



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0009321  
(43) 공개일자 2021년01월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 487/04 (2013.01)  
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7033356
- (22) 출원일자(국제) 2019년04월22일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년11월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/028555
- (87) 국제공개번호 WO 2019/204816  
국제공개일자 2019년10월24일
- (30) 우선권주장  
62/660,880 2018년04월20일 미국(US)
- (71) 출원인  
버지니아 테크 인터렉추얼 프라퍼티스, 인크.  
미국 24060 버지니아주 블랙스버그 크래프트 드래  
이브 1700 스위트 2250
- (72) 발명자  
산토스 웹스터 엘.  
미국 버지니아 24060 블랙스버그 와일드플라워 레  
인 501  
대 유민  
미국 버지니아 24060 블랙스버그 첼시 코트 2821  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 32 항

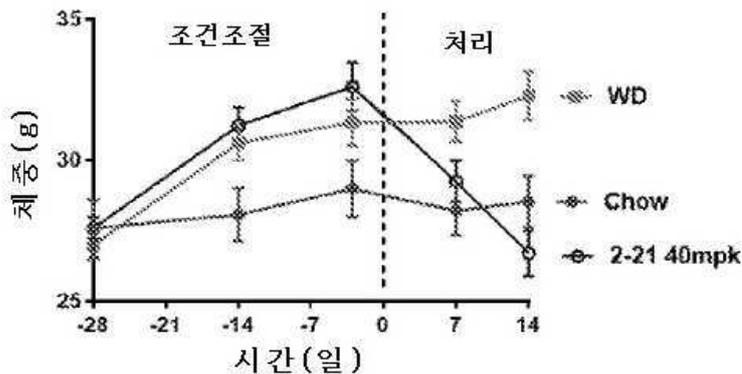
(54) 발명의 명칭 미토콘드리아 언커플러로서 유용한 이미다조피리딘

(57) 요약

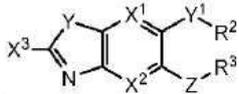
본 개시내용은, 하기 화학식 (I-A) 및 (I-B)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

(뒷면에 계속)

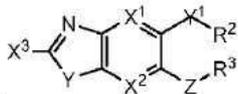
대표도



도 1A



I-A



I-B

본 명세서에 정의되어 있다. 화학식 (I-A) 및 (I-B)의 소정의 화합물은 원형질막 전위에 영향을 미치지 않는 선택적 미토콘드리아 프로토토포어 언커플러로서 작용한다. 이들 화합물은 미토콘드리아 언커플링에 반응성인 병태, 예컨대, 암, 비만, 제II형 당뇨병, 지방간 질환, 인슐린 저항성, 파킨슨병, 허혈성 재관류 손상, 심부전, 비알코올성 지방간 질환(NALFD) 및 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료 또는 이의 위험을 감소시키는데 유용하다. 미토콘드리아 언커플러는 연령-관련 세포 손상에 기여하는 것으로 알려진 반응성 산소종(ROS)의 생산을 감소시키기 때문에, 화합물은 수명 증가에 유용하다. 화학식 (I-A) 및 (I-B)의 화합물 및 염은 또한 환자에 서 글루코스 항상성 또는 인슐린 작용을 조절하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류

- A61K 31/4985 (2013.01)
- A61P 1/16 (2018.01)
- A61P 25/28 (2018.01)
- A61P 3/04 (2018.01)
- A61P 3/10 (2018.01)
- A61P 35/00 (2018.01)
- C07D 471/04 (2013.01)
- C07D 498/04 (2013.01)

(72) 발명자

산티아고-리베라 호제 에이.

미국 버지니아 24060 블랙스버그 엘렛 로드 311 아  
파트먼트 씨4

머레이 제이콥 에이치.

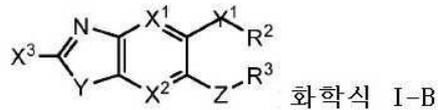
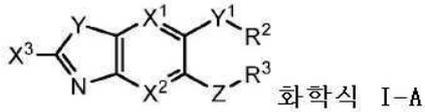
미국 버지니아 24060 블랙스버그 쉴로 웨이 925

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중,

$X^1$  및  $X^2$ 는 C 또는 N이되,  $X^1$  및  $X^2$  중 적어도 하나는 N이고;

$X^3$ 은 H,  $C_1$ - $C_4$ 알킬,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬, 페닐, 또는 할로겐 치환된 페닐이고;

Y는 O 또는 NR이고;

$Y^1$ 은 O 또는  $NR^1$ 이고;

Z는 O 또는 S이고;

R은 H 또는 메틸이고;

$R^1$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_2$ - $C_8$ 알켄일 또는  $C_2$ - $C_8$ 알킨일이고;

$R^2$ 는  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_2$ - $C_8$ 알켄일 또는  $C_2$ - $C_8$ 알킨일이거나; 또는

$R^2$ 는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(브리지된  $C_7$ - $C_{12}$ 사이클로알킬),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(아릴),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(단환식 또는 이환식 헤테로아릴) 또는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)이되, 이들 각각은  $R^{11}$  및 O 또는 1개의 치환체  $R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나; 또는

$R^1$ 과  $R^2$ 는 연결되어, 1개의 탄소가 N, S 또는 O로 선택적으로 대체되어 있는 3-7원 환식 고리를 형성하고;

$R^3$ 은 H 또는  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_2$ - $C_8$ 알켄일 또는  $C_2$ - $C_8$ 알킨일이거나, 또는

$R^3$ 은  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(아릴) 또는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(헤테로아릴)이되, 이들 각각은 1개 이상의 독립적으로 선택된  $R^{11}$  치환체로 선택적으로 치환되되;

$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 의 정의에 있어서 각각의  $C_0$ - $C_4$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_2$ - $C_8$ 알켄일 또는  $C_2$ - $C_8$ 알킨일에서, 1개 이상의 탄소 원자는 O,  $NR^{10}$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)$ ,  $-S(O)n-$ ,  $-S(O)nNR^{10}$ ,  $-NR^{10}S(O)n-$ ,  $-NR^{10}C(O)NR^{10}$ ,  $-C(O)NR^{10}-$  또는  $-NR^{10}C(O)-$ 로 선택적으로 대체되고, n은 0, 1 또는 2이고, 상기  $C_0$ - $C_4$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_2$ - $C_8$ 알켄일 또는  $C_2$ - $C_8$ 알킨일은 1개 이상의 치환체  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환되고;

R<sup>10</sup>은 독립적으로 각 경우에 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 -C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)로부터 선택되고;

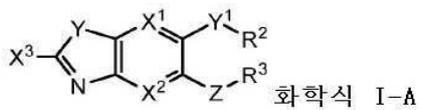
R<sup>11</sup>은 독립적으로 각 경우에 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시아노, -CHO, -COOH, 옥소, 할로설페닐 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 및 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일로부터 선택되며, R<sup>11</sup>의 정의에 있어서 각각의 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 및 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일에서, 1개 이상의 탄소 원자는 O, NR<sup>10</sup>, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O), -S(O)<sub>n</sub>-, -C(O)NR<sup>10</sup>- 또는 -NR<sup>10</sup>C(O)-로 선택적으로 대체되고, n은 0, 1 또는 2이고, 각각의 C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일은 1개 이상의 치환체 R<sup>13</sup>으로 선택적으로 치환되고;

R<sup>12</sup>는 -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(아틸), -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(아틸), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(5- 내지 6-원 헤테로아틸), -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(5- 내지 6-원 헤테로아틸), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(5- 내지 6-원 헤테로 사이클로알킬) 및 -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬)로부터 선택되며, 이들 각각은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시아노, -CHO, -COOH, 옥소, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬에스터, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(모노- 또는 다이-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬아미노), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알카노일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

R<sup>13</sup>은 독립적으로 각 경우에 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시아노, -CHO, -COOH, 옥소, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬 및 페닐로부터 선택된다.

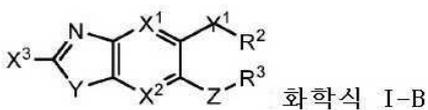
**청구항 2**

제1항에 있어서, 하기 화학식 I-A의 화합물 또는 이의 염:



**청구항 3**

제1항에 있어서, 하기 화학식 I-B의 화합물 또는 이의 염:



**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 N-R인, 화합물 또는 이의 염

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 O이고, X<sup>1</sup>과 X<sup>2</sup>는 둘 다 질소인, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 6**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 O이고, X<sup>1</sup>과 X<sup>2</sup> 중 하나는 질소이고 다른 하나는 탄소인, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X<sup>3</sup>은 수소, 메틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 페닐, 또는 플루오로-치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 8**

제7항에 있어서,  $X^2$ 은 트라이플루오로메틸인, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R은 수소인, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $Y^1$ 은  $NR^1$ 이고,  $R^1$ 은 수소 또는 비치환  $C_1$ - $C_6$ 알킬인, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 11**

제10항에 있어서,  $R^1$ 은 수소인, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(브리지된  $C_7$ - $C_{12}$ 사이클로알킬),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(아릴),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(단환식 또는 이환식 헤테로아릴) 또는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)이되, 이들 각각은  $R^{11}$  및 0 또는 1개의 치환체  $R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $C_0$ - $C_4$ 알킬에서, 1개 이상의 탄소 원자는 0,  $NR^{10}$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)$ ,  $-S(O)n-$ ,  $-C(O)NR^{10}$  또는  $-NR^{10}C(O)-$ 로 선택적으로 대체되되, n은 0, 1 또는 2이고, 상기  $C_0$ - $C_4$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$  알킬,  $C_2$ - $C_8$ 알켄일 또는  $C_2$ - $C_8$ 알킨일은 1개 이상의 치환체  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 13**

제12항에 있어서,

$R^2$ 는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(브리지된  $C_7$ - $C_{12}$ 사이클로알킬) 또는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(아릴)이되, 이들 각각은  $R^{11}$  및 0 또는 1개의 치환체  $R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

$C_0$ - $C_4$ 알킬에서 1개 이상의 탄소 원자는 0,  $NR^{10}$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)$ ,  $-S(O)n-$ ,  $-C(O)NR^{10}$  또는  $-NR^{10}C(O)-$ 로 선택적으로 대체되고, n은 0, 1 또는 2이고, 상기  $C_0$ - $C_4$ 알킬은 선택적으로  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 14**

제13항에 있어서,

$R^2$ 는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(페닐), 나프틸 또는 플루오렌일이되, 이들 각각은  $R^{11}$  및 0 또는 1개의 치환체  $R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

$C_0$ - $C_4$ 알킬에서 1개 이상의 탄소 원자는 0,  $NR^{10}$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)$ ,  $-S(O)n-$ ,  $-C(O)NR^{10}$  또는  $-NR^{10}C(O)-$ 로 선택적으로 대체되되, n은 0, 1 또는 2이고, 상기  $C_0$ - $C_4$ 알킬은 선택적으로  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 15**

제13항에 있어서,

$R^2$ 는,  $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된, 페닐인, 화합물 또는 이의 염

**청구항 16**

제12항에 있어서,

$R^2$ 는, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시아노, 옥소, 할로설폰 및  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_2-C_8$ 알켄일 및  $C_2-C_8$ 알킨일로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된, 페닐이고, 각각의  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_2-C_8$ 알켄일 및  $C_2-C_8$ 알킨일에서 1개 이상의 탄소 원자는 0,  $NR^{10}$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)$  또는  $-S(O)_n-$ 으로 선택적으로 대체되고, n은 0, 1 또는 2이고, 각각의  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_2-C_8$ 알켄일 또는  $C_2-C_8$ 알킨일은 1개 이상의 치환체  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 17**

제12항에 있어서,

$R^2$ 는,  $R^{11}$  및 0 또는 1개의 치환체  $R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된,  $-C_0-C_4$ 알킬(페닐)이되;

$C_0-C_4$ 알킬에서 1개 이상의 탄소 원자는 0,  $NR^{10}$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)$ ,  $-S(O)_n-$ ,  $-C(O)NR^{10}-$  또는  $-NR^{10}C(O)-$ 로 선택적으로 대체되고, n은 0, 1 또는 2이고, 상기  $C_0-C_4$ 알킬은 선택적으로  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환되고;

$R^{12}$ 는  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0-C_4$ 알킬(페닐),  $-O-C_0-C_4$ 알킬(페닐),  $-C_0-C_4$ 알킬(5- 내지 6-원 헤테로아릴),  $-O-C_0-C_4$ 알킬(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로부터 선택되되, 이들 각각은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시아노,  $-CHO$ ,  $-COOH$ , 옥소,  $C_1-C_2$ 할로알킬,  $C_1-C_2$ 할로알콕시,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_6$ 알킬에스터,  $-C_0-C_4$ 알킬(모노- 또는 다이- $C_1-C_6$ 알킬아미노),  $C_2-C_6$ 알카노일,  $C_2-C_6$ 알켄일 및  $C_2-C_6$ 알킨일로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 18**

제1항에 있어서,

$Y^1$ 은  $NR^1$ 이고  $R^1$ 은 수소 또는 메틸이고; 그리고

$R^2$ 는 나프틸이거나, 또는

$R^2$ 는, 할로젠, 하이드록실,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환된, 페닐이거나, 또는

$R^2$ 는, 할로젠, 하이드록실,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고 그리고 하나의 페닐 치환체로 치환된, 페닐이고, 페닐 치환체는 할로젠, 하이드록실,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 19**

Y가  $NR^1$ 인, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 은 수소인, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 21**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 은  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_2-C_8$ 알켄일 또는  $C_2-C_8$ 알킨일이고,

$R^3$  중 상기  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_2-C_8$ 알켄일 또는  $C_2-C_8$ 알킨일에서, 1개 이상의 탄소 원자는 O,  $NR^{10}$ ,  $C(O)O-$ ,  $-OC(O)$  또는  $-S(O)_n-$ 으로 선택적으로 대체되되, n은 0, 1 또는 2이고, 상기  $C_1-C_8$  알킬,  $C_2-C_8$ 알켄일 또는  $C_2-C_8$ 알킨일은 1개 이상의 치환체  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 22**

제20항에 있어서,

$R^3$ 은 하이드록실, 할로젠, 트라이플루오로메틸 또는 트라이플루오로메톡시로 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$ 알킬인, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 23**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 은, 1개 이상의 독립적으로 선택된  $R^{11}$  치환체로 선택적으로 치환된,  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬) 또는  $-C_0-C_4$ 알킬(아틸)인, 화합물 또는 이의 염.

**청구항 24**

제1항에 있어서,

$X^1$ 과  $X^2$ 는 둘 다 N이고;

$X^3$ 은 메틸, 트라이플루오로메틸, 페닐 또는 3-플루오로페닐이고;

Y은  $NR^1$ 이고  $R^1$ 은 수소 또는 메틸이고;

Z는 O이고;

R은 수소 또는 메틸이고;

$R^1$ 은 수소 또는  $C_1-C_2$ 알킬이고;

$R^2$ 는 나프틸이거나, 또는

$R^2$ 는, 할로젠, 하이드록실,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환된, 페닐이거나, 또는

$R^2$ 는, 할로젠, 하이드록실,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고 그리고 하나의 페닐 치환체로 치환된, 페닐이고, 상기 페닐 치환체는 할로젠, 하이드록실,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 알콕시,  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

$R^3$ 은 H이거나 또는 하이드록실 또는 트라이플루오로메틸로 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$ 알킬인, 화합물 또는 이의

염.

**청구항 25**

제1항에 있어서, 상기 화합물은,

- 6-메톡시-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(4-(n-부틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(2-메틸-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(3-플루오로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-(2-플루오로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(p-톨릴)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-페닐-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- N-(4-메톡시페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(3-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(3,5-다이플루오로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(2,3-다이플루오로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(2-플루오로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- N-([1,1'-바이페닐]-4-일)-6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(4-(tert-부틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(나프탈렌-2-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(3-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(4-에틸페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(4-아이소프로필페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(4-클로로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(2-플루오로-4-펜틸페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(3-플루오로-4-펜틸페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;

- 6-메톡시-N-(4-펜틸페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(4-아이오도페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민; 2-30
- 6-메톡시-N-(3-아이오도페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-N-(2-플루오로-4-(tert-부틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-2-(퍼플루오로에틸)-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-부톡시-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-에톡시-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민; 2-37
- 6-에톡시-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-프로폭시-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-5-(4-(트라이플루오로메틸)페녹시)-1H-이미다조[4,5-b]피라진; 2-40
- N-(2-아이오도-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- N-(2-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- N-(3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- N-(3-브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;
- 5-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민;
- 5-(2-플루오로페녹시)-2-(트라이플루오로메틸)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민;
- 2-(트라이플루오로메틸)-5-(4-(트라이플루오로메틸)페녹시)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민;
- 2-(트라이플루오로메틸)-5,6-비스(4-(트라이플루오로메틸)페녹시)-1H-이미다조[4,5-b]피라진;
- 5-메톡시-N-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민;
- 5-메톡시-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민;
- 5-메톡시-2-메틸-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민;
- 5-((4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-올;
- 5-((2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-올;
- of 5-((2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-올;
- 5-((4-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-올; 2-55
- 5-((4-(tert-부틸)페닐)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-올;

6-메톡시-1-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;  
 5-메톡시-1-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민;  
 1-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-6-((4-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-올;  
 6-메톡시-2-페닐-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민;  
 2-(3-플루오로페닐)-6-((2-플루오로페닐)아미노)옥사졸로[4,5-b]피라진-5-올; 또는  
 6-((3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-2-(3-플루오로페닐)옥사졸로[4,5-b]피라진-5-올인, 화합물 또는  
 이의 염.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 염을, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 27**

미토콘드리아 언커플링(mitochondrial uncoupling)에 반응성인 병태를 치료 또는 상기 병태의 발병 위험을 감소시키는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 상기 병태의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 미토콘드리아 언커플링에 반응성인 병태는 비만, 제II형 당뇨병, 지방간 질환, 인슐린 저항성, 암, 다발성 경화증, 헌팅턴병, 알츠하이머 치매, 파킨슨병, 허혈성 재관류 손상, 심부전, 비알코올성 지방간 질환(NALFD), 또는 비알코올성 지방간염(NASH)인, 방법.

**청구항 29**

환자의 글루코스 항상성(glucose homeostasis) 또는 인슐린 작용을 조절하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 30**

환자의 고지혈증, 혈당증, 내당능, 인슐린 감작성(insulin sensitivity), 지방과다증(adiposity), 인슐린 저항성, 비만 또는 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 31**

암의 위험이 있는 환자에서 암의 위험을 감소시키는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 32**

제27항에 있어서, 상기 미토콘드리아 언커플링에 반응성인 병태는 암이고, 상기 암은 손상된 p53 발현 또는 활성도를 갖는 암세포를 가진 암, Ras 돌연변이를 갖는 암세포를 가진 암, 베타-카테닌 돌연변이를 갖는 암세포를 가진 암, 부신피질암종, 흑색종, 원발성 결장암, 또는 간으로의 전이암인, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 4월 20일자로 출원된 미국 가출원 제62/660,880호에 대한 우선권을 주장하며, 이 기초 출원은 그의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

**배경 기술**

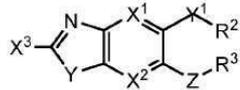
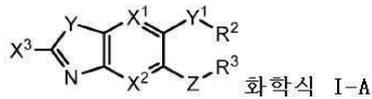
- [0003] 세포 호흡은 ATP의 형태로 에너지를 생산하는 근본적인 목표를 가진 생리학적 과정이다. 세포 호흡 동안, 영양소로부터 유래된 화학적 에너지는 ATP로 전환된다. 구체적으로, 미토콘드리아 기질에서의 영양소의 산화는 고에너지 전자 담체인 니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드(NADH)와 플라빈 아데닌 다이뉴클레오타이드(FADH<sub>2</sub>)를 생산하며, 이들은 미토콘드리아 내막(mitochondrial inner-membrane: MIM)에 위치한 미토콘드리아 전자 수송 사슬(electron transport chain: ETC)에 의해 산화된다. ETC를 통한 전자 흐름은 일련의 양성자 펌프를 구동하여 농도 구배에 대하여 기질로부터 막간강(inter-membrane space: IMS)으로 양성자를 유출시키는 에너지 방출 과정이다. 얻어지는 양성자 농도( $\Delta\text{pH}$ ) 및 전기 구배( $\Delta\psi$ )는 양성자-구동력(proton-motive force: pmf)으로 알려져 있다. ATP 신타제(synthase)를 통해서 미토콘드리아 기질에 재진입하는 양성자는 ATP의 에너지흡수성 생산을 구동시킨다. 따라서, 미토콘드리아 ATP 생산은 MIM을 가로질러 양성자 구배를 통해 인산화 반응에 대한 전자 수송의 커플링과 연루된다.
- [0004] 미토콘드리아 언커플링은 ATP 생산으로부터 영양소 산화를 언커플링시키는 과정을 기술한다. 미토콘드리아 언커플링은 막간강(intermembrane space)으로부터의 기저 또는 유도성 양성자 누설로서 일어나는 정상의 생리학적 과정이다. 기저 양성자 누설은 포유류의 기저 대사의 약 20 내지 25%를 차지한다. 이러한 대사 비효율에 대한 이유는 완전히 이해되지 않지만; 그러나, 아데닌 뉴클레오타이드 전위효소(ANT)의 존재도 및 막지질 조성물은 양성자 누설의 기저 비율에 기여하는 인자이다. 유도된 양성자 누설은 언커플링 단백질(uncoupling protein: UCP)을 활성화시키는 반응성 종과 지방산에 의해 구동된다. UCP는 MIM에 위치되고, ATP 신타제와는 독립적인 기질에 전달 양성자를 용이하게 한다.
- [0005] 포유류에서 5가지의 공지된 UCP인 UCP1 내지 5가 있고, 이들은 뚜렷한 조직 국재화를 갖는다. 가장-특성화된 UCP는 UCP1 및 UCP2이다. UCP1은 갈색 및 베이지색 지방 조직으로 발현되고, 떨림 없는 열발생(non-shivering thermogenesis)에 역할을 한다. UCP1은 단순한 양성자 통로로서 작용할 것 같지 않지만, 대신에 장쇄 지방산을 요구하는 기전을 통해서 양성자를 전달한다. 이와 대조적으로, UCP2는 넓은 조직 분포를 가지며, 열발생에 역할을 하지 않는다. UCP2는 미토콘드리아를 언커플링시켜 과분극을 방지하고 미토콘드리아 초과산화물 생산을 감소시킨다.
- [0006] 소분자 미토콘드리아 언커플러(mitochondrial uncoupler)는 단백질 복합체와 관계없이 기질에 양성자를 수송함으로써 프로토노포어(protonophore)로서 직접 작용하거나, 또는 대안적으로, ANT와 같은 단백질을 통한 언커플링을 매개한다. 프로토노포어 언커플러는 MIM을 통한 통과를 가능하게 하기에 충분하게 친유성이고 부분적 및 가역적 pH-의존적 이온화를 가능하게 하는 약산성이다. 미토콘드리아 언커플링은 ATP 생산에서 효율 결여를 보상하는 증가된 영양소 산화를 포함하고 ETC로부터의 초과산화물 생산을 감소시키는 것을 포함하는 치료적 관련성의 2가지 주된 표현형을 갖는다. ETC는 대부분의 조직에서 반응성 산소종(ROS)의 주된 공급원이다. ETC-유래 초과산화물 형성은 산화환원 중심에서 보조효소 또는 보결분자단에 대한 단일 전자가 분자 산소와 상호작용할 때 비-효소 과정을 통해서 일어난다. ETC에서의 단일 전자는 단지 일시적으로 산화환원 중심에 존재하고 불안정한 상태의 단일 전자에 대한 체류시간(dwell time)은 초과산화물 생산의 가능성을 증가시킨다. 미토콘드리아 언커플러는 ETC에서 단일 전자에 대한 체류시간을 감소시키는 더 빠른 전자 전달을 자극함으로써 미토콘드리아 초과산화물 생산을 감소시킨다.
- [0007] 미토콘드리아 언커플러의 치료 가능성은 ETC로부터 영양소 산화를 증가시키고 ROS 생산을 감소시키는 이중 역할과 관련된다. 한편, 증가된 영양소 산화는 여윈 상태(leanness)를 촉진시키고, 비만 및 관련 대사 질환을 치료하는 치료적 전략이다. 다른 한편, 미토콘드리아 ROS는 허혈성-재관류 손상, 염증, 인슐린 저항성, 신경퇴행, 및 많은 다른 병리를 비롯한 다수의 병리와 연관된다. 중요하게는, 미토콘드리아 언커플러는 ROS 생산을 방지하는데, 이는 이미 생산된 ROS를 포획하는 항산화제에 비해서 유리하다. 그와 같이, 미토콘드리아 ROS 생산을 감소시키는 것은 항산화제 포획제(antioxidant scavenger)에 비해서 이점을 갖는 상당한 치료 가능성을 갖는다.
- [0008] 미토콘드리아는 세포 대사를 조절하고, 비만, 암, 당뇨병, 신경퇴행 및 심장질환을 비롯한 가장 만연한 인간 질환 중 일부의 발병에 중요한 역할을 한다. 이들 질환의 다수는 미토콘드리아 산화 손상을 줄이고 에너지 소비를 증가시키는 미토콘드리아 언커플러와 같은 약리학적 제제의 사용에 의해 개선될 수 있다. 유전적 및 약리학적 언커플링은, 미토콘드리아 산화 스트레스와 연관된 장애, 예컨대, 허혈성-재관류 손상, 파킨슨병, 인슐린 저항성, 노화 및 심부전, 및 비만과 같은 증가된 에너지 소비로부터 유익을 받는 장애에 유익한 영향을 미친다.
- [0009] 미토콘드리아 언커플러는 공지되어 있고, 비만을 치료하는데 효과적인 것으로 제시되어 있었다. 예를 들어,

2,4-다이나이트로페놀(DNP)은 인간에서 체중 감소를 초래하는 잘 알려진 소분자 미토콘드리아 프로토포포어이다. 대략 300 mg/d를 소비하는 환자는 식품 섭취의 변화 없이 수 개월의 과정에 걸쳐서 주당 평균 1.5파운드를 지속적으로 발산한다. 유사하게, DNP로 처리된 마우스는 개선된 혈청학적 글루코스, 트라이글리세라이드 및 인슐린 수준뿐만 아니라, 감소된 산화적 손상, 저감된 체중 및 증가된 수명을 입증한다. 그러나, DNP는 다른 세포막에 대한 비표적(off-target) 효과를 지녀 좁은 치료 지수를 초래한다. DNP는 이후 1938년에 미국 식품의약국에 의해 북미 시장으로부터 철수되었다. 현재, 인간에서 사용하기에 충분히 안전한 언커플러 약물은 없다.

[0010] 원형질막 전위(plasma membrane potential)에 영향을 미치지 않는 선택적 미토콘드리아 프로토포포어 언커플러의 발달은, 미토콘드리아 언커플러의 안전 마진을 확장시키고 미토콘드리아 언커플링이 비만, 제II형 당뇨병, 및 미토콘드리아 기능과 관련된 기타 질환, 장애 및 병태의 치료를 목표로 할 수 있는 새로운 희망을 제공한다. 미토콘드리아 언커플러뿐만 아니라 미토콘드리아 언커플러로서 유용한 화합물을 이용해서 비만, 당뇨병을 예방 및 치료하고, 글루코스 항상성(glucose homeostasis)을 조절하고, 지방과다증증(adiposity)을 저감시키고, 허혈성-재관류 손상으로부터 보호하고, 인슐린 작용을 조절하는데 유용한 조성물 및 방법에 대해서 당업계에서 오랫동안 필요성이 있다.

**발명의 내용**

[0011] 본 개시내용은 하기 화학식 I-A 및 I-B의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0012] 화학식 I-A 및 I-B 내에서, 변수, 예컨대,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , Y,  $Y^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이하의 정의를 갖는다.

- [0013]  $X^1$  및  $X^2$ 는 C 또는 N이되,  $X^1$  및  $X^2$  중 적어도 하나는 N이다.
- [0014]  $X^3$ 은 H,  $C_1$ - $C_4$ 알킬,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬, 페닐, 또는 할로젠 치환된 페닐이다.
- [0015] Y는 O 또는 NR이다.
- [0016]  $Y^1$ 은 O 또는  $NR^1$ 이다.
- [0017] Z는 O 또는 S이다.
- [0018] R은 H 또는 메틸이다.
- [0019]  $R^1$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_2$ - $C_8$ 알켄일 또는  $C_2$ - $C_8$ 알킨일이다.
- [0020]  $R^2$ 는  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_2$ - $C_8$ 알켄일 또는  $C_2$ - $C_8$ 알킨일이거나; 또는
- [0021]  $R^2$ 는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(브리지된  $C_7$ - $C_{12}$ 사이클로알킬),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(아릴),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(단환식 또는 이환식 헤테로아릴) 또는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)이되, 이들 각각은  $R^{11}$  및 O 또는 1개의 치환체  $R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0022]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 연결되어, 1개의 탄소가 N, S 또는 O로 선택적으로 대체되어 있는 3-7원 환식 고리를 형성한다.
- [0023]  $R^3$ 은 H 또는  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_2$ - $C_8$ 알켄일 또는  $C_2$ - $C_8$ 알킨일이거나, 또는
- [0024]  $R^3$ 은  $-C_0$ - $C_4$ 알킬( $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(아릴) 또는  $-C_0$ - $C_4$ 알킬(헤테로아릴)이되, 이들 각각은 1개 이상

의 독립적으로 선택된 R<sup>11</sup> 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0025] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>의 정의에 있어서 각각의 C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일에서, 1개 이상의 탄소 원자는 O, NR<sup>10</sup>, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O), -S(O)n-, -S(O)nNR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)n-, -NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>- 또는 -NR<sup>10</sup>C(O)-로 선택적으로 대체되고, n은 0, 1 또는 2이고, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일은 1개 이상의 치환체 R<sup>13</sup>으로 선택적으로 치환된다.

[0026] R<sup>10</sup>은 독립적으로 각 경우에 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 -C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)로부터 선택된다.

[0027] R<sup>11</sup>은 독립적으로 각 경우에 할로겐, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시아노, -CHO, -COOH, 옥소, 할로설폰 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 및 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일로부터 선택되, R<sup>11</sup>의 정의에 있어서 각각의 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 및 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일에서, 1개 이상의 탄소 원자는 O, NR<sup>10</sup>, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O), -S(O)n-, -C(O)NR<sup>10</sup>- 또는 -NR<sup>10</sup>C(O)-로 선택적으로 대체되고, n은 0, 1 또는 2이고, 각각의 C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일은 1개 이상의 치환체 R<sup>13</sup>으로 선택적으로 치환된다.

