



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년10월11일
 (11) 등록번호 10-1665143
 (24) 등록일자 2016년10월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-7015083
 (22) 출원일자(국제) 2008년12월19일
 심사청구일자 2013년11월07일
 (85) 번역문제출일자 2010년07월08일
 (65) 공개번호 10-2010-0096234
 (43) 공개일자 2010년09월01일
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2008/004208
 (87) 국제공개번호 WO 2009/077766
 국제공개일자 2009년06월25일
 (30) 우선권주장
 61/015,019 2007년12월19일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2005079807 A1
 WO2006067466 A1

(73) 특허권자
캔서 리서치 테크놀로지 리미티드
 영국, 런던 이씨1브이 4에이디, 407 존 스트리트,
 엔젤빌딩
**디 인스티튜트 오브 캔서 리서치:로얄 캔서 하스
 피틀**
 영국 런던 에스더블유7 3알피 올드 브롬프톤 로드
 123
 (72) 발명자
스프링거 캐롤린 조이
 영국 서레이 에스엠2 5엔지 서튼 코츠월드 로드
 15 캔서 리서치 유케이 센터 포 캔서 쉐라퓨틱스
 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치
니콜레스쿠-두바즈 단
 영국 서레이 에스엠2 5엔지 서튼 코츠월드 로드
 15 캔서 리서치 유케이 센터 포 캔서 쉐라퓨틱스
 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
김진희

전체 청구항 수 : 총 63 항

심사관 : 김용원

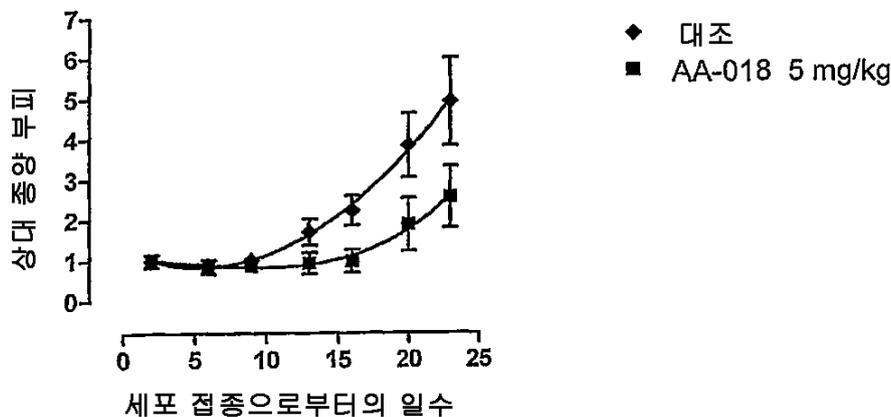
(54) 발명의 명칭 **피리도[2,3-B]피라진-8 치환 화합물 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 증식성 질환, 암 등의 치료를 위한 치료 화합물, 및 특히 상세하게는 특히 RAF(예컨대 B-RAF) 활성을 억제하는, 본 명세서에 기재된 바의 특정 피리도[2,3-b]피라진-8 치환 화합물의 분야에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 시험관내 및 생체내 양쪽에서의 RAF(예컨대 B-RAF) 활성의 억제, 수용체 티로신 키나아제(RTK) 활성의 억제 및 세포 증식의 억제를 위한, 그리고 RAF, RTK 등의 억제에 의해 개선되는 질병 및 질환, 암(예, 직장결장암, 흑색종) 등과 같은 증식성 질환의 치료에서의 이러한 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1

A375M 비확립 복막내



(72) 발명자

니콜레스쿠-두바즈 이온

영국 서레이 에스엠2 5엔지 서튼 코츠월드 로드 15
캔서 리서치 유케이 센터 포 캔서 쉐라퓨틱스 디
인스티튜트 오브 캔서 리서치

마래스 리차드

영국 그레이터 런던 에스더블유3 6제이비 런던 폴
햄 로드 237 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치

쉬즈키워즈크 바솔로뮤스 마리너스 조세피스 마리

영국 서레이 에스엠2 5엔지 서튼 코츠월드 로드 15
캔서 리서치 유케이 센터 포 캔서 쉐라퓨틱스 디
인스티튜트 오브 캔서 리서치

잠본 알폰소

영국 서레이 에스엠2 5엔지 서튼 코츠월드 로드 15
캔서 리서치 유케이 센터 포 캔서 쉐라퓨틱스 디
인스티튜트 오브 캔서 리서치

누리 아르노

프랑스 72085 르 망 세테 9 아브뉴 올리비에 메시
앵 유엠알-시엔알에스 6011 유니베르시떼 뒤 맨느
위니페 드 시미 오가니끄 몰레펠레르 예 마크로몰
레펠레르

메나드 델핀

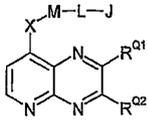
영국 서레이 에스엠2 5엔지 서튼 코츠월드 로드 15
캔서 리서치 유케이 센터 포 캔서 쉐라퓨틱스 디
인스티튜트 오브 캔서 리서치

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택되는 화합물:



상기 화학식에서,

$-R^{O1}$ 은 독립적으로 $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;

여기서, 각각의 $-R^1$ 은 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이고;

각각의 $-R^{1X}$ 는 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 및 $-I$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며;

$-NR^{RA}R^{RB}$ 는 독립적으로 피페리디노, 피페라지노, 또는 모르폴리노이고, 포화 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고;

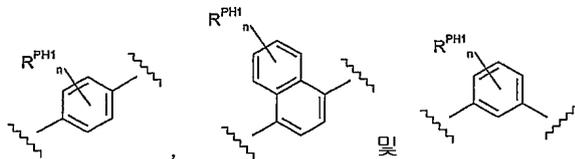
$-R^{O2}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이고;

여기서, 각각의 $-R^2$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이고,

각각의 $-R^{2X}$ 는 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 및 $-I$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며;

$-NR^{RC}R^{RD}$ 는 독립적으로 피페리디노, 피페라지노, 또는 모르폴리노이고, 포화 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고;

$-X$ 는 $-O-$ 이고;



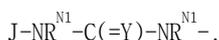
$-M-$ 은 독립적으로 , 및 에서 선택되며,

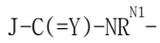
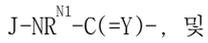
여기서, 각각의 n 은 독립적으로 0 또는 1이고;

각각의 R^{PH1} 은 독립적으로 $-F$ 또는 $-SR^3$ 이며;

각각의 $-R^3$ 은 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고;

$J-L$ 은 독립적으로





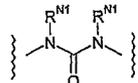
에서 선택되고;

여기서 =Y는 독립적으로 =O이며;

각각의 -R^{N1}은 -H이고;

-J는 독립적으로 페닐, 피라졸일 또는 피리딜이고, -F, -Cl, -Br, -I, -R⁴, -OH, -OR⁴, -CF₃, -OCF₃ 및 -Ph에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 -R⁴는 포화 지방족 C₁₋₄알킬이고; 각각의 -Ph는 -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃ 및 -OCF₃에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내고, 여기서 각각의 -R⁵는 포화 지방족 C₁₋₄알킬이다.

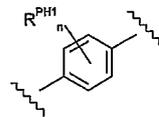
청구항 2



제1항에 있어서, -L-은 이고;

각각의 -R^{N1}은 -H인 것인 화합물.

청구항 3



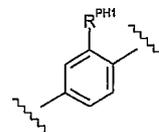
제2항에 있어서, -M-은 이고;

n은 독립적으로 0 또는 1이고;

-R^{PH1}은 독립적으로 -F 또는 -SR³이고;

-R³은 포화 지방족 C₁₋₄알킬인 것인 화합물.

청구항 4

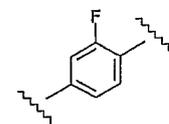


제2항에 있어서, -M-은 이고;

-R^{PH1}은 독립적으로 -F 또는 -SR³이고;

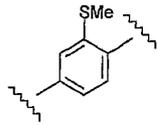
-R³은 포화 지방족 C₁₋₄알킬인 것인 화합물.

청구항 5



제2항에 있어서, -M-은 인 것인 화합물.

청구항 6



제2항에 있어서, -M은 인 것인 화합물.

청구항 7

제3항에 있어서, -R⁰¹은 독립적으로 -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고;

-R⁰²는 독립적으로 -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노인 것인 화합물.

청구항 8

제4항에 있어서, -R⁰¹은 독립적으로 -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고;

-R⁰²는 독립적으로 -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노인 것인 화합물.

청구항 9

제5항에 있어서, -R⁰¹은 독립적으로 -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고;

-R⁰²는 독립적으로 -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노인 것인 화합물.

청구항 10

제6항에 있어서, -R⁰¹은 독립적으로 -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고;

-R⁰²는 독립적으로 -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노인 것인 화합물.

청구항 11

제3항에 있어서,

-R⁰¹은 -OH이고,

-R⁰²는 독립적으로 -H, -Me, -NH₂, -NHMe, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이거나; 또는

-R⁰¹은 독립적으로 -H, -Me, -NH₂, -NHMe, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고,

-R⁰²는 -OH인 것인 화합물.

청구항 12

제4항에 있어서,

$-R^{01}$ 은 -OH이고,

$-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, -Me, -NH₂, -NHMe, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이거나; 또는

$-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, -Me, -NH₂, -NHMe, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고,

$-R^{02}$ 는 -OH인 것인 화합물.

청구항 13

제5항에 있어서,

$-R^{01}$ 은 -OH이고,

$-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, -Me, -NH₂, -NHMe, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이거나; 또는

$-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, -Me, -NH₂, -NHMe, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고,

$-R^{02}$ 는 -OH인 것인 화합물.

청구항 14

제6항에 있어서,

$-R^{01}$ 은 -OH이고,

$-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, -Me, -NH₂, -NHMe, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이거나; 또는

$-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, -Me, -NH₂, -NHMe, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고,

$-R^{02}$ 는 -OH인 것인 화합물.

청구항 15

제3항에 있어서,

$-R^{01}$ 은 -Me 또는 -NH₂이고,

$-R^{02}$ 는 -OH이거나; 또는

$-R^{01}$ 은 -OH이고,

$-R^{02}$ 는 -Me 또는 -NH₂인 것인 화합물.

청구항 16

제4항에 있어서,

$-R^{01}$ 은 -Me 또는 -NH₂이고,

$-R^{02}$ 는 -OH이거나; 또는

$-R^{01}$ 은 -OH이고,

$-R^{02}$ 는 -Me 또는 $-NH_2$ 인 것인 화합물.

청구항 17

제5항에 있어서,

$-R^{01}$ 은 -Me 또는 $-NH_2$ 이고,

$-R^{02}$ 는 -OH이거나; 또는

$-R^{01}$ 은 -OH이고,

$-R^{02}$ 는 -Me 또는 $-NH_2$ 인 것인 화합물.

청구항 18

제6항에 있어서,

$-R^{01}$ 은 -Me 또는 $-NH_2$ 이고,

$-R^{02}$ 는 -OH이거나; 또는

$-R^{01}$ 은 -OH이고,

$-R^{02}$ 는 -Me 또는 $-NH_2$ 인 것인 화합물.

청구항 19

제3항에 있어서,

$-R^{01}$ 은 -OH이고,

$-R^{02}$ 는 -H이거나; 또는

$-R^{01}$ 은 -H이고,

$-R^{02}$ 는 -OH인 것인 화합물.

청구항 20

제4항에 있어서,

$-R^{01}$ 은 -OH이고,

$-R^{02}$ 는 -H이거나; 또는

$-R^{01}$ 은 -H이고,

$-R^{02}$ 는 -OH인 것인 화합물.

청구항 21

제5항에 있어서,

$-R^{01}$ 은 -OH이고,

$-R^{02}$ 는 -H이거나; 또는

-R⁰¹은 -H이고,

-R⁰²는 -OH인 것인 화합물.

청구항 22

제6항에 있어서,

-R⁰¹은 -OH이고,

-R⁰²는 -H이거나; 또는

-R⁰¹은 -H이고,

-R⁰²는 -OH인 것인 화합물.

청구항 23

제3항에 있어서,

-R⁰¹은 -H이고,

-R⁰²는 -OH인 것인 화합물.

청구항 24

제4항에 있어서,

-R⁰¹은 -H이고,

-R⁰²는 -OH인 것인 화합물.

청구항 25

제5항에 있어서,

-R⁰¹은 -H이고,

-R⁰²는 -OH인 것인 화합물.

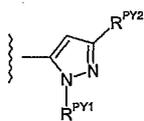
청구항 26

제6항에 있어서,

-R⁰¹은 -H이고,

-R⁰²는 -OH인 것인 화합물.

청구항 27



제4항에 있어서, -J는 이고,

여기서,

-R^{PY1}은 독립적으로 페닐이고, -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃ 및 -OCF₃에서 선택되는 1 이상의

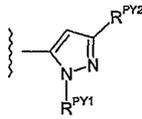
치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 $-R^5$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고;

$-R^{PY2}$ 는 독립적으로 $-R^4$ 이고, 여기서 $-R^4$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 것인 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, 각각의 $-R^5$ 는 $-Me$ 이고, $-R^{PY2}$ 는 $-tBu$ 인 것인 화합물.

청구항 29



제5항에 있어서, $-J$ 는 이고,

여기서,

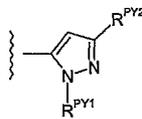
$-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐이고, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 $-R^5$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고;

$-R^{PY2}$ 는 독립적으로 $-R^4$ 이고, 여기서 $-R^4$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 것인 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, 각각의 $-R^5$ 는 $-Me$ 이고, $-R^{PY2}$ 는 $-tBu$ 인 것인 화합물.

청구항 31



제20항에 있어서, $-J$ 는 이고,

여기서,

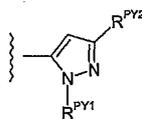
$-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐이고, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 $-R^5$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고;

$-R^{PY2}$ 는 독립적으로 $-R^4$ 이고, 여기서 $-R^4$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 것인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 각각의 $-R^5$ 는 $-Me$ 이고, $-R^{PY2}$ 는 $-tBu$ 인 것인 화합물.

