°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 8.08 (d, 2H), 9.46 (s, 1H).

실시예 231

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)- 온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-아미노벤조니트릴로부터 고체로 얻었다 (실온에서 20h, 80% 수율).

m.p. 204.1-204.5°C.

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.58 (d, 2H), 8.61 (s, 1H).

실시예 232

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤즈아미드

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-아미노벤즈아미드로부터 고체로 얻었다 (실온에서 1 h, 90% 수율).

m.p. 215.8-216.7°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

실시예 233

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 (2-아미노페닐)메탄올로부 터 고체로 얻었다 (실온에서 1.5 h, 48% 수율).

m.p. 152.8-153.9°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.52 (d, 2H), 5.36 (t, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 8.70 (s, 1H).

실시예 234

2-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤즈아미드

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 2-아미노벤즈아미드로부터 고체로 얻었다 (실온에서 2 h, 61% 수율).

m.p. 185.5-186.8°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.79 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

실시예 235

2-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤젠 술폰아미드

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 2-아미노벤젠술폰아미드로부터 고체로 얻었다 (실온에서 96 h, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제, 35% 수율).

m.p. 120.0-122.7°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.70 (s, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

실시예 236

2-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 2-아미노벤조니트릴로부터 고체로 얻었다 (실온에서 6 일, 16% 수율).

m.p. 169.7-170.2°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.69 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.41 (m, 3H), 7.54 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 9.26 (s, 1H).

실시예 237

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 2,6-디클로로페닐아민으로부터 고체로 얻었다 (60°C 에서 6 일, 12% 수율).

m.p. 233.6-234.4°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.41 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 9.03 (s, 1H).

실시예 238

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 2-니트로페닐아민으로부터 고체로 얻었다 (50°C 에서 4 일, 플래시 칼럼 크로마토그래피 정제,

50% 수율).

m.p. 151.2-153.0°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.58 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 9.46 (s, 1H).

실시예 239

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 2-아미노-4-클로로페놀로부터 고체로 얻었다 (실온에서 2 h, 91% 수율).

m.p. 239.4-240.7°C.

δ(DMSO-d6): 1.31 (t, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.14 (q, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

실시예 240

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-아미노-2-클로로페놀로 부터 고체로 얻었다 (실온에서 2 h, 80% 수율).

m.p. 207.1-207.6°C.

δ(DMSO-d6): 1.31 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.14 (q, 2H), 6.83 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 8.76 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).

실시예 241

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤젠술폰아미드

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-아미노벤젠술폰아미드로부터 고체로 얻었다 (실온에서 3 h, 87% 수율).

m.p. 192.0-194.2°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.74 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.45 (m, 6H), 9.14 (s, 1H).

실시예 242

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-1-나프토산

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-아미노나프탈렌-1-카르복실산으로부터 고체로 얻었다 (실온에서 24 h, 54% 수율).

m.p. 258.1-260.2°C.

δ(DMSO-d6): 1.36 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.93 (d,1H), 9.19 (s, 1H), 13.05 (bs, 1H).

실시예 243

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-4-메톡시벤즈아미드

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem.

1997, 40, 1417) 및 3-아미노-4-메톡시벤즈아미드로부터 고체로 얻었다 (실온에서 1 h, 66% 수율).

m.p. 246.1-247.5°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.1-7.5 (m, 6H), 7.59 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 8.52 (s, 1H).

실시예 244

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-2-메톡시벤조산

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-아미노-2-메톡시벤조산으로부터 고체로 얻었다 (실온에서 30 h, 83% 수율).

m.p. 210.9-211.8°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H), 7.57 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 12.28 (bs, 1H).

실시예 245

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-아미노-2-플루오로페놀로부터 고체로 얻었다 (실온에서 1 h, 83% 수율).

m.p. 241.8-242.6°C.

δ(DMSO-d6): 1.32 (t, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 6.71 (t, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 9.81 (s, 1H).

실시예 246

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 2-아미노-4-플루오로페놀로부터 고체로 얻었다 (실온에서 24 h, 88% 수율).

m.p. 190.1-190.5°C.

δ(DMSO-d6): 1.19 (t, 3H), 1.49 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 6.6-6.8 (m, 3H), 7.0-7.4 (m, 5H), 8.36 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

실시예 247

5-아세틸-2-에틸-4-[(6-히드록시-1-나프틸)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 5-아미노-2-나프톨로부터 고체로 얻었다 (실온에서 1.5 h, 76% 수율).

m.p. 235.5-236.7°C.