[0028] R<sup>12</sup>는 -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(아릴), -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(아릴), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(5- 내지 6-원 헤테로아릴), -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(5- 내지 6-원 헤테로아릴), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(5- 내지 6-원 헤테로 사이클로알킬) 및 -O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬)로부터 선택되, 이들 각각은 할로겐, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시아노, -CHO, -COOH, 옥소, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬에스터, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(모노- 또는 다이-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬아미노), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알카노일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0029] R<sup>13</sup>은 독립적으로 각 경우에 할로겐, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시아노, -CHO, -COOH, 옥소, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬 및 페닐로부터 선택된다.

[0030] 본 개시내용은 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물 또는 염을 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0031] 본 개시내용은 미토콘드리아 언커플링에 반응성인 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 포함하되, 해당 방법은 치료적 유효량의 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물 또는 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 미토콘드리아 언커플링에 반응성인 병태는 비만, 제II형 당뇨병, 지방간 질환, 인슐린 저항성, 파킨슨병, 허혈성 재관류 손상, 심부전, 비알코올성 지방간 질환(NALFD) 및 비알코올성 지방간염(NASH)을 포함한다.

[0032] 본 개시내용은 환자의 글루코스 항상성 또는 인슐린 작용을 조절하는 방법을 포함하되, 해당 방법은 치료적 유효량의 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물 또는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0033] 본 개시내용은 또한 환자의 고지혈증, 혈당증, 내당능, 인슐린 감작성(insulin sensitivity), 지방과다증, 인슐린 저항성, 비만, 또는 당뇨병을 치료하는 방법을 포함하되, 해당 방법은 치료적 유효량의 청구항 1 내지 30 중 어느 한 항의 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

**도면의 간단한 설명**

[0034] 도 1. 규정식 식이(regular chow diet), 서구식 식이, 또는 서구식 식이 + 화합물 2-21이 제공된 마우스에 대한 식이 유도 비만 역전 데이터. 도 1A, 체질량 대 시간; 도 1B, 지방 질량(EchoMRI에 의해 측정됨) 대 시간; 도 1C, 식품 섭취(지난 14일) 대 시간.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0035] 이하의 설명 및 청구범위에서, 용어는 달리 기술되지 않거나 또는 문맥에 상반되지 않는 한 이 부문에 제시된

정의될 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 것이다. 본 명세서에 기재된 것과 유사 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시형태의 실시 또는 시험에 유용할 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이하에 설명된다.

- [0036] 단수 형태의 용어는 양의 제한을 나타내는 것이 아니라, 오히려 인용된 항목의 적어도 하나의 존재를 나타낸다. 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약"은, 대략, 그 영역, 대체로 또는 그 부근을 의미한다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용될 경우, 이것은 제시된 수치 초과와 그 미만의 경계를 포괄함으로써 그 범위를 조정한다. 일반적으로, 용어 "약"은 기술된 값 초과 및 미만의 수치를 10%의 변량으로 조절하도록 본 명세서에서 사용된다. 따라서, 약 50%는 45% 내지 55%의 범위를 의미한다.
- [0037] 종점에 의해 본 명세서에서 인용된 수치 범위는 그 범위 내에 포괄된 모든 숫자 및 분율을 포함한다(예컨대, 1 내지 5는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.90, 4 및 5를 포함한다).
- [0038] 용어 "추가적 치료적 활성 화합물" 또는 "추가적 치료제"는 치료 중인 특정 손상, 질환 또는 장애에 대해서 추가적 치료 용도를 위한 화합물의 사용 또는 투여를 지칭한다. 이러한 화합물은, 예를 들어, 관련 없는 질환 또는 장애, 또는 치료 중인 손상, 질환 또는 장애의 주된 치료에 반응하지 않을 수 있는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용되는 것을 포함할 수도 있었다.
- [0039] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 화합물"의 투여" 및/또는 화합물을 "투여하는"이란, 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 화합물을 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0040] "작용제"는, 포유류, 예컨대, 인간에게 투여될 경우, 대상체에서 관심대상 표적 화합물 또는 분자의 수준 또는 존재에 기인하는 생물학적 활성도를 증대 또는 연장시키는 물질의 조성물이다.
- [0041] "질환 또는 장애 증상을 완화시키는"은, 증상의 중증도 또는 이러한 증상을 대상체가 경험하는 빈도, 또는 둘 다를 저감시키는 것을 의미한다.
- [0042] "길항제"는, 인간과 같은 포유류에게 투여될 경우, 대상체에서 관심대상 표적 화합물 또는 분자의 수준 또는 존재에 기인하는 생물학적 활성도를 저해하는 물질의 조성물이다.
- [0043] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "화학식 I-A 또는 I-B의 화합물"은, 화학식 I-A 또는 I-B의 범위 내의 임의의 화합물을 지칭하며, 문맥이 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I-A 또는 I-B의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0044] 용어 "포함한다(comprises)", "포함하는(comprising)" 및 대안적인 이행어구 "포함한다(includes)", "포함하는(including)", "함유한다(contains)" 및 "함유하는(containing)"은 미국 특허법에서 이들에게 부여된 의미를 갖는 제약을 두지 않는 이행 어구이다. "포함한다" 및 기타 제약을 두지 않는 용어는 중간 용어 "본질적으로 ..로 이루어진" 및 제약을 두는 용어 "..로 이루어지는" 및 "..로 이루어진다"를 포괄한다. 제약을 두지 않는 이행 어구 중 하나를 인용하는 청구범위는, 문맥 또는 해당 기술분야에서 명백하게 배제하지 않는 한 더욱 제한적일 수도 있는 임의의 다른 이행 어구로 기재될 수 있다.
- [0045] 용어 "전달 비히클"은 생체내에서 화합물을 전달하는데 사용될 수 있거나 또는 식물 또는 동물에게 투여된 화합물을 포함하는 조성물에 첨가될 수 있는 임의의 종류의 물질 또는 디바이스를 지칭한다. 이것은 이식 가능한 디바이스, 세포의 집단, 기질 재료, 겔 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0046] "질환"은, 동물이 항상성을 유지할 수 없고, 질환이 개선되지 않는다면, 동물의 건강이 계속 악화되는 동물의 건강 상태이다. 이외 대조적으로, 동물에서의 "장애"는 동물이 항상성을 유지할 수 있지만, 동물의 건강 상태가 장애가 없을 때보다 덜 바람직한 건강 상태이다. 미치료된 채로 있다고 해서, 장애는 반드시 동물의 건강 상태를 더욱 감소시키는 것은 아니다.
- [0047] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 선택된 효과를 내는데, 예컨대, 질환 또는 장애의 증상을 완화시키는데 충분한 양을 의미한다. 조합물(혹은 병용물)의 형태, 예컨대, 다수의 화합물로 화합물을 투여하는 맥락에서, 각 화합물의 양은, 다른 화합물(들)과 병용하여 투여될 경우, 화합물이 단독으로 투여될 때와는 상이할 수 있다. 따라서, 화합물의 병용물의 유효량은, 각 화합물의 실제적인 양이 다를 수 있더라도, 전체로서 병용물이라 일괄적으로 지칭된다.
- [0048] 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 용어 "예를 들어", "예컨대", "와 같은", "비슷한" 등은

더욱 일반적인 주제를 추가로 명확하게 하는 예를 도입하는 것을 의미한다. 달리 특정되지 않는 한, 이들 예는 본 개시내용을 이해하기 위한 보조로서만 제공될 뿐 어떠한 형식으로도 제한하는 것을 의미하는 것은 아니다.

- [0049] 용어 "화합식" 및 "구조"는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다.
- [0050] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "저해한다"는, 나트륨 통로 활성도의 저해와 같이, 기재된 기능을 저감 또는 방해하는 본 개시내용의 화합물의 능력을 지칭한다. 바람직하게는, 저해는 적어도 10%만큼, 더욱 바람직하게는 적어도 25%만큼, 더욱더 바람직하게는 적어도 50%만큼이고, 가장 바람직하게는 그 기능은 적어도 75%만큼 저해된다. 용어 "저해한다", "저감시킨다" 및 "차단한다"는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다.
- [0051] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "주사하는 또는 적용하는"은 임의의 수의 경로에 의한 본 개시내용의 화합물의 투여를 포함하며, 국소, 경구, 협측, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수내, 초내(intrathecal), 심실내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장내, 국소, 설하, 질, 안내, 폐 또는 직장 수단을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 것을 의미한다.
- [0052] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "설명 자료"(instructional material)는 본 명세서에 언급된 각종 질환 또는 장애의 완화를 행하기 위하여 키트에 본 개시내용의 화합물의 유용성을 전달하는데 사용될 수 있는 간행물, 기록, 도면 또는 기타 표현 매체를 포함한다. 선택적으로 또는 대안적으로, 설명 자료는 포유류의 세포 또는 조직에서 질환 또는 장애를 완화시키는 하나 이상의 방법을 기술할 수 있다. 본 개시내용의 키트의 설명 자료는, 예를 들어, 확인된 개시 화합물을 수용하는 용기에 부착될 수 있거나 또는 확인된 화합물을 수용하는 용기와 함께 출하될 수 있다.
- [0053] 대안적으로, 설명 자료는, 그 설명 자료와 화합물이 수용자에 의해 협업적으로 사용될 수 있게 할 의도로 용기와는 별도로 출하될 수 있다.
- [0054] "언커플링"이라고도 지칭되는 용어 "미토콘드리아 언커플링"은, 양성자가 ATP 신타제와는 독립적인 경로를 통해서 미토콘드리아 기질에 진입하게 됨으로써 영양소 산화를 ATP 생산으로부터 언커플링시키는 과정을 지칭한다. 이 과정은 미토콘드리아 내막을 가로질러 기질에 양성자를 직접 셔틀링하는(shuttle) 소분자 미토콘드리아 프로토노포어에 의해 약리학적으로 유도될 수 있다. 호기성 세포에서 에너지 생산을 위한 주된 경로는, 미토콘드리아에서 영양소(지방, 탄수화물 및 아미노산 포함)의 산화를 수반하여, 미토콘드리아 기질로부터 양성자의 유출을 촉진시킨다. 이 과정은 미토콘드리아 내막을 가로지르는 전기화학 구배 및 pH를 생성한다. 양성자는 통상 ATP 신타제를 통해서 미토콘드리아 기질에 재진입하여, ATP 생산을 초래한다. 양성자는 또한 ATP 신타제와는 독립적인 경로를 통해서 미토콘드리아 기질에 재진입할 수 있어, 영양소 산화 및 양성자 유출을 ATP 생산으로부터 '언커플링시킨다'.
- [0055] 용어 "조절한다"는 활성화도, 기능 또는 과정의 수준을 변화시키는 것을 의미한다. 용어 "조절한다"는 활성화도, 기능 또는 과정을 저해시키는 것과 자극시키는 것 둘 다를 포괄한다.
- [0056] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 약제학적 조성물의 "비경구 투여"는 대상체의 조직의 물리적 틈새(physical breach)를 특징으로 하는 투여 및 조직 내 그 틈새를 통한 약제학적 조성물의 투여의 임의의 경로를 포함한다. 따라서, 비경구 투여는, 조성물의 주사에 의한, 수술적 절개를 통한 조성물의 적용에 의한, 조직-침투 비수술적 상처를 통한 조성물의 적용 등에 의한 약제학적 조성물의 투여를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특히, 비경구 투여는 피하, 복강내, 근육내, 흉골내 주사, 및 신장 투석 주입 기술을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 것으로 상정된다.
- [0057] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "적용에 따라"는 대상체에 대한 조성물, 약물 또는 화합물의 투여를 지칭한다.
- [0058] 용어 "약제학적 조성물"은 적어도 1종의 활성 성분 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 의미할 것이다.
- [0059] "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는, 일반적으로 안전하고, 비독성이고, 생물학적이 아닌 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 약제학적 조성물/병용물을 제조하는데 유용한 부형제를 의미하고, 인간 약제학적 용도뿐만 아니라 수의학 용도에도 허용 가능한 부형제를 포함한다. 이 용어는 또한 인간을 비롯한 동물에서 사용하기 위한 미국 약전에 열거되거나 또는 미국 연방정보의 규제국에 의해 약제학적 조성물을 사용하기 위하여 승인된 활성 제제의 어느 것이라도 포괄한다.
- [0060] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 표준 약제학적 담체, 예컨대, 인산염 완충 식염수 용액, 물, 에멀션,

예컨대, 오일/물 또는 물/오일 에멀션, 및 각종 유형의 습윤제의 어느 것이라도 포함한다. 이 용어는 또한 인간을 비롯한 동물에서 사용하기 위한 미국 약전에 열거되거나 또는 미국 연방정보의 규제국에 의해 승인된 제제의 어느 것이라도 포괄한다.

[0061] "약제학적으로 허용 가능한"은 인간 또는 수의과 적용을 위하여 약리학적으로 허용 가능한 것을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적 조성물"은 인간 및 수의과 용도를 위한 제형을 포함한다.

[0062] "복수"는 적어도 둘을 의미한다.

[0063] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "예방한다"는, 예컨대, 가능한 또는 개연성 있는 성과가 있는 어떤 것에 대해서 대책을 취하는 것에 의해서 어떤 것이 일어나는 것을 중지시키거나 어떤 것이 일어날 가능성을 상당히 저감시키는 것을 의미한다. 의학의 맥락에서, "예방"은 질환 또는 병태를 얻을 기회를 감소시키는 작용을 포함한다.

[0064] "방지적" 또는 "예방적" 치료는, 질환 또는 장애의 징후를 나타내지 않거나 또는 징후를 단지 조기에 나타내는 대상체에게 투여된 치료이다. 예방적 또는 방지적 치료는 질환 또는 장애를 발병하는 것과 연관된 병리를 발병할 위험을 감소시킬 목적으로 투여된다.

[0065] "전구약물(prodrug)"은 생체내에서 모 약물로 전환되는 제제를 지칭한다. 전구약물은, 몇몇 상황에서, 모 약물보다 투여되기 더 용이할 수 있으므로 흔히 유용하다. 전구약물은, 예를 들어, 경구 투여에 의해 생물학적으로 이용 가능할 수 있는 한편 모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모 약물에 비해서 약제학적 조성물의 개선된 용해도를 가질 수 있거나, 또는 증가된 식미(palatability)를 입증할 수 있거나 또는 제형화하기 더 용이할 수 있다.

[0066] 분석, 진단 또는 치료의 "대상체"는 동물이다. 이러한 동물은 포유류, 바람직하게는 인간을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "필요로 하는 대상체"는, 본 개시내용의 방법으로부터 유익을 얻을, 환자, 동물, 포유류 또는 인간이다.

[0067] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "증상"은 임의의 병적 현상 또는 환자가 경험한 또는 질환을 나타내는 구조, 기능 또는 감각이 정상에서 벗어나는 것을 지칭한다. 이와 대조적으로, "징후"는 질환의 객관적인 증거이다. 예를 들어, 코피는 징후이다. 이것은 환자, 의사, 간호사 및 다른 관찰자에게 명백하다.

[0068] "요법적" 치료는 이들 징후를 감소 또는 제거할 목적으로 병리의 징후를 나타내는 대상체에게 투여되는 치료이다.

[0069] 화합물의 "치료적 유효량"은 화합물이 투여되는 대상체에게 유익한 효과를 제공하는데 충분한 화합물의 양이다.

[0070] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"는, 손상 또는 질환 관련 병태 또는 손상 또는 질환 관련 병태의 증상을 치료, 개선 또는 저해하는 것을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 질환, 손상 또는 질환 관련 병태 또는 손상 또는 질환 관련 병태의 증상이 예방되는 한편; 다른 실시형태는 손상 또는 질환 관련 병태 또는 손상 또는 질환 관련 병태의 증상의 예방적 치료를 제공한다.

[0071] **화학적 정의**

[0072] "알킬"은, 특정 수의 탄소 원자, 일반적으로 1 내지 약 8개의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 또는 직쇄 포화 지방족 탄화수소기이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 나타낸다. 다른 실시형태는 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자 또는 1 또는 2개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 예컨대, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-알킬을 포함한다. 알킬의 예는, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 3-메틸부틸, t-부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 헵틸 및 옥틸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. "C<sub>0</sub>-C<sub>n</sub> 알킬"은, 다른 기와 함께 사용되며, 예컨대, 다른 기, 이 경우에, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬을 나타내는 C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬)이 단일 공유 결합(C<sub>0</sub>)에 의해서 이를 치환하는 기에 결합되거나 또는 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 링커를 통해 부착된다.

[0073] "알켄일"은 특정된 수의 탄소 원자를 갖는, 사슬을 따라 임의의 안정적인 지점에서 일어날 수 있는 1개 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 분지쇄 또는 직쇄 지방족 탄화수소기이다. 알켄일의 예는, 에텐일, 프로펜일, 1,3-부타다이엔일, 1-부텐일, 헥센일 및 펜텐일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0074] "알킨일"은, 특정된 수의 탄소 원자를 갖는, 사슬을 따른 임의의 안정적인 점에서 일어날 수 있는 1개 이상의

삼중 탄소-탄소 결합을 가진 분지쇄 또는 직쇄 지방족 탄화수소기이다. 알킬일의 예는 에틸일, 프로필일, 1-부틸일, 2-부틸일 및 1-펜틸일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

- [0075] "알카노일"은 카보닐 브리지(-C(=O)-)에 의해 이를 치환하는 기에 공유 결합된 위에서 정의된 바와 같은 알킬기이다. 카보노일 산소는 치환된 기 내의 탄소 수에 포함된다. C<sub>2</sub>알카노일은 -C(=O)CH<sub>3</sub>이다.
- [0076] "알콕시"는 산소 브리지(-O-)에 의해 이를 치환하는 기에 공유 결합된 표시된 수의 탄소 원자를 가진 위에서 정의된 바와 같은 알킬기이다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, 2-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 아이소펜톡시, 네오펜톡시, n-헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시 및 3- 메틸펜톡시를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0077] "알킬아미노"는 아미노 결합에 의해 이를 치환하는 기에 공유 결합된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬기이다. 알킬아미노기는, 아미노가 2차 아미노(알킬NH-)인 모노-알킬기, 또는 아미노가 3차 아미노(알킬1)(알킬2)N-인 다이-알킬기일 수 있다. 다이-알킬아미노의 알킬기는 동일 또는 상이하다.
- [0078] "알킬에스터"는 에스터 결합에 의해 이를 치환하는 기에 공유 결합된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬기이다. 에스터 결합은, 예컨대, 식 -OC(O)-알킬의 기 또는 식 -C(O)O-알킬의 기 중 어느 하나의 배향에 있을 수 있다.
- [0079] "아릴"은 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리계를 나타낸다. 아릴기는 방향족 고리 또는 고리들에 단지 탄소를 함유한다. 아릴기는 N, O 또는 S 헤테로원자를 함유하는 비방향족 고리에 융합될 수 있다. 전형적인 아릴기는, 1 내지 3개의 개별의, 융합된 또는 펜던트 고리 및 고리 구성원으로서 헤테로원자를 갖지 않는 6 내지 약 18개의 고리 원자를 함유한다. 표시된 바와 같은 경우, 이러한 아릴기는 탄소 또는 비-탄소 원자 또는 기로 더욱 치환될 수 있다. 그 예는 페닐, 나프틸, 바이-페닐, 테트라하이드로나프틸, 인단일 및 인덴일기를 포함한다.
- [0080] "사이클로알킬"은 특정된 수의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 고리기이다. 단환식 사이클로알킬기는 전형적으로 3 내지 약 8개의 탄소 고리 원자, 3 내지 7개의 고리 원자, 또는 3 내지 6(3, 4, 5 또는 6)개의 탄소 고리 원자를 갖는다. 사이클로알킬 치환체는 치환된 질소, 산소 또는 탄소 원자로부터 펜던트될 수 있거나, 또는 2개의 치환체를 가질 수 있는 치환된 탄소 원자는 스피로기로서 부착되는 사이클로알킬기를 가질 수 있다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.
- [0081] "브리지된 사이클로알킬"은, 단지 탄소 고리 원자를 함유하는 2개 이상의 고리를 갖고 탄소 고리 중 하나가 해당 탄소 고리 중에 2개의 "브리지헤드" 원자에 연결된 2 내지 3개의 미브리지된 탄소 원자 또는 1개의 탄소 원자의 "브리지"를 함유하는 사이클로알킬기이다. 브리지헤드 원자는 통상 비-인접 탄소 고리 원자이다. 브리지 사이클로알킬기의 예는, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 바이사이클로[3.3.1]노난일, 아다만탄일 및 바이사이클로[3.3.3]운데칸일기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0082] "할로겐" 또는 "할로"는 브로모, 클로로, 플루오로 및 아이오도를 포함한다.
- [0083] "할로알킬"은, 최대 허용 가능한 수의 할로겐 원자까지 1개 이상의 할로겐 원자로 치환된 특정 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 알킬기 둘 다를 나타낸다. 할로알킬의 예는 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸 및 펜타-플루오로에틸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0084] "할로알콕시"는 산소 브리지(알코올 라디칼의 산소)를 통해서 부착된 본 명세서에서 정의된 바와 같은 할로알킬기를 나타낸다.
- [0085] "할로설폰"은 최대 허용 가능한 수의 할로겐 원자까지 1개 이상의 할로겐 원자로 치환된 황이다.
- [0086] "헤테로아릴"은, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 함유하고 나머지 고리 원자가 탄소인 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는 고리 또는 고리계이다. 융합된 고리는 헤테로원자를 함유할 수 있거나 함유하지 않을 수 있다. 헤테로아릴 고리계 내 헤테로원자의 총수는 4 이하이고 헤테로아릴 고리계 내 S 및 O 원자의 총 수는 2 이하인 것이 바람직하다. 단환식 헤테로아릴기는 전형적으로 5 내지 7개의 고리 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서 이환식 헤테로아릴기는 9- 내지 10-원 헤테로아릴기, 즉, 1개의 5- 내지 7-원 방향족 고리가 제2 방향족 또는 비-방향족 고리에 융합된 9 또는 10개의 고리 원자를 함유하는 기이다. 헤테로아릴기의 방향족 고리 내의 S 및 O 원자의 총수가 1을 초과할 경우, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는다. 헤테로아릴기의 예는 옥사졸릴, 피란일, 피라진일, 피라졸로피리미딘일, 피라졸릴, 피리다진일, 피리딜, 피리미딘일, 피롤릴, 퀴놀린일, 테

트라졸릴, 티아졸릴, 티엔일피라졸릴, 티오펜일, 트리아아졸릴, 벤조[d]옥사졸릴, 벤조퓨란일, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜일, 벤즈옥사다이아아졸릴, 다이하이드로벤조다이옥신일, 퓨란일, 이미다졸릴, 인돌릴 및 아이소옥사졸릴을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

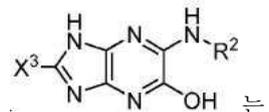
- [0087] "헤테로사이클로알킬"은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 고리 원자를 함유하고 나머지 고리 원자가 탄소인 포화 환식기이다. 헤테로사이클로알킬의 예는 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 옥사졸리딘일, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로티오피란일, 티아졸리딘일 및 피롤리딘일을 포함한다.
- [0088] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 모 화합물이 이의 무기 및 유기, 비독성, 산 또는 염기 부가염을 만듦으로써 변형된, 개시된 화합물의 유도체를 포함한다. 본 발명의 화합물의 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이더티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기(예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 수산화물, 탄산염, 중탄산염 등)와 반응시킴으로써, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 유기(예컨대, 카복실)산의 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속(예를 들어 칼슘) 염이 또한 제조될 수 있다.
- [0089] 이러한 반응은 전형적으로 수중에서 또는 유기 용매 중에서 또는 둘 다의 혼합물 중에서 수행된다.
- [0090] 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대, 아민 또는 질소-함유 헤테로아릴 고리(예컨대, 피리딘, 퀴놀린, 아이소퀴놀린)의 무기 또는 유기산 염; 산성 잔기, 예컨대, 카복실산의 알칼리 또는 유기염 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 비독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비독성 염 및 4차 암모늄염을 포함한다. 예를 들어, 통상의 비독성 산 염은 무기산, 예컨대, 염산, 하이드로브로민산, 황산, 인산, 질산 등으로부터 유래된 것; 및 유기산, 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 말론산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 에실산, 베실산, 설과닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸말산, 석신산, 톨루엔설포산, 메탄설포산, 에탄 다이설포산, 옥살산, α-케토글루타레이트, α-글리세로포스페이트, 아세티온산, HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>H(여기서 n은 0 내지 4임) 등으로부터 제조된 염을 포함한다.
- [0091] 무기 염기로부터 유래된 염은, 단지 예로써, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘염을 포함한다. 유기 염기로부터 유래된 염은, 1차, 2차 및 3차 아민, 예컨대, 1차, 2차 및 3차 아민, 예컨대, 알킬 아민, 다이알킬 아민, 트리아알킬 아민, 치환된 알킬 아민, 다이(치환된 알킬) 아민, 트라이(치환된 알킬) 아민, 알켄일 아민, 다이알켄일 아민, 트리아알켄일 아민, 치환된 알켄일 아민, 다이(치환된 알켄일) 아민, 트라이(치환된 알켄일) 아민, 사이클로알킬 아민, 다이(사이클로알킬) 아민, 트라이(사이클로알킬) 아민, 치환된 사이클로알킬 아민, 이치환된 사이클로알킬 아민, 삼치환된 사이클로알킬 아민, 사이클로알켄일 아민, 다이(사이클로알켄일) 아민, 트라이(사이클로알켄일) 아민, 치환된 사이클로알켄일 아민, 이치환된 사이클로알켄일 아민, 삼치환된 사이클로알켄일 아민, 아릴 아민, 다이아릴 아민, 트리아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 다이헤테로아릴 아민, 트라이헤테로아릴 아민, 복소환식 아민, 다이복소환식 아민, 트라이복소환식 아민, 혼합된 다이- 및 트라이-아민의 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서 아민 상의 치환체의 적어도 2개는 상이하고, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 치환된 사이클로알켄일, 아릴, 헤테로아릴, 복소환식 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또한 아미노 질소와 함께 2 또는 3개의 치환체가 복소환식 또는 헤테로아릴기를 형성하는 아민이 포함된다. 적합한 아민의 예는, 단지 예로써, 아이소프로필아민, 트라이메틸 아민, 다이메틸 아민, 트라이(아이소-프로필) 아민, 트라이(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 트로메타민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라라민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 글루코사민, N알킬글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, 몰폴린, N에틸피페리딘 등을 포함한다. 또한, 다른 카복실산 유도체, 예를 들어, 카복시아마이드, 저급 알킬 카복시아마이드, 다이알킬 카복시아마이드 등을 비롯한 카복실산 아마이드가 본 개시내용의 실시예 유용할 것임이 이해되어야 한다.
- [0092] 추가의 적합한 염의 일람은, 예를 들어, 문헌[G. Steffen Paulekuhn, *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 6665 및 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth Editors, Wiley-VCH, 2002]에서 찾을 수 있다.
- [0093] 용어 "치환된"은, 지정된 원자의 정상의 원자수를 초과하지 않는다는 전제하에, 지정된 원자 또는 기 상의 임의

의 1개 이상의 수소가 표시된 기로부터의 선택으로 대체된 것을 의미한다. 달리 특정되지 않는 한, 각 치환체는 다른 치환체와 독립적으로 선택된다. "선택적으로 치환된"은 0 내지 최대 허용 가능한 수의 치환체가 존재하는 것을 의미한다. 치환체가 옥소(즉, =O)인 경우, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 옥소가 헤테로방향족 모이 어터를 치환하는 경우, 얻어지는 분자는 때때로 채택할 수 있다. 예를 들어, 2- 또는 4-위치에서 옥소에 의해 치환된 피리딘기는 때때로 피리딘 또는 하이드록시피리딘으로서 기록될 수 있다. 치환체 및/또는 변수의 조합은, 이러한 조합이 안정적인 화합물 또는 유용한 합성 중간체를 야기할 경우에만 허용 가능하다. 안정적인 화합물 또는 안정적인 구조는 반응 혼합물 및 후속의 제형으로부터 유효한 치료제로의 단리를 존속시키기에 충분히 강한 화합물을 암시하는 것을 의미한다. 달리 특정되지 않는 한, 치환체는 코어 구조로 명명된다. 예를 들어, 아미노알킬은 이 치환체의 코어 구조에의 부착점이 알킬 위치에 있는 것을 의미하고, 알킬아미노가 아미노기의 질소에 대한 결합인 부착점을 의미하는 것이 이해되어야 한다. 그러나, 대시("-")는 치환체에 대한 부착점을 나타낸다. -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬(사이클로알킬)은 1 내지 4개의 탄소 알킬렌 링커에서 부착된다.

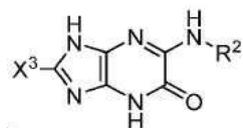
[0094] 본 개시내용은 임의의 수소가 중수소로 대체된 중수소화된 화학식 I-A 및 I-B의 화합물을 포함한다. "중수소화된"은 특정된 위치에서의 수소가 중수소로 대체된 것을 의미한다. 하나의 위치가 중수소화된 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물의 임의의 샘플에서, 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물의 몇몇 별개의 분자의 몇몇은 그 특정 위치에 중수소라기보다는 오히려 수소를 가질 가능성이 있을 것이다. 그러나, 특정 위치에서 중수소를 갖는 샘플에서 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물의 분자의 퍼센트는 천연 유래의 것보다 훨씬 더 많을 것이다. 중수소화된 위치에서 중수소는 풍부하다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "풍부한"은, 그 위치에서의 기타 수소종에 대한 중수소의 백분율을 지칭한다. 일례로서, 화학식 I의 화합물에서의 위치가 50% 중수소 풍부화도(즉, 농축도(enrichment))를 함유한다고 하는 것은, 특정 위치에서의 수소라기보다는 오히려 중수소 함량이 50%인 것을 의미한다. 명확을 기하기 위하여, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "풍부화된"은 자연 존재비보다 풍부한 백분율을 의미하는 것이 아님이 확인된다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I-A 또는 I-B의 중수소화된 화합물은 임의의 중수소화된 위치에서 적어도 10% 중수소 풍부화도를 가질 것이다. 다른 실시형태에 있어서, 특정 중수소화된 위치 또는 위치들에서 적어도 50%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 중수소 풍부화도로 있을 것이다. "중수소화된 치환체"는 적어도 하나의 수소가 특정 퍼센트 풍부화도로 중수소로 대체된 치환체이다. "선택적으로 중수소화된"은, 그 위치에 수소가 있을 수 있고 그 위치에서의 중수소의 양이 단지 중수소의 천연 유래 수준이거나, 그 위치가 천연 유래 중수소 수준보다 많은 중수소로 풍부화된 것을 의미한다.