청구항 33



제21항에 있어서, $-J$ 는 이고,

여기서,

$-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐이고, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 에서 선택되는 1 이상의

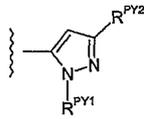
치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 $-R^5$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고;

$-R^{PY2}$ 는 독립적으로 $-R^4$ 이고, 여기서 $-R^4$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 것인 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, 각각의 $-R^5$ 는 $-Me$ 이고, $-R^{PY2}$ 는 $-tBu$ 인 것인 화합물.

청구항 35



제24항에 있어서, $-J$ 는 이고,

여기서,

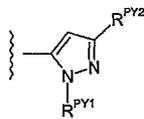
$-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐이고, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 $-R^5$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고;

$-R^{PY2}$ 는 독립적으로 $-R^4$ 이고, 여기서 $-R^4$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 것인 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서, 각각의 $-R^5$ 는 $-Me$ 이고, $-R^{PY2}$ 는 $-tBu$ 인 것인 화합물.

청구항 37



제25항에 있어서, $-J$ 는 이고,

여기서,

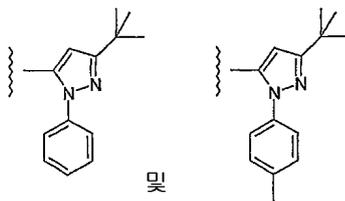
$-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐이고, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 $-R^5$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고;

$-R^{PY2}$ 는 독립적으로 $-R^4$ 이고, 여기서 각각의 $-R^4$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 것인 화합물.

청구항 38

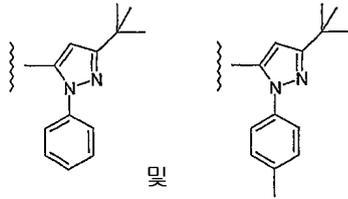
제37항에 있어서, 각각의 $-R^5$ 는 $-Me$ 이고, $-R^{PY2}$ 는 $-tBu$ 인 것인 화합물.

청구항 39



제4항에 있어서, $-J$ 는 독립적으로 및 에서 선택되는 것인 화합물.

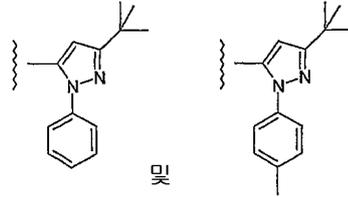
청구항 40



제5항에 있어서, -J는 독립적으로

에서 선택되는 것인 화합물.

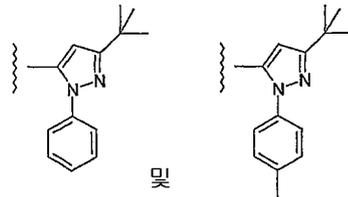
청구항 41



제20항에 있어서, -J는 독립적으로

에서 선택되는 것인 화합물.

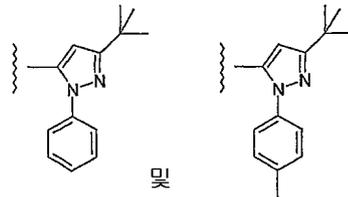
청구항 42



제21항에 있어서, -J는 독립적으로

에서 선택되는 것인 화합물.

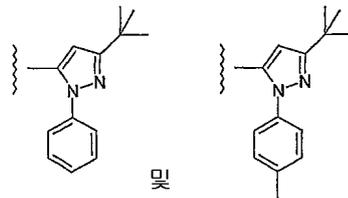
청구항 43



제24항에 있어서, -J는 독립적으로

에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 44

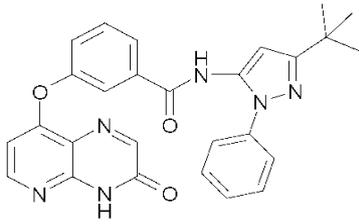


제25항에 있어서, -J는 독립적으로

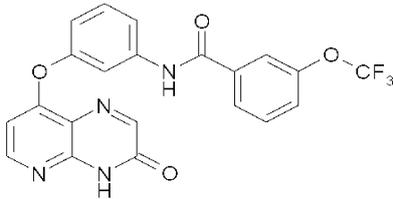
에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 45

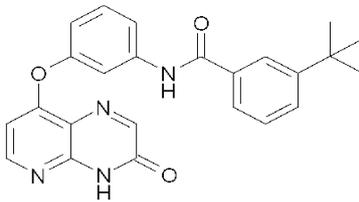
제1항에 있어서, 하기 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택되는 것인 화합물:



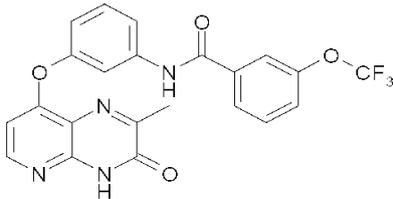
(AA-001),



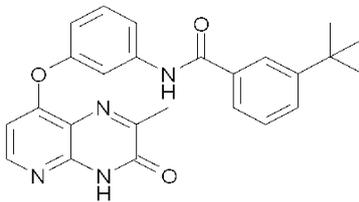
(AA-002),



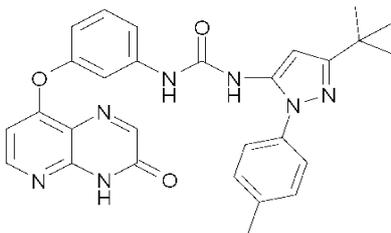
(AA-003),



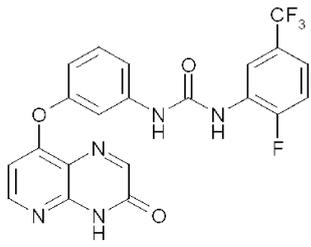
(AA-004),



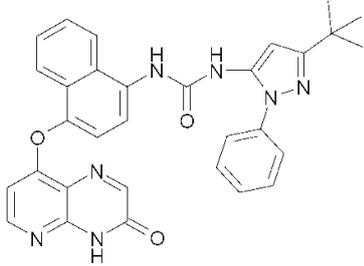
(AA-005),



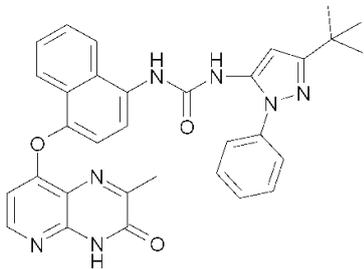
(AA-006),



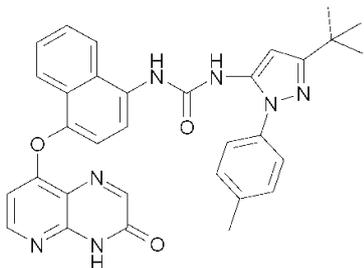
(AA-007),



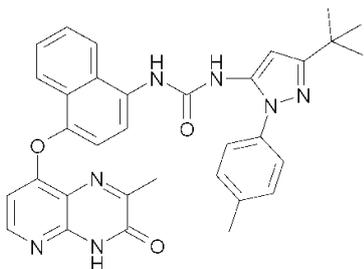
(AA-008),



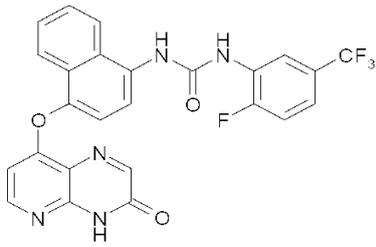
(AA-009),



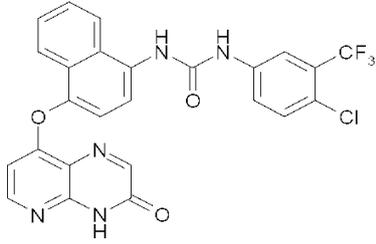
(AA-010),



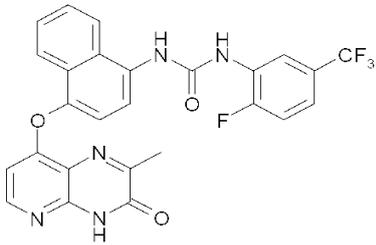
(AA-011),



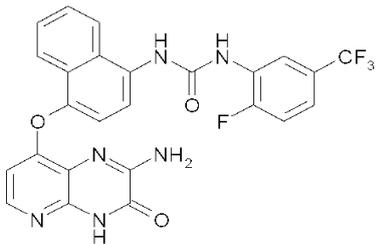
(AA-012),



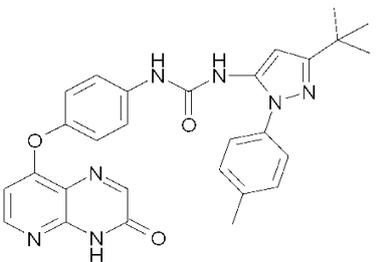
(AA-013),



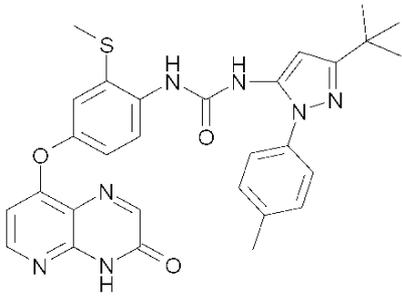
(AA-014),



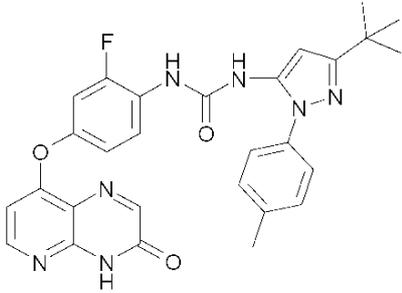
(AA-015),



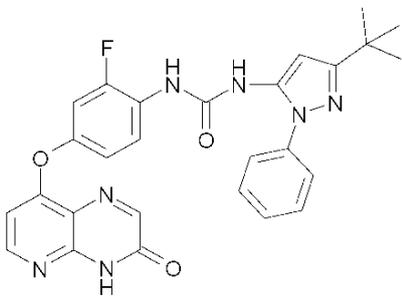
(AA-016),



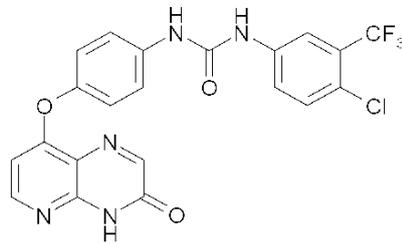
(AA-017),



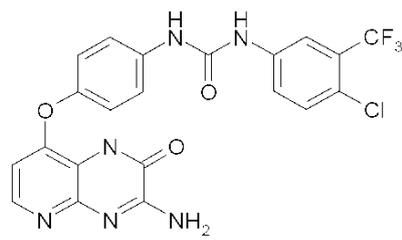
(AA-018),



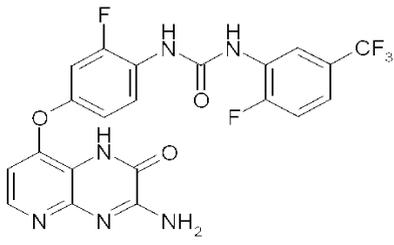
(AA-019),



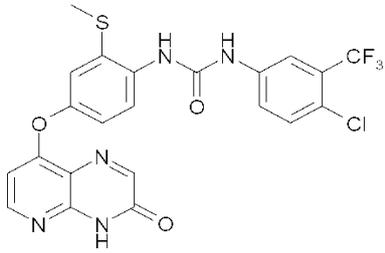
(AA-020),



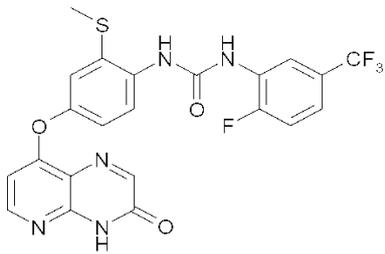
(AA-021),



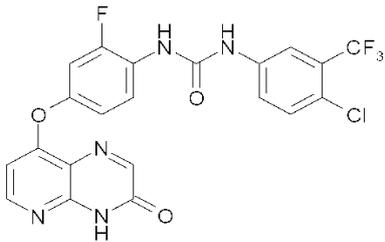
(AA-022),



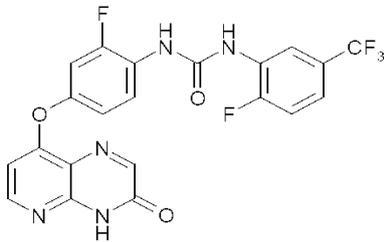
(AA-023),



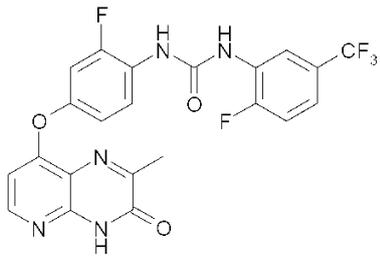
(AA-024),



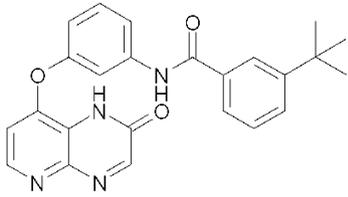
(AA-025),



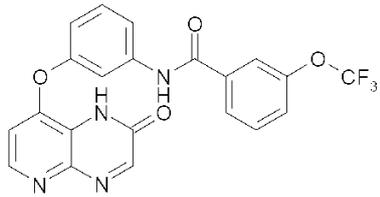
(AA-026),



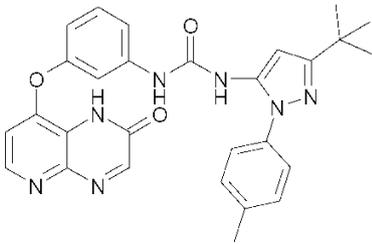
(AA-028),



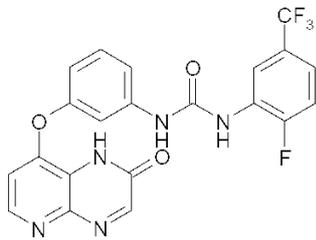
(AA-029),



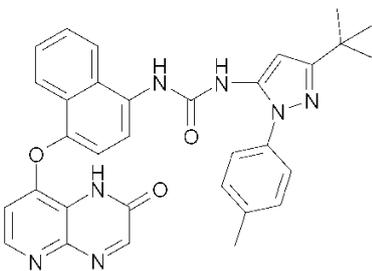
(AA-030),



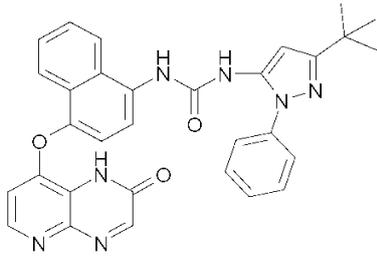
(AA-031),



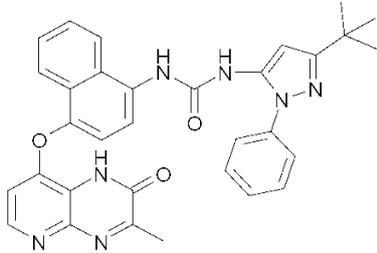
(AA-032),



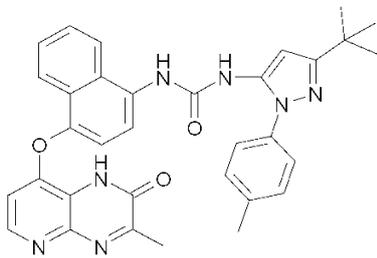
(AA-033),



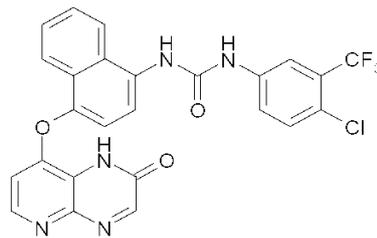
(AA-034),



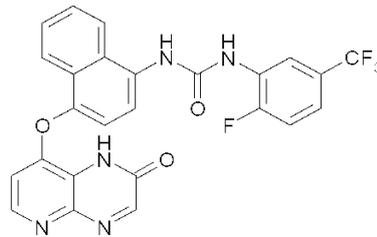
(AA-035),



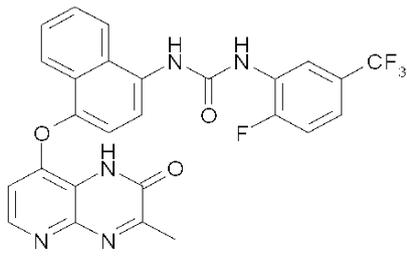
(AA-036),



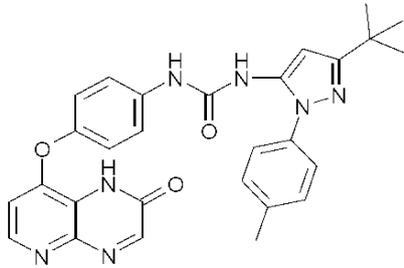
(AA-037),



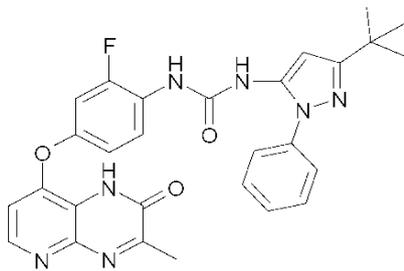
(AA-038),



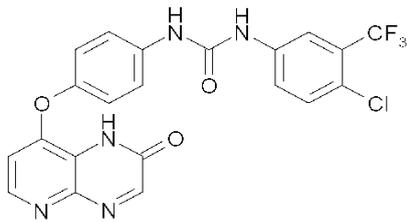
(AA-039),



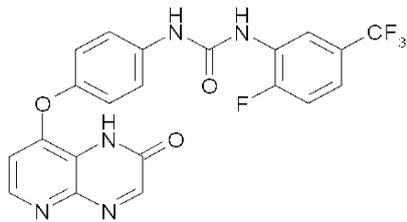
(AA-040),



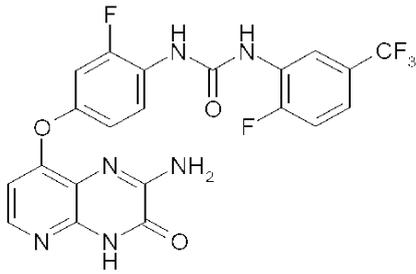
(AA-041),



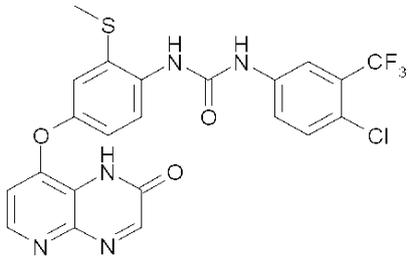
(AA-042),



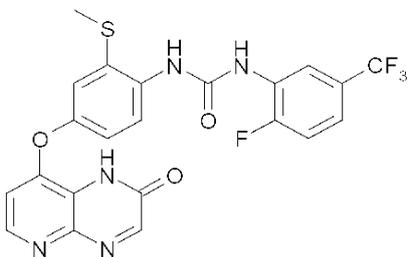
(AA-043),



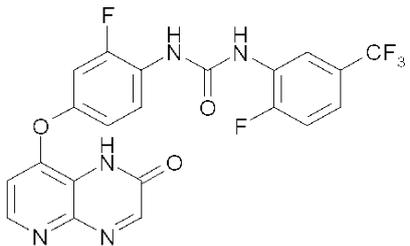
(AA-044),



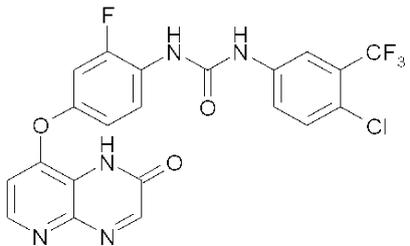
(AA-045),



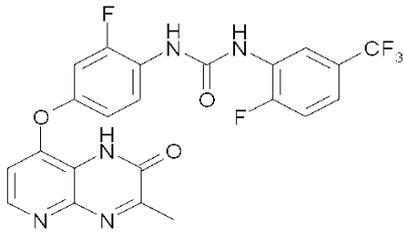
(AA-046),



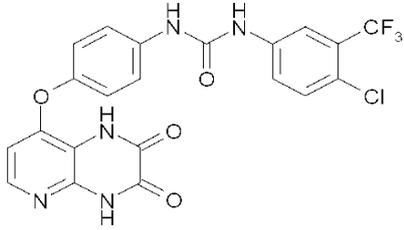
(AA-047),



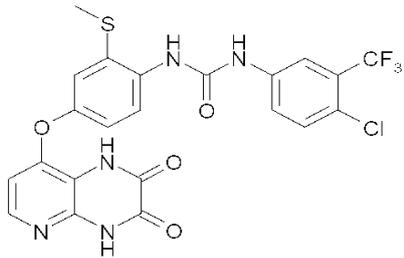
(AA-048),



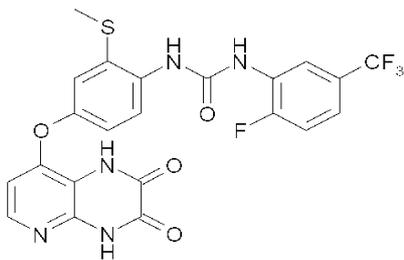
(AA-049),



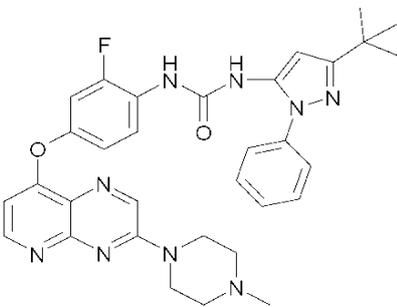
(AA-050),



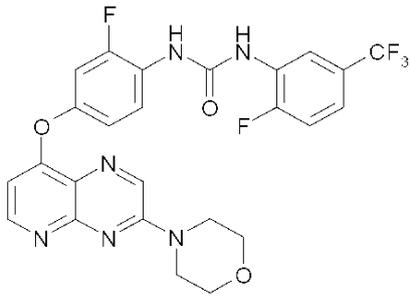
(AA-051),



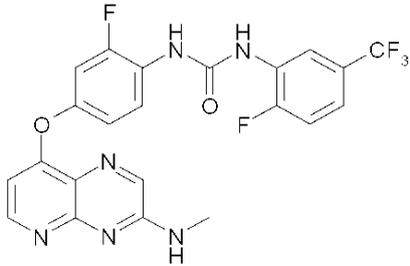
(AA-052),



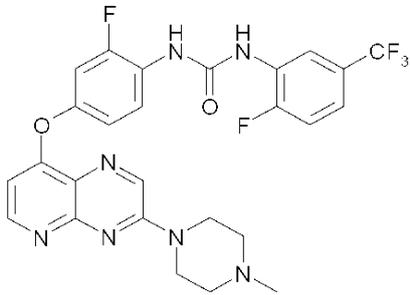
(AA-053),



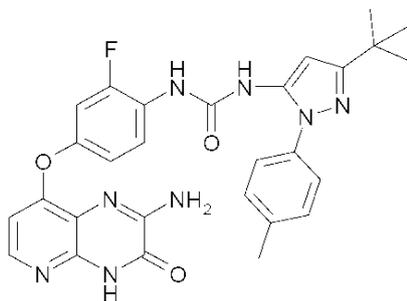
(AA-054),



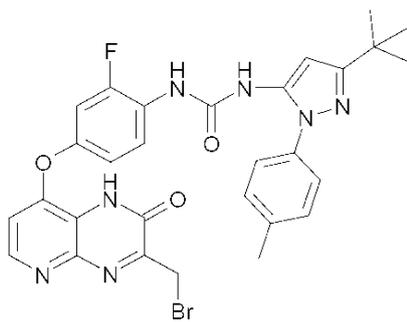
(AA-055),



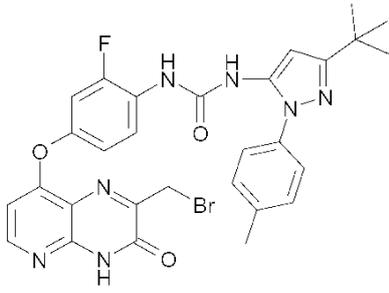
(AA-056),



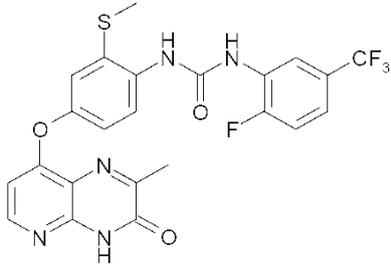
(AA-057),



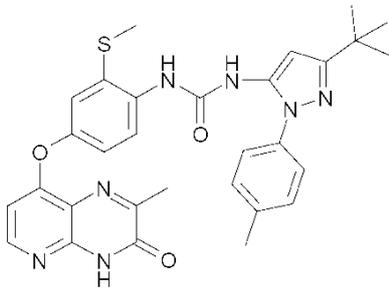
(AA-058),



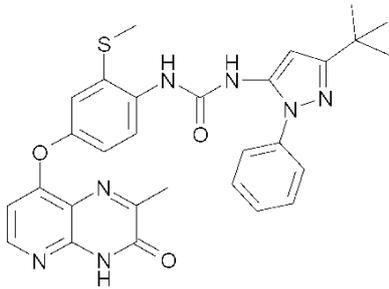
(AA-059),



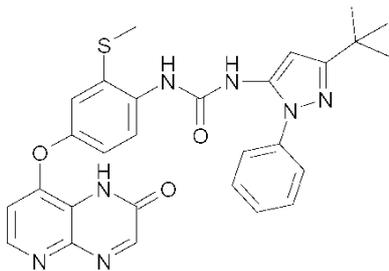
(AA-060),



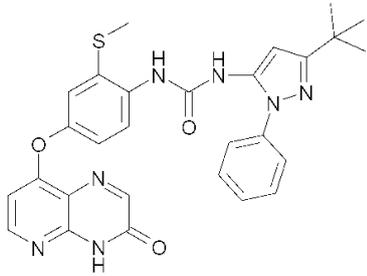
(AA-061),



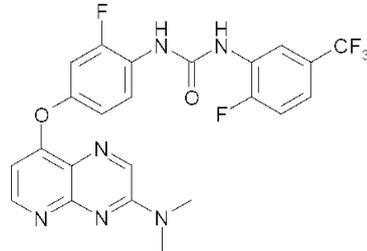
(AA-065),



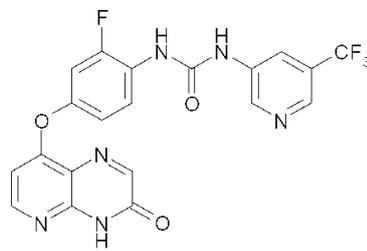
(AA-066),



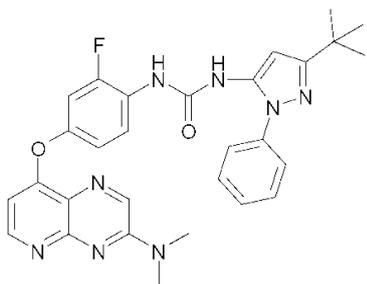
(AA-067),



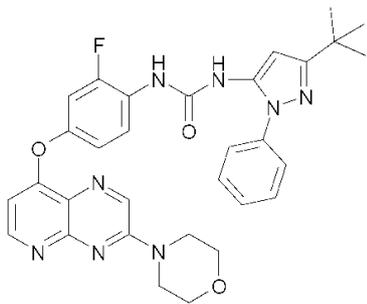
(AA-068),



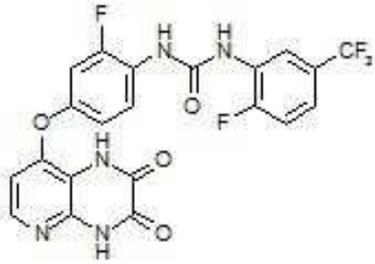
(AA-069),



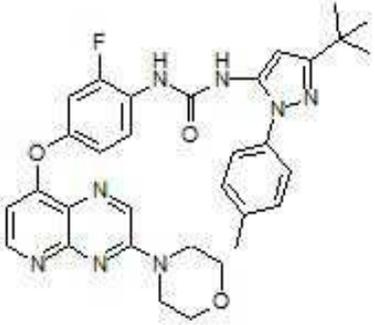
(AA-070),



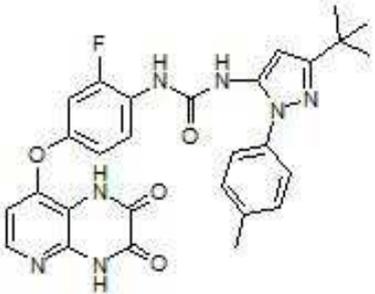
(AA-071),



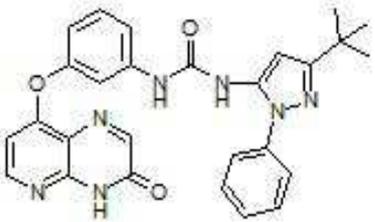
(AA-072),



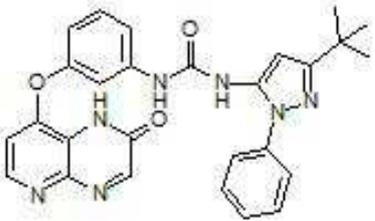
(AA-073),



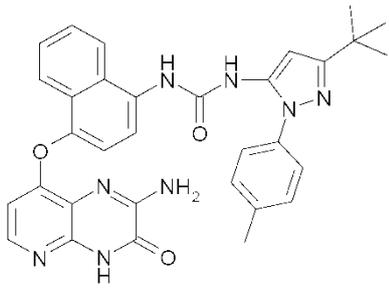
(AA-074),



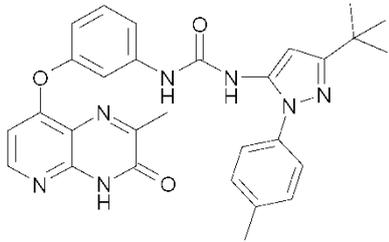
(AA-075),



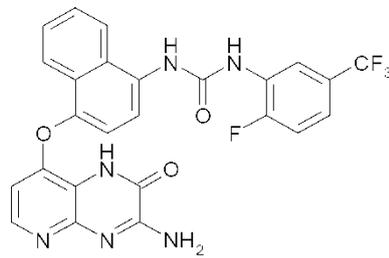
(AA-076),



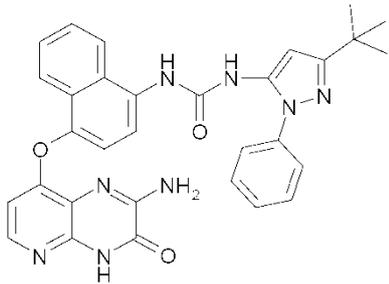
(AA-077),



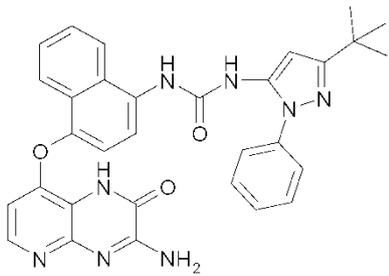
(AA-078),



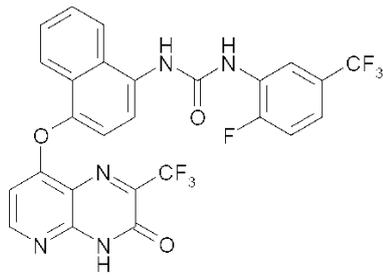
(AA-079),



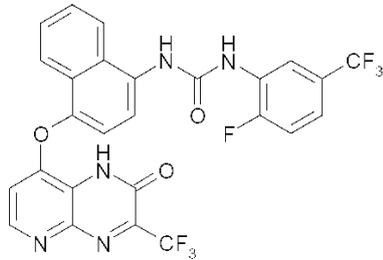
(AA-080),



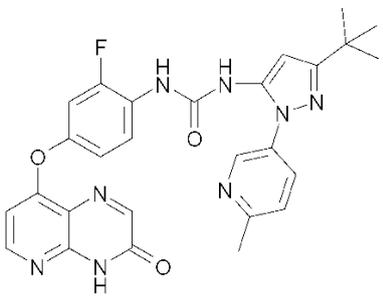
(AA-081),



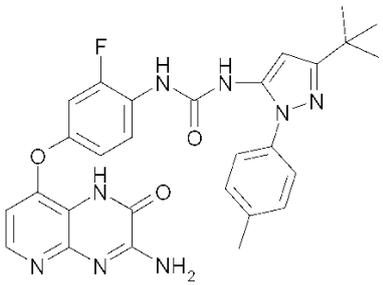
(AA-082),



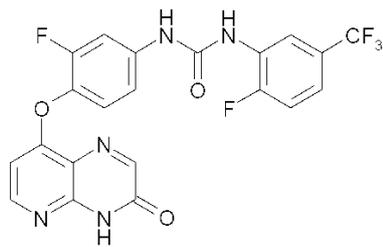
(AA-083),



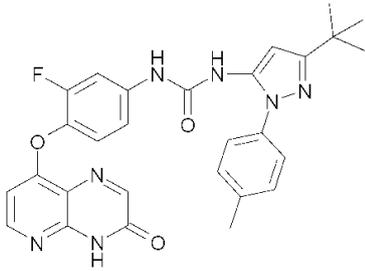
(AA-084),



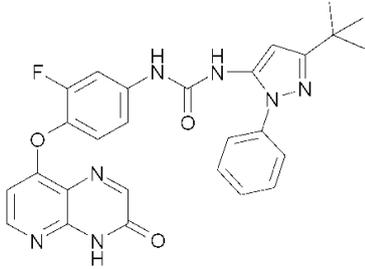
(AA-085),



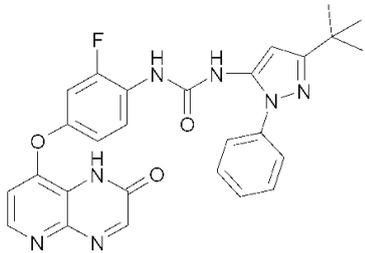
(AA-086),



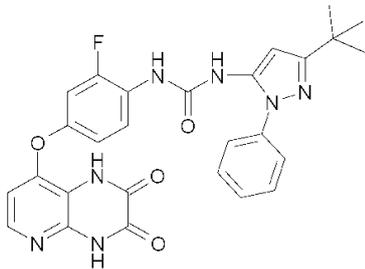
(AA-087),



(AA-088),



(AA-089), 및



(AA-091).

청구항 46

세포를 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관 내에서 세포 내 RAF 기능을 억제하는 방법.

청구항 47

세포를 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관 내에서 세포 증식의 억제 방법.

청구항 48