δ(DMSO-d6): 1.21 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.0-7.4 (m, 8H), 7.54 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

실시예 248

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-플루오로-2-메틸아닐린 으로부터 고체로 얻었다 (실온에서 1 h, 68% 수율).

m.p. 189.3-190.6°C.

δ(DMSO-d6): 1.35 (t, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 5H), 8.74 (s, 1H).

실시예 249

5-아세틸-2-에틸-4-[(2-히드록시-1-나프틸)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 1-아미노-2-나프톨로부터 고체로 얻었다 (실온에서 4 h, 52% 수율).

m.p. 231.2-235.2°C.

δ(DMSO-d6): 1.15 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.2-7,5 (m, 7H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.54 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).

실시예 250

5-아세틸-2-에틸-4-[(5-히드록시-1-나프틸)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 5-아미노-1-나프톨로부터 고체로 얻었다 (실온에서 24 h, 24% 수율).

m.p. 234.8-235.9°C.

δ(DMSO-d6): 1.18 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.2-7.5 (m, 8H), 8.0 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.22 (s, 1H).

실시예 251

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-3-플루오로벤조산

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-아미노-3-플루오로벤젠카르복실산으로부터 고체로 얻었다 (실온에서 6 일, 78% 수율).

m.p. 238.1-240.9°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 13.14 (bs, 1H).

실시예 252

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-N,N-디메틸벤즈아미드

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-아미노-N,N-디메틸-벤즈 아미드로부터 고체로 얻었다 (실온에서 24 h, 80% 수율).

m.p. 190.1-190.5°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 6H), 9.05 (s, 1H).

실시예 253

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-N-메틸벤즈아미드

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-아미노벤조일메틸아미드로부터 고체로 얻었다 (실온에서 24 h, 74% 수율).

m.p. 195.1-195.6°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.74 (d, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.2-7.6 (m, 8H), 8.35 (d, 1H), 9.06 (s, 1H).

실시예 254

5-아세틸-2-에틸-4-[(4-니트로-1-나프틸)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 1-아미노-4-니트로나프탈렌으로부터 고체로 얻었다 (마이크로오븐에서 2 h, 11% 수율).

m.p. 185.2-185.8°C.

δ(DMSO-d6): 1.37 (t, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.39 (s, 1H).

실시예 255

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-2-플루오로벤조산

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-아미노-2-플루오로벤조산으로부터 고체로 얻었다 (실온에서 20 h, 72% 수율).

m.p. 235.7 - 236.2°C

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.69 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.6-12.8 (bs, 1H).

실시예 256

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-3-클로로벤조산

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-아미노-3-클로로벤조산으로부터 고체로 얻었다 (실온에서 15 일, 35% 수율).

m.p. 197.5-198.2°C.

δ(DMSO-d6): 1.19 (t, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.03 (q, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.61 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.69 (s, 1H).

실시예 257

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-클로로-2-메틸아닐린으 로부터 고체로 얻었다 (실온에서 1.5 h, 93% 수율).

m.p. 219.7-220.5°C.

δ(DMSO-d6): 1.35 (t, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 6H), 8.81 (s, 1H).

실시예 258

메틸 4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조에이트

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 메틸 4-아미노벤조에이트로부터 고체로 얻었다 (실온에서 24 h, 61% 수율).

m.p. 177.8-179.1°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.07 (dd, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.80 (dd, 2H), 9.24 (s, 1H).

실시예 259

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-5-클로로-2-메톡시벤조산

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산으로부터 고체로 얻었다 (50°C 에서 8 일, 30% 수율).

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.69 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.6-12.8 (bs, 1H).

실시예 260

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-4-메틸벤즈아미드

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-아미노-4-메틸벤즈아미드로부터 고체로 얻었다 (실온에서 2 h, 78% 수율).

m.p. 236.1-237.9°C.

δ(DMSO-d6): 1.36 (t, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.2-7.5 (m, 7H), 7.51 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

실시예 261

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-4-클로로벤즈아미드

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3-아미노-4-클로로벤즈아미드로부터 고체로 얻었다 (실온에서 48 h, 27% 수율).

m.p. 219.2-220.1°C.

δ(DMSO-d6): 1.34 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.47 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H).