[0095] 본 개시내용의 소정의 화합물은 1개 이상의 비대칭 원소, 예컨대, 입체발생 중심, 입체발생축 등, 예컨대, 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있으므로, 화합물은 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이들 화합물은, 예를 들어, 라세미체 또는 광학 활성 형태일 수 있다. 2개 이상의 비대칭 원소를 가진 화합물에 대해서, 이들 화합물은 추가로 부분입체이성질체의 혼합물일 수 있다. 비대칭 중심을 갖는 화합물에 대해서, 모든 광학 이성질체 및 이들의 혼합물이 포괄되는 것이 이해되어야 한다. 이들 환경에서, 단일 거울상이성질체, 즉, 광학 활성 형태는 비대칭 합성, 광학적으로 순수한 전구체로부터의 합성에 의해, 또는 라세미체의 분할에 의해 얻어질 수 있다. 라세미체의 분할은 또한, 예를 들어, 통상의 방법, 예컨대, 분할제의 존재하의 결정화, 예를 들어, 카이럴 HPLC 칼럼을 이용하는 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다. 또한, 탄소-탄소 이중 결합을 가진 화합물은 Z- 및 E-형태에서 일어날 수 있고, 화합물의 모든 이성질체 형태는 본 개시내용에 포함된다.

[0096] 화합물이 각종 호변이성질체 형태로 존재할 경우, 본 개시내용은 특정 호변이성질체들 중 어느 하나로 제한되지 않고, 오히려 모든 호변이성질체 형태를 포함한다. 본 개시내용의 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있



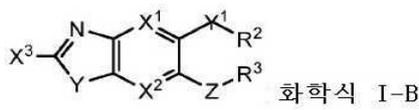
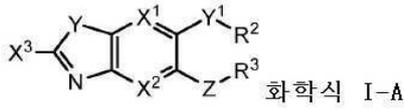
다. 두 혼합물 및 별도의 개별 호변이성질체가 포함된다. 예를 들어,



를 또한 포함한다.

[0097] **화학적 설명**

[0098] 본 개시내용은 하기 화학식 I-A 및 I-B의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0099]

[0100]

화학식 I-A 및 I-B에서의 변수, 예컨대, R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Y, Y<sup>1</sup> 또는 Z는 "발명의 내용" 부문에 제시된 정의 중 어느 것인가를 가질 수 있거나, 또는 이하에 제시된 값들 중 어느 것인가를 가질 수 있다.

[0101]

화학식 I은 또한 하위 화학식을 포함하되, 여기서 변수는 이하의 정의 중 임의의 것을 갖는다. 이하의 변수 정의의 임의의 것은 안정적인 화합물이 얻어지는 한 조합될 수 있다.

[0102]

Y는 N-R일 수 있다.

[0103]

Y는 0일 수 있다.

[0104]

X<sup>1</sup>과 X<sup>2</sup>는 둘 다 질소일 수 있다.

[0105]

Z는 0일 수 있고; X<sup>1</sup>과 X<sup>2</sup>는 둘 다 질소일 수 있다.

[0106]

X<sup>1</sup>과 X<sup>2</sup> 중 하나는 질소일 수 있고, 다른 하나는 탄소일 수 있다.

[0107]

Z는 0일 수 있고, X<sup>1</sup>과 X<sup>2</sup> 중 하나는 질소일 수 있고, 다른 하나는 탄소일 수 있다.

[0108]

X<sup>3</sup> 변수

[0109]

X<sup>3</sup>은 이하의 정의를 가질 수 있다.

[0110]

(i) X<sup>3</sup>은 수소이다.

[0111]

(ii) X<sup>3</sup>은 메틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 페닐, 또는 플루오로-치환된 페닐이다.

[0112]

(ii) X<sup>3</sup>은 트라이플루오로메틸이다.

[0113]

R 및 R<sup>1</sup> 변수

[0114]

R 및 R<sup>1</sup>은 이하의 정의를 가질 수 있다.

[0115]

(i) R은 수소이다.

[0116]

(ii) Y는 NR<sup>1</sup>이고 R<sup>1</sup>은 수소 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다.

[0117]

(iii) Y는 NR<sup>1</sup>이고 R<sup>1</sup>은 수소이다.

[0118]

R<sup>2</sup> 변수

[0119]

R<sup>2</sup>는 이하의 정의를 가질 수 있다

[0120]

(i) R<sup>2</sup>는 -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(브리지된 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>사이클로알킬), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(아릴), -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(단환식 또는 이환식 헤테로아릴) 또는 -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(4- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬)이되, 이들 각각은 R<sup>11</sup> 및 0 또는 1개의 치환체 R<sup>12</sup>로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0121]

각각의 C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬에서, 1개 이상의 탄소 원자는 0, NR<sup>10</sup>, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O), -S(O)n-, -C(O)NR<sup>10</sup>- 또는 -NR<sup>10</sup>C(O)-로 선택적으로 대체되되, n은 0, 1 또는 2이고, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일은 1개 이상의 치환체 R<sup>13</sup>으로 선택적으로 치환된다.

- [0122] (ii)  $R^2$ 는, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시이아노 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된,  $C_1-C_8$ 알킬이다.
- [0123] (iii)  $R^2$ 는  $-C_0-C_4$ 알킬(브리지된  $C_7-C_{12}$ 사이클로알킬) 또는  $-C_0-C_4$ 알킬(아릴)이되, 이들 각각은  $R^{11}$  및 0 또는 1개의 치환체  $R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되되;  $C_0-C_4$ 알킬에서 1개 이상의 탄소 원자는 0,  $NR^{10}$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)$ ,  $-S(O)n-$ ,  $-C(O)NR^{10}$  또는  $-NR^{10}C(O)-$ 로 선택적으로 대체되고,  $n$ 은 0, 1 또는 2이고,  $C_0-C_4$ 알킬은 선택적으로  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환된다.
- [0124] (iv)  $R^2$ 는  $-C_0-C_4$ 알킬(브리지된  $C_7-C_{12}$ 사이클로알킬) 또는  $-C_0-C_4$ 알킬(아릴)이되, 이들 각각은  $R^{11}$  및 0 또는 1개의 치환체  $R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되되;  $C_0-C_4$ 알킬에서 1개 이상의 탄소 원자는 0,  $NR^{10}$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)$ ,  $-S(O)n-$ ,  $-C(O)NR^{10}$  또는  $-NR^{10}C(O)-$ 로 선택적으로 대체되고,  $n$ 은 0, 1 또는 2이고,  $C_0-C_4$ 알킬은 선택적으로  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환된다.
- [0125] (v)  $R^2$ 는,  $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된,  $C_0-C_2$ 알킬(브리지된  $C_7-C_{12}$ 사이클로알킬)이다.
- [0126] (vi)  $R^2$ 는 아다만탄-1-일 또는  $-CH_2$ (아다만탄-1-일)이되, 이들 각각은 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시이아노,  $C_1-C_4$ 알킬,  $C_1-C_4$ 알콕시,  $-C_0-C_2$ 알킬(모노- 또는 다이- $C_1-C_4$ 알킬아미노),  $C_1-C_2$ 할로알킬 및  $C_1-C_2$ 할로알콕시로 치환된다.
- [0127] (vii)  $R^2$ 는  $-C_0-C_4$ 알킬(페닐), 나프틸 또는 플루오렌일이되, 이들 각각은  $R^{11}$  및 0 또는 1개의 치환체  $R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되되;  $C_0-C_4$ 알킬에서 1개 이상의 탄소 원자는 0,  $NR^{10}$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)$ ,  $-S(O)n-$ ,  $-C(O)NR^{10}$  또는  $-NR^{10}C(O)-$ 로 선택적으로 대체되고,  $n$ 은 0, 1 또는 2이고,  $C_0-C_4$ 알킬은 선택적으로  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환된다.
- [0128] (viii)  $R^2$ 는,  $R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된, 페닐이다.
- [0129] (ix)  $R^2$ 는, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시이아노, 옥소, 할로설펜일 및  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_2-C_8$ 알켄일 및  $C_2-C_8$ 알킨일로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된, 페닐이고,  $R^{11}$ 의 정의에 있어서 각각의  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_2-C_8$ 알켄일 및  $C_2-C_8$ 알킨일에서, 1개 이상의 탄소 원자는 0,  $NR^{10}$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)$  또는  $-S(O)n-$ 으로 선택적으로 대체되고,  $n$ 은 0, 1 또는 2이고, 각각의  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_2-C_8$ 알켄일 또는  $C_2-C_8$ 알킨일은 1개 이상의 치환체  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환된다.
- [0130] (x)  $R^2$ 는,  $R^{11}$  및 0 또는 1개의 치환체  $R^{12}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된,  $-C_0-C_4$ 알킬(페닐)이되;  $C_0-C_4$ 알킬에서 1개 이상의 탄소 원자는 0,  $NR^{10}$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)$ ,  $-S(O)n-$ ,  $-C(O)NR^{10}$  또는  $-NR^{10}C(O)-$ 로 선택적으로 대체되고,  $n$ 은 0, 1 또는 2이고,  $C_0-C_4$ 알킬은 선택적으로  $R^{13}$ 으로 선택적으로 치환되고;
- [0131]  $R^{12}$ 는  $-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-O-C_0-C_4$ 알킬( $C_3-C_7$ 사이클로알킬),  $-C_0-C_4$ 알킬(페닐),  $-O-C_0-C_4$ 알킬(페닐),  $-C_0-C_4$ 알킬(5- 내지 6-원 헤테로아릴),  $-O-C_0-C_4$ 알킬(5- 내지 6-원 헤테로아릴)로부터 선택되되, 이들 각각은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 시이아노,  $-CHO$ ,  $-COOH$ , 옥소,  $C_1-C_2$ 할로알킬,  $C_1-C_2$ 할로알콕시,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬에스터, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(모노- 또는 다이-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬아미노), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알카노일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킨일로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다.

- [0132] (xi) R<sup>2</sup>는 나프틸이거나, 또는
- [0133] R<sup>2</sup>는, 할로젠, 하이드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환된, 페닐이거나, 또는
- [0134] R<sup>2</sup>는, 할로젠, 하이드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고 그리고 하나의 페닐 치환체로 치환된, 페닐이고, 페닐 치환체는 할로젠, 하이드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0135] R<sup>3</sup> 변수
- [0136] R<sup>3</sup>은 이하의 정의 중 어느 것인가를 가질 수 있다:
- [0137] (i) R<sup>3</sup>은 수소이다.
- [0138] (ii) R<sup>3</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일이고,
- [0139] C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일에서, 1개 이상의 탄소 원자는 O, NR<sup>10</sup>, C(O)O-, -OC(O) 또는 -S(O)<sub>n</sub>-으로 선택적으로 대체되되, n은 0, 1 또는 2이고, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알켄일 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알킨일은 1개 이상의 치환체 R<sup>13</sup>으로 선택적으로 치환된다.
- [0140] (iii) R<sup>3</sup>은 하이드록실, 할로젠, 트라이플루오로메틸 또는 트라이플루오로메톡시로 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다.
- [0141] (iv) R<sup>3</sup>은, 1개 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>11</sup> 치환체로 선택적으로 치환된, -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬) 또는 -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬(아릴)이다.
- [0142] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I-A 및 I-B의 화합물 및 이들의 염을 포함하되, 여기서 변수는 이하의 정의를 갖는다.
- [0143] Y<sup>1</sup>은 NR<sup>1</sup>이고 R<sup>1</sup>은 수소 또는 메틸이고; 그리고
- [0144] R<sup>2</sup>는 나프틸이거나, 또는
- [0145] R<sup>2</sup>는, 할로젠, 하이드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환된, 페닐이거나, 또는
- [0146] R<sup>2</sup>는, 할로젠, 하이드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고 그리고 하나의 페닐 치환체로 치환된, 페닐이고, 페닐 치환체는 할로젠, 하이드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0147] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물을 포함하되, 여기서 변수는 이하의 정의를 갖는다.
- [0148] X<sup>1</sup>과 X<sup>2</sup>는 둘 다 N이고;

- [0149]  $X^3$ 은 수소, 메틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 페닐, 또는 3-플루오로페닐이고;
- [0150] Y는  $NR^1$ 이고  $R^1$ 은 수소 또는 메틸이고;
- [0151] Z는 0이고;
- [0152] R은 수소 또는 메틸이고;
- [0153]  $R^1$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_2$ 알킬이고;
- [0154]  $R^2$ 는 나프틸이거나, 또는
- [0155]  $R^2$ 는 할로겐, 하이드록실,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환된, 페닐이거나, 또는
- [0156]  $R^2$ 는, 할로겐, 하이드록실,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고 그리고 하나의 페닐 치환체로 치환된, 페닐이고, 페닐 치환체는 할로겐, 하이드록실,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_1$ - $C_2$ 할로알킬 및  $C_1$ - $C_2$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고
- [0157]  $R^3$ 은 H이거나 또는 하이드록실 또는 트라이플루오로메틸로 선택적으로 치환된  $C_1$ - $C_6$ 알킬이다.
- [0158] 본 개시내용의 화학식, 예컨대, 본 개시내용의 일반식의 화합물을 제조하는 방법 또는 본 개시내용의 화학식 I-A 또는 I-B 또는 다른 화학식의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체를 제조하는 방법은 추가의 실시형태로서 제공된다. 화학식 I-A 또는 I-B 또는 다른 화학식의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체는 또한 본 개시내용의 추가의 실시형태로서 제공된다.
- [0159] **약제학적 조성물**
- [0160] 본 개시내용은, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염을 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0161] 본 개시내용은 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 본 개시내용의 1종 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 화합물은 약제학적 조성물로서 투여된다.
- [0162] 투여 경로는 투여 중인 화합물의 유형에 따라서 달라질 수 있다. 일 양상에서, 화합물은 경구, 국소, 직장, 근육내, 점막내, 비강내, 흡입, 안구 및 정맥내와 같은 경로를 통해서 투여된다.
- [0163] 본 개시내용은 즉시 방출 제형으로서 또는 제어-방출 제형으로서 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물의 투여를 더 제공한다.
- [0164] 투여 중인 활성 화합물(들)의 투여량은 치료 중인 병태, 특정 화합물 및 기타 임상적 인자, 예컨대, 치료 중인 대상체의 연령, 성별, 체중 및 건강, 화합물(들)의 투여 경로, 및 투여 중인 조성물의 유형(정제, 젤 캡, 캡슐, 용액, 현탁액, 흡입기, 에어로졸, 엘릭시르, 로젠지, 주사, 패치, 연고, 크림 등)에 따라 좌우될 것이다. 본 개시내용은 인간 용도와 수의과 용도 둘 다에 적용되는 것이 이해되어야 한다.
- [0165] 본 개시내용의 화학식 중 임의의 것의 화합물을 제조하는 방법 또는 본 개시내용의 화학식 중 임의의 것의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체를 제조하는 방법이 추가의 실시형태로서 제공된다. 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체가 또한 본 개시내용의 추가의 실시형태로서 제공된다.
- [0166] 본 개시내용의 화학식 중 임의의 것의 화합물을 제조하는 방법이 본 개시내용의 추가의 실시형태로서 제공되고, 이하의 절차에 의해 예시되며, 여기서 일반적 라디칼의 의미는 달리 단서를 달지 않는 한 위에서 부여된 바와 같다.
- [0167] 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은, 예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, 비활성 희석제 또는 동화성 식용 담체와 함께 경구로 전신 투여될 수 있다. 이들은 경질 또는 연질 셀룰라틴 캡슐에 동봉

될 수 있거나, 정제로 압착될 수 있거나, 또는 환자의 식사의 음식과 함께 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료 투여를 위하여, 활성 화합물은 1종 이상의 부형제와 조합되어 삼킬 수 있는 정제, 협측 정제, 구내정(troch), 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 0.1%의 활성 화합물을 함유해야 한다. 물론 조성물 및 제제의 백분율은 변할 수 있고, 편리하게는 주어진 단위 투여 형태(unit dosage form)의 중량의 약 2 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 중의 활성 화합물의 양은 유효 용량 수준이 얻어지도록 된다.

[0168] 정제, 구내정, 환제, 캡슐 등은 또한 다음을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 트래거캔스, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 인산이칼슘; 붕해제, 예컨대, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘; 및 김미제, 예컨대, 수크로스, 프럭토스, 락토스 또는 아스파탐 또는 착향료, 예컨대, 페퍼민트, 동록유 또는 체리향이 첨가될 수 있다. 단위 투여 형태가 캡슐인 경우, 이것은 상기 유형의 물질에 부가해서, 액체 담체, 예컨대, 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있다. 각종 기타 물질은 코팅으로서 또는 다르게는 고체 단위 투여 형태의 물리적 형태를 변경하도록 제공될 수 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐은 젤라틴, 왁스, 셀락 또는 당 등으로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 김미제로서 수크로스 또는 프럭토스를, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤을, 염료 및 착향료, 예컨대, 체리 또는 오렌지향을 함유할 수 있다. 물론, 임의의 단위 투여 형태를 제조하는데 사용되는 임의의 물질은 약제학적으로 허용 가능해야 하고, 실질적으로 이용되는 양에 있어서 비독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물은 서방성 제제 및 디바이스에 혼입될 수 있다.

[0169] 활성 화합물은 또한 주입 또는 주사에 의해 정맥내 또는 복강내로 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 염의 용액이 물로 제조될 수 있고, 선택적으로 비독성 계면활성제와 혼합된다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트라이아세틴 및 이들의 혼합물로 그리고 오일로 제조될 수 있다. 통상의 저장 및 사용 조건하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 함유한다.

[0170] 주사 또는 주입에 적합한 약제학적 투여 형태는 활성 성분을 포함하는 멸균 수성 용액 또는 분산액 또는 멸균 분말을 포함할 수 있으며, 이는 선택적으로 리포솜에 캡슐화된, 멸균 주사 가능한 또는 주입 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제제로 개작된다. 모든 경우에, 궁극적인 투여 형태는 제조 및 저장 조건하에 멸균, 유효성 및 안정적이어야 한다. 액체 담체 또는 비휘발은, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 비독성 글리세릴 에스터, 및 이들의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 액체 분산 매체일 수 있다. 적절한 유효성은, 예를 들어, 리포솜의 형성에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 각종 항세균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 솔브산, 티메로살 등에 의해 일어날 수 있다. 많은 경우에, 등장제, 예를 들어, 당, 완충제 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대, 모노스테아르산 알루미늄 및 젤라틴의 조성물에 의해 일어날 수 있다.

[0171] 멸균 주사 가능한 용액은 필요에 따라서 위에서 열거된 각종 기타 성분과 함께 적절한 용매 중에 필요한 양으로 활성 성분을 혼입시키고 나서, 여과 살균에 의해 제조된다. 멸균 주사 가능 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 냉동-건조 기술이며, 이는 이전의 멸균-여과된 용액에 존재하는 임의의 추가의 바람직한 성분 + 활성 성분의 분말을 수득한다.

[0172] 국소 투여를 위하여, 본 발명의 화합물은, 순수한 형태로, 즉, 이것이 액체인 경우 적용될 수 있다. 그러나, 고체 또는 액체일 수 있는 피부과적으로 허용 가능한 담체와 함께, 조성물 또는 제형으로서 피부에 이를 투여하는 것이 바람직할 것이다.

[0173] 유용한 고체 담체는 미분된(finely divided) 고체, 예컨대, 탭크, 점토, 미정질 셀룰로스, 실리카, 알루미늄이나 등을 포함한다. 유용한 액체 담체는 물, 알코올 또는 글리콜 또는 물-알코올/글리콜 블렌드를 포함하되, 여기에 본 발명의 화합물이, 선택적으로 비독성 계면활성제의 도움으로, 유효 수준으로 용해 또는 분산될 수 있다. 애주번트(adjutant), 예컨대, 방향제 및 추가의 향균제가 주어진 용도를 위하여 특성을 최적화시키기 위하여 첨가될 수 있다. 얻어지는 액체 조성물은 흡수제 패드로부터 적용될 수 있거나, 붕대 및 기타 드레싱에 함침되는데 사용될 수 있거나, 또는 폼프형 또는 에어로졸 스프레이어를 이용해서 이환된 부위에 분무될 수 있다. 증점제, 예컨대, 합성 중합체, 지방산, 지방산 염 및 에스터, 지방 알코올, 변형된 셀룰로스 또는 변형된 미네랄 물질이, 또한 사용자의 피부에 직접 적용하기 위하여, 확산 가능한 페이스트, 겔, 연고, 비누 등을 형성하도록 액체 담체와 함께 이용될 수 있다.

- [0174] 피부에 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물을 전달하는데 사용될 수 있는 유용한 피부과 조성물의 예는 당업계에 공지되어 있다; 예를 들어, Jacquet 등(미국 특허 제4,608,392호), Geria(미국 특허 제4,992,478호), Smith 등(미국 특허 제4,559,157호) 및 Wortzman(미국 특허 제4,820,508호)을 참조한다. 본 개시내용의 화합물의 유용한 투여량은 동물 모델에서 이들의 시험관내 활성도 및 생체내 활성도를 비교함으로써 결정될 수 있다. 인간에게 마우스 및 기타 동물에서 유효한 투여량의 외삽을 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다; 예를 들어, 미국 특허 제4,938,949호 참조.
- [0175] 일반적으로, 액체 조성물, 예컨대, 로션 중의 본 개시내용의 화합물(들)의 농도는 약 0.1 내지 25 wt-%, 바람직하게는 약 0.5 내지 10 wt-%일 것이다. 겔 또는 분말과 같은 반-고체 또는 고체 조성물 중의 농도는 약 0.1 내지 5 wt-%, 바람직하게는 약 0.5 내지 2.5 wt-%일 것이다. 치료에 사용하기 위하여 요구되는 화합물, 또는 이의 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정 염에 따라서 뿐만 아니라 투여 경로, 치료 중인 병태의 속성 및 환자의 연령과 상태에 따라서 달라질 것이고, 궁극적으로는 담당 의사 또는 임상사의 재량에 따를 것이다.
- [0176] 예를 들어, 인간에 대한 경구 투여와 관련된 하나의 실시형태에 있어서, 대략 0.1 내지 300 mg/kg/일, 또는 대략 0.5 내지 50 mg/kg/일, 또는 대략 1 내지 10 mg/kg/일의 투여량은, 일반적으로 충분하지만, 대상체의 치료 중인 장애, 치료 길이, 연령, 성별, 중량 및/또는 건강과 같은 것에 따라서 좌우될 것이다. 일 양상에서, 단위 용량이 사용된다. 일 양상에서, 단위 용량은 주사기로 공급된다. 약물의 조합은 사용 중인 모든 약물을 함유하는 제형으로 투여될 수 있거나, 또는 약물은 개별적으로 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 다회 용량/투여 시간이 요구될 것이거나 또는 유용할 것으로 예상된다. 또한, 몇몇 치료 요법에 대해서, 적어도 2종의 화합물이 사용될 것이다. 일 양상에서, 적어도 3종의 화합물이 투여될 것이다. 본 개시내용은 치료 시간의 길이의 변경을 더 제공한다.
- [0177] 그러나, 일반적으로, 적합한 용량은 약 0.5 내지 약 100 mg/kg, 예컨대, 약 10 내지 약 75 mg/kg 체중/일, 예컨대, 3 내지 약 50 mg/수용자의 키로그램 체중/일의 범위, 바람직하게는 6 내지 90 mg/kg/일의 범위, 가장 바람직하게는 15 내지 60 mg/kg/일의 범위일 것이다.
- [0178] 화합물은, 예를 들어, 5 내지 1000mg, 편리하게 10 내지 750mg, 가장 편리하게 50 내지 500mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 편리하게 투여된다.
- [0179] 이상적으로는, 활성 성분이 순환에 들어갈 필요가 있고 혈액을 통해서 전달될 경우, 활성 성분은, 일 실시형태에 있어서, 약 0.5 내지 약 75  $\mu$ M, 바람직하게는, 약 1 내지 50  $\mu$ M, 가장 바람직하게는, 약 2 내지 약 30  $\mu$ M의 활성 화합물의 피크 혈장 농도를 달성하도록 투여되어야 한다. 이것은, 예를 들어, 선택적으로 염수에, 0.05 내지 5% 용액의 활성 성분의 정맥내 주사에 의해 달성될 수 있거나, 또는 약 1 내지 100mg의 활성 성분을 함유하는 볼루스로서 경구 투여될 수 있다. 바람직한 혈액 수준은 약 0.01 내지 5.0 mg/kg/hr를 제공하도록 연속 주입에 의해 또는 약 0.4 내지 15 mg/kg의 활성 성분(들)을 함유하는 간헐적 주입에 의해 유지될 수 있다.
- [0180] 목적하는 용량은 단일 용량으로 또는 적절한 간격으로 투여된 분할된 용량으로서, 예를 들어, 하루당 2, 3, 4 또는 그 이상의 하위 용량으로서 편리하게 제공될 수 있다. 하위 용량 자체는, 예컨대, 다수의 개별적으로 느슨하게 이격된 투여로; 예컨대, 취입기로부터의 다수의 흡입으로 또는 눈에 복수회의 점적액의 적용에 의해 더욱 분할될 수 있다.
- [0181] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 추가의 치료적 첨가제를 단독으로 또는 (예컨대, 2, 3, 또는 4가지 추가의 첨가제를) 조합하여 더 포함할 수 있다. 추가의 첨가제의 예는 (a) 항균제, (b) 스테로이드(예컨대, 하이드로코르티손, 트라이암시놀론); (c) 통증 약물(예컨대, 아스피린, NSAID 및 국부 마취제); (d) 항염증제; 및 (e) 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 신체에서 효소에 의해 소화되는, 콜라겐, 글리코사미노글리칸 및 히알루론산과 같은 비-합성 기질 단백질은 전달에 유용하고(미국 특허 제4,394,320호; 제4,472,840호; 제5,366,509호; 제5,606,019호; 제5,645,591호; 및 제5,683,459호), 본 개시내용과 함께 사용하기에 적합하다. 기타 이식 가능한 매체 및 디바이스는 생체내에서 본 개시내용의 화합물의 전달에 사용될 수 있다. 이들은, 스펀지, 예컨대, Integra사로부터의 것, 피브린 겔, 폴리락트산 글리콜산 공중합체(PLAGA)의 소결된 미소구체로 형성된 스캐폴드 및 천연 콜라겐으로 형성된 나노섬유뿐만 아니라, 기타 단백질을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 개시내용의 화합물은 성장 인자, 영양소 인자, 약제, 칼슘-함유 화합물, 항염증제, 항균제, 또는 골 또는 조직 성장, 안정성 및 리모델링을 더 신속하게 하거나 용이하게 할 수 있는 임의의 다른 물질과 더 조합될 수 있다.
- [0182] 본 개시내용의 조성물은 또한 무기 충전제 또는 입자와 조합될 수 있다. 예를 들어, 이식 가능한 그래프트에 사

용하기 위하여, 무기 충전제 또는 입자는 하이드록시아스파타이트, 삼인산칼슘, 세라믹 유리, 비정질 인산칼슘, 다공성 세라믹 입자 또는 분말, 메시 티타늄 또는 티타늄 합금, 또는 입상체 티타늄 또는 티타늄 합금으로부터 선택될 수 있다.

- [0183] 본 개시내용에서 사용될 수 있는 다른 항균제는, 이소니아지드(isoniazid), 에탐부톨(ethambutol), 피라진아마이드, 스트렙토마이신, 클로파지민(clofazimine), 리파부틴(rifabutin), 플루오로퀴놀론(fluoroquinolone), 오플록사신(ofloxacin), 스파르플록사신(sparfloxacin), 리팜핀(rifampin), 아지트로마이신, 클라리트로마이신(clarithromycin), 답손(dapsone), 테트라사이클린, 에리트로마이신, 시프로플록사신, 독시사이클린, 암피실린, 암포테리신 B, 케토코나졸, 플루코나졸, 피리메타민, 설파다이아진, 클리다마이신, 리노마이신, 펜타미딘, 아토바쿠온(atovaquone), 파로모마이신, 디클라라자릴(diclazaril), 아시클로버(acyclovir), 트라이플루오로유리딘, 포스카르네트(foscarnet), 페니실린, 젠타마이신, 간시클로비르(ganciclovir), 이트라코나졸, 미코나졸, Zn-피리티온, 및 은염, 예컨대, 염화물, 브로민화물, 요오드화물 및 과요오드산염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0184] 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 우선 마이크로캡슐, 미소구체, 마이크로입자, 마이크로파이버, 강화섬유 등에 캡슐화되어 혼합 및 제어, 연장, 지연 및/또는 지속 방출 및 기타 제제 또는 약물과의 조합을 달성하기 용이하게 할 수 있다. 생물학적 활성제를 캡슐화하는 것은 또한 본 개시내용의 복합제의 형성 동안 분해에 대해서 제제를 보호할 수 있다.
- [0185] 본 개시내용의 또 다른 실시형태에 있어서, 화합물은 본 개시내용의 조성물이 세포 리모델링에 기인하는 시간 척도에 좌우되는 생흡수로 인해 대상체에게 이식될 경우 대상체에게 조절 가능하게 방출된다. 일 양상에서, 조성물은 조직에 불연속 영역을 대체하는데 사용될 수 있다. 불연속 영역은 외상, 질환, 장애 또는 병태, 수술, 손상 등의 결과일 수 있다.
- [0186] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "설명 자료"는 지정된 용도를 위하여 본 개시내용의 조성물의 유용성을 전달하는데 사용될 수 있는 간행물, 기록, 도면 또는 기타 표현 매체를 포함한다. 본 개시내용의 키트의 설명 자료는, 예를 들어, 조성물을 수용하는 용기에 부착될 수 있거나, 또는 조성물을 수용하는 용기와 함께 출하될 수 있다. 대안적으로, 설명 자료는 해당 설명 자료 및 조성물이 수용자에 의해 협력해서 사용될 수 있게 할 의도로 용기와는 별도로 출하될 수도 있다.
- [0187] 본 개시내용의 방법은 본 개시내용에서 확인된 화합물 및 상기 화합물 또는 해당 화합물을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 설명하는 설명 자료를 포함하는 키트를 포함한다. 이것은 당업자에게 공지된 키트, 예컨대, 대상체에게 화합물을 투여하기 전에 본 개시내용의 조성물을 용해 또는 현탁시키는데 적합한 (바람직하게는 멸균) 용매를 포함하는 키트의 다른 실시형태를 포함하도록 해석되어야 한다.
- [0188] 본 개시내용에 따라서, 위에서 기재된 바와 같이 또는 이하의 실시예에 논의된 바와 같이, 당업자에게 공지된 통상의 화학물질, 세포, 조직화학, 생화학, 분자 생물학, 미생물학 및 생체내 기술을 이용할 수 있다. 이러한 기술은 문헌에 완전히 설명되어 있다.
- [0189] 추가의 설명 없이, 당업자가, 선행하는 기술 및 이하의 예시적인 예를 이용해서, 본 개시내용의 화합물을 제조하고 이용할 수 있는 것으로 여겨진다.
- [0190] **치료 방법**
- [0191] 미토콘드리아는 세포 대사를 조절하고, 비만, 암, 당뇨병, 신경퇴행 및 심장질환을 비롯한 가장 만연된 인간 질환 중 몇몇의 발병에서 중요한 역할을 한다. 본 개시내용의 화합물은, 이들 질환 및 장애 및 본 명세서에 기재된 기타의 것들뿐만 아니라 미토콘드리아 언커플러가 유용한 기타의 것들을 치료 및 예방하는데 유용하다.
- [0192] 많은 항-당뇨병약, 예컨대, 인슐린-감작제는 영양소 과부하 조직 내로 글루코스를 효과적으로 '푸싱'(push)함으로써 혈액으로부터 글루코스 청소율(glucose clearance)을 촉진시키지만; 그러나, 이 접근법과 대조적으로, 본 발명자들의 전략은 세포 영양소 저장소를 저감시키는 것을 목표로 하므로 조직이 순환으로부터 글루코스를 '풀링'(pull)할 것이다. 본 발명의 방법은 혈당증 및 인슐린 감작성을 향상시키기 위하여 세포 영양소 저장소를 또한 저감시키는 운동 및 칼로리 제약 개입 후에 모델링된다. 원리 검증은 미토콘드리아 언커플러 2,4-다이나이트로페놀(DNP)로 처리된 인간에서 검증된다. DNP는 인간에서 지방과다증을 감소시키고 대사를 개선시키지만; 그러나, 이것은 또한 매우 좁은 치료창을 가지며 1938년에 FDA 승인으로부터 제외되었다. 티로이드 호르몬의 작용제 및 11-β 하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 1형의 저해제를 비롯한 기타 항-당뇨병약은 이들 화합물의 예방 효과의 일부를 매개할 수 있는 증가된 에너지 소비의 비표적 효과를 갖는다. 그럼에도 불구하고, 증가된 에

너지 소비를 위하여 특이적으로 표적화된 약물은 없다.