세포를 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관 내에서 세포 주기 진행의 억제 방법.

청구항 49

세포를 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관 내에서 세포 자멸사의 촉진 방법.

청구항 50

삭제

청구항 51

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 암의 치료 방법에 사용하기 위한 것인 화합물.

청구항 52

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종의 치료 방법에 사용하기 위한 것인 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 직장결장암의 치료 방법에 사용하기 위한 것인 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 비소세포 폐암의 치료 방법에 사용하기 위한 것인 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 췌장암의 치료 방법에 사용하기 위한 것인 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 천식의 치료 방법에 사용하기 위한 것인 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 만성 폐쇄 폐병의 치료 방법에 사용하기 위한 것인 화합물.

청구항 58

삭제

청구항 59

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 암 치료 용 약학적 조성물.

청구항 60

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 흑색종 치료용 약학적 조성물.

청구항 61

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 직장결장암 치료용 약학적 조성물.

청구항 62

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 비소세포 폐암 치료용 약학적 조성물.

청구항 63

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 췌장암 치료용 약학적 조성물.

청구항 64

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 천식 치료용 약학적 조성물.

청구항 65

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 만성 폐쇄 폐병 치료용 약학적 조성물.

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2007년 12월 19일 출원된 미국 가특허 출원 제61/015,019호에 관한 것이며, 이의 내용은 그 전체를 본 명세서에서 참고로 인용한다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 증식성 질환, 암 등을 치료하기 위한 치료 화합물, 그리고 더욱 상세하게는 특히 RAF(예컨대 B-RAF) 활성을 억제하는 본 명세서에 기재된 바의 특정 피리도[2,3-b]피라진-8 치환 화합물의 분야에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 시험관내 및 생체내 양쪽에서의 RAF(예컨대 B-RAF) 활성의 억제, 수용체 티로신 키나아제(RTK) 활성의 억제, 세포 증식의 억제, 및 RAF, RTK 등의 억제에 의해 개선되는 질병 및 질환, 암(예, 직장결장암, 흑색종) 등과 같은 증식성 질환의 치료에서의 이러한 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 본 발명 및 본 발명이 관련된 분야를 더욱 완전히 설명 및 개시하기 위해 다수의 특허 및 공개물을 본 명세서에서 인용한다. 이들 참고 문헌 각각은, 각각의 개별적인 참고 문헌이 명확하게 그리고 개별적으로 참고로 인용되었다고 나타낸 것과 동일한 정도로, 본 개시에 그 전체가 참고로 인용된다.
- [0006] 하기 청구 범위를 포함하여 본 명세서 전체에서, 문맥이 달리 필요로 하지 않는 한, 용어 "포함하다" 및 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 이의 변형어는 기재된 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 포함하는 것을 의미하지만, 임의의 다른 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 배제하는 것은 아님을 의미하는 것으로 이해해야 할 것이다.
- [0007] 명세서 및 청구 범위에서 사용된 바의 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 달리 명시하지 않는 한 복수에 대한 지칭을 포함함을 알아야 한다. 따라서, 예컨대 "하나의 약학적 담체"는 2 이상의 이러한 담체의 혼합물 등을 포함한다.
- [0008] 본 명세서에서 범위는 종종 "약" 하나의 특정 값에서 및/또는 "약" 다른 특정 값까지로 표현된다. 이러한 범위가 표현된 경우, 다른 구체예는 하나의 특정 값에서 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 앞에 "약"을 사용하여 값이 대략적으로 표현된 경우, 이는 특정 값이 다른 구체예를 형성함을 이해할 것이다.
- [0009] 본 개시는 본 발명을 이해하는 데에 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 이는 본 명세서에 제공된 정보가 선행 기술이거나 또는 현재 청구된 발명과 관련된 것이거나, 또는 명시적으로 또는 암시적으로 인용된 임의의 공개물이 선행 기술임을 인정한다는 것은 아니다.
- [0010] RAF, 증식성 질환 및 암
- [0011] 돌연변이는 세포 성장을 직간접적으로 제어하는 유전자이고, 분화는 일반적으로 암의 주 원인으로 여겨진다. 악성 종양은 암 세포의 성장 제어 특성, 즉 지속적인 비조절된 증식, 주위 조직으로의 침입능 및 상이한 기관 부위로의 전이능의 손실을 초래하는 일련의 단계적이고 점진적인 변화를 통해 발생한다. 주의깊게 제어된 시험관 내 연구는 정상 및 신생물 세포의 성장을 특성화하는 인자의 규정을 도우며, 세포 성장 및 분화를 제어하는 특정 단백질을 확인시켰다.
- [0012] RAF는 ras 구아노신 트리포스파타아제에 대한 주요한 하류 표적이며, raf-MEK-ERK로 구성된 MAP 키나아제 캐스케이드의 활성화를 매개한다. 활성화된 ERK는 다른 것들 중에서도 경로의 성장, 생존 및 전사 기능의 매개를 책임지는 다수의 단백질을 순차로 표적화하는 키나아제이다. 이는 전사 인자 ELK1, C-JUN, Et 패밀리(Et 1, 2 및 7 포함) 및 FOS 패밀리를 포함한다. ras-raf-MEK-ERK 신호 전달 경로는 EGF, PDGF, KGF 등과 같은 성장 인자를 비롯한 다수의 세포 자극에 반응하여 활성화된다. 이 경로는 성장 인자 활동에 대한 주요 표적이기 때문에, raf-MEK-ERK의 활성화는 다수의 인자 의존성 종양에서 상향 조절(upregulation)되는 것으로 밝혀졌다. 모든 종양의 약 20%가 ras 단백질 중 하나에서 활성화 돌연변이를 거친다는 관찰은, 이 경로가 종양 발생에서 더욱 광범위하게 중요함을 시사한다. 경로의 다른 구성 요소 내 활성화 돌연변이가 또한 인간 종양에서 발생한다는 증거가 많아지고 있다. 이는 RAF에 대해서 사실이다.
- [0013] RAF 종양 유전자 패밀리는 A-RAF, B-RAF 및 C-RAF(Raf-1로도 지칭됨)로 지칭되는 3개의 고보존성 유전자를 포함한다. RAF 유전자는 세포 증식을 조절하는 신호 전달 과정에서 중요한 조절 역할을 하는 것으로 여겨지는 단백질 키나아제를 코딩한다. RAF 유전자는 Ras 소형 구아닌-뉴클레오티드 결합 단백질에 직접 결합한 후 혈장막에 보충되는 고보존성 세린-트레오닌 특이 단백질 키나아제를 코딩하며, 이는 RAF 활성화에서 개시 사건이다. RAF 단백질은 전사 인자를 비롯한 몇 가지 세포 기질을 최종적으로 인산화하는 수용체 티로신 키나아제, p21 Ras, RAF 단백질 키나아제, Mek1(ERK 활성화제 또는 MAPKK) 키나아제 및 ERK(MAPK) 키나아제로 구성된 것으로 여겨지는 신호 전달 경로의 일부이다. 이 경로를 통한 신호는 상이한 세포 내용물에서 분화, 증식 또는 종양 발생 형질 전환을 매개할 수 있다. 따라서, RAF 키나아제는 정상 세포 신호 전달 경로, 이의 전체 효과에의 성장 인자의 정도의 연결, 세포 증식에서 기초적인 역할을 하는 것으로 여겨진다. RAF 단백질은 ras 단백질 기능의 직접적인 하류 효과 인자이기 때문에, RAF 키나아제에의 대항에 관련된 치료는 ras 의존성 종양의 치료에서 유용할 것으로 여겨진다.
- [0014] RAF 키나아제는 상이하게 조절 및 발현되는데, C-RAF는 가장 철저히 특성화되어 있으며, 검사된 모든 기관 및 모든 세포주에서 발현된다. A-RAF 및 B-RAF는 또한 아주 흔한 것으로 보이지만, 비뇨 생식 및 뇌 조직에서 각각 가장 높게 발현된다. B-RAF는 신경 조직에서 높게 발현되기 때문에, 이는 한 때 이들 조직에 한정되는 것으로

여겨졌지만, 그 후 더욱 넓게 발현되는 것으로 밝혀졌다. 모든 RAF 단백질이 활성 Ras에 결합할 수 있지만, B-RAF가 종양 발생 Ras에 의해 가장 강하게 활성화되며, 형질 전환된 세포에서 종양 발생 Ras의 주요 표적이 될 수 있다.