실시예 262

5-아세틸-4-[(4-클로로-1-나프틸)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 1-아미노-4-클로로나프탈 렌으로부터 고체로 얻었다 (실온에서 4 h, 80% 수율).

m.p. 191.0-192.3°C.

δ(DMSO-d6): 1.29 (s, 3H), 1.38 (t, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.15 (s, 1H).

실시예 263 LAS37729

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 2,4,6-트리플루오로아닐린으로부터 고체로 얻었다 (50℃ 에서 19 h, 33% 수율).

m.p. 200.2-201.0℃.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.2-7.5 (m, 7H), 8.71 (s, 1H).

실시예 264

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

실시예 49 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 3,4,5-트리플루오로아닐린으로부터 고체로 얻었다 (50℃ 에서 16 h, 56% 수율).

m.p. 203.0-203.8℃.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.00 (dd, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H), 9.09 (s, 1H).

실시예 265

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-4-클로로벤조산

에탄올 (2 ㎖) 중 80 mg (0.28 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 3-아미노-4-클로로벤조산 (95 mg, 0.55 mmol) 을 적가하였다. 생성 혼합물을 120℃ 에서 3 시간 동안 마이크로웨이브 오븐에서 조사하였다. 최종 산물을 여과로 수집하고 디에틸에테르로 세척하여 표제 화합물을 얻었다 (50 mg, 44% 수율).

m.p. 254.6-255.9℃.

δ(DMSO-d6): 1.36 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.59 (d,1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 13.21 (bs, 1H).

실시예 266

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

에탄올 (6 ㎖) 중 100 mg (0.348 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 (4-아미노벤질)카르밤산 tert-부틸 에스테르 (Gallo-Rodriguez, C 등, J. Med. Chem. 1994, 37(5), 636-46) (116 mg, 0.52 mmol) 를 적가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 이렇게 형성된 침전을 여과로 수집하여 디에틸에테르로 세척하였다. 이어서 이를 디클로로메탄 (1 ㎖) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.23 ㎖, 3.03 mmol) 을 적가하였다. 최종 혼합물을 20 분 동안 실온에서 교반하였다. 일부 추가 디클로로메탄을 첨가하고, 상 기 용액을 pH 6 이 될 때까지 포화 K_2CO_3 용액으로 세척하였다. 유기층을 건조하고 용매를 제거하여 70 mg (54% 수율) 의 표제 화합물을 얻었다.

m.p. 138.9-139.3℃.

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.99 (bs, 2H), 3.87 (bs, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.34 (m, 5H), 8.21 (s, 1H).

실시예 267

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

실시예 266 의 절차에 따라 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 및 [2-(4-아미노페닐)-에틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (Dannhardt, G. 등, Archiv der Pharmazie, 2000, 333(8), 267-74) 로부터 고체로 얻었다 (84%).

m.p. 71.8-72.5°C.

δ($CDCl_3$): 1.44 (t, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.91 (bs, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.36 (m, 5H), 8.19 (s, 1H).

실시예 268

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸티오)페닐]피리다진-3(2H)-온

실시예 1 의 절차에 따라 제조 23 의 표제 화합물 및 3-플루오로페닐붕소산 으로부터 고체로 얻었다 (17%).

m.p. 168.7-169.1°C.

δ(DMSO-d6): 1.33 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.87 (m, 3H), 7.26 (m, 5H), 9.06 (s, 1H).

실시예 269

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

35 ㎖ 에탄올 중 제조 65 의 표제 화합물 (0.5 g, 1.43 mmol) 의 교반 용액에 암모늄 포르메이트 (270 mg, 4.27 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐 (55 mg) 을 첨가하고, 혼합물을 1 h 동안 환류하였다. 촉매를 Celite 패드를 통해 여과제거하고 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 얻었다 (0.42 g, 84% 수율).

LRMS: m/Z 354 $(M+1)^+$

δ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 6.85 (m, 3H), 7.21-7.58 (m, 6H), 8.02 (s, 1H).

실시예 270

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

건조 디클로로메탄 (75 ㎖) 중 제조 64 의 표제 화합물 (1.57 g, 6.1 mmol), 3-클로로페닐붕소산 (1.24 g, 7.9 mmol), 무수 아세트산제2구리 (1.66 g, 9.15 mmol), 트리에틸아민 (1.20 ㎖, 8.5 mmol) 및 활성화 분자체 (5 g, 4 Å) 의 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 공기 노출 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 SiO_2 패드를 통해 여과하고 디클로로메탄으로 용출하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 산물은 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (SiO_2, 헥산-에틸아세테이트). 380 mg 의 최종 산물 (19% 수율) 을 수득하였다.