- [0193] 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 미토콘드리아 기능에서의 결함과 연관되거나 또는 언커플링제로서 작용하는 약물 또는 제제로 치료될 수 있는 질환, 장애 및 병태를 치료하는데 유용하다. 방법은, 약제학적으로 허용 가능한 담체, 및 선택적으로 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께, 유효량의 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물, 또는 이의 염을 제1 치료제로서 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0194] 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 미토콘드리아 언커플러를 이용하여 전자 사슬에 전자를 공여하는 일 없이 산소 소비의 증가, 세포 반응성 산소종의 감소, 미토콘드리아 내막의 탈분극화 및 산소 소비율의 증가를 위한 조성물 및 방법을 제공하되, 상기 방법은 세포 또는 미토콘드리아를 적어도 1종의 본 개시내용의 화합물 및 선택적으로 추가의 치료제를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0195] 예를 들어, 본 개시내용의 미토콘드리아 언커플링제가 고지방 및 고당 서구식 식이(high fat and high sugar Western diet)가 공급된 마우스에서 체지방 질량 증가를 예방하고 역전시키는 것 둘 다를 행하는 것이 본 명세서에 개시되어 있다. 체지방을 제외하고, 미토콘드리아 언커플링제는 인슐린 수준을 감소시켜, 고인슐린혈증을 바로잡고, 내당능을 향상시키고, 다이어트-유도 내당능을 예방하기 때문에 중요하다. 또한 본 명세서에는, 미토콘드리아 언커플링제의 투여가 다이어트-유도 인슐린 저항성을 비롯한 인슐린 저항을 역전시키고 인슐린 감작 지수를 회복시키는 것이 개시되어 있다. 따라서, 본 개시내용의 화합물은 당뇨병을 예방 및 치료하는데 유용하다. 또한, 본 개시내용의 화합물은 지방간을 감소시키므로 지방간 질환에 대한 치료를 제공하는 것이 개시되어 있다. 본 명세서에는 본 개시내용의 화합물이 식품 섭취를 변경하는 일 없이 체중 증가를 방지할 수 있고 다이어트-유도 지방 축적을 방지할 수 있는 것이 개시되어 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 다이어트-유도 체중 또는 지방 이득을 역전시키는데 유용하고 다이어트-유도 지방 이득 및 지방간을 역전시킬 수 있다.
- [0196] 호흡 동안 발생된 반응성 산소종은 시간 경과에 따라서 생물학적 손상에 기여하여, 돌연변이 및 기타 생물학적 변화를 초래하여, 암, 노화 및 수명 감소로 이어진다. 미토콘드리아 언커플링은 반응성 산소종의 생산을 감소시키고, 암의 위험을 잠재적으로 낮추고, 노화의 효과를 감소시키고, 수명을 증가시킨다. 미토콘드리아 언커플러는 암 대사의 많은 양상을 역전시키거나 이를 간섭하므로, 넓은 범위의 암 유형에 효과적이다. 예를 들어, 미토콘드리아 언커플러는 소정의 유방암 및 난소암, Ras 돌연변이암([https://www.cell.com/molecular-cell/pdf/S1097-2765\(15\)00004-0.pdf](https://www.cell.com/molecular-cell/pdf/S1097-2765(15)00004-0.pdf)), 및/또는 베타-카테닌 돌연변이암(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107588>)과 같은 손상된 p53 발현 또는 활성도를 가진 암(<https://www.nature.com/articles/s41467-018-05805-1>)의 치료에 효과적이다. 미토콘드리아 언커플러는, 부신 피질암종 (<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clinicanres/early/2016/02/12/1078-0432.CCR-15-2256.full.pdf>) 흑색종 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833689/>), 원발성 결장암(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056247/>) 및 간을 비롯한 원위 기관으로의 전이(<https://www.nature.com/articles/s41419-017-0092-6>)를 치료하는 것이 입증되어 있다.
- [0197] 본 개시내용의 화합물은, 이하의 특성 또는 활성도 중 적어도 하나를 발휘할 수 있다: 에너지 소비 작용제, 미토콘드리아 언커플러, 항산화제는 산소 소비를 증가시키고, 미토콘드리아 내막을 탈분극시키고, 단리된 미토콘드리아에서 호흡을 자극시키고, 전자 수송 사슬에 전자를 공여하는 일 없이 산소 소비를 증가 또는 자극시키고, 원형질막에서 프로토포노어 활성도를 결여하고, 재관류-유도 미토콘드리아 산화 스트레스를 감소시키고, 세포 반응성 산소종을 감소시키고, 내당능을 향상시키고, 고지방 유도 내당능으로부터의 예방을 제공하고, ATP의 고갈 없이 AMPK를 활성화시키고, 인슐린 저항성을 예방, 역전 또는 치료하고, 고인슐린혈증을 예방, 역전 또는 치료하고, 고지혈증을 예방, 역전 또는 치료하고, 혈중 지질 프로파일을 향상시키고, 여원 상태를 향상시키고, 인슐린 감작성을 향상시키고, 허혈성-재관류 손상으로부터 예방하고, 기타 미토콘드리아 저해제보다 덜 독성이다. 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 이들 특성 중 2개 이상을 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 이들 특성 중 3가지 이상을 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 이들 특성 중 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12가지 또는 그 이상을 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 이들 특성 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10가지를 갖는다.
- [0198] 본 개시내용의 화합물은, 예를 들어, 대상체의 연령, 성별, 건강 및 체중뿐만 아니라, 치료 또는 예방될 특정 질환, 장애 또는 병태에 따라서 각종 시기, 투여량 및 1회 초과로 대상체에게 투여될 수 있다. 일 양상에서, 화합물은 약 0.1 mg/kg 내지 약 500 mg/kg 체중의 범위의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에 있어서, 화합물은 약 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 체중 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 체중 범위의 투여량으로 투여된다. 또

다른 양상에 있어서, 화합물은 약 1.0 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 체중의 범위의 투여량으로 투여된다. 일 양상에서, 약 3.0 mg/kg이 투여된다. 다른 양상에 있어서, 약 5.0 mg/kg이 투여된다. 일 양상에서, 용량은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 및 500 mg/kg 체중뿐만 아니라, 나열된 숫자의 범위 내의 분율, 소수 및 정수로부터 선택된다. 다른 양상에 있어서, 화합물은 약 10 mg/단위 용량 내지 약 500 mg/단위 용량의 범위의 단위 용량으로서 투여된다.

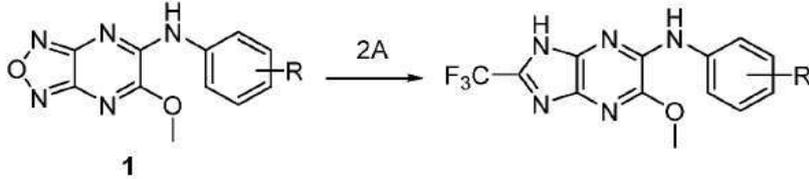
- [0199] 일 양상에서, 화합물은 대상체에게 1회 초과로 투여된다. 일 양상에서, 화합물은 원형질막에서 프로토토포어 활성도를 결여하는 미토콘드리아 프로토토포어 언커플러이다.
- [0200] 일 양상에서 본 개시내용은 미토콘드리아 언커플링에 반응성인 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 치료적 유효량의 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물 또는 이의 염을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0201] 일 양상에서, 미토콘드리아 기능의 결함과 연관된 질환, 장애 또는 병태는 비만, 허혈성 재관류 손상, 고인슐린 혈증, 고지혈증, 혈당증, 내당능, 인슐린 감작성, 지방과다증, 인슐린 저항성, 비만, 당뇨병, 암, 신경퇴행, 심장질환, 신장질환, 심부전, 파킨슨병, 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 노화, 및 증가된 에너지 소비로부터 유익을 얻는 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양상에서, 화합물은 미토콘드리아 언커플러이다.
- [0202] 일 양상에서, 미토콘드리아 언커플링에 반응성인 병태는 비만, 제II형 당뇨병, 지방간 질환, 인슐린 저항성, 암, 다발성 경화증, 헌팅턴병, 알츠하이머 치매, 파킨슨병, 허혈성 재관류 손상, 심부전, 비알코올성 지방간 질환(NALFD) 또는 비알코올성 지방간염(NASH)이다.
- [0203] 본 개시내용은 또한 수명을 증가시키는 방법을 포함하되, 해당 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염을, 인간 또는 비-인간 동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 수명을 증가시키는 것은, 연령-관련 질환의 개시, 또는 신경퇴행성 질환, 연령 관련 인지력 감퇴, 또는 운동뉴런 반응의 연령-관련 감소를 비롯한, 연령 관련 변화를 지연시키는 것에 의한 노화의 지연을 통하는 것일 수 있다. 본 개시내용은 노화 관련 질환의 개시를 지연시킴으로써 수명을 증가시키는 방법을 포함하되, 해당 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염을, 인간 또는 비-인간 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0204] 본 개시내용은 환자에서 글루코스 항상성 또는 인슐린 작용을 조절하는 방법을 포함하되, 해당 방법은 치료적 유효량의 화학식 I-A 또는 I-B 중 어느 하나의 화합물 또는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0205] 본 개시내용은 환자의 고지혈증, 혈당증, 내당능, 인슐린 감작성, 지방과다증, 인슐린 저항성, 비만 또는 당뇨병을 치료하는 방법을 포함하되, 해당 방법은 치료적 유효량의 화학식 I-A 또는 I-B의 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0206] 당업자라면 모든 입체형태는 유효하거나 또는 본 명세서에 개시된 교시내용에 기초하여 속의 다른 화합물만큼 유효할 필요는 없는 것을 이해할 것이다.
- [0207] 본 개시내용은 이제 이하의 실시예 및 실시형태를 참조하여 기재된다. 추가의 설명 없이, 당업자라면, 선행하는 설명 및 이하의 예시적인 실시예를 이용해서, 본 개시내용을 제조하고 이용하고, 청구된 방법을 실시할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서 이하의 작업에는, 본 개시내용의 바람직한 실시형태를 단지 예시하고 구체적으로 언급할 목적으로 제공되고, 본 개시내용의 나머지를 임의의 방식으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 따라서, 실시예는 본 명세서에서 제공된 교시내용의 결과로서 명백하게 되는 모든 변형을 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0208] **실시예**
- [0209] **일반적 방법**
- [0210] 이하의 출발 물질 및 일반 절차가 후술하는 합성예에서 사용된다.
- [0211] 모든 합성예에서 실온(rt)은 약 21°C이다.

[0212] NMR 용매 기준품: (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (2.05/29.84 ppm); (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO (2.50/39.52 ppm).

[0213] NMR 약어: aq. = 수성, app = 겉보기(apparent), br = 브로드, s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, p = 오중항. \*는 회전이성질체를 의미한다.

[0214] **이미다졸-피라진 시리즈**

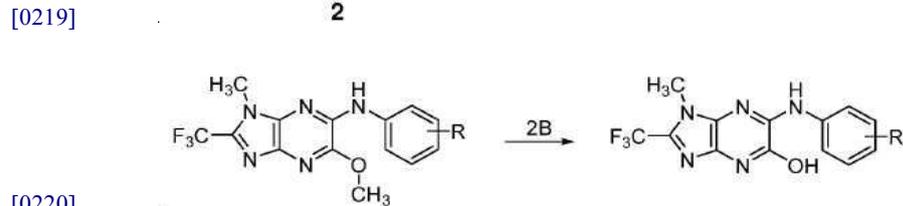
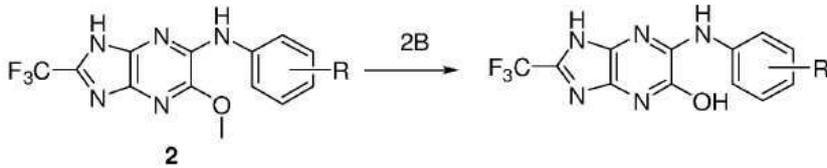
[0215] 일반 절차 A. 5-메톡시 화합물의 제조에 대하여



[0216] .

[0217] 6 드램의 바이알에, 목적하는 옥사디아졸-피라진 1(0.2 mmol), 철(1 mmol), 이테르븀(III) 트라이플레이트(0.02 mmol)를 빙초산(0.45ml) 및 목적하는 플루오린화 에스터(에틸 트라이플루오로아세테이트 또는 메틸 펜타플루오로프로피오네이트)(2ml)에 용해시키고; 이 혼합물을 95℃에서 4시간 동안 격렬하게 교반하였다. rt까지 냉각 후, 이 반응 혼합물에 5ml H<sub>2</sub>O 및 5ml EtOAc를 첨가하고, 이를 셀라이트 패드(Celite pad)를 통해서 여과시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(0-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 목적하는 5-메톡시-2-트라이플루오로메틸-N-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0218] 일반 절차 2B. 5-하이드록시-치환된 화합물의 제조에 대하여

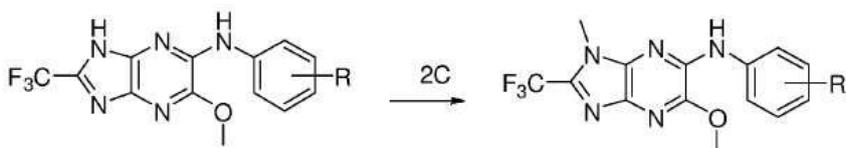


[0219] .

[0220] .

[0221] 밀봉 튜브에, 목적하는 메톡시 치환된 이미다졸-피라진(0.05 mmol) 및 요오드화나트륨(0.15 mmol)을 빙초산(0.2ml) 및 48% 하이드로브로민산 용액(1ml)에 용해시키고; 이 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. rt까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 반응 중지시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10%-30% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 목적하는 5-하이드록시-2-트라이플루오로메틸-N-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민을 황색 고체로서 수득하였다.

[0222] 일반 절차 2C. N-메틸 화합물의 제조에 대하여

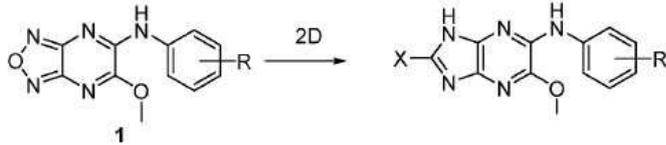


[0223] .

[0224] 1 드램 바이알에, 필요한 이미다졸-피라진(1 당량)을 2ml의 다이클로로메탄에 용해시키고 나서, 요오드화메틸(20 당량) 및 트라이메틸아민(1.5 당량)을 적가 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 암소(dark)에서 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 용매를 감압하에 증발시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(0%-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제

시켜 목적하는 5-메톡시-1-메틸-N-페닐-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민을 황색 고체로서 수득하였다.

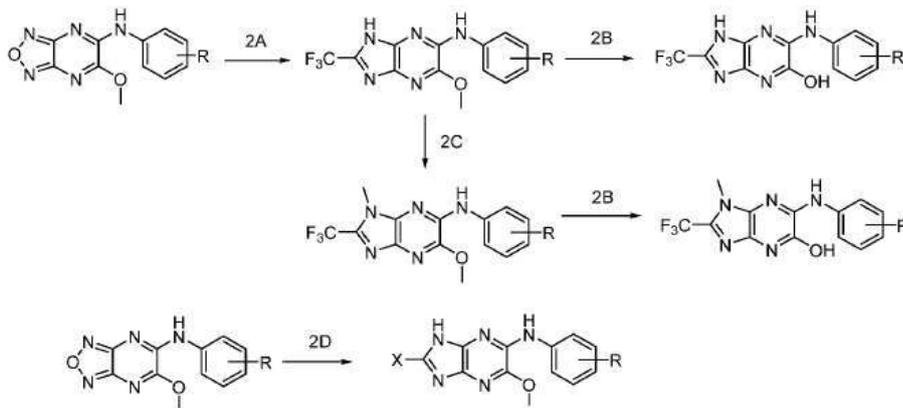
[0225] 일반 절차 2D. 5-메톡시-2-치환된-N-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민의 제조



[0226]

[0227] 6 드램의 바이알에, 목적하는 옥사다이아졸-피라진 **1** (1 mmol), 철(10 mmol) 및 이테르븀(III) 트라이플레이트(0.1 mmol)를 빙초산(5.0ml)에 용해시키고 나서, 목적하는 오쏘에스터(10 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 95°C에서 3 시간 동안 격렬하게 교반하였다. rt까지 냉각 후, 이 반응 혼합물에 20ml H<sub>2</sub>O 및 20ml EtOAc를 첨가하고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 용액으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-메톡시-2-치환된-N-페닐-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민을 연황색 고체로서 수득하였다.

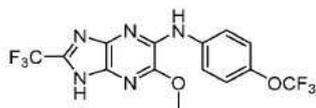
[0228] 이하의 반응식 1은 일반 절차 2A, 2B, 2C 및 2D 간의 관계를 나타낸다.



[0229]

[0230] 후술하는 실시예 1 내지 60은 화학식 I-A 및 I-B의 화합물을 개시한다. 실시예 1 내지 60의 몇몇 화합물은 상업적으로 입수 가능하지 않은 출발 물질을 이용해서 제조하였다. 이들 출발 물질을 제조하기 위한 절차는 실시예 61에 따른다.

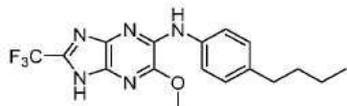
[0231] 실시예 1. 6-메톡시-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민(**2-1**)의 합성



[0232]

[0233] 화합물 **2-1**은 6-메톡시-N-(4-(트라이플루오로메톡시) 페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-b]피라진-5-아민(**1-156**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 70%의 **2-1**을 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 13.06 (brs, 1H), 8.65 (brs, 1H), 8.11 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 4.11 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 148.1, 143.6, 140.8, 139.2, 135.2 (d, J = 40.7 Hz), 121.5, 120.7 (q, J = 254.6 Hz), 120.6, 119.3 (q, J = 268.4 Hz), 53.9; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ -58.88 (s, 3F), -64.41 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 394.0733, 관측치: 394.0714.

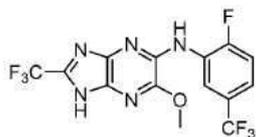
[0234] 실시예 2. 6-메톡시-*N*-(4-(*n*-부틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-2**)의 합성



[0235]

[0236] 화합물 **2-2**는 *N*-(4-부틸페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-157**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 63%의 **2-2**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (brs, 1H), 7.86 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.20 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 4.10 (s, 3H), 2.61 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz), 1.62 (m, 2H), 1.38 (h, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 0.94 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  148.0, 141.3, 137.6, 137.0, 134.6 (d,  $J = 41.0$  Hz), 128.4, 119.3 (q,  $J = 268.2$  Hz), 119.6, 53.8, 34.7, 33.8, 22.1, 13.3;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.30 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 366.1536, 관측치: 366.1531.

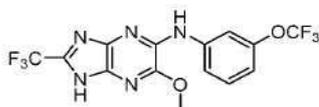
[0237] 실시예 3. 6-메톡시-*N*-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-3**)의 합성



[0238]

[0239] 화합물 **2-3**은 *N*-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-158**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 62%의 **2-3**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 8.08 (brs, 1H), 7.51 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.49 (s, 1H), 4.19 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  154.9 (d,  $J = 248.4$  Hz), 148.2, 140.0, 136.1 (q,  $J = 41.1$  Hz), 128.8 (d,  $J = 10.9$  Hz), 126.3 (qd,  $J = 32.6, 3.6$  Hz), 124.2 (q,  $J = 271.3$  Hz), 120.1 (dd,  $J = 8.4, 3.9$  Hz), 119.2 (q,  $J = 268.7$  Hz), 117.7, 115.7 (d,  $J = 21.1$  Hz), 54.3;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -62.49 (d, 3F,  $J = 1.6$  Hz), -64.56 (s, 3F), -125.47 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_5\text{O}^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 396.0690, 관측치: 396.0705.

[0240] 실시예 4. 6-메톡시-*N*-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-4**)의 합성

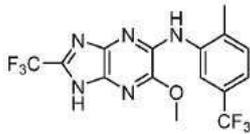


[0241]

[0242] 화합물 **2-4**는 6-메톡시-*N*-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-141**)을 이용해서 절차 **2A**에 의해 합성하여 58%의 **2-4**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  13.06 (brs, 1H), 8.72 (brs, 1H), 8.22 (brs, 1H), 7.89 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.45 (t, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 6.99 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 4.10 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  150.2 (q,  $J = 1.7$  Hz), 149.1, 142.7, 141.5, 136.3 (q,  $J = 41.1$  Hz), 130.8, 121.5 (q,  $J = 255.4$  Hz), 120.2 (q,  $J = 268.6$  Hz), 118.8, 114.9, 112.4, 54.9;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -57.87 (s, 3F), -64.00 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_5\text{NaO}_2^+$  [M+Na] $^+$ 에 대한 계산치: 416.0553, 관측치: 416.0537.

[0243] 실시예 5. 6-메톡시-*N*-(2-메틸-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진

-5-아민(2-5)의 합성



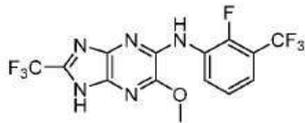
[0244]

[0245]

화합물 **2-5**는 6-메톡시-*N*-(2-메틸-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-142**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 58%의 **2-5**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  12.97 (brs, 1H), 8.61 (brs, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.50 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.37 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 4.17 (s, 3H), 2.45 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  149.1, 142.1, 139.3, 136.2 (q,  $J = 41.0$  Hz), 134.6, 131.9, 129.1 (q,  $J = 31.8$  Hz), 125.4 (q,  $J = 271.2$  Hz), 120.7, 120.2 (q,  $J = 268.5$  Hz), 118.7, 55.1, 18.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -62.71 (s, 3F), -64.45 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 392.0941, 관측치: 392.0953.

[0246]

실시예 6. 6-메톡시-*N*-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-6**)의 합성



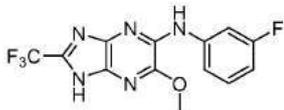
[0247]

[0248]

화합물 **2-6**은 *N*-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-140**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 65%의 **2-6**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  13.06 (brs, 1H), 8.78 (brs, 1H), 8.09 (brs, 1H), 7.45 (m, 2H), 4.17 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  151.5 (d,  $J = 254.5$  Hz), 149.1, 141.2, 136.9 (q,  $J = 40.9$  Hz), 130.0 (d,  $J = 9.4$  Hz), 126.8, 125.5 (d,  $J = 4.6$  Hz), 123.8 (q,  $J = 271.5$  Hz), 120.8, 120.1 (q,  $J = 268.8$  Hz), 118.5 (dd,  $J = 32.8, 10.7$  Hz), 55.2;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -61.72 (d, 3F,  $J = 12.9$  Hz), -64.59 (s, 3F), -132.21 (s, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_7\text{N}_5\text{NaO}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 에 대한 계산치: 418.0509, 관측치: 418.0516.

[0249]

실시예 7. 6-메톡시-*N*-(3-플루오로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-7**)의 합성



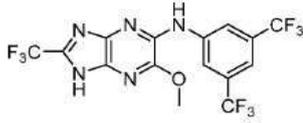
[0250]

[0251]

화합물 **2-7**은 **1-143**과 절차 **2A**에 의해 합성하여 55%의 **2-7**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  13.00 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 8.08 (dt, 1H,  $J = 12.2, 2.3$  Hz), 7.63 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.35 (td, 1H,  $J = 8.2, 6.8$  Hz), 6.79 (td, 1H,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 4.09 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  163.9 (d,  $J = 240.8$  Hz), 149.0, 142.7 (d,  $J = 11.4$  Hz), 141.6, 136.2 (q,  $J = 41.1$  Hz), 130.8 (d,  $J = 9.8$  Hz), 120.2 (q,  $J = 268.5$  Hz), 116.0, 109.4 (d,  $J = 21.6$  Hz), 106.9 (d,  $J = 27.2$  Hz), 54.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.46 (s, 3F), -113.8 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 328.0816, 관측치: 328.0838.

[0252]

실시예 8. 6-메톡시-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-8**)의 합성



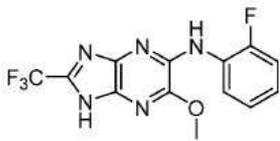
[0253]

[0254]

화합물 **2-8**은 *N*-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-139**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 50%의 **2-8**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.10 (brs, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 4.13 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  149.2, 143.0, 141.0, 137.1 (q,  $J = 40.9$  Hz), 132.4 (q,  $J = 32.8$  Hz), 124.6 (q,  $J = 271.9$  Hz), 120.1 (q,  $J = 268.7$  Hz), 119.6, 115.4 (dt,  $J = 7.4, 3.8$  Hz), 55.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -63.51 (s, 6F), -64.54 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_9\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 446.0658, 관측치: 446.0680.

[0255]

실시예 9. 6-메톡시-(2-플루오로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-9**)의 합성



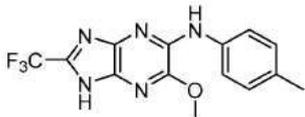
[0256]

[0257]

화합물 **2-9**는 *N*-(2-플루오로페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-159**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 53%의 **2-9**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.52 (t, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.89 (brs, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 4.16 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  153.5 (d,  $J = 242.9$  Hz), 148.1, 140.6, 135.4 (q,  $J = 41.0$  Hz), 127.7 (d,  $J = 10.2$  Hz), 127.7 (d,  $J = 10.2$  Hz), 124.7 (d,  $J = 3.5$  Hz), 124.4 (d,  $J = 3.7$  Hz), 123.4 (d,  $J = 7.8$  Hz), 121.5, 119.2 (q,  $J = 268.5$  Hz), 114.8 (d,  $J = 19.5$  Hz), 54.2;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.47 (s, 3F), -130.86 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 328.0816, 관측치: 328.0824

[0258]

실시예 10. 6-메톡시-*N*-(*p*-톨릴)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-10**)의 합성



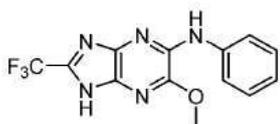
[0259]

[0260]

화합물 **2-10**은 6-메톡시-*N*-(*p*-톨릴)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-144**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 49%의 **2-10**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.31 (brs, 1H), 7.83 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.16 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 4.08 (s, 3H), 2.30 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  148.9, 142.2, 138.3, 135.5 (d,  $J = 40.7$  Hz), 132.7, 129.9, 120.5, 120.2 (q,  $J = 268.3$  Hz), 54.7, 20.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.30 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 324.1067, 관측치: 324.1079.

[0261]

실시예 11. 6-메톡시-*N*-페닐-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-11**)의 합성



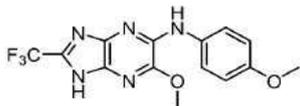
[0262]

[0263]

화합물 **2-11**은 6-메톡시-*N*-페닐-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-146**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여

56%의 **2-11**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.39 (brs, 1H), 7.96 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.34 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.04 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 4.09 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  149.0, 142.0, 140.8, 135.7 (d,  $J = 41.1$  Hz), 129.4, 123.3, 120.4, 120.2 (q,  $J = 268.4$  Hz), 54.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.36 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 310.0910, 관측치: 310.0918.

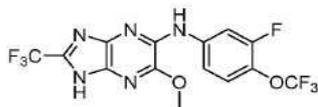
[0264] 실시예 12. 6-메톡시-*N*-(4-메톡시페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-12**)의 합성



[0265]

[0266] 화합물 **2-12**는 6-메톡시-*N*-(4-메톡시페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-145**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 45%의 **2-12**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  7.84 (brs, 1H), 7.83 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz), 6.93 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz), 4.08 (s, 3H); 3.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  155.6, 148.0, 141.5, 134.2 (d,  $J = 41.3$  Hz), 132.8, 121.5, 119.4 (q,  $J = 268.2$  Hz), 113.7, 54.8, 53.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.26 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 340.1016, 관측치: 340.1032.