[0015] 최근의 증거는, B-RAF의 돌연변이 활성화가 악성 흑색종의 65% 이상, 직장결장암[문헌(Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954; Rajagopalan, H. et al., 2002, Nature, Vol. 418, p. 934), 난소암 [문헌(Singer, G., et al., 2003, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 95, pp. 484-486)] 및 갑상샘유두암[문헌(Brose, M., et al., 2002, Cancer Res., Vol. 62, pp. 6997-7000; Cohen, Y., et al., 2003, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol. 44, pp. 2876-2878)]의 10% 이상을 비롯한 다수의 상이한 종양에서 발견됨을 시사한다. 다양한 상이한 B-RAF 돌연변이가 상이한 종양에서 확인되었는데, 가장 흔한 것은 소위 키나아제 도메인의 활성화 루프에서는 V600E 돌연변이이다[문헌(Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954)].

[0016] 인간 암과 관련하여 밝혀진 B-RAF의 다른 돌연변이는 B-RAF를 반드시 직접 활성화시킬 필요는 없을 수 있지만, 완전히 이해되지는 않았지만 A-RAF와 같은 다른 RAF 이소형과의 혼신(cross-talk)을 수반할 수도 있는 기전에 의해 ras-raf-MEK-ERK 경로의 활성을 상향 조절한다[문헌(Wan, P., et al., 2004, Cell, Vol. 116, pp. 855-867)]. 이러한 경우, RAF 활성의 억제는 암 치료에서 여전히 유리한 목적일 수 있다.

[0017] B-RAF와 특정 암과의 연결 외에, RAF 활성의 더욱 광범위한 억제가 항종양 요법만큼 유리할 수 있다고 시사하는 상당량의 증거가 존재한다. B-RAF 수준에서 경로를 차단하는 것은 종양 생성 ras 돌연변이에 의해 초래된 이 경로의 상향 조절의 길항에, 그리고 이 경로를 통한 성장 인자 활동에 반응하는 종양에서도 효과적일 수 있다. 초파리 및 예쁜 고마 선충에서의 유전자 증거는, RAF 동족체가 분화에 대한 ras 의존성 활동에 필수적임을 시사한다[문헌(Dickson, B., et al., 1993, Nature, Vol. 360, pp. 600-603)]. 항시 활성 MEK의 NIH3T3 세포로의 도입은 형질 전환 작용을 할 수 있는 반면, 우성 음성 MEK 단백질의 발현은 ras 형질 전환 세포주의 종양 생성성을 억제할 수 있다[문헌(Mansour, S.J., et al., 1994, Science, Vol. 265, pp. 966-970; Cowley, S., et al., 1994, Cell, Vol. 77, pp. 841-852)]. 우성 음성 raf 단백질의 발현은 또한 안티센스 올리고뉴클레오티드 구성체를 사용하여 raf 발현을 억제하기 때문에, ras 의존성 신호를 억제하는 것으로 밝혀졌다[문헌(Koch, W., et al., 1991, Nature, Vol. 349, pp. 426-428; Bruder, T.T., et al., 1992, Genes and Development, Vol. 6, pp. 545-556)].

[0018] 이 증거 및 다른 증거는, RAF(예컨대 B-RAF) 활성의 억제가 암의 치료에 유리할 수 있음과, RAF(예컨대 B-RAF) 활성의 억제가 항시 활성 B-RAF 돌연변이를 포함하는 이들 암에서 특히 유리할 수 있음을 시사한다.

[0019] raf-MEK-ERK 경로는 다수의 수용체 및 자극 하에서 작용하며, 이는 세포 기능의 조절에서 광범위한 역할을 함을 시사한다. 이러한 이유로, RAF의 억제제는 이 경로를 통한 신호의 상향 조절과 관련된 다른 질병 상태에서 유용할 수 있다. raf-MEK-ERK 경로는 또한 성장 인자 활동에 대한 비형질 전환 세포의 정상 반응의 중요한 구성 요소이다. 따라서, RAF의 억제제는 정상 조직의 적절하지 않은 또는 과잉의 증식이 존재하는 질병에 사용할 수 있다. 이는 사구체신염 및 건선을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. RAF가 부분인 세포 신호 경로도 조직 이식편 거부, 내독소 쇼크 및 사구체신염과 같은 T-세포 증식(T-세포 활성화 및 성장)을 특징으로 하는 염증성 질환과 관련되어 있다.

[0020] RAF(예컨대 B-RAF)는 암과 같은 과다 증식성 질환에서 확실한 치료 표적인 것으로 밝혀졌다. RAF의 활성화된 형태(예컨대 B-RAF)는 포유 동물 세포를 형질 전환시킬 수 있는데, 이는 암 세포의 특성을 취할 수 있게 하며, 이들 세포의 성장은 돌연변이체 RAF(예컨대 B-RAF) 단백질에 의존적이 된다. RAF의 돌연변이체 형태(예컨대 B-RAF)를 발현하는 인간 암 세포주에서 RAF(예컨대 B-RAF) 활성을 억제하면 이의 성장이 차단되어, 최종적으로 이의 죽음을 유도한다.

[0021] 혈관 형성(angiogenesis)

[0022] 만성 증식성 질환은 혈관의 침입 증식을 통해 조직 파괴를 초래하거나 또는 염증 및/또는 증식 상태의 원인이 되거나 이를 유지할 수 있는 심각한 혈관 형성을 종종 동반한다[문헌(Folkman, 1997, EXS, Vol. 79, pp. 1-81; Folkman, 1995, Nature Medicine, Vol. 1, pp. 27-31; Folkman and Shing, 1992, J. Biol. Chem., Vol. 267, p. 10931.)]

[0023] 혈관 형성은 일반적으로 신생 또는 대체 혈관의 발생 또는 신혈관 형성(neovascularisation)의 설명에 사용된다. 이는 혈관 구조가 배아에서 확립되는 필요하고 생리적인 정상 과정이다. 혈관 형성은 일반적으로 대부분의 정상 성숙 조직에서는 일어나지 않으며, 배관, 월경 및 상처 치유 부위는 예외이다. 그러나, 다수의 질

병은 지속적이고 조절되지 않는 혈관 형성을 특징으로 한다. 예컨대, 관절염에서, 신생 모세 혈관은 관절에 침입하여 연골을 파괴한다[문헌(Colville-Nash and Scott, 1992, Ann. Rhum. Dis., Vol. 51, p. 919)]. 당뇨병(및 다수의 상이한 안질환)에서, 신생 혈관은 황반 또는 망막 또는 다른 눈 구조에 침입하여, 실명을 초래할 수 있다[문헌(Brooks et al., 1994, Cell, Vol. 79, p. 1157)]. 죽상 경화증의 과정은 혈관 형성과 연결되어 있다[문헌(Kahlon et al., 1992, Can. J. Cardiol., Vol. 8, p. 60)]. 종양 성장 및 전이는 혈관 형성에 의존적인 것으로 밝혀졌다[문헌(Folkman, 1992, Cancer Biol., Vol. 3, p. 65; Denekamp, 1993, Br. J. Rad., Vol. 66, p. 181; Fidler and Ellis, 1994, Cell, Vol. 79, p. 185)].

[0024] 주요 질병에서의 혈관 형성의 연루에 대한 인지는 혈관 형성의 억제제의 확인 및 개발하는 연구를 수반한다. 이들 억제제는 일반적으로 혈관 형성 신호에 의한 내피 세포의 활성화; 분해 효소의 합성 및 방출; 내피 세포 이동; 내피 세포의 증식; 및 모세관의 형성과 같은 혈관 형성 캐스케이드에서의 별개의 표적에 대한 반응으로 분류된다. 따라서, 혈관 형성은 다수의 단계로 발생하며, 이들 다양한 단계에서 혈관 형성을 차단하기 위해 작용하는 화합물을 발견 및 개발하려는 시도가 진행 중이다.

[0025] 다양한 기전에 의해 작용하는 혈관 형성의 억제제가 암 및 전이[문헌(O'Reilly et al., 1994, Cell, Vol. 79, p. 315; Ingber et al., 1990, Nature, Vol. 348, p. 555)], 눈병[문헌(Friedlander et al., 1995, Science, Vol. 270, p. 1500)], 관절염[문헌(Peacock et al., 1992, J. Exp. Med., Vol. 175, p. 1135; Peacock et al., 1995, Cell. Immun., Vol. 160, p. 178)] 및 혈관종[문헌(Taraboletti et al., 1995, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 87, p. 293)]과 같은 질병에서 유익함을 교시하는 공개물이 있다.

[0026] RTK

[0027] 수용체 티로신 키나아제(RTK)는 세포의 혈장 막을 횡단하여 생화학적 신호를 전달하는 데에 중요하다. 이들 막 횡단 분자는 특징적으로 혈장 막 내 분절을 통해 세포내 티로신 키나아제 도메인에 연결된 세포의 리간드 결합 도메인으로 구성되어 있다. 리간드가 수용체에 결합하면 수용체 및 다른 세포내 단백질 양쪽에서 티로신 잔기의 인산화를 초래하는 수용체와 관련된 티로신 키나아제 활성의 자극이 일어나서, 다양한 세포 반응을 초래한다. 지금까지, 아미노산 서열 상동 관계에 의해 정의된 적어도 19개의 상이한 RTK 서브패밀리가 확인되었다.

[0028] FGFR

[0029] 신호 폴리펩티드의 섬유 모세포 성장 인자(FGF) 패밀리는 유사 분열 생식(mitogenesis), 상처 치유, 세포 분화 및 혈관 형성 및 발달을 비롯한 생리적 기능의 다양한 배열을 조절한다. 정상 및 악성 세포 성장 모두 뿐 아니라 증식은 자가 분비 뿐 아니라 주변 분비 인자로서 작용하는 이들 세포의 신호 분자의 국소 집중에서의 변화의 영향을 받는다. 자가 분비 FGF 신호는 스테로이드 호르몬 의존성 암의 진행 및 호르몬 비의존성 상태의 진행에서 특히 중요할 수 있다[문헌(Powers et al., 2000, Endocr. Relat. Cancer, Vol. 7, pp. 165-197)].

[0030] FGF 및 이의 수용체는 몇 개의 조직 및 세포주에서 증가된 수준으로 발현되며, 과발현은 악성 표현형으로 인한 것으로 여겨진다. 또한, 다수의 종양 유전자는 성장 인자 수용체를 코딩하는 유전자의 동족체이며, 인간 췌장암에서 FGF 의존성 신호의 이상 활성화의 가능성이 있다[문헌(Ozawa et al., 2001, Teratog. Carcinog. Mutagen., Vol. 21, pp. 27-44)].

[0031] 2개의 원형(prototypic) 멤버는 산성 섬유 모세포 성장 인자(aFGF 또는 FGF1) 및 염기성 섬유 모세포 성장 인자(bFGF 또는 FGF2)이며, 지금까지 적어도 20개의 상이한 FGF 패밀리 멤버가 확인되었다. FGF에 대한 세포 반응이 1 내지 4로 넘버링된 4가지 유형의 고친화도 막횡단 티로신-키나아제 섬유 모세포 성장 인자 수용체(FGFR-1 내지 FGFR-4)를 통해 전달된다. 리간드 결합시, 수용체가 이합체화되어 특정 세포질 티로신 잔기를 자가 인산화 또는 인산 전이시켜, 최종적으로 핵 전사 인자 효과 인자에 도달하는 세포내 신호를 전달한다.

[0032] FGFR-1 경로의 파괴는 종양 세포 증식에 영향을 미쳐야 하는데, 이는 이 키나아제가 내피 세포를 증식시키는 것 외에 다수의 종양 유형에서 활성화되기 때문이다. 종양 관련 혈관계에서의 FGFR-1의 과발현 및 활성화는 종양 혈관 형성에서 이 분자에 대한 역할을 시사하였다.

[0033] FGFR-2는 산성 및/또는 염기성 섬유 모세포 성장 인자 뿐 아니라 각질 세포 성장 인자 리간드에 대해 친화도가 높다. FGFR-2는 또한 골모 세포 성장 및 분화 동안 FGF의 잠재적인 골형성 효과를 증대시킨다. 복잡한 기능 변형을 초래하는 FGFR-2에서의 돌연변이가 두개(cranial) 봉합의 비정상 골화(두개골 조기 융합)를 유도하는 것으로 밝혀졌는데, 이는 막내 골형성에서의 FGFR 신호의 주요한 역할을 의미한다. 예컨대 조기 두개 봉합 골화를 특징으로 하는 에이퍼트(AP) 증후군에서, 대부분의 경우는 FGFR-2에서 기능 획득(gain-of-function)을 초래하는

점 돌연변이와 관련되어 있다[문헌(Lemonnier et al., 2001, J. Bone Miner. Res., Vol. 16, pp. 832-845)].