LRMS: m/Z 370 $(M+1)^+$

체류시간 : 8.3 분

실시예 271

메틸 1-에틸-5-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트

6 ㎖ 의 건조 DMF 중 실시예 270 의 표제 화합물 (140 mg, 0.40 mmol) 의 교반 용액에 무수 탄산칼륨 (157 mg, 0.40 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 잠시 교반하였다. 마지막으로 메틸 요오다이드 (157 mg, 1.11 mmol) 를 첨가하고, 최종 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 고체가 나타날 때까지 일부 물을 첨가하였다. 여과로 수집하고 냉수로 세척하여 표제 화합물을 얻었다 (120 mg, 83% 수율).

m.p. 187.4-188.3°C.

δ($DMSO-d_6$): 1.34 (t, 3H), 2.92 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.92 (m, 3H), 7.34 (m, 6H), 9.25 (s, 1H).

실시예 272-273

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

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

실시예 271 의 실험 절차에 따라 실시예 270 의 표제 화합물 및 대응하는 알킬화제로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이타 및 HPLC 체류 시간은 표 25 에 요약하였다.

[표 25]

실시예	ESI/MS m/e $(M+H)^+$	체류시간 (분)
272	412	10.4
273	398	10.1

실시예 274

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

실시예 271 의 실험 절차에 따라 실시예 270 의 표제 산물 및 벤질 브로마이드로부터 얻었다 (20%).

m.p. 181.8-182.4°C.

$\delta(CDCl_3)$: 1.43 (t, 3H), 1.56 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.15-7.36 (m, 11H), 7.92 (s, 1H).

하기 예는 본 발명에 따른 약학 조성물 및 이들의 제조 절차를 나타낸다.

조성예 1

정제의 제조

제형물:

본 발명의 화합물 5.0 mg

락토오스 113.6 mg

미세결정성 셀룰로오스 28.4 mg

무수 경질 규산 1.5 mg

스테아르산마그네슘 1.5 mg

혼합기를 이용하여, 15 g 의 본 발명의 화합물을 340.8 g 의 락토오스 및 85.2 g 의 미세결정성 셀룰로오스와 혼합하였다. 혼합물을 롤러 압축기를 이용하여 압축 성형하여 플레이크형 압출 물질을 얻었다. 플레이크형 압축 물질을 해머밀을 이용하여 분쇄하고, 분쇄된 물질을 20 메시 스크린을 통해 스크리닝하였다. 4.5 g 부의 무수 경질 규산 및 4.5 g 의 스테아르산마그네슘을 스크리닝된 물질에 첨가하여 혼합하였다. 혼합 산물을 직경 7.5 mm 의 다이/펀치 시스템이 장착된 정제화 기기에 넣어, 각각 중량 150 mg 를 갖는 3,000 개 정제를 얻었다.

조성예 2

코팅정의 제조

제형물:

본 발명의 화합물 5.0 mg

락토오스 95.2 mg

옥수수 전분 40.8 mg

폴리비닐피롤리돈 K25 7.5 mg

스테아르산마그네슘 1.5 mg

히드록시프로필셀룰로오스 2.3 mg

폴리에틸렌 글리콜 6000 0.4 mg

이산화티탄 1.1 mg

정제 활석 0.7 mg

유동층 제립기를 이용하여, 15 g 의 본 발명의 화합물을 285.6 g 의 락토오스 및 122.4 g 의 옥수수 전분과 혼합하였다. 별도로, 22.5 g 의 폴리비닐피롤리돈을 127.5 g 의 수중에 용해시켜 결합 용액을 제조하였다. 유동층 제립기를 이용하여, 결합 용액을 상기 혼합물 상에 분무하여 과립을 얻었다. 4.5 g 부의 스테아르산마그네슘을 수득한 과립에 첨가하여 혼합하였다. 수득한 혼합물을 직경 6.5 mm 의 다이/펀치 양면오목 시스템이 장착된 정제화 기기에 넣어, 각각 중량 150 mg 를 갖는 3,000 개 정제를 얻었다.