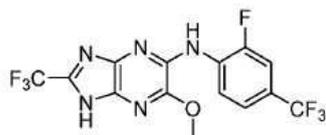
[0267] 실시예 13. 6-메톡시-*N*-(3-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-13**)의 합성



[0268]

[0269] 화합물 **2-13**은 *N*-(3-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-151**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 63%의 **2-13**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.81 (brs, 1H), 8.33 (dd, 1H,  $J = 13.5, 2.6$  Hz), 7.74 (ddd, 1H,  $J = 9.0, 2.6, 1.5$  Hz), 7.44 (td, 1H,  $J = 9.0, 1.5$  Hz), 4.10 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  155.1 (d,  $J = 246.8$  Hz), 149.1, 141.7 (d,  $J = 10.4$  Hz), 141.2, 136.7 (q,  $J = 40.7$  Hz), 130.8 (d,  $J = 12.6$  Hz), 124.9, 121.6 (q,  $J = 256.3$  Hz), 120.2 (q,  $J = 268.6$  Hz), 116.3 (d,  $J = 3.3$  Hz), 108.3 (d,  $J = 24.3$  Hz), 54.9;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -60.04 (dd, 3F,  $J = 14.2, 5.1$  Hz), -64.51 (s, 3F), -129.63 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 412.0639, 관측치: 412.0652.

[0270] 실시예 14. 6-메톡시-*N*-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-14**)의 합성

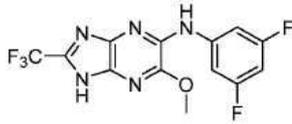


[0271]

[0272] 화합물 **2-14**는 *N*-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-202**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 53%의 **2-14**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 8.06 (brs, 1H), 7.60 (m, 2H), 4.17 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  153.1 (d,  $J = 244.9$  Hz), 149.2, 140.5, 137.3 (q,  $J = 41.0$  Hz), 132.5 (d,  $J = 9.6$  Hz), 131.0 (d,  $J =$

10.8 Hz), 124.8 (qd,  $J = 270.6, 2.6$  Hz), 124.5 (qd,  $J = 33.2, 7.3$  Hz), 122.7 (p,  $J = 4.0$  Hz), 121.2, 120.1 (q,  $J = 268.8$  Hz), 113.2 (dq,  $J = 23.0, 3.8$  Hz), 55.2;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -62.35 (s, 3F), -64.62 (s, 3F), -129.81 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 396.0690, 관측치: 396.0704.

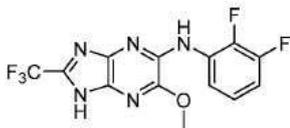
[0273] 실시예 15. 6-메톡시-*N*-(3,5-다이플루오로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-15**)의 합성



[0274]

[0275] 화합물 **2-15**는 *N*-(2,3-다이플루오로페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-147**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 60%의 **2-15**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.80 (brs, 1H), 7.76 (dd, 2H,  $J = 10.3, 2.3$  Hz), 6.65 (tt, 1H,  $J = 10.3, 2.3$  Hz), 4.09 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  164.1 (d,  $J = 242.3$  Hz), 164.0 (d,  $J = 242.3$  Hz), 149.0, 143.6 (t,  $J = 14.0$  Hz), 141.4, 136.8 (q,  $J = 41.3$  Hz), 120.1 (q,  $J = 268.7$  Hz), 102.7 (dd,  $J = 30.3, 15.0$  Hz), 97.6 (d,  $J = 26.3$  Hz), 54.9;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.53 (s, 3F), -111.35 (t, 2F,  $J = 9.6$  Hz); HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 346.0722, 관측치: 346.0723.

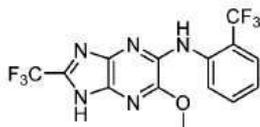
[0276] 실시예 16. 6-메톡시-*N*-(2,3-다이플루오로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-16**)의 합성



[0277]

[0278] 화합물 **2-16**은 *N*-(3,5-다이플루오로페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-148**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 62%의 **2-16**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (ddt, 1H,  $J = 8.5, 6.9, 1.6$  Hz), 8.01 (brs, 1H), 7.21 (tdd, 1H,  $J = 8.3, 5.8, 2.1$  Hz), 7.05 (dddd, 1H,  $J = 10.1, 8.7, 7.5, 1.5$  Hz), 4.15 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  151.4 (d,  $J = 244.2$  Hz), 151.3 (d,  $J = 244.2$  Hz), 149.0, 143.2 (d,  $J = 244.9$  Hz), 143.1 (d,  $J = 244.9$  Hz), 141.3, 136.8 (q,  $J = 41.0$  Hz), 130.5 (dd,  $J = 7.6, 2.1$  Hz), 125.0 (d,  $J = 8.2, 4.9$  Hz), 120.1 (q,  $J = 268.5$  Hz), 118.1, 111.8 (d,  $J = 17.2$  Hz), 55.1;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.35 (s, 3F), -140.58 (m, 1F), -154.27 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 346.0722, 관측치: 346.0717.

[0279] 실시예 17. 6-메톡시-*N*-(2-플루오로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-17**)의 합성

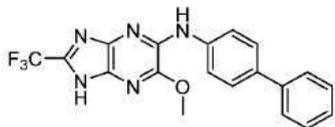


[0280]

[0281] 화합물 **2-17**은 6-메톡시-*N*-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-160**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 40%의 **2-17**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.60 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.97 (brs, 1H), 7.75 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.71 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.32 (t, 1H,  $J =$

7.6 Hz), 4.18 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 149.0, 141.5, 138.1 (d, *J* = 1.6 Hz), 136.8 (q, *J* = 40.9 Hz), 133.9, 127.2 (q, *J* = 5.5 Hz), 125.5 (q, *J* = 272.2 Hz), 124.3, 120.7 (q, *J* = 29.3 Hz), 120.1 (q, *J* = 268.6 Hz), 55.3; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -61.55 (s, 3F), -64.56 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 378.0784, 관측치: 378.0791.

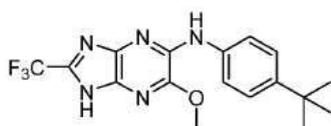
[0282] 실시예 18. *N*-([1,1'-바이페닐]-4-일)-6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-18**)의 합성



[0283]

[0284] 화합물 **2-18**은 *N*-([1,1'-바이페닐]-4-일)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-161**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 50%의 **2-18**을 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.53 (brs, 1H), 8.08 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.66 (m, 4H), 7.45 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 4.11 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 149.1, 141.9, 141.5, 140.3, 135.9 (d, *J* = 40.9 Hz), 135.8, 129.7, 127.9, 127.7, 127.3, 120.7, 120.2 (q, *J* = 268.4 Hz), 54.8; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -64.33 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 386.1223, 관측치: 386.1222.

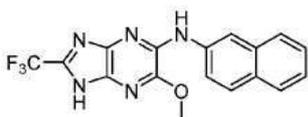
[0285] 실시예 19. 6-메톡시-*N*-(4-(*tert*-부틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-19**)의 합성



[0286]

[0287] 화합물 **2-19**는 *N*-(4-(*tert*-부틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-162**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 45%의 **2-19**를 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.34 (brs, 1H), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.09 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 148.9, 146.1, 142.2, 138.2, 135.6 (d, *J* = 40.4 Hz), 126.2, 120.4, 120.3 (q, *J* = 268.3 Hz), 54.7, 34.8, 31.7; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -64.29 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 366.1536, 관측치: 366.1541.

[0288] 실시예 20. 6-메톡시-*N*-(나프탈렌-2-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-20**)의 합성

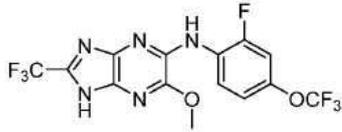


[0289]

[0290] 화합물 **2-20**은 6-메톡시-*N*-(나프탈렌-2-일)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-152**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 40%의 **2-20**을 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.74 (brs, 1H), 8.59 (brs, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.82 (dd, 2H, *J* = 12.7, 8.2 Hz), 7.47 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz), 7.38 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz), 4.12 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 149.1, 141.9, 138.4, 136.0 (d, *J* = 41.1 Hz), 135.1, 130.9, 129.1, 128.4, 128.1, 127.2, 125.1, 121.7, 120.3 (q, *J* = 268.5

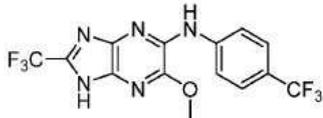
Hz), 115.7, 54.8; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -64.30 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 360.1067, 관측치: 360.1074.

[0291] 실시예 21. 6-메톡시-*N*-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(2-21)의 합성



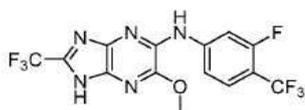
[0292] 화합물 2-21은 *N*-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-163)과 절차 2A에 의해 합성하여 62%의 2-21을 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 (t, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.98 (brs, 1H), 7.34 (dd, 1H, *J* = 11.3, 2.7 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 4.16 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 154.2 (d, *J* = 246.9 Hz), 149.0, 144.5 (d, *J* = 10.7 Hz), 141.3, 136.8 (q, *J* = 40.9 Hz), 128.1 (d, *J* = 10.4 Hz), 123.3, 121.4 (q, *J* = 255.8 Hz), 120.1 (q, *J* = 268.7 Hz), 118.1 (q, *J* = 3.6 Hz), 110.2 (d, *J* = 23.6 Hz), 55.1; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -59.10 (s, 3F), -64.55 (s, 3F), -125.5 (m, 1F); HRMS (ESI): C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 412.0639, 관측치: 412.0646.

[0294] 실시예 22. 6-메톡시-*N*-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(2-22)의 합성



[0295] 화합물 2-22는 6-메톡시-*N*-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-165)과 절차 2A에 의해 합성하여 70%의 2-22를 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.77 (brs, 1H), 8.21 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 4.10 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 149.2, 144.5, 141.2, 136.7 (q, *J* = 40.9 Hz), 126.7 (q, *J* = 3.7 Hz), 125.3 (q, *J* = 271.8 Hz), 123.9 (q, *J* = 32.4 Hz), 120.2 (q, *J* = 268.6 Hz), 119.8, 54.9; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -62.17 (s, 3F), -64.50 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 378.0784, 관측치: 378.0789

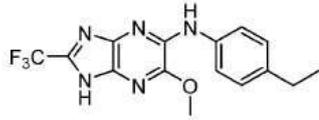
[0297] 실시예 23. 6-메톡시-*N*-(3-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(2-23)의 합성



[0298] 화합물 2-23은 *N*-(3-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-178)과 절차 2A에 의해 합성하여 63%의 2-23을 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.99 (brs, 1H), 8.34 (dd, 1H, *J* = 14.2, 2.0 Hz), 7.82 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.66 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz), 4.10 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 160.9 (d, *J* = 250.4 Hz), 149.2, 146.7 (d, *J* = 11.7 Hz), 140.7, 137.3 (q, *J* = 40.9 Hz), 128.1, 124.2 (q, *J* = 270.9 Hz), 120.1 (q, *J* = 268.7 Hz), 115.3, 110.9 (d, *J* = 32.9, 12.8 Hz), 107.1 (d, *J* = 26.4 Hz), 55.0; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -60.78 (d,

3F,  $J = 12.2$  Hz),  $-64.58$  (s, 3F),  $-115.26$  (m, 1F); HRMS (ESI):  $C_{28}H_{17}F_{14}N_{10}O_2^+$   $[2M+H]^+$ 에 대한 계산치: 791.1307, 관측치: 791.1286.

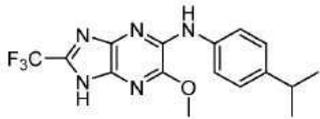
[0300] 실시예 24. 6-메톡시-*N*-(4-에틸페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(2-24)의 합성



[0301]

[0302] 화합물 2-24는 *N*-(4-에틸페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-153)과 절차 2A에 의해 합성하여 58%의 2-24를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.33 (brs, 1H), 7.85 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.19 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 4.09 (s, 3H), 2.62 (q, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}C$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  148.9, 142.2, 139.3, 138.5, 135.6 (d,  $J = 40.7$  Hz), 133.0, 128.7, 120.5, 120.3 (q,  $J = 268.3$  Hz), 54.7, 28.9, 16.3;  $^{19}F$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$   $-64.31$  (s, 3F); HRMS (ESI):  $C_{15}H_{15}F_3N_5O^+$   $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 338.1223, 관측치: 338.1225.

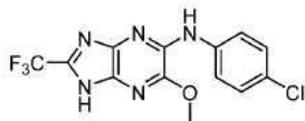
[0303] 실시예 25. 6-메톡시-*N*-(4-아이소프로필페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(2-25)의 합성



[0304]

[0305] 화합물 2-25는 *N*-(4-아이소프로필페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-164)과 절차 2A에 의해 합성하여 60%의 2-25를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.40 (brs, 1H), 7.87 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.23 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 4.08 (s, 3H), 2.90 (h, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 1.24 (t, 6H,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}C$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  148.9, 143.9, 142.2, 138.5, 135.4 (d,  $J = 41.3$  Hz), 127.2, 123.4, 120.6, 120.2 (q,  $J = 268.3$  Hz), 54.7, 34.2, 24.4;  $^{19}F$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$   $-64.31$  (s, 3F); HRMS (ESI):  $C_{16}H_{17}F_3N_5O^+$   $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 352.1380, 관측치: 352.1380.

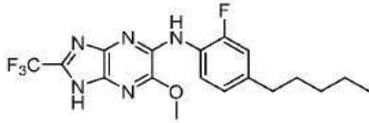
[0306] 실시예 26. 6-메톡시-*N*-(4-클로로페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(2-26)의 합성



[0307]

[0308] 화합물 2-26은 *N*-(4-클로로페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-149)과 절차 2A에 의해 합성하여 53%의 2-26을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (brs, 1H), 8.01 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 7.35 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 4.09 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  149.0, 141.7, 139.8, 136.1 (q,  $J = 41.0$  Hz), 129.3, 127.4, 123.4, 121.7, 120.2 (q,  $J = 268.4$  Hz), 54.8;  $^{19}F$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$   $-64.37$  (s, 3F); HRMS (ESI):  $C_{13}H_{10}ClF_3N_5O^+$   $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 352.0520, 관측치: 344.0519.

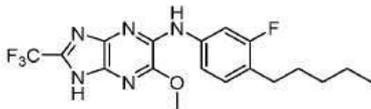
[0309] 실시예 27. 6-메톡시-*N*-(2-플루오로-4-펜틸페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(2-27)의 합성



[0310]

[0311] 화합물 **2-27**은 *N*-(2-플루오로-4-펜틸페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-155**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 56%의 **2-27**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.34 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.82 (brs, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.62 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz), 1.64 (m, 2H), 1.34 (m, 4H), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  154.5 (d,  $J = 242.9$  Hz), 148.9, 141.8, 140.0 (d,  $J = 6.6$  Hz), 136.1 (q,  $J = 41.0$  Hz), 126.0 (d,  $J = 10.6$  Hz), 124.9 (d,  $J = 3.1$  Hz), 122.7, 120.2 (q,  $J = 268.5$  Hz), 115.6 (d,  $J = 19.1$  Hz), 55.0, 35.7, 32.1, 31.9, 23.2, 14.3;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.44 (s, 3F), -130.75 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{F}_8\text{N}_{10}\text{O}_2^+$  [2M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 795.3124, 관측치: 795.3098.

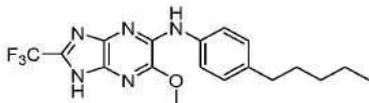
[0312] 실시예 28. 6-메톡시-*N*-(3-플루오로-4-펜틸페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-28**)의 합성



[0313]

[0314] 화합물 **2-28**은 *N*-(3-플루오로-4-펜틸페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-154**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 58%의 **2-28**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.53 (brs, 1H), 8.01 (dd, 1H,  $J = 13.0, 2.2$  Hz), 7.54 (dd, 1H,  $J = 8.3, 2.2$  Hz), 7.21 (t, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 4.09 (s, 3H), 2.62 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz), 1.62 (m, 2H), 1.35 (m, 4H), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  161.7 (d,  $J = 240.3$  Hz), 148.9, 141.7, 140.3 (d,  $J = 11.5$  Hz), 136.1 (q,  $J = 41.0$  Hz), 131.3 (d,  $J = 6.8$  Hz), 123.7 (d,  $J = 16.8$  Hz), 120.2 (q,  $J = 268.4$  Hz), 116.0, 107.0 (d,  $J = 28.5$  Hz), 54.8, 32.1, 30.9, 23.1, 14.3;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.39 (s, 3F), -119.31 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 398.1598, 관측치: 398.1594.

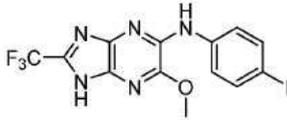
[0315] 실시예 29. 6-메톡시-*N*-(4-펜틸페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-29**)의 합성



[0316]

[0317] 화합물 **2-29**는 6-메톡시-*N*-(4-펜틸페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-167**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 51%의 **2-29**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (brs, 1H), 7.85 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.18 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 4.09 (s, 3H), 2.59 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz), 1.62 (m, 2H), 1.34 (m, 4H), 0.89 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  148.9, 142.2, 138.4, 137.9, 135.5 (q,  $J = 41.1$  Hz), 129.3, 120.5, 120.3 (q,  $J = 268.3$  Hz), 54.7, 35.9, 32.2, 23.2, 14.3;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.29 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{F}_6\text{N}_{10}\text{O}_2^+$  [2M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 759.3313, 관측치: 759.3290.

[0318] 실시예 30. 6-메톡시-*N*-(4-아이오도페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-30**)의 합성



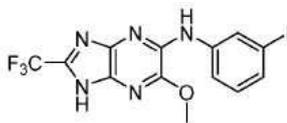
[0319]

[0320]

화합물 **2-30**은 *N*-(4-아이오도페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-169**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 54%의 **2-30**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (brs, 1H), 7.86 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.67 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 4.08 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  149.0, 141.5, 140.9, 138.3, 136.2 (q,  $J = 40.5$  Hz), 122.3, 120.2 (q,  $J = 268.4$  Hz), 85.1, 54.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.41 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{I}_2\text{N}_{12}\text{O}_2^+$  [2M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 870.9681, 관측치: 870.9661.

[0321]

실시예 31. 6-메톡시-*N*-(3-아이오도페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-31**)의 합성



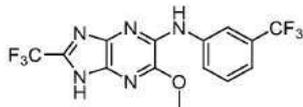
[0322]

[0323]

화합물 **2-31**은 *N*-(3-아이오도페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-170**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 52%의 **2-31**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.53 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz), 8.51 (brs, 1H), 7.93 (ddd, H,  $J = 8.2, 2.2, 0.9$  Hz), 7.41 (ddd, H,  $J = 8.2, 2.2, 0.9$  Hz), 7.13 (t, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 4.09 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  148.1, 141.4, 140.6, 135.4 (q,  $J = 40.8$  Hz), 131.1, 130.4, 127.6, 119.3 (q,  $J = 268.5$  Hz), 118.7, 93.6, 53.9;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.42 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{I}_2\text{N}_{12}\text{O}_2^+$  [2M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 870.9681, 관측치: 870.9663.

[0324]

실시예 32. 6-메톡시-*N*-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-32**)의 합성



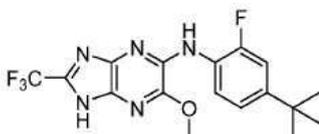
[0325]

[0326]

화합물 **2-32**는 6-메톡시-*N*-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-166**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 65%의 **2-32**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (brs, 1H), 8.49 (brs, 1H), 8.21 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.57 (t, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.36 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 4.11 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  150.2 (q,  $J = 1.7$  Hz), 148.2, 140.9, 140.6, 135.7 (q,  $J = 40.8$  Hz), 130.4 (q,  $J = 31.7$  Hz), 130.0, 124.5 (q,  $J = 271.5$  Hz), 122.7, 119.3 (q,  $J = 268.5$  Hz), 118.4 (q,  $J = 3.8$  Hz), 115.5 (q,  $J = 4.0$  Hz), 54.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -63.15(s, 3F), -64.43 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 378.0784, 관측치: 378.0794.

[0327]

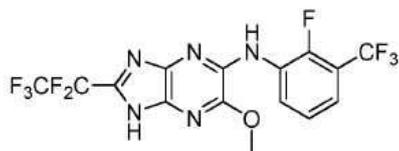
실시예 33. 6-메톡시-*N*-(2-플루오로-4-(*tert*-부틸)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-33**)의 합성



[0328]

[0329] 화합물 **2-33**은 *N*-(4-(*tert*-부틸)-2-플루오로페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-168**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 57%의 **2-33**을 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.91 (brs, 1H), 7.14 (dd, 2H, *J* = 8.7, 1.1 Hz), 4.16 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 152.5 (d, *J* = 241.5 Hz), 151.6, 148.9, 148.2 (d, *J* = 3.5 Hz), 141.7, 136.1 (q, *J* = 41.0 Hz), 127.7 (d, *J* = 10.3 Hz), 121.7 (d, *J* = 3.1 Hz), 121.1 (d, *J* = 8.5 Hz), 120.2 (q, *J* = 268.4 Hz), 120.0, 114.3 (d, *J* = 19.0 Hz), 55.0, 35.2, 31.8; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -64.37 (s, 3F), -135.04 (s, 1F); HRMS (ESI): C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 384.1442, 관측치: 384.1443.

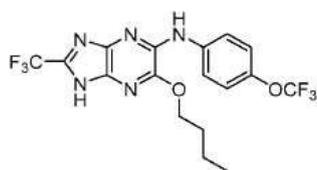
[0330] 실시예 34. 6-메톡시-2-(피플루오로에틸)-*N*-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-34**)의 합성



[0331] .

[0332] 화합물 **2-34**는 *N*-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-140**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 65%의 **2-34**를 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.78 (brs, 1H), 8.11 (brs, 1H), 7.44 (m, 2H), 4.17 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 151.5 (d, *J* = 254.1 Hz), 150.5, 149.2, 141.2, 135.8 (t, *J* = 29.9 Hz), 130.0 (d, *J* = 9.3 Hz), 126.9, 125.5 (d, *J* = 4.6 Hz), 123.8 (q, *J* = 271.6 Hz), 120.9 (q, *J* = 4.6 Hz), 120.1 (q, *J* = 268.8 Hz), 118.5 (dd, *J* = 32.8, 10.7 Hz), 55.2; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -61.71 (d, 3F, *J* = 13.0 Hz), -84.23 (d, 3F, *J* = 3.0 Hz), -114.17 (d, 3F, *J* = 3.1 Hz) -132.12 (s, 1F); HRMS (ESI): C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 446.0658, 관측치: 446.0661.

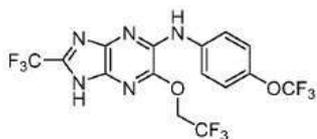
[0333] 실시예 35. 6-부톡시-*N*-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-35**)의 합성



[0334] .

[0335] 화합물 **2-35**는 6-부톡시-*N*-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-181**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 53%의 **2-35**를 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 (brs, 1H), 8.05 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 4.51 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 1.86 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.99 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 148.6, 144.4 (d, *J* = 1.7 Hz), 141.6, 140.0, 136.1 (q, *J* = 40.9 Hz), 122.4, 121.7, 121.5 (q, *J* = 254.5 Hz), 120.2 (q, *J* = 268.5 Hz), 68.0, 31.4, 19.8, 14.1; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -58.91 (s, 3F), -64.42 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 436.1203, 관측치: 436.1180.

[0336] 실시예 36. 6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-*N*-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-36**)의 합성

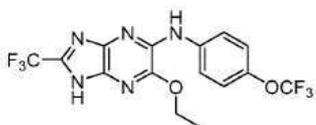


[0337]

[0338] 화합물 **2-36**은 *N*-(2-플루오로페닐)-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-187**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 59%의 **2-36**을 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.77 (brs, 1H), 8.02 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 5.15 (q, 2H, *J* = 8.7 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 146.4, 144.9 (d, *J* = 1.9 Hz), 141.4, 139.7, 137.4 (q, *J* = 41.1 Hz), 124.7 (q, *J* = 277.0 Hz), 122.3, 121.6 (q, *J* = 254.7 Hz), 120.1 (q, *J* = 268.7 Hz), 63.5 (q, *J* = 36.3 Hz); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -58.88 (s, 3F), -64.62 (s, 3F), -73.82 (t, 3F, *J* = 8.8 Hz); HRMS (ESI): C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 462.0607, 관측치: 462.0586.

[0339]

실시예 37. 6-에톡시-*N*-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-37**)의 합성

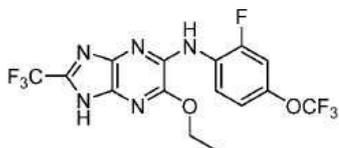


[0340]

[0341] 화합물 **2-37**은 6-에톡시-*N*-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-203**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 68%의 **2-37**을 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (brs, 1H), 8.06 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 4.56 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.46 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 148.5, 144.5 (q, *J* = 1.7 Hz), 141.7, 140.1, 136.3 (q, *J* = 41.0 Hz), 122.3, 121.60, 121.57 (q, *J* = 254.5 Hz), 120.2 (q, *J* = 268.5 Hz), 64.1, 14.6; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -58.89 (s, 3F), -64.40 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 430.0709, 관측치: 430.0701.

[0342]

실시예 38. 6-에톡시-*N*-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-38**)의 합성



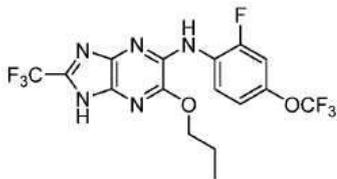
[0343]

[0344] 화합물 **2-38**은 6-에톡시-*N*-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-200**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 65%의 **2-38**을 연황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 8.03 (brs, 1H), 7.36 (dd, 1H, *J* = 11.3, 2.3 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 4.59 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.50 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 154.2 (d, *J* = 247.0 Hz), 148.5, 144.4 (d, *J* = 11.0 Hz), 141.2, 136.5 (q, *J* = 40.7 Hz), 128.1 (d, *J* = 10.3 Hz), 123.3, 121.4 (q, *J* = 255.8 Hz), 120.1 (q, *J* = 268.6 Hz), 118.2 (q, *J* = 3.8 Hz), 110.2 (d, *J* = 23.6 Hz), 64.4, 14.5; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -59.13 (s, 3F), -64.53 (s, 3F), -125.60 (s, 1F); HRMS (ESI): C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 426.0795, 관측치: 426.0799.

[0345]

실시예 39. 6-프로폭시-*N*-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조

[4,5-b]피라진-5-아민(2-39)의 합성



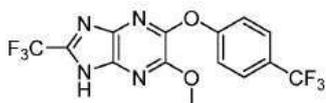
[0346]

[0347]

화합물 **2-39**는 N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-프로폭시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-b]피라진-5-아민(**1-201**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 59%의 **2-39**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (t, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 8.02 (brs, 1H), 7.36 (dd, 1H,  $J = 11.4, 2.7$  Hz), 7.27 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 4.50 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.93 (h, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 1.10 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  154.1 (d,  $J = 246.8$  Hz), 148.6, 144.3 (d,  $J = 10.0$  Hz), 141.2, 136.5 (q,  $J = 40.9$  Hz), 128.1 (d,  $J = 10.1$  Hz), 123.3, 121.4 (q,  $J = 255.9$  Hz), 120.1 (q,  $J = 268.7$  Hz), 118.2 (q,  $J = 3.8$  Hz), 110.2 (d,  $J = 23.5$  Hz), 69.9, 22.6, 10.7;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -59.14 (s, 3F), -64.54 (s, 3F), -126.01 (s, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_2^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 440.0952, 관측치: 440.0956.

[0348]

실시예 40. 6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-5-(4-(트라이플루오로메틸)페녹시)-1H-이미다조[4,5-b]피라진(**2-40**)의 합성



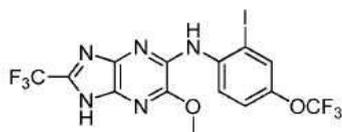
[0349]

[0350]

화합물 **2-40**은 5-메톡시-6-(4-(트라이플루오로메틸)페녹시)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-b]피라진(**1-199**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 70%의 **2-40**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  7.84 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.51 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 4.12 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  157.6, 151.0, 148.3, 139.1 (q,  $J = 41.1$  Hz), 127.9 (q,  $J = 3.9$  Hz), 127.4 (q,  $J = 32.6$  Hz), 125.2 (q,  $J = 271.1$  Hz), 122.6, 119.8 (q,  $J = 269.2$  Hz), 55.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -62.52 (s, 3F), -65.03 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 379.0624, 관측치: 379.0623

[0351]

실시예 41. N-(2-아이오도-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민(**2-41**)의 합성



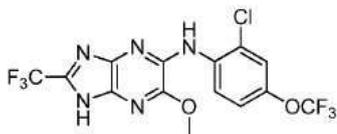
[0352]

[0353]

화합물 **2-41**은 N-(2-아이오도-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-b]피라진-5-아민(**1-171**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 46%의 **2-41**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 400 MHz)  $\delta$  12.91 (bs, 1H), 8.67 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 4.15 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 100 MHz)  $\delta$  148.84, 144.22 (q,  $J = 1.9$  Hz), 140.77, 140.14, 136.83 (q,  $J = 41.3$  Hz), 134.80, 134.53, 132.46, 122.61, 121.37 (q,  $J = 256.1$  Hz), 120.75, 120.03 (q,  $J = 268.2$  Hz), 89.99, 55.36;  $^{19}\text{F}$  NMR (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 376 MHz)  $\delta$  -58.99 (s, 3F), -64.48 (s, 3F); HRMS (ESI):

$C_{14}H_9F_6IN_5O_2^+$   $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 519.9705, 관측치: 519.9714.

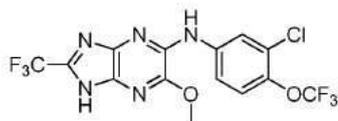
[0354] 실시예 42. *N*-(2-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-42**)의 합성



[0355]

[0356] 화합물 **2-42**는 *N*-(2-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-172**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 72%의 **2-42**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (( $CD_3$ ) $_2CO$ , 400 MHz)  $\delta$  12.84 (bs, 1H), 8.70 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 7.82 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 4.05 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (( $CD_3$ ) $_2CO$ , 100 MHz)  $\delta$  148.38, 143.30 (q,  $J = 1.9$  Hz), 139.76, 136.75 (q,  $J = 41.2$  Hz), 135.70, 134.29, 122.82, 122.60, 121.13 (q,  $J = 256.7$  Hz), 120.99, 120.13, 119.76 (q,  $J = 269.4$  Hz), 55.03;  $^{19}F$  NMR (( $CD_3$ ) $_2CO$ , 376 MHz)  $\delta$  -59.12 (s, 3F), -64.50 (s, 3F); HRMS (ESI):  $C_{14}H_9F_6CIN_5O_2^+$   $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 428.0349, 관측치: 428.0357.