[0034] 에이퍼트, 크루존, 잭슨 바이스, 베어 스티븐슨 커티스 기라타(Beare-Stevenson cutis gyrata) 및 파이프 증후군을 비롯한 인간 골격 발달에서의 몇 가지 심한 비정상인 FGFR-2에서의 돌연변이의 발생과 관련되어 있다. 전부는 아니지만 대부분의 파이프 증후군(PS)은 또한 FGFR-2 유전자의 새로운 돌연변이에 의해 생기며[문헌(Meyers et al., 1996, Am. J. Hum. Genet., Vol. 58, pp. 491-498; Plomp et al., 1998, Am. J. Med. Genet., Vol. 75, 245-251)], FGFR-2에서의 돌연변이가 리간드 특이성을 지배하는 기본적인 규칙 중 하나를 깬 것이 최근 밝혀졌다. 즉, 섬유 모세포 성장 인자 수용체의 2가지 돌연변이체 스플라이스 형태, FGFR2c 및 FGFR2b는 비정상형 FGF 리간드에 결합하고 이에 의해 활성화되는 능력을 획득하였다. 리간드 특이성의 이러한 손실은 이상 신호를 초래하며, 이는 이들 질병 증후군의 중증 표현형이 FGFR-2의 이소(ectopic) 리간드 의존성 활성화로부터 생김을 시사한다[문헌(Yu et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol. 97, pp. 14536-14541)].

[0035] 염색체 전위 또는 점 돌연변이와 같은 FGFR-3 수용체 티로신 키나아제의 돌연변이의 활성화는 다발 골수종, 및 방광 및 자궁경부 암중에 관련되는, 조절 이상(deregulation) 항시 활성화 FGFR-3 수용체를 생성시킨다[문헌(Powers, C.J., et al., 2000, Endocr. Rel. Cancer, Vol. 7, p. 165)]. 따라서, FGFR-3 억제제는 다발 골수종, 방광 및 자궁경부 암종의 치료에 유용할 수 있다.

[0036] VEGFR

[0037] 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 폴리펩티드는 시험관내에서 내피 세포에 대해 분열을 촉진하고, 생체내에서 혈관 형성 반응을 자극한다. VEGF는 또한 적절하지 않은 혈관 형성에 관련되어 있다[문헌(Pinedo, H.M., et al., 2000, Oncologist, Vol. 5 (90001), pp. 1-2)]. VEGFR(들)은 단백질 티로신 키나아제(PTK)이다. PTK는 세포 성장 및 분화의 조절에 관련된 단백질 내에서 특정 티로실 잔기의 인산화를 촉매화한다[문헌(Wilks, A.F., 1990, Progress in Growth Factor Research, Vol. 2, pp. 97-111; Courtneidge, S.A., 1993, Dev. Suppl.1, pp. 57-64; Cooper, J.A., 1994, Semin. Cell Biol., Vol. 5(6), pp. 377-387; Paulson, R.F., 1995, Semin. Immunol., Vol. 7(4), pp. 267-277; Chan, A.C., 1996, Curr. Opin. Immunol., Vol. 8(3), pp. 394-401)].

[0038] VEGF에 대한 3개의 PTK 수용체, VEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2(Flk-1 또는 KDR) 및 VEGFR-3(Flt-4)이 확인되었다. 이들 수용체는 혈관 형성에 관련되며, 신호 전달에 참여한다[문헌(Mustonen, T., et al., 1995, J. Cell Biol., Vol. 129, pp. 895-898)].

[0039] 내피 세포에서 주로 발견되는 막횡단 수용체 PTK인 VEGFR-2가 특히 중요하다. VEGF에 의한 VEGFR-2의 활성화는 중앙 혈관 형성을 개시하는 신호 전달 경로에서 중요한 단계이다. VEGF 발현은 중앙 세포에 대해 항시성이 있을 수 있으며, 또한 특정 자극에 대한 반응에서 상향 조절될 수 있다. 이러한 자극의 하나가 저산소증인데, 여기서는 VEGF 발현이 중앙 및 관련 숙주 조직 모두에서 상향 조절된다. VEGF 리간드는 이의 세포의 VEGF 결합 부위와 결합함으로써 VEGFR-2를 활성화시킨다. 이로서 VEGFR-2의 세포내 키나아제 도메인에서 VEGFR의 수용체 이합체화 및 티로신 잔기의 자가 인산화가 일어난다. 키나아제 도메인이 ATP로부터 티로신 잔기로 인산염을 이동시키도록 작용하고, 이에 따라 VEGFR-2의 단백질 하류의 신호에 대한 결합 부위를 제공하여 최종적으로 혈관 형성을 개시시킨다[문헌(McMahon, G., 2000, The Oncologist, Vol. 5(90001), pp. 3-10)].

[0040] VEGFR-2의 키나아제 도메인 결합 부위에서의 억제는 티로신 잔기의 인산화를 방해하여 혈관 형성의 개시를 방해하는 역할을 할 수 있다.

[0041] TIE

[0042] 내피 특이적 수용체 티로신 키나아제 TIE-2에 대한 리간드인 엔지오포이에틴 1(Ang1)은 신규한 혈관 형성 인자이다[문헌(Davis et al., 1996, Cell, Vol. 87, pp. 1161-1169; Partanen et al., 1992, Mol. Cell Biol., Vol. 12, pp. 1698-1707; 미국 특허 제5,521,073호; 동 제5,879,672호; 동 제5,877,020호; 및 동 제6,030,831호)]. 두문자어 TIE는 "Ig 및 EGF 동족체를 함유하는 티로신 키나아제"를 나타낸다. TIE는 혈관 내피 세포 및 조기 조혈 세포에서만 발견되는 수용체 티로신 키나아제의 부류를 나타내는 데에 사용된다. 통상적으로, TIE 수용체 키나아제는 사슬내 디설피드 결합에 의해 안정화된 세포외 접합 단위로 구성된 면역 글로불린(IG) 유사 도메인 및 EGF 유사 도메인의 존재를 특징으로 한다[문헌(Partanen et al., 1999, Curr. Topics Microbiol. Immunol., Vol. 237, pp. 159-172)]. 혈관 발달의 초기 단계 동안 기능하는 VEGF와는 달리, Ang1 및 이의 수용체인 TIE-2는 혈관 발달의 후기 단계에서, 즉 혈관 리모델링[리모델링은 혈관 내강(vascular lumen)의 혈성을 지칭함] 및 성숙 동안 기능한다[문헌(Yancopoulos et al., 1998, Cell, Vol. 93, pp. 661-664; Peters, K. G., 1998, Circ. Res., Vol. 83(3), pp. 342-343; Suri et al., 1996, Cell, Vol. 87, pp. 1171-1180)].

[0043] 결과적으로, TIE-2의 억제제는 혈관 형성에 의해 개시된 신생 혈관계의 리모델링 및 성숙을 방해하여 혈관 형성 과정을 파괴하는 역할을 할 것으로 기대할 수 있다.

[0044] Eph

[0045] 수용체 티로신 키나아제(RTK)의 가장 큰 서브패밀리인 Eph 패밀리 및 이의 리간드(에프린)는 생리적 및 병리적 혈관 과정에서 중요한 역할을 한다. Eph(수용체) 및 에프린(리간드) 모두는 2개 군, 즉 A 및 B 서브패밀리로 나누어진다(Eph Nomenclature Committee, 1997). 에프린 리간드의 Eph 수용체에의 결합은 세포-세포 상호 작용에 의존적이다. 에프린과 Eph의 상호 작용은 최근에 이방향 신호를 통해 작용하는 것으로 밝혀졌다. Eph 수용체에 대한 에프린 결합이 Eph 수용체의 세포질 도메인 내에서 특정 티로신 잔기에서 인산화를 개시한다. Eph 수용체 결합에 반응하여, 에프린 리간드가 또한 소위 "역" 신호로 불리우는 티로신 인산화를 거친다[문헌(Holland, S.J., et al., 1996, Nature, Vol. 383, pp. 722-725; Bruckner et al., 1997, Science, Vol. 275, pp. 1640-1643)].

[0046] Eph RTK 및 이의 에프린 리간드는 배아 혈관 발달에서 중요한 역할을 한다. 특정 Eph 수용체 및 리간드(에프린-B2 포함)의 과표는 결손 혈관 리모델링, 조직화, 및 배아 사멸을 초래하는 발아를 일으킨다[문헌(Wang, H.U., et al., 1998, Cell, Vol. 93, pp. 741-753; Adams, R.H., et al., 1999, Gene Dev, Vol. 13, pp. 295-306; Gale and Yancopoulos, 1999, Gene Dev, Vol. 13, pp. 1055-1066; Helbling, P.M., et al., 2000, Development, Vol. 127, pp. 269-278)]. Eph/에프린 시스템의 협조 발현(coordinated expression)은 배아 혈관 구조의 표현형을 결정하는데, 에프린-B2는 동맥 내피 세포(EC) 상에 존재하는 반면, EphB4는 정맥 EC 상에 존재한다[문헌(Gale and Yancopoulos, 1999, Gene Dev, Vol. 13, pp. 1055-1066; Shin, D., et al., 2001, Dev Biol, Vol. 230, pp. 139-150)]. 최근에 특정 Eph 및 에프린이 종양 성장 및 혈관 형성에 관련됨이 밝혀졌다.

[0047] Eph 및 에프린은 다수의 인간 종양에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. 특히, 소세포 폐 암종[문헌(Tang, X.X., et al., 1999, Clin Cancer Res, Vol. 5, pp. 455-460)], 인간 신경 모세포종[문헌(Tang, X.X., et al., 1999, Clin Cancer Res, Vol. 5, pp. 1491-1496)] 및 직장결장암[문헌(Liu, W., et al., 2004, Brit. J. Canc., Vol. 90, pp. 1620-1626)]에서의 EphB2의 역할이 확인되었으며, EphB2를 비롯한 Eph 및 에프린의 더 높은 발현 수준이 공격성 및 전이성이 더 큰 종양과 상호 관련되어 있는 것으로 밝혀졌다[문헌(Nakamoto, M. and Bergemann, A.D., 2002, Microsc. Res Tech, Vol. 59, pp. 58-67)].

[0048] 결과적으로, EphB2의 억제제가 혈관 형성을, 특히 과발현이 일어나는 특정 종양에서의 혈관 형성을 방해하는 역할을 할 것으로 기대된다.

[0049] 본 발명자들은 RAF(예컨대 B-RAF) 활성을 억제하고 및/또는 예컨대 증식성 질환, 암 등의 치료에 유용한 화합물을 발견하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0050] **발명의 개요**

[0051] 본 발명의 일측면은 본 명세서에 기재된 바의 특정 피리도[2,3-b]피라진-8 치환 화합물(본 명세서에서는 "PDP8 화합물"로 지칭함)에 관한 것이다.

[0052] 본 발명의 다른 측면은 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물(예컨대 약학적 조성물)에 관한 것이다.

[0053] 본 발명의 다른 측면은 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 혼합하는 단계를 포함하는 조성물(예컨대 약학적 조성물)의 제조 방법에 관한 것이다.

[0054] 본 발명의 다른 측면은 세포를 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내에서 또는 생체내에서 세포내 RAF(예컨대 B-RAF) 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0055] 본 발명의 다른 측면은 세포를 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내에서 또는 세포내에서 세포내 FGFR, Tie, VEGFR 및/또는 Eph 활성화, 예컨대 FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, Tie2, VEGFR-2 및/또는 EphB2 활성화와 같은 수용체 티로신 키나아제(RTK) 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0056] 본 발명의 다른 측면은 세포를 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시

혈관내에서 또는 세포내에서의 세포 증식(예컨대 세포의 증식)의 조절(예컨대 억제) 방법, 세포 주기 진행의 억제 방법, 세포자멸사의 촉진 방법 또는 이들 1 이상의 조합에 관한 것이다.

- [0057] 본 발명의 다른 측면은 바람직하게는 약학적 조성물의 형태의 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료 방법에 관한 것이다.
- [0058] 본 발명의 다른 측면은 요법에 의한 인체 또는 동물의 신체의 치료 방법에 사용하기 위한, 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물에 관한 것이다.
- [0059] 본 발명의 다른 측면은 요법에 의한 인체 또는 동물의 신체의 치료 방법에 사용하기 위한, 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물에 관한 것인데, 여기서 상기 화합물은 다른 약학적 활성 물질과 함께 사용한다.
- [0060] 본 발명의 다른 측면은 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0061] 일구체예에서, 치료는 RAF(예컨대 B-RAF)의 상향 조절 및/또는 활성화를 특징으로 하고/하거나 RAF(예컨대 B-RAF)의 억제에 의해 개선되는 질병 또는 질환(예컨대 암)의 치료이다.
- [0062] 일구체예에서, 치료는 수용체 티로신 키나아제(RTK)의 상향 조절 및/또는 활성화를 특징으로 하고/하거나 수용체 티로신 키나아제(RTK)의 억제에 의해 개선되는 질병 또는 질환(예컨대 암)의 치료이다. RTK의 예로는 FGFR, Tie, VEGFR 및/또는 Eph, 예컨대 FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, Tie2, VEGFR-2 및/또는 EphB2가 있다.
- [0063] 일구체예에서, 치료는 적당하지 않고, 과도하며, 및/또는 바람직하지 않은 혈관 형성을 특징으로 하는 질병 또는 질환의 치료이다.
- [0064] 일구체예에서, 치료는 증식성 질환의 치료이다.
- [0065] 일구체예에서, 치료는 암의 치료이다.
- [0066] 일구체예에서, 치료는 흑색종의 치료이다.
- [0067] 일구체예에서, 치료는 직장결장암의 치료이다.
- [0068] 본 발명의 다른 측면은 바람직하게는 (a) 약학적 조성물로서 그리고 적절한 용기에 및/또는 적절한 포장과 함께 제공되는, 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물, 및 (b) 사용을 위한 지시서, 예컨대 화합물의 투여 방법에 대한 서면 지시서를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0069] 본 발명의 다른 측면은 본 명세서에 기재된 바의 합성 방법에 의해, 또는 본 명세서에 기재된 바의 합성 방법을 포함하는 방법에 의해 얻을 수 있는 PDP8 화합물에 관한 것이다.
- [0070] 본 발명의 다른 측면은 본 명세서에 기재된 바의 합성 방법에 의해, 또는 본 명세서에 기재된 바의 합성 방법을 포함하는 방법에 의해 얻을 수 있는 PDP8 화합물에 관한 것이다.
- [0071] 본 발명의 다른 측면은 본 명세서에 기재된 합성 방법에 사용하기에 적절한, 본 명세서에 기재된 바의 신규한 중간체에 관한 것이다.
- [0072] 본 발명의 다른 측면은 본 명세서에 기재된 합성 방법에서의, 본 명세서에 기재된 바의 이러한 신규한 중간체의 용도에 관한 것이다.
- [0073] 당업자가 이해하는 바와 같이, 본 발명의 일측면의 특징 및 바람직한 구체예도 본 발명의 다른 측면과 관련될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0074] 도 1은 생체내 연구 1(AA-018)(비확립)(5 mg/kg/일)(복막내)에 대한 점중으로부터의 일수의 함수로서의 상대 종양 부피의 그래프이다.
- 도 2는 생체내 연구 2(AA-018)(비확립)(10 mg/kg/일)(복막내)에 대한 점중으로부터의 일수의 함수로서의 상대 종양 부피의 그래프이다.
- 도 3은 생체내 연구 3(AA-019)(비확립)(5 mg/kg/일)(복막내)에 대한 점중으로부터의 일수의 함수로서의 상대 종양 부피의 그래프이다.