별도로, 72.6 g 의 수중에 6.9 g 의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 1.2 g 의 폴리에틸렌 글리콜 6000, 3.3 g 의 이산화티탄 및 2.1 g 의 정제 활석을 현탁하여 코팅 용액을 제조하였다. High Coated 를 사용하여, 상기 제조된 3,000 개 정제를 코팅 용액으로 코팅하여, 각각 중량 154.5 mg 인 필름 코팅정을 얻었다.

조성예 3

캡슐의 제조

제형물:

본 발명의 화합물 5.0 mg

락토오스 1 수화물 200 mg

콜로이드성 이산화규소 2 mg

옥수수 전분 20 mg

스테아르산마그네슘 4 mg

25 g 의 활성 화합물, 1 Kg 의 락토오스 1 수화물, 10 g 의 콜로이드성 이산화규소, 100 g 의 옥수수 전분 및 20 g 의 스테아르산마그네슘을 혼합하였다. 혼합물을 60 메시 체를 통해 체질한 후 5,000 개 젤라틴 캡슐 내로 충전하였다.

조성예 4

크림의 제조

제형물:

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 csp. 100 %

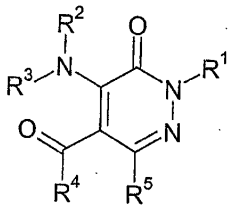
수중유 에멀젼 크림을 종래 방법을 이용하여, 상기 기재된 성분으로 제조하 였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I 의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



(식 중,

R ^{1} 은 하기를 나타내고:

- 수소 원자;

- 아실, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일 또는 디알킬카르바모일로부터 선택되는 기;

- 할로겐 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기;

- 또는 하기 화학식의 기

-(CH $_{2}$) $_{n}$ -R ^{6}

(식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이며, R ^{6} 은 하기를 나타낸다:

- 시클로알킬기;

- 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 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;

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

R^2 는 히드록시카르보닐 또는 알콕시카르보닐기로 치환된 알킬기 및 R^1 으로부터 선택되는 치환기를 나타내고;

R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 하기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴기를 나타내며:

- 할로겐 원자;

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

- 및 페닐, 히드록시, 알킬렌디옥시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 알킬술피닐, 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;

R^4 는 하기를 나타내고:

- 수소 원자;

- 히드록시, 알콕시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노기;

- 할로겐 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 및 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기;

- 또는 하기 화학식의 기:

$-(CH_2)_n-R^6$

(식 중, n 및 R^6 은 상기 정의된 바와 같다),

단, R^2 가 H 이고 R^3 및 R^5 가 비치환 페닐인 경우, R^1 은 메틸이 아니다).

청구항 2.
제 1 항에 있어서, R^1 이 수소 원자; 할로겐 원자 및/또는 히드록시, 알콕 시, 아미노, 모노알킬아미노 및 디알킬아미노기로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_4 알킬기; 또는 화학식 $-(CH_2)_n-R^6$ 의 기 (식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이며, R^6 은 임의 치환 페닐, 시클로알킬 또는 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리이다) 인 화합물.

청구항 3.
제 2 항에 있어서, R^1 이 비치환 선형 또는 분지형 C_1-C_4 알킬기, 또는 화학식 $-(CH_2)_n-R^6$ 의 기 (식 중, n 은 0 또는 1 이며, R^6 은 시클로프로필, 페닐 또는 피리딜이다) 인 화합물.

청구항 4.
제 1 항에 있어서, R^2 가 수소 원자 또는 알콕시카르보닐; 카르바모일; 히드록실기로 임의 치환된 선형 C_1-C_4 알킬기; 또는 화학식 $-(CH_2)_n-R^6$ 의 기 (식 중, n 은 0 이며, R^6 은 할로겐, 알킬, 아실, 알콕시, 알킬티오 및 알콕시카르보닐로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 페닐 고리이다) 로부터 선택되는 기인 화합물.

청구항 5.
제 4 항에 있어서, R^2 가 수소 원자, 비치환 선형 C_1-C_4 알킬기 또는 할로겐, 알킬, 아실, 알콕시, 알킬티오 및 알콕시카르보닐로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 페닐 고리인 화합물.

청구항 6.
제 1 항에 있어서, R^3 이 할로겐, 히드록시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 시아노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 아실아미노, 아미노술포닐, 카르바모일, 트리플루오로메톡시, 알킬렌디옥시, 알킬 및 알킬렌으로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 페닐 또는 나프틸기인 화합물 (상기 알킬 및 알킬렌기는 할로겐

원자 또는 히드록시, 옥소, 페닐, 아미노 및 히드록시카르보닐로부터 선택되는 기로 임의 치환된다).