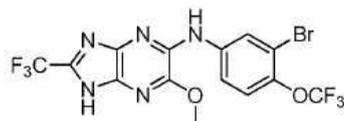
[0357] 실시예 43. *N*-(3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-43**)의 합성



[0358]

[0359] 화합물 **2-43**은 *N*-(3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-173**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 42%의 **2-43**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (( $CD_3$ ) $_2CO$ , 400 MHz)  $\delta$  12.84 (bs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 7.37 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 4.04 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (( $CD_3$ ) $_2CO$ , 100 MHz)  $\delta$  148.79, 140.87, 140.85, 139.67 (q,  $J = 2.0$  Hz), 136.41 (q,  $J = 41.2$  Hz), 134.71, 134.12, 127.44, 123.79, 121.42 (q,  $J = 257.4$  Hz), 120.98, 119.96 (q,  $J = 267.3$  Hz), 119.53, 54.68;  $^{19}F$  NMR (( $CD_3$ ) $_2CO$ , 376 MHz)  $\delta$  -58.98 (s, 3F), -64.41 (s, 3F); HRMS (ESI):  $C_{14}H_9F_6CIN_5O_2^+$   $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 428.0349, 관측치: 428.0350.

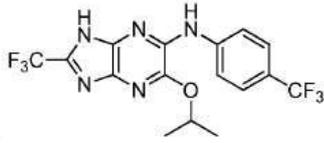
[0360] 실시예 44. *N*-(3-브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(**2-44**)의 합성



[0361]

[0362] 화합물 **2-44**는 **1-174**와 절차 **2A**에 의해 합성하여 51%의 **2-44**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (( $CD_3$ ) $_2CO$ , 400 MHz)  $\delta$  13.03 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz), 7.91 (dd, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 7.35 (dq, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 4.03 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (( $CD_3$ ) $_2CO$ , 100 MHz)  $\delta$  148.57, 140.85 (q,  $J = 1.9$  Hz), 140.69, 140.64, 136.22 (q,  $J = 41.0$  Hz), 134.46, 134.01, 123.79, 123.13, 121.21 (q,  $J = 257.4$  Hz), 119.93, 119.80 (q,  $J = 268.5$  Hz), 116.05, 54.51;  $^{19}F$  NMR (( $CD_3$ ) $_2CO$ , 376 MHz)  $\delta$  -58.61 (s, 3F), -64.38 (s, 3F); HRMS (ESI):  $C_{14}H_9F_6BrN_5O_2^+$   $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 471.9844, 관측치: 471.9845.

[0363] 실시예 45. 5-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민(2-45)의 합성



[0364]

[0365] 화합물 2-45는 6-아이소프로폭시-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이하졸로[3,4-b]피라진-5-아민 1-183과 절차 2A에 의해 합성하여 67%의 2-45를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 400 MHz)  $\delta$  13.04 (bs, 1H), 8.70 (brs, 1H), 8.16 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.66 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 5.49 (h, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 1.45 (h, 6H,  $J = 6.2$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 376 MHz)  $\delta$  -62.16 (s, 3H), -64.49 (s, 3H); HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 405.1019, 관측치: 405.0999.

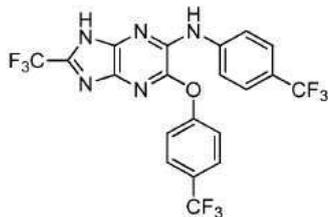
[0366] 실시예 46. 5-(2-플루오로페녹시)-2-(트라이플루오로메틸)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민(2-46)의 합성



[0367]

[0368] 화합물 2-46은 6-(2-플루오로페녹시)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이하졸로[3,4-b]피라진-5-아민(1-184)과 절차 2A에 의해 합성하여 21%의 2-46을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 400 MHz)  $\delta$  13.11 (brs, 1H), 9.19 (brs, 1H), 8.28 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.71 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.47 (td, 1H,  $J = 8.0, 1.3$  Hz), 7.44 - 7.31 (m, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 376 MHz)  $\delta$  -62.18 (s, 3F), -64.82 (s, 3F), -129.73 - -129.82 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 458.0846, 관측치: 458.0846.

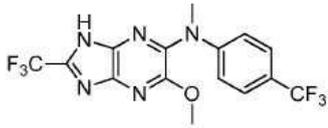
[0369] 실시예 47. 2-(트라이플루오로메틸)-5-(4-(트라이플루오로메틸)페녹시)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민(2-47)의 합성



[0370]

[0371] 화합물 2-47은 6-(4-(트라이플루오로메틸)페녹시)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이하졸로[3,4-b]피라진-5-아민(1-185)과 절차 2A에 의해 합성하여 17%의 2-47을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 400 MHz)  $\delta$  13.19 (bs, 1H), 9.20 (brs, 1H), 8.25 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.88 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.71 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.62 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -62.19 (s, 3F), -62.53 (s, 3F), -64.84 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_9\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 508.0814, 관측치: 508.0816.

[0372] 실시예 49. 5-메톡시-N-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민(2-49)의 합성



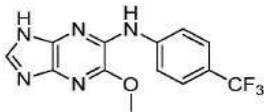
[0373]

[0374]

화합물 **2-49**는 6-메톡시-N-메틸-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이하졸로[3,4-b]피라진-5-아민 (**1-177**)과 절차 **2A**에 의해 합성하여 32%의 **2-49**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  13.17 (brs, 1H), 7.57 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.13 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 3.85 (s, 3H), 3.53 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  153.68, 151.85, 143.75, 139.38 (q,  $J = 41.2$  Hz), 137.84, 136.65, 126.67 (q,  $J = 3.9$  Hz), 125.80 (q,  $J = 271.3$  Hz), 123.51 (q,  $J = 32.5$  Hz), 120.00 (q,  $J = 269.1$  Hz), 119.93, 54.48, 39.87;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -62.06 (s, 3F), -64.95 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 392.0941, 관측치: 392.0930.

[0375]

실시예 50. 5-메톡시-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민(**2-50**)의 합성



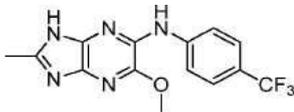
[0376]

[0377]

화합물 **2-50**은 6-메톡시-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이하졸로[3,4-b]피라진-5-아민(**1-165**)과 절차 **2D**에 의해 합성하여 58%의 **2-50**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  11.97 (brs, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.19 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 8.14 (s, 1H), 7.63 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 4.06 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -61.99 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 310.0910, 관측치: 310.0900.

[0378]

실시예 51. 5-메톡시-2-메틸-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-아민(**2-51**)의 합성



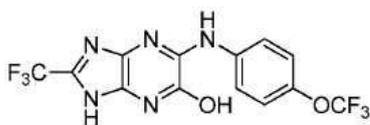
[0379]

[0380]

화합물 **2-51**은 6-메톡시-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이하졸로[3,4-b]피라진-5-아민(**1-165**)과 절차 **2D**에 의해 합성하여 39%의 **2-51**을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  11.76 (brs, 1H), 8.34 (brs, 1H), 8.14 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 4.02 (s, 3H), 2.60 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  149.88, 146.80, 145.47 (q,  $J = 1.2$  Hz), 144.75, 137.76, 126.67 (q,  $J = 3.8$  Hz), 125.89 (q,  $J = 269.9$  Hz), 122.67 (q,  $J = 32.4$  Hz), 119.33, 118.72, 54.41, 15.61  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -61.93 (s, 3F)

[0381]

실시예 52. 5-((4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-올 (**2-52**)의 합성



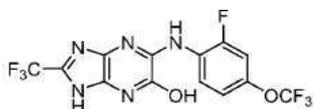
[0382]

[0383]

화합물 **2-52**는 **2-1**과 절차 **2B**에 의해 합성하여 60%의 **2-52**를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.01 (brs, 1H), 8.17 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz), 7.33 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  152.9, 147.8, 144.8 (d,  $J = 2.3$  Hz), 139.5, 130.7 (q,  $J = 41.8$  Hz), 127.5, 126.1, 122.4,

121.54 (q,  $J = 254.7$  Hz), 121.50, 120.6, 120.2 (q,  $J = 267.3$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -58.88 (s, 3F), -63.49 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 380.0582, 관측치: 380.0593.

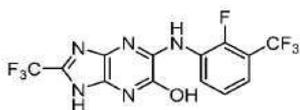
[0384] 실시예 53. 5-((2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-올(2-53)의 합성



[0385]

[0386] 화합물 2-53은 2-21과 절차 2B에 의해 합성하여 55%의 2-53을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.72 (t, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 7.37 (dd, 1H,  $J = 11.5, 2.7$  Hz), 7.25 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  153.5 (d,  $J = 247.0$  Hz), 152.9, 147.3, 144.3 (dd,  $J = 10.7, 2.3$  Hz), 131.3 (q,  $J = 41.5$  Hz), 128.0, 127.8 (d,  $J = 10.0$  Hz), 126.1, 121.8 (d,  $J = 2.1$  Hz), 121.4 (q,  $J = 255.9$  Hz), 120.1 (q,  $J = 267.5$  Hz), 118.2 (d,  $J = 3.5$  Hz), 110.2 (d,  $J = 23.2$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -59.14 (s, 3F), -63.61 (s, 3F), -127.66 (t, 1F,  $J = 10.1$  Hz); HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 398.0488, 관측치: 398.0502.

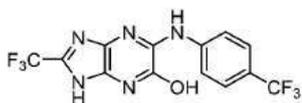
[0387] 실시예 54. 5-((2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-올(2-54)의 합성



[0388]

[0389] 화합물 2-54는 2-6과 절차 2B에 의해 합성하여 51%의 2-54를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.90 (brs, 1H), 8.82 (brs, 1H), 7.42 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  152.9, 150.9 (d,  $J = 253.3$  Hz), 147.3, 131.5 (q,  $J = 41.6$  Hz), 129.6 (d,  $J = 9.0$  Hz), 128.2, 125.6 (d,  $J = 4.6$  Hz), 125.4, 123.7 (q,  $J = 271.5$  Hz), 120.7 (q,  $J = 4.8$  Hz), 120.1 (q,  $J = 267.8$  Hz), 118.4 (dd,  $J = 32.8, 10.4$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -61.69 (s, 3F), -61.71 (d, 3F,  $J = 13.0$  Hz), -134.24 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_7\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 382.0539, 관측치: 382.0532.

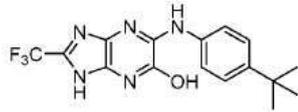
[0390] 실시예 55. 5-((4-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-6-올(2-55)의 합성



[0391]

[0392] 화합물 2-55는 2-22와 절차 2B에 의해 합성하여 62%의 2-55를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  13.10 (brs, 1H), 12.02 (brs, 1H), 9.16 (brs, 1H), 8.27 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.69 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  152.9, 147.6, 143.7, 131.0 (q,  $J = 41.6$  Hz), 126.7 (q,  $J = 3.8$  Hz), 125.5 (q,  $J = 270.4$  Hz), 124.5 (q,  $J = 32.3$  Hz), 120.1 (q,  $J = 267.4$  Hz), 120.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -62.25 (s, 3F), -63.59 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 363.0549, 관측치: 363.0547.

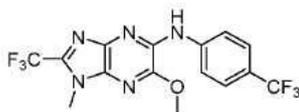
[0393] 실시예 56. 5-((4-(*tert*-부틸)페닐)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-6-올(2-56)의 합성



[0394]

[0395] 화합물 2-56은 2-19와 절차 2B에 의해 합성하여 61%의 2-56을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (brs, 1H), 7.94 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.41 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 1.32 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  153.0, 147.9, 146.5, 137.6, 130.0 (q,  $J = 41.4$  Hz), 126.9, 126.5, 126.3, 125.8, 122.8, 118.6, 120.2 (q,  $J = 267.1$  Hz), 120.1, 34.8, 31.7;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -63.38 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 352.1380, 관측치: 352.1396.

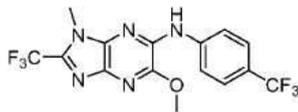
[0396] 실시예 57. 6-메톡시-1-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-아민(2-57)의 합성



[0397]

[0398] 화합물 2-57은 2-22와 절차 2C에 의해 합성하여 34%의 2-57을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.73 (brs, 1H), 8.24 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.67 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 4.17 (s, 3H), 3.99 (s, 3H); HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 392.0941, 관측치: 392.0932.

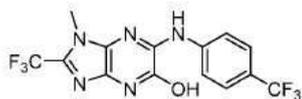
[0399] 실시예 58. 5-메톡시-1-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-6-아민(2-58)의 합성



[0400]

[0401] 화합물 2-58은 2-22와 절차 2C에 의해 합성하여 34%의 2-58을 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.84 (brs, 1H), 8.25 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.69 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 4.06 (s, 3H), 4.00 (s, 3H); HRMS (ESI):  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 392.0941, 관측치: 392.0934.

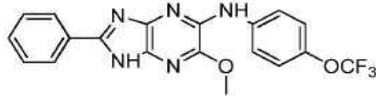
[0402] 실시예 59. 1-메틸-2-(트라이플루오로메틸)-6-((4-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-1H-이미다조[4,5-*b*]피라진-5-올(2-59)의 합성



[0403]

[0404] 화합물 2-59는 2-58과 절차 2B에 의해 합성하여 78%의 2-59를 연황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  11.75 (brs, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.37 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.73 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 4.01 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  153.0, 147.5, 143.6, 130.8 (q,  $J = 39.7$  Hz), 126.9 (q,  $J = 3.9$  Hz), 125.6 (q,  $J = 269.9$  Hz), 124.6 (q,  $J = 32.3$  Hz), 120.4 (q,  $J = 267.9$  Hz), 120.2;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -62.16 (s, 3F), -62.31 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 378.0784, 관측치: 378.0786.

[0405] 실시예 60. 6-메톡시-2-페닐-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-아민(2-60)의 합성

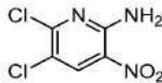


[0406]

[0407] 화합물 2-60은 1-156과 절차 2D에 의해 합성하여 2-60을 수득하였다;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -58.83 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 402.1172, 관측치: 402.1174.

[0408] 실시예 61. 5-메톡시-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-61)의 합성

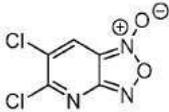
[0409] 단계. 1 5,6-다이클로로-3-나이트로피리딘-2-아민, 2-61-a의 합성



[0410]

[0411] 아세트산(100ml) 중 6-클로로-3-나이트로피리딘-2-아민(20g, 115 mmol)의 현탁액에 N-클로로석신이미드(16.157g, 121 mmol)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 되고, 여기에 N-클로로석신이미드(2.0g)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 r.t.까지 냉각되게 하고, 아세트산을 증류를 통해서 제거하였다. 잔사를 물에 현탁시키고, pH=8이 될 때까지 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 고체 잔사를 여과시켰다. 이어서, 고체를 물로 2회 세척하였다. 고체를 수집하고, 아세톤에 용해시키고, 물로 석출시키고, 여과시켜 2-61-a를 황자색 고체로서 제공하였다(11g, 46%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 2H).

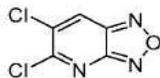
[0412] 단계. 2. 5,6-다이클로로-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-b]피리딘 1-옥사이드, 2-61-b의 합성



[0413]

[0414] 2-61-a(4.50g, 21.64 mmol) 및 아이오도벤젠 다이아세테이트(17.421g, 54.087 mmol)를 밀봉된 튜브에 첨가하고, 아세톤(100ml)을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 감압하에 농축시켜 용매를 제거하고, 이어서 아세트산을 감압하에 110°C에서 증류를 통해서 제거하였다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(0-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 2-61-b를 황색 고체로서 제공하였다(2.00g, 45%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H).

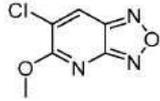
[0415] 단계. 3. 5,6-다이클로로-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-b]피리딘(2-61-c)의 합성



[0416]

[0417] 건조 플라스크에, 2-61-b(1.000g, 14.56 mmol)를 건조 DCM(50ml)에 용해시키고, 트라이페닐포스핀(3.82g, 14.56 mmol)을 아르곤하에 0°C에서 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 35°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압하에 농축시키고, 포화 중탄산나트륨 및 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 모든 유기 분획을 합하여, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 0-5%)를 통해서 정제시켜 2-61-c를 회백색 고체로서 제공하였다(1.00g, 54%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.90 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  158.79, 157.25, 144.06, 134.70, 127.03.

[0418] 단계 4. 6-클로로-5-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-b]피리딘(2-61-d)의 합성



[0419]

[0420] 화염 건조된 플라스크에, NaH(0.13g, 3.16 mmol, 60% w/w 분산액)를 건조 THF(10ml)에 첨가하고, 1분 동안 아르곤하에 교반하였다. 건조 THF(5ml) 중 메탄올(141 $\mu$ l, 3.47 mmol)을 1분에 걸쳐서 적가하고, 이 혼합물을 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 건조 THF(5ml) 중 5-3(600mg, 3.16 mmol)을 1분에 걸쳐서 첨가하고, 이 혼합물을 r.t.에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 감압시키고, 실리카겔 크로마토그래피(핵산:에틸 아세테이트 0-5%)를 통해서 정제시켜 2-26-d를 백색 결정질 고체(538mg, 92%)를 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.57 (s, 1H), 4.21 (s, 3H).

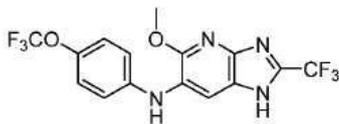
[0421] 단계 5. N-(2-플루오로페닐)-5-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-61)의 합성



[0422]

[0423] 절차 2-D를 이용해서, 2-61을 백색 고체로서 제공하였다(22mg, 46%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.62 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.41 (td, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 2H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.06 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -64.49, -128.65. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>)  $\delta$  154.39 (d, *J* = 243.2 Hz), 153.62, 137.51 (q, *J* = 40.5 Hz), 130.32 (d, *J* = 12.5 Hz), 126.72, 124.77 (d, *J* = 3.7 Hz), 122.78 (d, *J* = 8.5 Hz), 120.60, 119.29 (d, *J* = 268.8 Hz), 115.76 (d, *J* = 19.6 Hz), 53.63. HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치 327.0864, 실측치 327.0868.

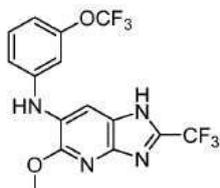
[0424] 실시예 62. 5-메톡시-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-62)의 합성



[0425]

[0426] 절차 2-D를 이용해서, 2-62를 베이지색 고체로서 제공하였다(53mg, 45%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.83 (s, 1H), 7.38 - 7.17 (m, 5H), 4.03 (s, 3H). (NH는 보이지 않음) <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, 클로로폼-d)  $\delta$  154.98, 143.47 (d, *J* = 2.3 Hz), 143.22, 138.58 (q, *J* = 40.4 Hz), 127.29, 123.15, 121.60 (q, *J* = 253.8 Hz), 120.19 (q, *J* = 268.3 Hz), 119.73, 54.42. HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치 393.0781, 실측치 393.0784.

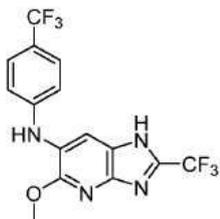
[0427] 실시예 63. 5-메톡시-N-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-63)



[0428]

[0429] 절차 2-D를 이용해서, 2-63을 갈색 고체로서 제공하였다(21mg, 17%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 4.02 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  155.44, 150.91 (d,  $J = 2.1$  Hz), 146.26, 138.94 (q,  $J = 40.6$  Hz), 131.51, 126.21, 122.48 (q,  $J = 255.2$  Hz), 120.17 (d,  $J = 266.4$  Hz), 116.38, 113.09, 110.24, 54.43. HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$  (M+H) $^+$ 에 대한 계산치 393.0781, 실측치 393.0783.

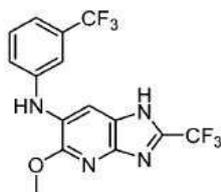
[0430] 실시예 64. 5-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-64)



[0431]

[0432] 절차 2-D를 이용해서, 2-64를 베이지색 고체로서 제공하였다(21mg, 35%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  12.81 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.01 (s, 3H). HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$  (M+H) $^+$ 에 대한 계산치 377.0832, 실측치 377.0829.

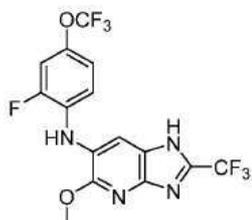
[0433] 실시예 65. 5-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-65)



[0434]

[0435] 절차 2-D를 이용해서, 2-65를 베이지색 고체로서 제공하였다(24mg, 49%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  12.72 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 4H), 7.20 (dt,  $J = 6.2, 1.7$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_8\text{N}_4\text{O}$  (M+H) $^+$ 에 대한 계산치 377.0832, 실측치 377.0828.

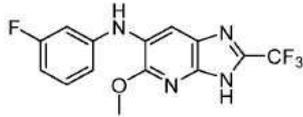
[0436] 실시예 66. N-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-66)



[0437]

[0438] 절차 2-D를 이용해서, 2-66을 백색 고체로서 제공하였다(23mg, 39%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1H), 7.40 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.28 (ddq,  $J = 11.4, 2.7, 0.9$  Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.03 (s, 3H). HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_2$  (M+H) $^+$ 에 대한 계산치 411.0686, 실측치 411.0688.

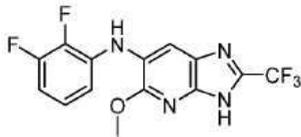
[0439] 실시예 67. N-(3-플루오로페닐)-5-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-67)



[0440]

[0441] 절차 2-D를 이용해서, 2-67을 베이지색 고체로서 제공하였다(41mg, 65%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  12.96 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 53.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.13 (m, 1H), 7.00 (ddd,  $J$  = 44.4, 27.7, 9.9 Hz, 2H), 6.63 (dt,  $J$  = 30.6, 8.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  164.67, 155.35, 145.97, 137.80 (q,  $J$  = 41.0 Hz), 130.65, 129.25, 126.75, 124.88, 121.74, 116.72, 113.91, 112.37, 105.55, 53.56 (d,  $J$  = 37.2 Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.50 (d,  $J$  = 50.4 Hz), -113.82 (dd,  $J$  = 105.3, 9.4 Hz). HRMS (ESI $^+$ ) =  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 327.0791; 실측치 327.0865.

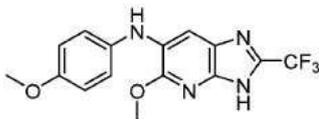
[0442] 실시예 68. N-(2,3-다이플루오로페닐)-5-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-68)



[0443]

[0444] 절차 2-D를 이용해서, 2-68을 베이지색 고체로서 제공하였다(43mg, 70%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  12.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (qd,  $J$  = 6.4, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  152.34 (d,  $J$  = 10.8 Hz), 149.91 (d,  $J$  = 11.0 Hz), 137.95 (q,  $J$  = 40.4 Hz), 124.37, 124.32, 124.28, 124.23, 123.22, 120.55, 117.87, 115.20, 114.57, 109.09, 53.62;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.56, -140.27. HRMS (ESI $^+$ ) =  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 345.0697; 실측치 344.0772.

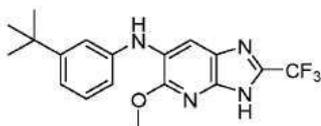
[0445] 실시예 69. 5-메톡시-N-(4-메톡시페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-69)



[0446]

[0447] 절차 2-D를 이용해서, 2-69를 어두운 분홍색 고체로서 제공하였다(13mg, 21%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  12.50 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.05, 152.00, 143.11, 136.54 (q), 134.32, 130.53, 129.64, 128.95, 123.46, 122.29, 122.20, 114.61, 109.29, 99.98, 54.84;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -64.32 (d,  $J$  = 62.6 Hz). HRMS (ESI $^+$ ) =  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 339.0991; 실측치 339.1060.

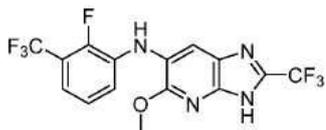
[0448] 실시예 70. N-(3-(tert-부틸)페닐)-5-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-70)



[0449]

[0450] 절차 2-D를 이용해서, 2-70을 오렌지색 고체로서 제공하였다(32mg, 52%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 12.40 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 152.34, 137.19, 128.92, 120.46, 118.90, 118.32, 116.32, 101.92, 53.48, 34.39, 30.72; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -64.35. HRMS (ESI<sup>+</sup>) = C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치 365.1545; 실측치 365.1587.

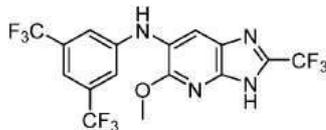
[0451] 실시예 71. N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-71)



[0452]

[0453] 절차 2-D를 이용해서, 2-71을 황색 고체로서 제공하였다(21mg, 35%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 12.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.02 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -61.70, -61.74, -64.66. HRMS (ESI<sup>+</sup>) = C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치 395.0698; 실측치 395.0738.

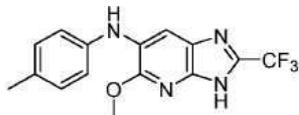
[0454] 실시예 72. N-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-72)



[0455]

[0456] 절차 2-D를 이용해서, 2-72를 백색 고체로서 제공하였다(32mg, 54%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 12.94 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 4.00 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -63.74, -64.75. HRMS (ESI<sup>+</sup>) = C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치 445.0666; 실측치 445.0707.

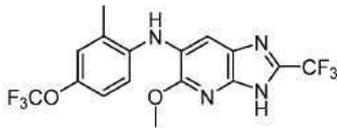
[0457] 실시예 73. 5-메톡시-N-(*p*-톨릴)-2-(트라이플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-73)



[0458]

[0459] 절차 2-D를 이용해서, 2-73을 금색 유사 고체(30mg, 48%)로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 12.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 152.34, 139.12, 137.92 - 135.67 (m), 131.66, 130.62, 129.75 (d, *J* = 4.2 Hz), 129.10, 127.39, 122.00, 120.31, 118.98, 111.30, 101.36, 53.30, 19.84 (d, *J* = 4.2 Hz); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -64.37 (d, *J* = 61.5 Hz). HRMS (ESI<sup>+</sup>) = C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치 323.1075; 실측치 323.1116.

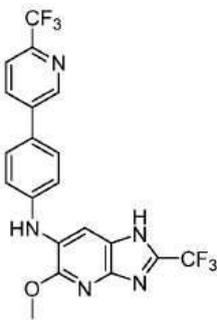
[0460] 실시예 74. 5-메톡시-N-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-(트라이플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(2-74)



[0461]

[0462] 절차 2-D를 이용해서, 2-74를 베이지색 고체로서 제공하였다(8mg, 20%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  12.88 (s, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.08 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.31 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  154.50, 152.41, 144.84, 140.42, 139.19, 133.99, 131.55, 129.30, 127.01, 120.57, 119.44 (d,  $J$  = 5.1 Hz), 114.00, 102.62, 53.57, 17.06;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -58.77 (d,  $J$  = 13.8 Hz), -64.47 (d,  $J$  = 62.0 Hz). HRMS (ESI $^+$ ) =  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ + [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 407.0898; 실측치 407.0936.

[0463] 실시예 75. 5-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)-N-(4-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-1H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-아민(2-75)



[0464]

[0465] 절차 2-D를 이용해서, 2-75를 백색 고체로서 제공하였다(36mg, 62%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  12.77 (s, 1H), 9.03 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (dd,  $J$  = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.50 - 7.19 (m, 3H), 4.05 (s, 3H).

[0466]  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  155.18, 148.50, 145.95 (q,  $J$  = 34.4 Hz), 145.08, 139.93, 138.66 (q,  $J$  = 40.5 Hz), 135.43, 129.12, 128.86, 126.69, 123.03 (q,  $J$  = 273.0 Hz), 121.40 (q,  $J$  = 3.1 Hz), 120.78, 120.17 (q,  $J$  = 271.4 Hz), 118.71, 54.46. HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}^+$  (M+H) $^+$ 에 대한 계산치 454.1097, 실측치 454.1099. 옥사졸 유사체

[0467] 일반 절차 4-A.

[0468] 6-브로모피라진-2-아민(5.00g, 1.0 당량)을 0°C에서 건조 THF(15ml)에 용해시키고, NBS(20g, 2.2 당량)를 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온까지 가온시키고, 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 및 티오황산나트륨으로 추출하였다. 이어서, 유기층을 물 및 염수로 세척하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산)를 통해서 정제시켰다.

[0469] 일반 절차 4-B.

[0470] 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5ml) 중 3,5,6-트라이브로모피라진-2-아민(146mg, 0.5 mmol), 트라이에틸아민(202mg, 2 mmol) 및 촉매량의 DMAP(5 mol%)의 혼합물에 3-플루오로벤조일 클로라이드(176mg, 1 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 이어서, 잔사를 MeOH(5ml)에 용해시키고,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (100mg)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 감소시키고 생성물을 실리카 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산)를 통해서 정제시켰다.

[0471] 일반 절차 4-C.

[0472] 분자내 O-아릴화를 통한 피라진-옥사졸 합성에 대한 일반 절차: 10ml 밀봉된 튜브에 CuI(0.05 mmol), 페난트롤린

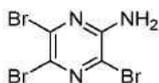
(0.1 mmol), 특정 벤즈아마이드(0.5 mmol),  $K_3PO_4$ (1.0 mmol) 및 무수 DMF(1ml)를 첨가하였다. 이어서, 튜브를 불활성 분위기 없이 밀봉하고, 85°C에서 5시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 10ml 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×20ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산)에 의해 정제시켰다.

[0473] 일반 절차 4-D.

[0474] 모노/비스 부흐발트 아민화(mono/bis Buchwald Amination)에 대한 일반 절차: 압력 바이알에 5,6-다이브로모-2-(3-플루오로페닐)옥사졸로[4,5-b]피라진(1 당량),  $Pd_2dba_3$ (10 mol%), 잔트포스(Xantphos)(10 mol%), 2-플루오로아닐린(2.5 당량) 및  $K_2CO_3$ (2.5 당량)를 주입하였다. 이어서, 플라스크를 배기시키고 질소로 3회 다시 충전시켰다. 건조 탈기된 1,4-다이옥산(4ml)을 격막을 통해서 첨가하고, 이 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트를 통해서 여과시키고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산)에 의해 정제시켰다.