도 4는 생체내 연구 4(AA-019)(비확립)(10 mg/kg/일)(복막내)에 대한 접종으로부터의 일수의 함수로서의 상대 중앙 부피의 그래프이다.

도 5는 생체내 연구 5(AA-019)(비확립)(15 mg/kg/일)(복막내)에 대한 접종으로부터의 일수의 함수로서의 상대 중앙 부피의 그래프이다.

도 6은 생체내 연구 6(AA-019)(확립)(10/5 mg/kg/일)(복막내)에 대한 접종으로부터의 일수의 함수로서의 상대 중앙 부피의 그래프이다.

도 7은 생체내 연구 7(AA-019)(확립)(15 mg/kg/일)(경구)에 대한 접종으로부터의 일수의 함수로서의 상대 중앙 부피의 그래프이다.

도 8은 생체내 연구 8(AA-062)(확립)(50 mg/kg/일)(경구)에 대한 접종으로부터의 일수의 함수로서의 상대 중앙 부피의 그래프이다.

도 9는 생체내 연구 9(AA-067)(확립)(10 mg/kg/일)(경구)에 대한 접종으로부터의 일수의 함수로서의 상대 중앙 부피의 그래프이다.

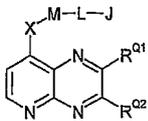
도 10은 생체내 연구 10(AA-017)(확립)(20 mg/kg/일)(경구)에 대한 접종으로부터의 일수의 함수로서의 상대 중앙 부피의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0075] **발명의 상세한 설명**

[0076] **화합물**

[0077] 본 발명의 일측면은 하기 화학식의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및 용매화물(편의상, 본 명세서에서는 총체적으로 "피리도[2,3-b]피라진-8 치환 화합물" 및 "PDP8 화합물"로 지칭함)에서 선택되는 화합물에 관한 것이다:



[0078] [0079] 상기 화학식에서,

[0080] $-R^{O1}$ 은 독립적으로 $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;

[0081] 여기서, 각각의 $-R^1$ 은 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이고, 비치환되거나 또는 예컨대 $-OH$, $-OR^{11}$, $-NH_2$, $-NHR^{11}$ 및 $-NR^{11}_2$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환되며, 여기서 각각의 $-R^{11}$ 은 독립적으로 포화 지방족 C_{1-3} 알킬이고;

[0082] 각각의 $-R^{1X}$ 는 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 및 $-I$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며;

[0083] $-NR^{RA}R^{RB}$ 는 독립적으로 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 아제피노 또는 디아제피노이고, 포화 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고;

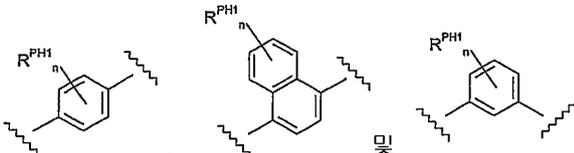
[0084] $-R^{O2}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이고;

[0085] 여기서, 각각의 $-R^2$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이고, 비치환되거나 또는 예컨대 $-OH$, $-OR^{22}$, $-NH_2$, $-NHR^{22}$ 및 $-NR^{22}_2$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환되고, 여기서 각각의 $-R^{22}$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-3} 알킬이며;

[0086] 각각의 $-R^{2X}$ 는 독립적으로 -F, -Cl, -Br 및 -I에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며;

[0087] $-NR^{RC}R^{RD}$ 는 독립적으로 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 아제피노 또는 디아제피노이고, 포화 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0088] -X-는 독립적으로 -O-, -S-, -S(=O)- 또는 -S(=O)₂-이고;

[0089] -M-은 독립적으로 , 에서 선택되며,

[0090] 여기서, 각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0091] 각각의 R^{PH1} 은 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, $-R^3$, $-R^{3Y}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^3$, $-NR^3_2$, -CN, -SH 또는 $-SR^3$ 이며;

[0092] 여기서, 각각의 $-R^3$ 은 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고, 각각의 $-R^{3Y}$ 는 독립적으로 지방족 C_{2-6} 알케닐 또는 지방족 C_{2-6} 알킬닐이고;

[0093] J-L-은 독립적으로

[0094] $J-NR^{N1}-C(=Y)-NR^{N1}-$,

[0095] $J-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-NR^{N1}-$,

[0096] $J-NR^{N1}-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-$,

[0097] $J-NR^{N1}-C(=Y)-$,

[0098] $J-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-$,

[0099] $J-NR^{N1}-C(=Y)-CH_2-$,

[0100] $J-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-CH_2-$,

[0101] $J-CH_2-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-$,

[0102] $J-NR^{N1}-C(=Y)-CH_2-CH_2-$,

[0103] $J-NR^{N1}-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-$,

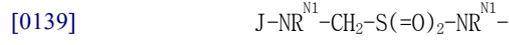
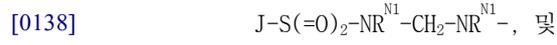
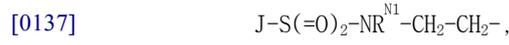
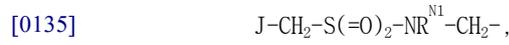
[0104] $J-NR^{N1}-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-$,

[0105] $J-C(=Y)-NR^{N1}-$,

[0106] $J-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-$,

[0107] $J-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-$,

- [0108] $J-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-$,
- [0109] $J-CH_2-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-$,
- [0110] $J-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-CH_2-$,
- [0111] $J-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-$,
- [0112] $J-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-NR^{N1}-$,
- [0113] $J-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-$,
- [0114] $J-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-CH_2-$,
- [0115] $J-C(=Y)-CH_2-CH_2-NR^{N1}-$,
- [0116] $J-CH_2-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-$,
- [0117] $J-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-$,
- [0118] $J-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-CH_2-$,
- [0119] $J-NR^{N1}-CH_2-CH_2-C(=Y)-$,
- [0120] $J-CH_2-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-$,
- [0121] $J-NR^{N1}-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
- [0122] $J-NR^{N1}-S(=O)_2-NR^{N1}-CH_2-$,
- [0123] $J-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
- [0124] $J-NR^{N1}-S(=O)_2-$,
- [0125] $J-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-$,
- [0126] $J-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-$,
- [0127] $J-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-$,
- [0128] $J-CH_2-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-$,
- [0129] $J-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-CH_2-$,
- [0130] $J-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-NR^{N1}-$,
- [0131] $J-NR^{N1}-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-$,

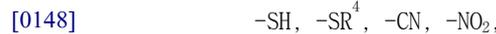
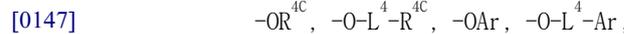
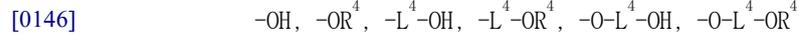
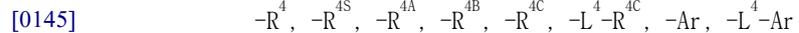
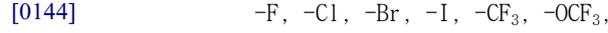


[0140] 에서 선택되고;

[0141] 여기서, 각각의 $-R^{N1}$ 은 독립적으로 $-H$ 또는 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고;

[0142] 각각의 $=Y$ 는 독립적으로 $=O$ 또는 $=S$ 이며;

[0143] $-J$ 는 독립적으로 페닐 또는 C_{5-6} 헤테로아릴이고, 예컨대



[0154] 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환되며,

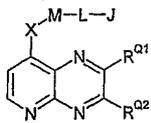
[0155] 여기서, 각각의 $-R^4$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이며;

[0156] 각각의 $-R^{4S}$ 는 독립적으로 $-OH, -OR^{4SS}, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{4SS}, -NH_2, -NHR^{4SS}, -N(R^{4SS})_2, -R^N,$

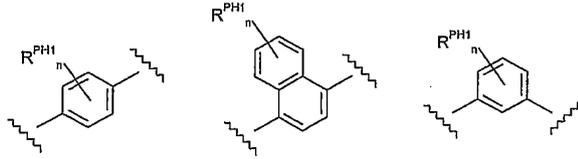
$-C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{4SS}, -C(=O)N(R^{4SS})_2$ 및 $-C(=O)R^N$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이

며;

- [0157] 각각의 $-R^{4A}$ 는 독립적으로 지방족 C_{2-6} 알케닐이고;
- [0158] 각각의 $-R^{4B}$ 는 독립적으로 지방족 C_{2-6} 알킬닐이고;
- [0159] 각각의 $-R^{4C}$ 는 독립적으로 임의로 치환된 포화 C_{3-6} 시클로알킬, 예컨대 $-F$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환된 포화 C_{3-6} 시클로알킬이며;
- [0160] 각각의 $-L^4$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬렌이고;
- [0161] 각각의 $-Ar$ 은 임의로 치환된 페닐 또는 C_{5-6} 헤테로아릴, 예컨대 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 및 $-S(=O)_2R^5$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐 또는 C_{5-6} 헤테로아릴이며;
- [0162] 각각의 $-R^{4SS}$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고;
- [0163] 각각의 $-R^N$ 은 독립적으로 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 아제피노 또는 디아제피노이고, 포화 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0164] 각각의 $-R^5$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이다.
- [0165] 일구체예에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및 용매화물에서 선택된다:



- [0166] 상기 화학식에서,
- [0167] $-R^{Q1}$ 은 독립적으로 $-H$, $-R^1$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^1$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0168] 여기서, 각각의 $-R^1$ 은 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이고, 비치환되거나 또는 예컨대 $-OH$, $-OR^{11}$, $-NH_2$, $-NHR^{11}$ 및 $-NR^{11}_2$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환되며, 여기서 각각의 $-R^{11}$ 은 독립적으로 포화 지방족 C_{1-3} 알킬이고;
- [0170] $-NR^{RA}R^{RB}$ 는 독립적으로 피페리디노, 피페라지노 또는 모르폴리노이고, 포화 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0171] $-R^{Q2}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이고;
- [0172] 여기서, 각각의 $-R^2$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이고, 비치환되거나 또는 예컨대 $-OH$, $-OR^{22}$, $-NH_2$, $-NHR^{22}$ 및 $-NR^{22}_2$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환되고, 여기서 각각의 $-R^{22}$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-3} 알킬이며;
- [0173] $-NR^{RC}R^{RD}$ 는 독립적으로 피페리디노, 피페라지노 또는 모르폴리노이고, 포화 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0174] $-X$ 는 독립적으로 $-O-$ 또는 $-S-$ 이며;



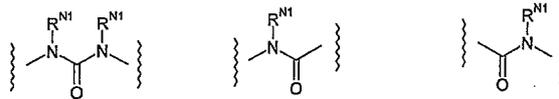
[0175] -M-은 독립적으로 에서 선택되고,

[0176] 여기서,

[0177] 각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0178] 각각의 R^{PH1}은 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -R³, -OH, -OR³, -SH 또는 -SR³이고;

[0179] 여기서 각각의 -R³은 독립적으로 포화 지방족 C₁₋₄알킬이고;



[0180] -L-은 독립적으로 에서 선택되고,

[0181] 여기서,

[0182] 각각의 -R^{N1}은 독립적으로 -H 또는 포화 지방족 C₁₋₄알킬이고;

[0183] -J는 독립적으로 페닐 또는 C₅₋₆헤테로아릴이고, 임의로 예컨대 -F, -Cl, -Br, -I, -R⁴, -OH, -OR⁴, -CF₃, -OCF₃ 및 -Ph에서 선택되는 1 이상의 기로 치환되며, 여기서 각각의 -R⁴는 독립적으로 포화 지방족 C₁₋₄알킬이고; 각각의 -Ph는 임의로 치환된 페닐, 예컨대 -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃ 및 -OCF₃에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내고, 여기서 각각의 -R⁵는 독립적으로 포화 지방족 C₁₋₄알킬이다.

[0184] 기 -R^{Q1}

[0185] 일구체예에서, -R^{Q1}은 독립적으로 -H, -R¹, -R^{IX}, -Cl, -OH, -OR¹, -OR^{IX}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR₂¹ 또는 -NR^{RA} R^{RB}이다.

[0186] 일구체예에서, -R^{Q1}은 독립적으로 -R¹, -R^{IX}, -Cl, -OH, -OR¹, -OR^{IX}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR₂¹ 또는 -NR^{RA} R^{RB}이다.

[0187] 일구체예에서, -R^{Q1}은 독립적으로 -H, -R¹, -R^{IX}, -Cl, -OR¹, -OR^{IX}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR₂¹ 또는 -NR^{RA} R^{RB}이다.