청구항 7.
제 1 항에 있어서, R^4 가 수소; 히드록시; 알콕시; 아미노; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 히드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노기로 임의 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기; 또는 화학식 $-(CH_2)_n-R^6$ 의 기 (식 중, n 은 0, 1 또는 2 이고, R^6 은 페닐기이다) 로부터 선택되는 치환기인 화합물.

청구항 8.
제 7 항에 있어서, R^4 가 수소, 메톡시, 비치환 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬 및 페닐로부터 선택되는 치환기인 화합물.

청구항 9.
제 1 항에 있어서, R^5 가 할로겐, 히드록시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 알킬술피닐, 니트로, 시아노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도 및 임의 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 페닐기인 화합물.

청구항 10.
제 9 항에 있어서, R^5 가 할로겐, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 알킬술피닐 및 니트로로부터 선택되는 1 또는 2 개 치환기로 임의 치환된 페닐기인 화합물.

청구항 11.
제 1 항에 있어서, 하기 중 하나인 화합물:

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

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

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

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

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

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

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

5-아세틸-2-에틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

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

5-아세틸-2-에틸-4-(2-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

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

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

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

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

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

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

메틸 4-({5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸티오)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일}아미노)벤조에이트

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸티오)페닐]피리다진-3(2H)-온

4-({5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸티오)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일}아미노)벤조산

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸티오)페닐]-4-(1-나프틸아미노)피리다진-3(2H)-온

5-부티릴-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸티오)페닐]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-5-(2-에틸부타노일)-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸티오)페닐]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-5-(2-에틸부타노일)-6-[4-(메틸티오)페닐]-4-(나프트-1-일아미노)피리다진-3(2H)-온

메틸 4-({5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일}아미노)벤조에이트

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-[4-(메틸술피닐)페닐]피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-2-에틸-4-[(2-메틸페닐)아미노]-6-[4-(메틸술피닐)페닐]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-(1-나프틸아미노)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-[(3-니트로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-[(2-메톡시페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸술피닐)페닐]-4-[(3-메톡시페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-6-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-6-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-에틸-4-(1-나프틸아미노)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-메틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-2-메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-2-벤질-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-벤질-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐-2-피리딘-4-일메틸피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐-2-피리딘-4-일메틸피리다진-3(2H)-온

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

2-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

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

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

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

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

5-아세틸-4-(1,1'-비페닐-4-일아미노)-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-6-페닐-4-(5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-일아미노)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-{[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]아미노}-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-4-[N-메틸-N-페닐아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

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

5-아세틸-2-에틸-6-페닐-4-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리다진-3(2H)-온

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

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

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

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

4-(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로-피리다진-4-일아미노)-벤조산 에틸 에스테르

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

2-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-4-플루오로벤조산

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-2-히드록시벤조산

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤즈아미드

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

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

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

{4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]페닐}아세트산

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤젠술폰아미드

4-{4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]페닐}-4-옥소부탄산

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]-N-부틸벤젠술폰아미드

5-아세틸-2-에틸-4-[(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

N-{4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]페닐}아세트아미드

4-[5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-에틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일아미노]벤조산

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

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

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

5-아세틸-4-[(3-브로모페닐)아미노]-2-에틸-6-(3-플루오로페닐)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-(3-플루오로페닐)피리다진-3(2H)-온

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

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

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온

4-{[5-아세틸-2-에틸-6-(3-니트로페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조산

5-아세틸-4-[(3-브로모페닐)아미노]-2-에틸-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-4-(나프탈렌-1-일아미노)-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-4-[(3-클로로페닐)아미노]-6-페닐-2-프로필피리다진-3(2H)-온

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

5-아세틸-4-[(3-브로모페닐)아미노]-2-부틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[N-(3,5-디클로로페닐)-N-(3-플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

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

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

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

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

메틸 4-{N-(5-아세틸-2-에틸-6-(4-메틸술피닐페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일)-N-[4-(메톡시카르보닐)페닐]아미노}벤조에이트

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-2-메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(5-아세틸-2-메틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

5-아세틸-4-[(3,5-디클로로페닐)아미노]-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-(1-나프틸아미노)-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3-클로로페닐)아미노]-2,6-디페닐피리다진-3(2H)-온