[0475] 실시예 76. N5,N6-비스(2-플루오로페닐)-2-(3-플루오로페닐)옥사졸로[4,5-b]피라진-5,6-다이아민(4-1)의 합성

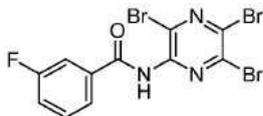
[0476] 단계 1. 3,5,6-트라이브로모피라진-2-아민의 합성



[0477]

[0478] 일반 절차 4-A에 의해 합성하여 4-1-a를 황색 고체로서 수득하였다. (87% 수율).  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*)  $\delta$  5.24 (s, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, 클로로폼-*d*)  $\delta$  151.18, 138.87, 125.23, 121.60.

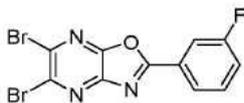
[0479] 단계 2. 3-플루오로-N-(3,5,6-트라이브로모피라진-2-일)벤즈아마이드의 합성



[0480]

[0481] 일반 절차 4-B에 의해 합성하여 4-1-b를 백색 고체로서 수득하였다. (57% 수율).  $^1H$  NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.18 (s, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 1H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -113.45 (td,  $J$  = 9.1, 5.7 Hz).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  165.58 (d,  $J$  = 3.8 Hz), 162.35 (dd,  $J$  = 1266.3, 246.0 Hz), 150.91, 147.92, 137.17, 134.65, 132.15 (d,  $J$  = 8.4 Hz), 127.02 (d,  $J$  = 8.8 Hz), 124.65 (d,  $J$  = 3.4 Hz), 121.21 (d,  $J$  = 21.5 Hz), 114.82 (d,  $J$  = 24.4 Hz).

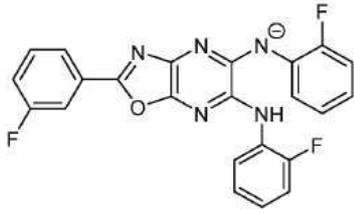
[0482] 단계 3. 5,6-다이브로모-2-(3-플루오로페닐)옥사졸로[4,5-b]피라진의 합성



[0483]

[0484] 일반 절차 4-C에 의해 합성하여 4-1-c를 황색 고체로서 수득하였다. (55% 수율).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.19 - 8.11 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -110.77 - -110.97 (m, 1F).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  170.33, 165.58 (d,  $J$  = 3.8 Hz), 163.57, 161.12, 150.91, 147.92, 135.91 (d,  $J$  = 252.6, 239.2 Hz), 132.15 (d,  $J$  = 8.4 Hz), 127.02 (d,  $J$  = 8.8 Hz), 124.65 (d,  $J$  = 3.4 Hz), 121.21 (d,  $J$  = 21.5 Hz), 114.82 (d,  $J$  = 24.4 Hz).

[0485] 단계 5. N5,N6-비스(2-플루오로페닐)-2-(3-플루오로페닐)옥사졸로[4,5-b]피라진-5,6-다이아민(4-1)의 합성



[0486]

[0487] 일반 절차 4-D에 의해 합성하여 4-1을 희백색 고체로서 수득하였다. (49% 수율). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.93 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.42 (td, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.14 (m, 7H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -111.51 - -111.92 (m, 1F), -120.99, -121.82. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162.36 (d, *J* = 244.7 Hz), 157.57 (d, *J* = 3.5 Hz), 155.39 (d, *J* = 246.4 Hz), 154.96 (d, *J* = 245.1 Hz), 145.01, 140.41, 139.51, 135.81, 131.63, 131.57, 127.16, 127.07, 125.67, 125.61, 125.40 (d, *J* = 1.9 Hz), 124.83 - 124.53 (m), 124.47 (d, *J* = 3.3 Hz), 122.49 (d, *J* = 2.7 Hz), 118.30, 118.13, 115.94 (d, *J* = 22.8 Hz), 115.79 (d, *J* = 22.7 Hz), 112.86 (dt, *J* = 27.6, 24.3, 21.9 Hz). HRMS (ESI<sup>-</sup>): C<sub>23</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup>에 대한 계산치: 432.1078 실측치: 432.1073

[0488] 하이드록시-옥사졸

[0489] 일반 절차 4-E.

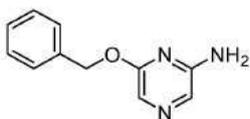
[0490] 무수 DMF에 수소화나트륨(1.2 당량, 60% 분산액)을 첨가하고, 1분 동안 교반하였다. 이 교반된 혼합물에 무수 DMF(0.1M) 중 벤질 알코올(1.2 당량)의 용액을 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 무수 DMF 중 6-클로로피라진-2-아민(0.1M)의 용액을 첨가하였다. 이 반응물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고, 완료 시 아이소프로판올로 서서히 반응 중지시켰다. 이어서, 이 반응물을 에틸 아세테이트와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 물로 3회, 염수로 3회 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 합한 유기층을 감압하여 농축시키고, 생성물을 실리카겔 크로마토그래피를 통해서 정제시켰다.

[0491] 일반 절차 4-F.

[0492] 후속의 아닐린/벤질 에터 피라진 옥사졸(1.0 당량)에 HPLC 메탄올(4ml)을 첨가하였다. 둥근바닥 플라스크를 퍼지시키고 질소 가스로 5분 동안 버블링시켰다. 5분 후에, Pd/C 10%를 양의 질소압력하에 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 수소 풍선하에 교반하였다. 이어서, 이 반응물을 셀라이트 플러그를 통해 여과시키고 에틸 아세테이트로 세척하고, 감압하여 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(메탄올/DCM)를 통해서 정제시켜 생성물을 광민감성의 고도로 불안정한 고체로서 제공하였다.

[0493] 실시예 77. 6-(벤질옥시)-N-(2-플루오로페닐)-2-(3-플루오로페닐)옥사졸로[4,5-b]피라진-5-아민(4-2)의 합성

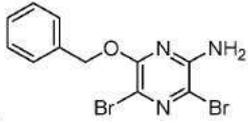
[0494] 단계 1. 5-(벤질옥시)-N-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(3-플루오로페닐)옥사졸로[4,5-b]피라진-6-아민(4-2-a)의 합성



[0495]

[0496] 일반 절차 4-E에 의해 합성하여 4-2-a를 황색 고체로서 수득하였다. (19% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 7.54 (s, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 0.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 3H), 5.76 (s, 2H), 5.29 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 158.87, 154.08, 137.45, 128.28, 128.01, 127.70, 122.65, 120.40, 66.64.

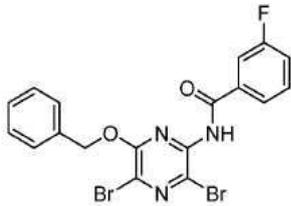
[0497] 단계 2. 6-(벤질옥시)-3,5-다이브로모피라진-2-아민(4-2-b)의 합성



[0498]

[0499] 일반 절차 4-A에 의해 합성하여 4-2-b를 황색 고체로서 수득하였다. (47% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 6.29 (s, 2H), 5.37 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.13, 152.15, 137.32, 129.30, 128.93, 128.87, 111.11, 108.84, 69.65.

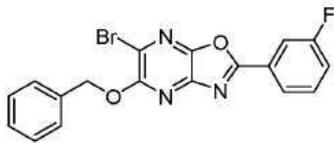
[0500] 단계 3. N-(6-(벤질옥시)-3,5-다이브로모피라진-2-일)-3-플루오로벤즈아마이드(4-2-c)



[0501]

[0502] 일반 절차 4-B에 의해 합성하여 4-2-c를 고체로서 수득하였다. (66% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로폼- $d$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 5.47 (s, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 클로로폼- $d$ )  $\delta$  -110.39 - -110.50 (m, 1F).

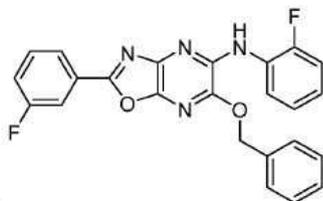
[0503] 단계 4. 5-(벤질옥시)-6-브로모-2-(3-플루오로페닐)옥사졸로[4,5-b]피라진(4-2-d)의 합성



[0504]

[0505] 일반 절차 4-C에 의해 합성하여 4-2-d를 황색 고체로서 수득하였다. (9% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 5.60 (s, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -112.76 (s, 1F).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  164.17, 162.90 (d,  $J$  = 246.0 Hz), 156.02, 146.69, 144.44, 136.18, 131.64 (d,  $J$  = 8.4 Hz), 128.48, 128.30 (d,  $J$  = 8.7 Hz), 128.12, 127.87, 123.83 (d,  $J$  = 3.3 Hz), 122.08, 119.91 (d,  $J$  = 21.6 Hz), 114.25 (d,  $J$  = 24.5 Hz), 69.73.

[0506] 단계 5. 6-(벤질옥시)-N-(2-플루오로페닐)-2-(3-플루오로페닐)옥사졸로[4,5-b]피라진-5-아민(4-2)의 합성

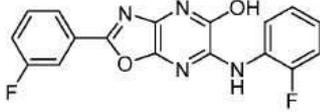


[0507]

[0508] 일반 절차 4-D에 의해 합성하여 4-9를 황색 고체로서 수득하였다. (53% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로폼- $d$ )  $\delta$  8.63 (td,  $J$  = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.34 (m, 6H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 5.65 (s, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 클로로폼- $d$ )  $\delta$  -108.22 - -116.82 (m, 1F), -131.72 (ddd,  $J$  = 12.6, 8.1, 4.4 Hz, 1F).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, 클로로폼- $d$ )  $\delta$  164.36, 163.11 (d,  $J$  = 246.8 Hz), 159.11 (d,  $J$  = 3.5 Hz), 152.84 (d,  $J$  = 243.5 Hz), 147.50,

145.98, 138.83, 135.83, 134.87, 130.83 (d,  $J = 8.4$  Hz), 129.30 (d,  $J = 8.8$  Hz), 128.87, 128.69, 128.53, 127.49 (d,  $J = 10.0$  Hz), 124.79 (d,  $J = 3.9$  Hz), 123.22 (d,  $J = 7.7$  Hz), 122.70 (d,  $J = 3.4$  Hz), 120.26, 118.37 (d,  $J = 21.5$  Hz), 114.95 (d,  $J = 19.1$  Hz), 113.90 (d,  $J = 24.5$  Hz), 69.72. HRMS (ESI<sup>+</sup>): C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 431.1314 실측치: 431.1316

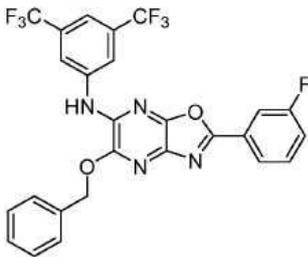
[0509] 실시예 78. 2-(3-플루오로페닐)-6-((2-플루오로페닐)아미노)옥사졸로[4,5-b]피라진-5-올(4-3)



[0510]

[0511] 일반 절차 4-F에 의해 합성하여 4-10을 희백색 고체로서 수득하였다. (70% 수율). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.35 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.17 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.60 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.33 (ddd,  $J = 37.0, 15.6, 8.1$  Hz, 3H), 7.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -111.72 (td,  $J = 9.4, 6.1$  Hz, 1F). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162.40 (d,  $J = 244.5$  Hz), 153.86 (d,  $J = 244.8$  Hz), 131.64, 131.57 (d,  $J = 10.3$  Hz), 128.73 (d,  $J = 8.9$  Hz), 126.44 (d,  $J = 10.9$  Hz), 125.08 - 124.80 (m), 124.71 (d,  $J = 4.2$  Hz), 122.88 - 122.58 (m), 121.75 (d,  $J = 3.5$  Hz), 117.50 (dq,  $J = 29.7, 21.6, 21.2, 20.9$  Hz), 115.50, 115.34 (tdd,  $J = 21.8, 19.1, 11.6$  Hz), 112.08 (d,  $J = 24.8$  Hz). HRMS (ESI<sup>-</sup>): C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup>에 대한 계산치: 339.0699 실측치: 339.0695

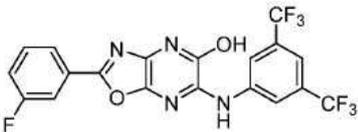
[0512] 실시예 79. 5-(벤질옥시)-N-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-2-(3-플루오로페닐)옥사졸로[4,5-b]피라진-6-아민(4-4)



[0513]

[0514] 일반 절차 4-D에 의해 합성하여 4-3을 희백색 고체로서 수득하였다. (32% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.26 (s, 2H), 8.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.94 (dt,  $J = 9.3, 2.1$  Hz, 1H), 7.62 - 7.36 (m, 7H), 7.32 - 7.06 (m, 4H), 5.63 (s, 2H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 클로로폼-*d*) δ -62.94.

[0515] 실시예 80. 6-((3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-2-(3-플루오로페닐)옥사졸로[4,5-b]피라진-5-올(4-5)의 합성



[0516]

[0517] 일반 절차 4-F에 의해 합성하여 4-12를 희백색 고체로서 수득하였다. (32% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.50 (s, 1H), 8.82 (dq,  $J = 1.4, 0.7$  Hz, 2H), 7.93 (ddd,  $J = 7.8, 1.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -63.50 (s, 6F), -113.31 - -113.39 (m, 1F).

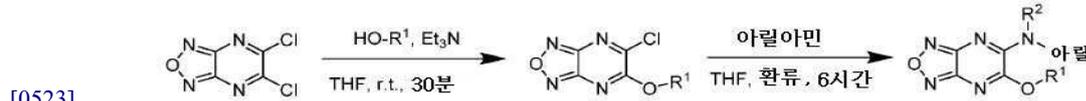
[0518] 출발 물질

[0519] 실시예 81. 실시예 1 내지 60에 대한 출발 물질의 제조

[0520] 친핵성 방향족 치환에 의한 출발 물질 화합물의 제조에 대한 일반 절차

[0521] **일반 절차 1-C.** 5-클로로-6-알콕시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진을 취해서 무수 THF(0.1M 내지 0.2M)에 용해시키고, 아르곤 분위기하에 밀봉된 튜브에 첨가하였다. 대응하는 아닐린(2.2 당량)을 첨가하고, 이 반응물을 65°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, EtOAc/헥산의 용매계를 이용한 SiO<sub>2</sub> 상의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물인 5-아미노-6-알콕시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진을 수득하였다. 반응식 3은 일반 절차 1-C를 예시한다.

[0522] **반응식 3.**

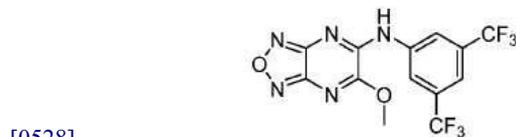


[0524] 화합물 1-138. 5-클로로-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진(**1-138**)의 합성



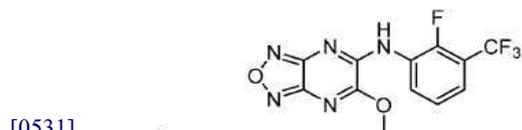
[0526] 5,6-다이클로로-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진(**1-2**)(2.00g)을 무수 THF(25ml)에 용해시키고, Et<sub>3</sub>N(1.46ml, 1 당량)을 첨가하였다. 이 용액을 혼합하고 MeOH(0.9 당량)를 몇 분에 걸쳐서 적가하였다. 용액을 슬러리로 진화시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 용매를 감압하에 제거하고, SiO<sub>2</sub> 상의 크로마토그래피(구배: 5 - 15% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 **1-138**(68%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0527] 화합물 1-139. *N*-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-139**)의 합성



[0529] 화합물 **1-139**는 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 89%의 **1-139**를 희백색 고체로서 제공하였다: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 10.02 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.93 - 7.75 (m, 1H), 4.27 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -63.57 (s 6F); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 156.22, 151.28, 150.61, 147.92, 140.78, 132.63 (q, *J* = 33.3 Hz), 124.30 (d, *J* = 272.7 Hz), 122.30 (q, *J* = 4.7 Hz), 118.56 (h, *J* = 4.2 Hz), 56.75; HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치 380.0577, 실측치 380.0578

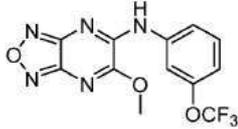
[0530] 화합물 1-140. *N*-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-140**)의 합성



[0532] 화합물 **1-140**을 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 80%의 **1-140**을 베이지색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.38 - 9.25 (m, 1H), 8.54 - 8.42 (m, 1H), 7.66 (dddd, *J* = 8.2, 6.6, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.53 (tt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -61.75 (d, *J* = 13.0 Hz 3F), -126.91 - -127.08 (m 1F); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 156.23, 152.35 (dq, *J* = 256 Hz, 2.4, Hz), 151.59, 150.82, 148.32, 130.95 (d, *J* = 1.8 Hz), 127.41 (d, *J* = 10.6 Hz), 125.69 (d, *J* =

5.0 Hz), 124.68 (q,  $J = 4.8, 1.3$  Hz), 123.58 (q,  $J = 272.9$  Hz), 56.81; HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치 330.0609, 실측치 330.0655.

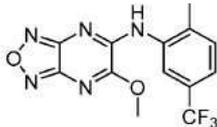
[0533] 화합물 1-141. 6-메톡시-*N*-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-141)의 합성



[0534]

[0535] 화합물 1-141은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 95%의 1-141을 황색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.73 (s, 1H), 8.17 (td,  $J = 2.2, 1.1$  Hz, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 1H), 7.56 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.17 (ddt,  $J = 8.3, 2.3, 1.1$  Hz, 1H), 4.23 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -58.50 (s 3F); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 156.30, 151.57, 150.54, 149.99 (q,  $J = 2.2$  Hz), 147.70, 140.38, 131.22, 121.44 (q,  $J = 257.9$  Hz), 120.99, 117.84, 114.87, 56.56; HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치 328.0652, 실측치 328.0666.

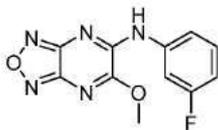
[0536] 화합물 1-142. 6-메톡시-*N*-(2-메틸-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-142)의 합성



[0537]

[0538] 화합물 1-142는 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 93%의 1-142를 회백색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.45 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -62.80 (s 3F); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 156.55, 151.95, 150.83, 148.91, 139.26 (d,  $J_{CF} = 1.6$  Hz), 137.13, 132.43, 129.07 (d,  $J_{CF} = 32.4$  Hz), 125.50 (d,  $J_{CF} = 272.0$  Hz), 124.08 (q,  $J_{CF} = 4.0$  Hz), 123.60 (q,  $J_{CF} = 4.3$  Hz), 56.65, 18.17; HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치 326.0859, 실측치 326.0906.

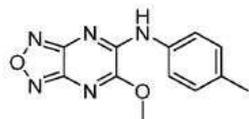
[0539] 화합물 1-143. *N*-(3-플루오로페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-143)의 합성



[0540]

[0541] 화합물 1-143은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 74%의 1-143을 황색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.64 (s, 1H), 8.03 (dt,  $J = 11.5, 2.3$  Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.44 (td,  $J = 8.3, 6.7$  Hz, 1H), 6.97 (tt,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, 1H), 4.21 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -113.03 - -113.17 (m, 1F); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 163.47 (d,  $J_{CF} = 242.0$  Hz), 156.24, 151.58, 150.46, 147.54, 140.37 (d,  $J_{CF} = 11.3$  Hz), 131.14 (d,  $J_{CF} = 9.6$  Hz), 118.07 (d,  $J_{CF} = 3.5$  Hz), 112.23 (d,  $J_{CF} = 21.5$  Hz), 109.28 (d,  $J_{CF} = 27.1$  Hz), 56.52; HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치 262.0735, 실측치 262.0774.

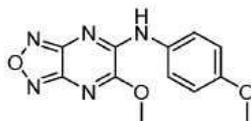
[0542] 6-메톡시-*N*-(*p*-톨릴)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-144**)의 합성



[0543]

[0544] 화합물 **1-144**는 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 89%의 **1-144**를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 2.45 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  185.23, 180.64, 179.30, 176.38, 164.91, 164.16, 158.88, 151.37, 146.81, 85.25, 49.52; HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 258.0986, 실측치 258.0990.

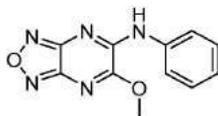
[0545] 화합물 1-145. 6-메톡시-*N*-(4-메톡시페닐)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-145**)의 합성



[0546]

[0547] 화합물 **1-145**는 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 90%의 **1-145**를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.83 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.92 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  186.85, 185.32, 180.74, 179.36, 176.41, 159.58, 153.17, 146.82, 143.53, 85.23, 84.64; HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_3$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 274.0935, 실측치 274.0940.

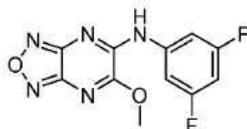
[0548] 화합물 1-146. 6-메톡시-*N*-페닐-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-146**)의 합성



[0549]

[0550] 화합물 **1-146**은 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 94%의 **1-146**을 베이지색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.32 (s, 3H); carbon; HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 244.0829, 실측치 244.0834.

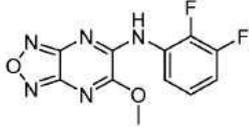
[0551] 화합물 1-147. *N*-(2,3-다이플루오로페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-147**)의 합성



[0552]

[0553] 화합물 **1-147**은 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 90%의 **1-147**을 회백색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.78 (s, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 6.87 (tt,  $J$  = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -110.31 - -110.43 (m 2F);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  163.85 (dd,  $J$  = 244.2, 14.9 Hz), 156.20, 151.42, 150.52, 147.71, 141.32 (t,  $J$  = 13.8 Hz), 105.62 - 104.84 (m), 100.62 (t,  $J$  = 26.2 Hz), 56.62; HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 280.0641, 실측치 280.0645.

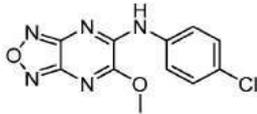
[0554] 화합물 1-148. *N*-(3,5-다이플루오로페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-148)의 합성



[0555]

[0556] 화합물 1-148은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 98%의 1-148을 회백색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.09 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 4.27 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -139.41 - -139.55 (m, 1F), -148.52 - -148.79 (m, 1F);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.24, 151.66, 151.41 (dd,  $J$  = 245.7, 11.2 Hz), 150.80, 148.32, 144.85 (dd,  $J$  = 249.2, 14.4 Hz), 127.59 (dd,  $J$  = 8.7, 1.9 Hz), 125.11 (dd,  $J$  = 7.9, 5.0 Hz), 121.81 (d,  $J$  = 3.5 Hz), 117.78, 115.38 (d,  $J$  = 17.1 Hz), 56.75; HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 280.0641, 실측치 280.0654.

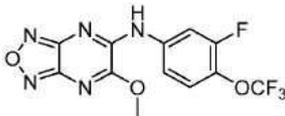
[0557] 화합물 1-149. *N*-(4-클로로페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-149)의 합성



[0558]

[0559] 화합물 1-149는 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 96%의 1-149를 베이지색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.62 (s, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 2H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 4.22 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.37, 151.72, 150.56, 147.58, 137.61, 130.37, 129.62, 124.03, 56.50; HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_5\text{O}_2$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 278.0439, 실측치 278.0455.

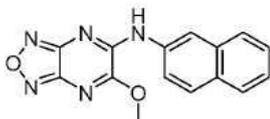
[0560] 화합물 1-151. *N*-(3-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-151)의 합성



[0561]

[0562] 화합물 1-151은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 97%의 1-151을 베이지색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.42 - 8.11 (m, 1H), 8.05 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.32 (m, 1H), 4.23 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -59.87 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 3F), -128.91 (s, 1 F);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.28 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 4.7 Hz), 154.88 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 248.8 Hz), 151.48 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 3.6 Hz), 150.58 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 3.7 Hz), 147.70 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 5.4 Hz), 139.50 - 139.12 (m), 133.31 - 132.85 (m), 125.10 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 2.4 Hz), 121.48 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 256.8 Hz), 118.81, 111.56 - 110.66 (m), 56.61; HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 346.0558, 실측치 346.0568.

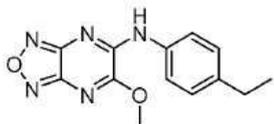
[0563] 화합물 1-152. 6-메톡시-*N*-(나프탈렌-2-일)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-152)의 합성



[0564]

[0565] 화합물 **1-152**는 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 97%의 **1-152**를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.69 (s, 1H), 8.81 - 8.77 (m, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 4H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 4.26 (app d,  $J = 0.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.51, 151.91, 150.62, 147.68, 136.27, 134.59, 131.98, 129.40, 128.70, 128.47, 127.54, 126.42, 122.24, 119.47, 56.50; HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 294.0986, 실측치 294.0992.

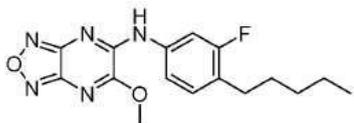
[0566] 화합물 **1-153**. *N*-(4-에틸페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-153**)의 합성



[0567]

[0568] 화합물 **1-153**은 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 57%의 **1-153**을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.66 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.43, 151.94, 150.52, 147.46, 142.04, 136.31, 128.93, 122.60, 56.41, 28.90, 16.01; HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 272.1142, 실측치 272.1158.

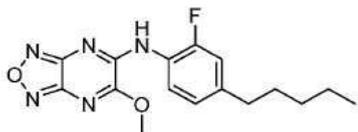
[0569] 화합물 **1-154**. *N*-(3-플루오로-4-펜틸페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-154**)의 합성



[0570]

[0571] 화합물 **1-154**는 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 68%의 **1-154**를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 7.99 (dd,  $J = 12.4, 2.2$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.66 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 4H), 1.00 - 0.88 (m, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -118.57 - -118.67 (m, 1F).;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  161.43 (d,  $J_{\text{CF}} = 241.7$  Hz), 156.34, 151.73, 150.52, 147.50, 138.02 (d,  $J_{\text{CF}} = 11.3$  Hz), 131.57 (d,  $J_{\text{CF}} = 6.6$  Hz), 126.77 (d,  $J_{\text{CF}} = 16.7$  Hz), 118.06 (d,  $J_{\text{CF}} = 3.6$  Hz), 109.32 (d,  $J_{\text{CF}} = 28.3$  Hz), 56.49, 32.17, 29.53, 29.10, 23.10, 14.27; HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$ :  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_2$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치 332.1517, 실측치 332.1533.

[0572] 화합물 **1-155**. *N*-(2-플루오로-4-펜틸페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-155**)의 합성

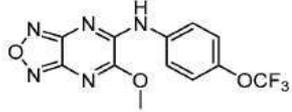


[0573]

[0574] 화합물 **1-155**는 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 90%의 **1-155**를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.08 (s, 1H), 8.08 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 1.74 - 1.51 (m, 2H), 1.46 - 1.19 (m, 4H), 0.91 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -126.34 (dd,  $J = 11.6, 8.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.25, 155.81 (d,  $J_{\text{CF}} =$

246.6 Hz), 151.82, 150.68, 148.02, 143.68 (d,  $J_{CF} = 7.3$  Hz), 125.90 (d,  $J_{CF} = 1.4$  Hz), 125.16 (d,  $J_{CF} = 3.6$  Hz), 123.28 (d,  $J_{CF} = 11.7$  Hz), 116.08 (d,  $J_{CF} = 19.2$  Hz), 56.68, 35.80 (d,  $J_{CF} = 1.8$  Hz), 32.08, 31.65, 23.11, 14.29; HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치 332.1517, 실측치 332.1527.

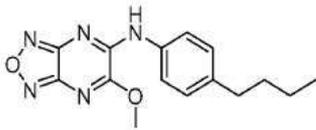
[0575] 화합물 1-156. 6-메톡시-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-156)의 합성



[0576]

[0577] 화합물 1-156은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 66%의 1-156을 황색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.70 (brs, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 4.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 156.48, 151.79, 150.68, 147.77, 146.48 (q,  $J = 1.9$  Hz), 137.88, 124.16, 122.51 (q,  $J = 255.13$  Hz), 56.61; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -58.78 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 328.0652, 관측치: 328.0667.

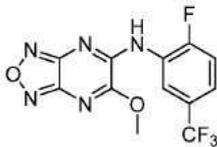
[0578] 화합물 1-157. N-(4-부틸페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-157)의 합성



[0579]

[0580] 화합물 1-157은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 66%의 1-157을 황색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.47 (brs, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.63 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 1.61 (q, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 1.37 (h, 2H,  $J = 7.8$ ), 0.93 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 155.59, 151.08, 149.66, 146.61, 139.77, 135.44, 128.61, 121.65, 55.52, 34.78, 33.58, 22.05, 13.29; HRMS (ESI): C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 300.1455, 관측치: 300.1443.

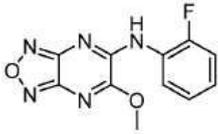
[0581] 화합물 1-158. N-(4-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-158)의 합성



[0582]

[0583] 화합물 1-158은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 83%의 1-158을 황색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.26 (brs, 1H), 8.64 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 4.30 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 157.93 (d,  $J = 254$  Hz), 156.26, 151.58, 150.85, 148.27, 127.34 (q,  $J = 34$  Hz), 127.08 (d,  $J = 12$  Hz), 125.17 (h,  $J = 5$  Hz), 124.76 (q,  $J = 272$  Hz), 123.37 (m,  $J = 2$  Hz), 117.70 (d,  $J = 21$  Hz), 56.91; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -62.62 (s, 3F), -119.21 - -119.31 (m, 1F); HRMS (ESI): C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 330.0609, 관측치: 330.0611.

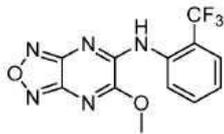
[0584] 화합물 1-159. *N*-(2-플루오로페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-159)의 합성



[0585]

[0586] 화합물 1-159는 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 95%의 1-159를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.14 (brs, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 4.29 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.44 (d,  $J = 246$  Hz), 156.11, 151.93, 150.88, 148.28, 128.10 (d,  $J = 8$  Hz), 126.31, 126.12 (d,  $J = 11$  Hz), 125.55 (d,  $J = 4$  Hz), 116.53 (d,  $J = 20$  Hz), 56.85;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -125.90 - -126.04 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FN}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 262.0735, 관측치: 262.0741.

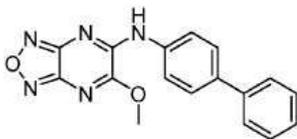
[0587] 화합물 1-160. 6-메톡시-*N*-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-160)의 합성



[0588]

[0589] 화합물 1-160은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 90%의 1-160을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.15 (brs, 1H), 8.14 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.89 - 7.78 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 4.31 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.34, 151.83, 150.85, 149.32, 135.75 (q,  $J = 2$  Hz), 134.27 (q,  $J = 1$  Hz), 129.33, 128.12, 127.60 (q,  $J = 5$  Hz), 125.39 (q,  $J = 30$  Hz), 124.86 (q,  $J = 274$  Hz), 56.97;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -61.16 (s, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 312.0703, 관측치: 312.0700.