5-벤조일-4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-메틸피리다진-3(2H)-온

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

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

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

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

5-아세틸-2-시클로부틸-4-[(3,5-디클로로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

N-(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)-N-(3-클로로페닐)요소

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

4-{[2-에틸-5-(메톡시아세틸)-6-페닐-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조산

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

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

3-{4-아세틸-5-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조산

3-{4-아세틸-5-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴

N-(3-{4-아세틸-5-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}페닐)요소

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

청구항 12.
제 11 항에 있어서, 하기 중 하나인 화합물:

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

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

5-아세틸-2-에틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

4-({5-아세틸-2-에틸-6-[4-(메틸티오)페닐]-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일}아미노)벤조산

5-아세틸-2-에틸-4-[(2-메틸페닐)아미노]-6-[4-(메틸술피닐)페닐]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-6-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-2-메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

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

4-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

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

3-[(5-아세틸-2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

4-[5-아세틸-6-(3-클로로페닐)-2-에틸-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일아미노]벤조산

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

5-아세틸-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-(3-플루오로페닐)피리다진-3(2H)-온

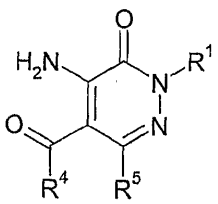
5-아세틸-4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-(3-플루오로페닐)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-에틸-4-(나프탈렌-1-일아미노)-6-(3-니트로페닐)피리다진-3(2H)-온

5-아세틸-2-(시클로프로필메틸)-4-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

청구항 13.
제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에서 정의되고 R^2 가 H 인 화학식 I 의 화합물의 제조 방법에 있어서, 대응하는 4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체 (II) 및 대응하는 붕소산 (IIIa) 을 반응시키는 것을 포함하는 방법:

[화학식 II]



(식 중, R^1, R^4 및 R^5 는 제 1 항 내지 제 3 항 및 제 7 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다),

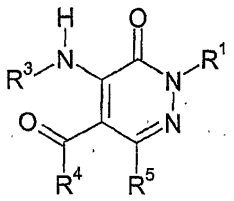
[화학식 IIIa]

R^3-B(OH)$_2$

(식 중, R^3 은 제 1 항 및 제 6 항에서 정의된 바와 같다).

청구항 14.
제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에서 정의되고 R^2 가 아릴 또는 치환 아릴인 화학식 I 의 화합물의 제조 방법에 있어서, 대응하는 4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체 (IV) 및 대응하는 붕소산 (IIIb) 을 반응시키는 것을 포함하는 방법:

[화학식 IV]



(식 중, R^1, R^3, R^4 및 R^5 는 제 1 항 내지 제 3 항 및 제 6 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다),

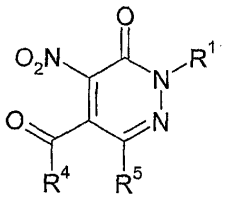
[화학식 IIIb]

R^2-B(OH)$_2$

(식 중, R^2 는 아릴 또는 치환 아릴기이다).

청구항 15.
제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 I 의 화합물의 제조 방법에 있어서, 대응하는 4-니트로피리다진-3(2H)-온 유도체 (V) 및 대응하는 아민 (VI) 을 반응시키는 것을 포함하는 방법:

[화학식 V]



(식 중, R^1, R^4 및 R^5 는 제 1 항 내지 제 3 항 및 제 7 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다),

[화학식 VI]

(식 중, R^2 및 R^3 은 제 1 항 및 제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다).

청구항 16.
제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 포스포디에스터라아제 4 의 저해로 완화되기 쉬운 병리 상태 또는 질환의 치료를 위한 화합물.

청구항 17.
약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 혼합된 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물을 함유하는 약학 조성물.

청구항 18.
제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물의 포스포디에스터라아제 4 의 저해로 완화되기 쉬운 병리 상태 또는 질환의 치료용 약제 제조를 위한 용도.

청구항 19.
제 18 항에 있어서, 병리 상태가 천식, 만성 폐색성 폐질환, 류마티스성 관절염, 아토피성 피부염, 건선 또는 염증성 장질환인 용도.

청구항 20.
포스포디에스터라아제 4 의 저해로 완화되기 쉬운 병리 상태 또는 질환을 갖는 대상체의 치료 방법에 있어서, 유효량의 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 21.
제 20 항에 있어서, 병리 상태가 천식, 만성 폐색성 폐질환, 류마티스성 관절염, 아토피성 피부염, 건선 또는 염증성 장질환인 방법.