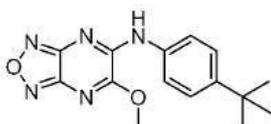
[0590] 화합물 1-161. *N*-([1,1'-바이페닐]-4-일)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-161)의 합성



[0591]

[0592] 화합물 1-161은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 70%의 1-161을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.63 (brs, 1H), 8.15 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.76 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.71 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.48 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 7.36 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 4.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  HRMS (ESI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 320.1142, 관측치: 320.1127.

[0593] 화합물 1-162. *N*-(4-(*tert*-부틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-162)의 합성

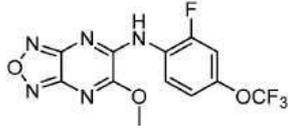


[0594]

[0595] 화합물 1-162는 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 98%의 1-162를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.49 (brs, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 1.33

(m, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.57, 152.06, 150.65, 148.91, 147.61, 136.18, 126.53, 122.40, 56.52, 35.14, 31.72. HRMS (ESI):  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 300.1455, 관측치: 300.1464.

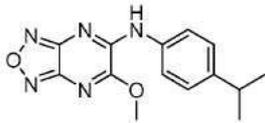
[0596] 화합물 1-163. *N*-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-163)의 합성



[0597]

[0598] 화합물 1-163은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 96%의 1-163을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.23 (brs, 1H), 8.30 (t, 1H  $J = 8.8$  Hz), 7.41 (dd, 1H,  $J = 10.9$  Hz), 7.35 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 4.29 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.36, 156.16 (d,  $J = 250$  Hz), 151.77, 150.91, 148.36, 147.39 (dq,  $J = 11$  Hz), 127.61 (d,  $J = 2$  Hz), 125.43 (d,  $J = 12$  Hz), 121.41 (q,  $J = 257$  Hz), 118.21 (d,  $J = 4$  Hz), 110.64 (d,  $J = 24$  Hz), 56.86;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -58.97 (s, 3F), -120.20 (t, 1F,  $J = 9.8$  Hz); HRMS (ESI):  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 346.0558, 관측치: 346.0538.

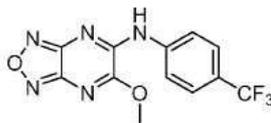
[0599] 화합물 1-164. *N*-(4-아이소프로필페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-164)의 합성



[0600]

[0601] 화합물 1-164는 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 95%의 1-164를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.48 (brs, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.94 (h, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 1.25 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.61, 152.09, 150.67, 147.65, 146.77, 136.51, 127.60, 122.78, 56.52, 34.50, 24.40; HRMS (ESI):  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 286.1299, 관측치: 286.1299.

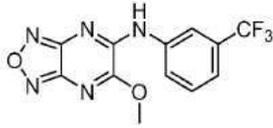
[0602] 화합물 1-165. 6-메톡시-*N*-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-165)의 합성



[0603]

[0604] 화합물 1-165는 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 79%의 1-165를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.82 (brs, 1H), 8.29 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 4.24 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -62.62 (s, 3F);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  HRMS (ESI):  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 312.0703, 관측치: 312.0710.

[0605] 화합물 1-166. 6-메톡시-*N*-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-166)의 합성

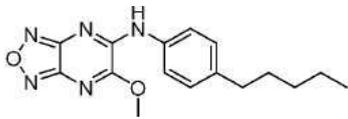


[0606]

[0607] 화합물 **1-166**은 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 79%의 **1-166**을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.76 (brs, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.31 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.66 (t, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.53 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 4.23 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.24, 151.51, 150.50, 147.69, 139.48, 131.35 (q,  $J = 32$  Hz), 130.72, 125.86 (q,  $J = 1$  Hz), 125.04 (q,  $J = 272$  Hz), 122.10 (q,  $J = 4$  Hz), 118.85 (q,  $J = 4$  Hz), 56.56;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -63.19 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 312.0703, 관측치: 312.0696.

[0608]

화합물 1-167. 6-메톡시-*N*-(4-펜틸페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-167**)의 합성

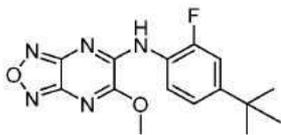


[0609]

[0610] 화합물 **1-167**은 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 45%의 **1-167**을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.40 (brs, 1H), 7.90 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.24 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 4.20 (s, 3H), 2.60 (t, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 1.62 (q, 2H,  $J = 7.7$  Hz), 1.40 - 1.27 (m, 4H), 0.89 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.44, 151.97, 150.55, 147.42, 140.71, 136.34, 129.52, 122.51, 56.49, 36.00, 32.25, 32.02, 23.24, 14.40; HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 314.1611, 관측치: 314.1619.

[0611]

화합물 1-168. *N*-(4-(*tert*-부틸)-2-플루오로페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-168**)의 합성

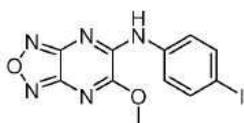


[0612]

[0613] 화합물 **1-168**은 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 88%의 **1-168**을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.10 (brs, 1H), 8.20 (dd, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 1.35 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.45, 154.31 (d,  $J = 244$  Hz), 151.99, 150.87, 148.58 (d,  $J = 4$  Hz), 148.31, 125.03 (d,  $J = 7$  Hz), 123.56, 115.89 (d,  $J = 20$  Hz), 113.64 (d,  $J = 20$  Hz), 56.89, 35.39, 31.83;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -129.41 - -129.53 (m, 1F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_5\text{O}_2^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 318.1361, 관측치: 318.1353.

[0614]

화합물 1-169. *N*-(4-아이오도페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-169**)의 합성

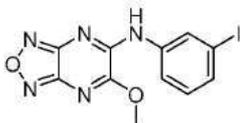


[0615]

[0616] 화합물 **1-169**는 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 95%의 **1-169**를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR

(400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.61 (brs, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 4.22 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.53, 151.84, 150.68, 147.72, 138.82, 124.63, 124.53, 89.12, 56.62; HRMS (ESI):  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_5\text{O}_2^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 369.9795, 관측치: 369.9810.

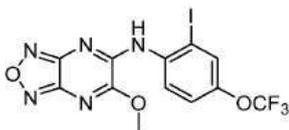
[0617] 화합물 1-170. *N*-(3-아이오도페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-170)의 합성



[0618]

[0619] 화합물 1-170은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 94%의 1-170을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.57 (brs, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.59 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.25 (t, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 4.23 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.47, 151.78, 150.69, 147.74, 140.18, 134.83, 131.61, 131.08, 121.95, 94.28, 56.65; HRMS (ESI):  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_5\text{O}_2^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 369.9795, 관측치: 369.9782.

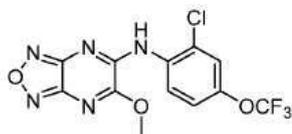
[0620] 화합물 1-171. *N*-(2-아이오도-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-171)의 합성



[0621]

[0622] 화합물 1-171은 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 67%의 1-171을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.09 (brs, 1H), 8.39 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 4.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.19, 151.53, 150.66, 148.01, 146.95 (q,  $J = 2$  Hz), 138.65, 132.66, 126.22, 122.78, 121.28 (q,  $J = 256$  Hz), 94.34, 57.09;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -58.78 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{IF}_3\text{N}_5\text{O}_3^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 453.9624, 관측치: 453.9636.

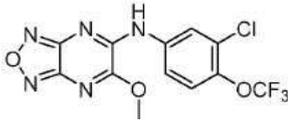
[0623] 화합물 1-172. *N*-(2-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-172)의 합성



[0624]

[0625] 화합물 1-172는 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 98%의 1-172를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (brs, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.48 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 4.32 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  156.00, 151.33, 150.53, 147.53, 146.60 (q,  $J = 2$  Hz), 134.08, 127.66, 125.96, 123.32, 121.49, 121.24 (q,  $J = 256$  Hz), 57.10;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -58.87 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{ClN}_5\text{O}_3^+$  [M+H] $^+$ 에 대한 계산치: 362.0268, 관측치: 362.0265.

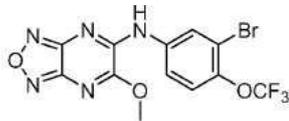
[0626] 화합물 1-173. *N*-(3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-173)의 합성



[0627]

[0628] 화합물 **1-173**은 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 85%의 **1-173**을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.68 (brs, 1H), 8.37 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz), 8.02 (dd, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 7.50 (dq, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 4.20 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  155.81, 151.08, 150.18, 147.14, 141.74 (q,  $J = 2$  Hz), 138.42, 127.50, 123.84, 123.69, 121.84, 121.21 (q,  $J = 256$  Hz), 56.43;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -58.79 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{ClN}_5\text{O}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 362.0268, 관측치: 362.0265.

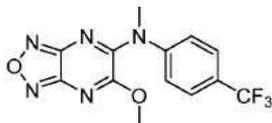
[0629] 화합물 **1-174**. *N*-(3-브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-174**)의 합성



[0630]

[0631] 화합물 **1-174**는 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 97%의 **1-174**를 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.67 (brs, 1H), 8.50 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz), 8.08 (dd, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 7.49 (dq, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 4.20 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  155.85, 151.13, 150.22, 147.17, 143.16 (q,  $J = 2$  Hz), 138.51, 126.79, 123.45, 122.56, 121.22 (q,  $J = 257$  Hz), 116.21, 56.47;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -58.43 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{BrN}_5\text{O}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 405.9763, 관측치: 405.9763.

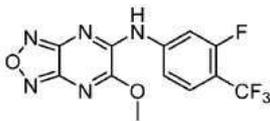
[0632] 화합물 **1-177**. 6-메톡시-*N*-메틸-*N*-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-177**)의 합성



[0633]

[0634] 화합물 **1-177**은 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 72%의 **1-177**을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  7.81 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.62 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -62.74 (s, 3F); HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 326.0859, 관측치: 326.0845.

[0635] 화합물 **1-178**. *N*-(3-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(**1-178**)의 합성

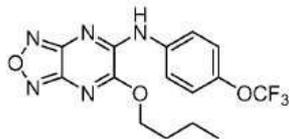


[0636]

[0637] 화합물 **1-178**은 **1-138**을 이용해서 절차 **1-C**에 의해 합성하여 84%의 **1-178**을 황색 고체로서 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.91 (s, 1H), 8.36 - 8.13 (m, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 1H), 4.23 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -61.28 (d,  $J = 12.3$  Hz), -114.52 (td,  $J = 12.7, 8.2$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  160.48 (dq,  $J = 252.0, 2.4$  Hz), 156.12, 151.25, 150.48, 147.65, 144.43

- 144.20 (m), 128.63 - 128.38 (m), 123.75 (dd,  $J = 269.7, 1.1$  Hz), 117.61 (d,  $J = 3.5$  Hz), 114.45 - 113.26 (m), 109.89 (d,  $J = 26.4$  Hz), 56.67; HRMS (ESI<sup>+</sup>): (C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>-에 대한 계산치: 330.0609  
실측치: 330.0624.

[0638] 화합물 1-181. 6-부톡시-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-b]피라진-5-아민(1-181)의 합성

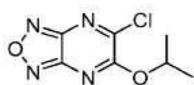


[0639]

[0640] 화합물 1-181은 1-179을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 63%의 1-181을 희백색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 9.70 - 9.52 (m, 1H), 8.19 - 8.02 (m, 2H), 7.56 - 7.35 (m, 2H), 4.67 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ -58.78 (s, 3F); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 155.93, 151.58, 150.64, 147.80, 146.45 (q,  $J_{CF} = 1.9$  Hz), 137.63, 124.41, 122.37, 121.44f (q,  $J_{CF} = 255.4$  Hz), 70.40, 30.88, 19.68, 14.02; HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치 370.1122, 실측치 370.1129.

[0641] 화합물 1-183. 6-아이소프로폭시-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-b]피라진-5-아민(1-183)의 합성

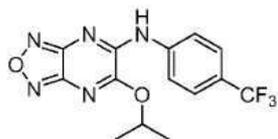
[0642] 단계 1. 5-클로로-6-아이소프로폭시-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-b]피라진(1-183-int)의 합성



[0643]

[0644] 25ml 둥근 바닥 플라스크에, 5,6-다이클로로-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-b]피라진(1-2)(0.403g, 2.11 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(0.214g, 2.11 mmol)을 10ml의 무수 THF에 용해시켰다. 아이소프로판올(0.127g, 2.11 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 45°C까지 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, SiO<sub>2</sub> 상의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-183-int(19%)를 황색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 5.58 (h,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.53 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 157.58, 153.76, 152.27, 151.35, 76.09, 21.66.

[0645] 단계 2. 6-아이소프로폭시-N-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-b]피라진-5-아민(1-183)의 합성



[0646]

[0647] 나사-캡 바이알에, 1-183-int(0.088g, 0.410 mmol)를 3ml의 무수 THF에 용해시키고, 4-(트라이플루오로메틸)아닐린(0.145g, 0.902 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 가열 환류시키고, 16시간 동안 교반하였다. 다음날, 이 혼합물을 농축시키고, SiO<sub>2</sub> 상의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-183(83%)을 황색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 9.65 (brs, 1H), 8.21 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.78 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 5.68 (h, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 1.52 (d, 6H,  $J = 6.2$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 155.34, 151.48, 150.82, 148.17, 142.30, 126.98 (q,  $J = 3.9$  Hz), 126.88 (q,  $J = 32.4$  Hz), 125.45 (q,  $J = 272.6$  Hz), 122.82,

75.30, 21.76; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -62.61 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 519.9705, 관측치: 519.9714.

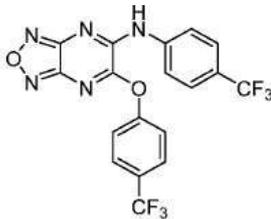
[0648] 화합물 1-184. 6-(2-플루오로페녹시)-*N*-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-184)의 합성



[0649]

[0650] 나사-캡 바이알에, 1-2(0.300g, 1.57 mmol)를 8ml의 무수 THF에 0°C에서 용해시켰다. 별도의 바이알에, 2-플루오로페놀(0.166g, 1.73 mmol) 및 나트륨 *tert*-부톡사이드(0.194g, 1.73 mmol)를 2ml의 무수 THF에 0°C에서 혼합하였다. 이 혼합물을 초기 바이알에 교반하면서 적가하였다. 이것에 4-(트라이플루오로메틸)아닐린(0.506g, 3.14 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 환류시키고, 16시간 동안 교반하였다. 다음날, 이 혼합물을 농축시키고, SiO<sub>2</sub> 상의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-184(18%)를 황색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 10.21 (brs, 1H), 8.38 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 7.53 - 7.36 (m, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -62.57 (s, 3F), -129.41 - -129.49 (m, 1F); HRMS (ESI): C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 519.9705, 관측치: 519.9714.

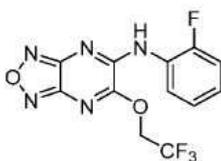
[0651] 화합물 1-185. 6-(4-(트라이플루오로메틸)페녹시)-*N*-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-185)의 합성



[0652]

[0653] 나사-캡 바이알에, 1-2(0.150g, 0.785 mmol)를 3ml의 무수 THF에 0°C에서 용해시켰다. 별도의 바이알에, 4-(트라이플루오로메틸)페놀(0.127g, 0.785 mmol) 및 나트륨 *tert*-부톡사이드(0.076g, 0.785 mmol)를 2ml의 무수 THF에 0°C에서 혼합하였다. 이 혼합물을 초기 바이알에 교반하면서 적가하였다. 이것에 이어서 4-(트라이플루오로메틸)아닐린(0.506g, 3.14 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 환류시키고, 16시간 동안 교반하였다. 다음날, 이 혼합물을 농축시키고, SiO<sub>2</sub> 상의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-185(45%)를 황색 고체로서 얻었다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 10.20 (brs, 1H), 8.36 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.97 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.73 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -62.62 (s, 3F), -62.72 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 442.0733, 관측치: 442.0726.

[0654] 화합물 1-187. *N*-(2-플루오로페닐)-6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-[1,2,5]옥사다이아졸로[3,4-*b*]피라진-5-아민(1-187)의 합성

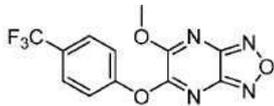


[0655]

[0656] 1-2(0.21g, 1.1 mmol)를 함유하는 둥근-바닥 플라스크를 배기시키고, N<sub>2</sub>(3×)로 플라싱하였다. 이어서, N<sub>2</sub>의 분위기 하에, 고체를 빙옥에서 냉각시키고, 이어서 건조 THF(3ml), 2-플루오로아닐린(0.10ml, 1.0 mmol) 및

Et<sub>3</sub>N(0.15ml, 1.1 mmol)으로 희석시켰다. 병육에서 냉각된 얻어진 적색 용액을 2.5시간 동안 교반하고, 여과시켜 염을 제거하고 EtOAc로 행구고, 농축시켜 용매를 제거하고, SiO<sub>2</sub> 플러그(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)를 통과시키고, 조질의 황색/오렌지색 고체(0.179g)로 농축시켰다. 둥근-바닥 플라스크 내 조질의 고체(0.179g)를 배기시키고 N<sub>2</sub>(3×)로 재충전하였다. 이어서, 이 고체를 무수 THF(3ml), 2,2,2-트라이플루오로에탄올(0.15ml, 2.1 mmol), 및 Et<sub>3</sub>N(0.15ml, 1.1 mmol)으로 순차로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 N<sub>2</sub>의 분위기하에 rt에서 17시간 동안 교반하고, 여과시켜 염을 제거하고 EtOAc로 행구고, 적색 고체로 농축시켰다. 고체를 SiO<sub>2</sub> 상의 크로마토그래피(구배: 10-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 **1-187**(34%)을 연황색 고체로서 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 500 MHz) δ 9.31 (s, 1 H), 8.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 3 H), 5.32 (q, *J* = 8.5 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 125 MHz) δ 156.5 (d, *J*<sub>CF</sub> = 247 Hz), 154.5, 152.1, 150.2, 147.8, 128.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.0 Hz), 126.85, 125.8 (d, *J*<sub>CF</sub> = 11.4 Hz), 125.5 (d, *J*<sub>CF</sub> = 3.8 Hz), 124.1 (q, *J*<sub>CF</sub> = 277 Hz), 116.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 19.6 Hz), 65.12 (q, *J*<sub>CF</sub> = 37.1 Hz). <sup>19</sup>F NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 376 MHz) δ -73.7 (t, *J* = 8.5 Hz, 3 F), -124.6 to -124.7 (m, 1 F); HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M-H)<sup>-</sup>에 대한 계산치 328.0463, 실측치 328.0492.

[0657] 화합물 1-199. 5-메톡시-6-(4-(트라이플루오로메틸)페녹시)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-b]피라진(**1-199**)의 합성



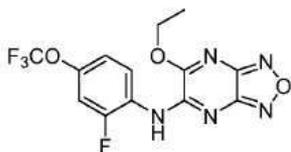
[0658]

[0659]

6 드램 바이알에, **1-138**(0.295g, 1.57 mmol)을 5ml 건조 THF에 0°C에서 용해시킨다. 별도의 바이알에, 4-(트라이플루오로메틸)페놀(0.140g, 1.49 mmol) 및 나트륨 *tert*-부톡사이드(0.143g, 1.49 mmol)를 3ml 건조 THF에 0°C에서 혼합한다. 이 혼합물을 초기 6 드램 바이알에 교반하면서 적가한다. 최종 혼합물을 환류시키고 0.5시간 동안 교반하고 나서, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제시켜 **1-199**(21%)를 회백색 고체로서 수득한다. <sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 400 MHz) δ 7.93 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 4.29 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 157.43, 156.64, 155.53 (q, *J* = 1.5 Hz), 151.70, 150.93, 129.26 (q, *J* = 32.6 Hz), 128.31 (q, *J* = 3.8 Hz), 125.07 (q, *J* = 271.1 Hz), 123.65, 56.92; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -62.76 (s, 3F); HRMS (ESI): C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>에 대한 계산치: 330.0808, 관측치: 330.0805.

[0660]

화합물 1-200. 6-에톡시-N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-[1,2,5]옥사다리아졸로[3,4-b]피라진-5-아민(**1-200**)의 합성



[0661]

[0662]

6 드램 바이알에, **1-163**(0.1200g, 0.348 mmol)을 1.70ml의 3:1 에탄올/다이옥산에 용해시켰다. 탄산나트륨(0.1105g, 1.043 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 90°C까지 가열시키고, 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 - 15% EtOAc)를 통해서 정제시켜 82%의 **1-200**을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 400 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.31 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 4.73 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.54 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 155.91 (d, *J* = 250.6 Hz), 155.55, 151.44, 150.74, 148.11, 147.19 (dq, *J* = 10.6, 1.9 Hz), 127.24, 125.29 (d, *J* = 11.3 Hz), 121.27 (q, *J* = 257.0 Hz), 118.04 (d, *J* = 3.8 Hz), 110.42 (dq, *J* = 23.7, 1.2 Hz), 66.84, 14.08; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ -58.94 (s, 3F), -120.46 - -120.55 (m,

1F); HRMS (ESI):  $C_{13}H_{10}F_4N_5O_3^+$   $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 360.0720, 관측치: 360.0727.

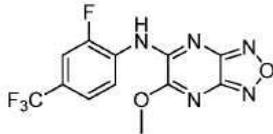
[0663] 화합물 1-201. N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-6-프로폭시-[1,2,5]옥사디아아졸로[3,4-b]피라진-5-아민(1-201)의 합성



[0664]

[0665] 6 드램 바이알에, 1-163(0.1000g, 0.290 mmol)을 1.33ml의 3:1 프로판올/다이옥산에 용해시켰다. 탄산나트륨(0.0921g, 0.869 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 90℃까지 가열시키고, 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 - 15% EtOAc)를 통해서 정제시켜 93%의 1-201을 황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR ( $(CD_3)_2CO$ , 400 MHz)  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.32 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 4.65 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.97 (h, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 1.11 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  155.76, 151.52, 150.81, 148.19, 147.22 (dq,  $J = 10.7$ , 2.3 Hz), 127.26 (d,  $J = 1.6$  Hz), 125.40 (d,  $J = 11.1$  Hz), 121.33 (q,  $J = 256.7$  Hz), 118.13 (dd,  $J = 3.9$ , 1.0 Hz), 110.48 (dd,  $J = 23.7$ , 1.0 Hz), 72.29, 22.28, 10.64;  $^{19}F$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -58.98 (s, 3F), -120.8 - -120.90 (m, 1F); HRMS (ESI):  $C_{14}H_{12}F_4N_5O_3^+$   $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 374.0871, 관측치: 374.0870.

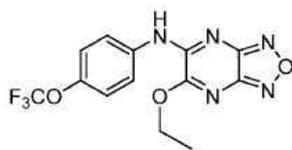
[0666] 화합물 1-202. N-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-6-메톡시-[1,2,5]옥사디아아졸로[3,4-b]피라진-5-아민(1-202)의 합성



[0667]

[0668] 화합물 1-202는 1-138을 이용해서 절차 1-C에 의해 합성하여 87%의 1-202를 황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR ( $(CD_3)_2CO$ , 400 MHz)  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 4.31 (s, 3H);  $^{19}F$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -62.86 (s, 3F), -123.84 (t, 1F,  $J = 9.7$  Hz); HRMS (ESI):  $C_{13}H_{10}F_4N_5O_3^+$   $[M+H]^+$ 에 대한 계산치:

[0669] 화합물 1-203. 6-에톡시-N-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-[1,2,5]옥사디아아졸로[3,4-b]피라진-5-아민(1-203)의 합성



[0670]

[0671] 6 드램 바이알에, 1-156(0.1000g, 0.499 mmol)을 1.70ml의 3:1 에탄올/다이옥산에 용해시켰다. 탄산나트륨(0.1600g, 1.500 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 90℃까지 가열시키고, 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 - 15% EtOAc)를 통해서 정제시켜 82%의 1-203을 황색 고체로서 수득하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 4.71 (qd,  $J = 7.0$ , 1.1 Hz, 2H), 1.51 (qt,  $J = 7.1$ , 1.0 Hz, 3H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  -58.76 (s 3F).  $^{13}C$  NMR (101 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  155.80, 151.57, 150.62, 147.77, 146.42 (q,  $J = 2.0$  Hz), 137.68, 124.28, 122.37, 121.44 (q,  $J = 255.3$  Hz), 66.61, 14.13.

- [0672] 실시예 82. 화합물의 생물학적 활성도
- [0673] 합성된 화합물의 생물학적 활성도는 산소 소비율(oxygen consumption rate: OCR)의 증가를 결정함으로써 결정된다.
- [0674] 전체 세포에서의 산소 소비율(OCR)은 Kenwood BM 등(Mol. Met. (2014) 3: 114-123)의 방법에 따라서 일반적으로 측정된다.
- [0675] OCR은 Seahorse XF-24 Flux Analyzer(Seahorse Biosciences, 매사추세츠주 노스 빌레리카 소재)를 사용해서 측정된다. NMuLi, C2C12 및 L6 세포를  $3.5 \times 10^4$  개 세포/웰의 밀도로 Seahorse 24-웰 조직 배양 플레이트에 파종하고,  $4 \times 10^4$  개 세포/웰의 밀도로 심장근육세포를 그리고  $1.1 \times 10^4$  개 세포/웰의 밀도로 인간 1차 섬유아세포를 단리시킨다. 이어서, 세포를 24시간 동안 유착되게 한다. 이 검정 전에, 배지를 피루베이트 및 글루타민을 함유하는 비완충 DMEM(Gibco #12800-017, 37°C에서 pH=7.4)으로 교체하고, 세포를 37°C에서 30분 동안 평형화시킨다. 화합물을 이 검정 동안 주입하고, 2분 측정 기간을 사용해서 OCR을 측정한다.
- [0676] 2 내지 3개의 웰을 조건당 사용하고 3개의 플레이트에 대해서 평균한다(n=6-9). 통계학적 유의도는 본페로니 사후검사(Bonferroni's posttest)에 의한 이원 변량 분석(two-way ANOVA)에 의해 결정된다.
- [0677] 활성도(OCR의 증가)는 하기 표 1에 제시된다. 활성도는 비닝된(binned) EC<sub>50</sub> 값으로서 보고된다: A = 5 μM 이하; B = 5 μM 초과 내지 20 μM; C = 20 μM 초과; NA = 효과 없음.

화합물 번호	OCR 활성도
2-1	C
2-2	B
2-3	C
2-4	B
2-5	B
2-6	A
2-7	NA
2-8	B
2-9	B
2-10	NA
2-11	NA
2-12	NA
2-13	B
2-14	A
2-15	C
2-16	B
2-17	A
2-18	C
2-19	B
2-20	B
2-21	A
2-22	B
2-23	C
2-24	NA
2-25	NA
2-26	B

화합물 번호	OCR 활성도
2-27	NA
2-28	NA
2-29	NA
2-30	B
2-31	B
2-32	B
2-33	B
2-34	B
2-35	C
2-36	A
2-37	C
2-38	B
2-39	B
2-40	A
2-41	B
2-42	B
2-43	C
2-44	C
2-45	C
2-46	B
2-47	A
2-48	A
2-49	A
2-50	NA
2-51	NA
2-52	NA

화합물 번호	OCR 활성도
2-53	NA
2-54	C
2-55	C
2-56	NA
2-57	NA
2-58	NA
2-59	NA
2-60	C
2-61	C
2-62	B
2-63	C
2-64	B
2-65	C
2-66	A
2-67	B
2-68	B
2-69	A
2-70	C
2-71	NA
2-72	B
2-73	C
2-74	A
2-75	B
4-3	B
4-5	B

- [0678]
- [0679] 실시예 83. 식이 유도 비만 마우스 연구
- [0680] 3개월령의 수컷 C57BL/6J 마우스를 28일 동안 보통 식이(normal chow diet)(Chow, n = 5) 또는 서구식 식이(WD, n = 10)에 할당하였다. 28일 후, WD군의 절반은 대략 40 mg/kg/일 1-112(2-21 40 mpk)의 소비를 초래하는 농도로 화합물 2-21을 함유하는 WD로 교체하였다. 체질량(A), 지방 질량(EchoMRI (B)로 측정됨), 및 식품 섭취(C, 최종 14일 동안)는 표시된 바와 같이 기록하였다. 2-21을 함유하는 WD는 식품 섭취의 유의한 변화 없이 체중 및 지방 질량을 소실하였다.
- [0681] 실시예 83. ROS 생산 검정법

[0682]

본 개시내용의 소정의 화합물은 또한 ROS 생산을 감소시키는데, 이는 이 검정법에서 측정될 수 있다. L6 근모세포를 L6 성장 배지에서 흑색-벽의 투명한 바닥 96-웰 마이크로플레이트에 파종하고 컨플루언스(confluence)까지 성장시킨다. 이어서, 세포를 PBS로 2회 세척하고, 1시간 동안 5% CO<sub>2</sub>/95% 공기 중 37°C에서 25mM D-글루코스가 보충된 KRP 완충액(136mM NaCl, 4.7mM KCl, 10mM NaPO<sub>4</sub>, 0.9mM MgSO<sub>4</sub>, 0.9mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7.4)에서 7.5 μM CM-H<sub>2</sub>DCFDA 및 0.5 ng/μl의 각 적중 화합물 또는 비히클 대조군(DMSO)과 공동-인큐베이팅시킨다. 100nM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 ROS 생산에 대한 양성 대조군으로서 사용된다. 인큐베이션 후에, 세포를 PBS로 3회 세척하여 과잉의 프로브를 제거한다. 이어서, 세포를 100 μl/웰 PBS로 덮고, 탑-리드 구성(top-read configuration)을 이용해서 그리고 495±9nm 및 530±20nm로 각각 설정된 여기 및 방출 필터로 Tecan Infinite® M200 마이크로플레이트 리더(microplate reader)(Tecan Group Ltd., 스위스)에 의해 측정한다. 형광 데이터는 Magellan(버전 6.4) 소프트웨어에 기록하고, 후속의 분석을 위하여 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel)에 보낸다. 각 웰로부터 (CM-H<sub>2</sub>DCFDA 프로브를 받지 않은 웰로부터 방출된) 배경 형광을 차감한 후에, ROS 생산은 각 조건에 대해서 비히클 대조군의 형광 백분율로 환산해서 표현된다. ROS 수준을 20% 초과만큼 증가시키는 화합물은 제거된다.

**도면**

**도면1**