[0188] 일구체예에서, -R^{Q1}은 독립적으로 -R¹, -R^{IX}, -Cl, -OR¹, -OR^{IX}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR₂¹ 또는 -NR^{RA} R^{RB}이다.

[0189] 일구체예에서, -R^{Q1}은 독립적으로 -H, -R¹, -Cl, -OH, -OR¹, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR₂¹ 또는 -NR^{RA} R^{RB}이다.

[0190] 일구체예에서, -R^{Q1}은 독립적으로 -R¹, -Cl, -OH, -OR¹, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR₂¹ 또는 -NR^{RA} R^{RB}이다.

[0191] 일구체예에서, -R^{Q1}은 독립적으로 -H, -R¹, -Cl, -OR¹, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR₂¹ 또는 -NR^{RA} R^{RB}이다.

[0192] 일구체예에서, -R^{Q1}은 독립적으로 -R¹, -Cl, -OR¹, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR₂¹ 또는 -NR^{RA} R^{RB}이다.

[0193] 일구체예에서, -R^{Q1}은 독립적으로 -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또

는 N-메틸-피페라지노이다.

[0194] 일구체예에서, $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.

[0195] 일구체예에서, $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-H$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.

[0196] 일구체예에서, $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.

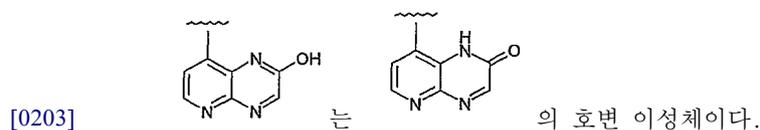
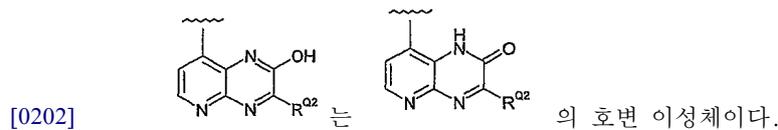
[0197] 일구체예에서, $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-H$, $-OH$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.

[0198] 일구체예에서, $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-OH$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.

[0199] 일구체예에서, $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.

[0200] 일구체예에서, $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.

[0201] 일구체예에서, $-R^{01}$ 은 $-OH$ 이다. 이 경우, 호변 이성체가 가능하며, 2개의 동등한 호변 이성체를 하기에 도시한다.



[0204] 기 $-R^{02}$

[0205] 일구체예에서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.

[0206] 일구체예에서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.

[0207] 일구체예에서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.

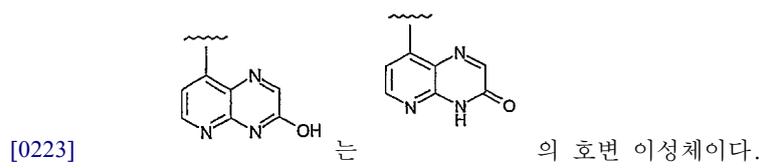
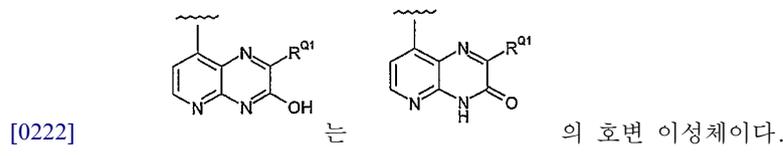
[0208] 일구체예에서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.

[0209] 일구체예에서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.

[0210] 일구체예에서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-R^2$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.

[0211] 일구체예에서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-Cl$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.

- [0212] 일구체에 있어서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-R^2$, $-Cl$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR_2^2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.
- [0213] 일구체에 있어서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.
- [0214] 일구체에 있어서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.
- [0215] 일구체에 있어서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.
- [0216] 일구체에 있어서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.
- [0217] 일구체에 있어서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-OH$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.
- [0218] 일구체에 있어서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-OH$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.
- [0219] 일구체에 있어서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.
- [0220] 일구체에 있어서, $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.
- [0221] 일구체에 있어서, $-R^{02}$ 는 $-OH$ 이다. 이 경우, 호변 이성체가 가능하며, 2개의 동등한 호변 이성체를 하기에 도시한다.



[0224] 기 $-R^{01}$ 및 $-R^{02}$ 의 몇 개의 조합: 양쪽 다 -H가 아닌 경우

- [0225] 일구체에 있어서,
- [0226] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR_2^1$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0227] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR_2^2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이거나; 또는
- [0228] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR_2^1$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0229] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR_2^2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.
- [0230] 일구체에 있어서,

- [0231] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, -OH, -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고;
- [0232] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -OH, -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이거나; 또는
- [0233] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -OH, -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고;
- [0234] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, -OH, -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.
- [0235] 기 $-R^{01}$ 및 $-R^{02}$ 의 몇 개의 조합: 정확히 1개는 -OH인 경우
- [0236] 일구체예에서,
- [0237] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -OH이고;
- [0238] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이거나; 또는
- [0239] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0240] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -OH이다.
- [0241] 일구체예에서,
- [0242] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -OH이고;
- [0243] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.
- [0244] 일구체예에서,
- [0245] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0246] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -OH이다.
- [0247] 일구체예에서,
- [0248] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -OH이고;
- [0249] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이거나; 또는
- [0250] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고;
- [0251] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -OH이다.
- [0252] 일구체예에서,
- [0253] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -OH이고;
- [0254] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, -NHMe, -NMe₂, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.

- [0255] 일구체예에서,
- [0256] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, -Me, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고;
- [0257] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -OH이다.
- [0258] 일구체예에서,
- [0259] $-R^{01}$ 은 -OH이고,
- [0260] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, -Me, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이거나; 또는
- [0261] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, -Me, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고,
- [0262] $-R^{02}$ 는 -OH이다.
- [0263] 일구체예에서,
- [0264] $-R^{01}$ 은 -OH이고,
- [0265] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, -Me, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.
- [0266] 일구체예에서,
- [0267] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, -Me, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고,
- [0268] $-R^{02}$ 는 -OH이다.
- [0269] 일구체예에서,
- [0270] $-R^{01}$ 은 -Me 또는 $-NH_2$ 이고,
- [0271] $-R^{02}$ 는 -OH이거나; 또는
- [0272] $-R^{01}$ 은 -OH이고,
- [0273] $-R^{02}$ 는 -Me 또는 $-NH_2$ 이다.
- [0274] 일구체예에서,
- [0275] $-R^{01}$ 은 -Me 또는 $-NH_2$ 이고,
- [0276] $-R^{02}$ 는 -OH이다.
- [0277] 일구체예에서,
- [0278] $-R^{01}$ 은 -OH이고,
- [0279] $-R^{02}$ 는 -Me 또는 $-NH_2$ 이다.
- [0280] 일구체예에서,
- [0281] $-R^{01}$ 은 -OH이고,
- [0282] $-R^{02}$ 는 -H이거나; 또는

[0283] $-R^{01}$ 은 -H이고,

[0284] $-R^{02}$ 는 -OH이다.

[0285] 일구체에에서,

[0286] $-R^{01}$ 은 -OH이고,

[0287] $-R^{02}$ 는 -H이다.

[0288] 일구체에에서,

[0289] $-R^{01}$ 은 -H이고,

[0290] $-R^{02}$ 는 -OH이다.

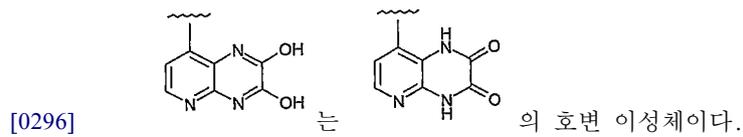
[0291] 기 $-R^{01}$ 및 $-R^{02}$ 의 몇 개의 조합: 양쪽 다 -OH인 경우

[0292] 일구체에에서,

[0293] $-R^{01}$ 은 -OH이고,

[0294] $-R^{02}$ 는 -OH이다.

[0295] 이 경우, 호변 이성체가 가능하며, 2개의 동등한 호변 이성체를 하기에 도시한다.



[0297] 기 $-R^{01}$ 및 $-R^{02}$ 의 몇 개의 조합: 양쪽 다 -OH이 아닌 경우

[0298] 일구체에에서,

[0299] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;

[0300] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.

[0301] 일구체에에서,

[0302] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, $-R^1$, -Cl, $-OR^1$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;

[0303] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, $-R^2$, -Cl, $-OR^2$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.

[0304] 일구체에에서,

[0305] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -H, -Me, $-NH_2$, -NHMe, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고;

[0306] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, -Me, $-NH_2$, -NHMe, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.

[0307] 일구체에에서,

[0308] $-R^{01}$ 은 독립적으로 -H이고;

[0309] $-R^{02}$ 는 독립적으로 -H, -Me, $-NH_2$, -NHMe, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.

- [0310] 기 $-R^{01}$ 및 $-R^{02}$ 의 몇 개의 조합: 어느 쪽도 $-OH$ 이 아니고, 양쪽 다 $-H$ 는 아닌 경우
- [0311] 일구체예에서,
- [0312] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0313] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이거나; 또는
- [0314] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0315] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.
- [0316] 일구체예에서,
- [0317] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0318] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.
- [0319] 일구체예에서,
- [0320] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0321] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.
- [0322] 일구체예에서,
- [0323] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-H$, $-R^1$, $-Cl$, $-OR^1$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0324] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-R^2$, $-Cl$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이거나; 또는
- [0325] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-R^1$, $-Cl$, $-OR^1$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0326] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-Cl$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.
- [0327] 일구체예에서,
- [0328] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-H$, $-R^1$, $-Cl$, $-OR^1$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0329] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-R^2$, $-Cl$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.
- [0330] 일구체예에서,
- [0331] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-R^1$, $-Cl$, $-OR^1$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ 또는 $-NR^{RA}R^{RB}$ 이고;
- [0332] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-R^2$, $-Cl$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ 또는 $-NR^{RC}R^{RD}$ 이다.
- [0333] 일구체예에서,
- [0334] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고;
- [0335] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이거나; 또는
- [0336] $-R^{01}$ 은 독립적으로 $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이고;

- [0337] $-R^{02}$ 는 독립적으로 $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, 모르폴리노, 피페라지노 또는 N-메틸-피페라지노이다.
- [0338] 기 $-R^1$ 및 $-R^2$
- [0339] 일구체예에서, 각각의 $-R^1$ 은 존재하는 경우 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이고, 비치환되거나 또는 예컨대 $-OH$, $-OR^{11}$, $-NH_2$, $-NHR^{11}$ 및 $-NR^{11}_2$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환되고, 여기서 각각의 $-R^{11}$ 은 독립적으로 포화 지방족 C_{1-3} 알킬이다.
- [0340] 일구체예에서, 각각의 $-R^{11}$ 은 존재하는 경우 독립적으로 $-Me$ 또는 $-Et$ 이다.
- [0341] 일구체예에서, 각각의 $-R^1$ 은 존재하는 경우 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이고, 비치환된다.
- [0342] 일구체예에서, 각각의 $-R^1$ 은 존재하는 경우 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고, 비치환된다.
- [0343] 일구체예에서, 각각의 $-R^2$ 는 존재하는 경우 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이고, 비치환되거나 또는 예컨대 $-OH$, $-OR^{22}$, $-NH_2$, $-NHR^{22}$ 및 $-NR^{22}_2$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환되고, 여기서 각각의 $-R^{22}$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-3} 알킬이다.
- [0344] 일구체예에서, 각각의 $-R^{22}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 $-Me$ 또는 $-Et$ 이다.
- [0345] 일구체예에서, 각각의 $-R^2$ 는 존재하는 경우 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이고, 비치환된다.
- [0346] 일구체예에서, 각각의 $-R^2$ 는 존재하는 경우 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고, 비치환된다.
- [0347] 기 $-R^{1X}$ 및 $-R^{2X}$
- [0348] 일구체예에서, 각각의 $-R^{1X}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 및 $-I$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이다.
- [0349] 일구체예에서, 각각의 $-R^{1X}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 $-F$ 또는 $-Cl$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이다.
- [0350] 일구체예에서, 각각의 $-R^{1X}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 $-CF_3$ 또는 $-CH_2Br$ 이다.
- [0351] 일구체예에서, 각각의 $-R^{1X}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 $-CF_3$ 이다.
- [0352] 일구체예에서, 각각의 $-R^{2X}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 및 $-I$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이다.
- [0353] 일구체예에서, 각각의 $-R^{2X}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 $-F$ 또는 $-Cl$ 에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이다.
- [0354] 일구체예에서, 각각의 $-R^{2X}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 $-CF_3$ 또는 $-CH_2Br$ 이다.
- [0355] 일구체예에서, 각각의 $-R^{2X}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 $-CF_3$ 이다.
- [0356] 기 $-NR^{RA}R^{RB}$ 및 $-NR^{RC}R^{RD}$
- [0357] 일구체예에서,

[0358] $-NR^{RA}R^{RB}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 아제피노 또는 디아제피노이고, 포화 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0359] $-NR^{RC}R^{RD}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 아제피노 또는 디아제피노이고, 포화 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0360] 일구체에에서,

[0361] $-NR^{RA}R^{RB}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 피페리디노, 피페라지노 또는 모르폴리노이고, 포화 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0362] $-NR^{RC}R^{RD}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 피페리디노, 피페라지노 또는 모르폴리노이고, 포화 지방족 C_{1-4} 알킬에서 선택되는 1 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0363] 기 $-X-$

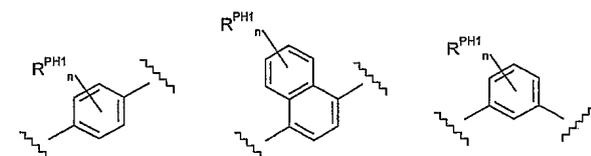
[0364] 일구체에에서, $-X-$ 는 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ 또는 $-S(=O)_2-$ 이다.

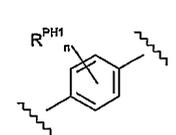
[0365] 일구체에에서, $-X-$ 는 독립적으로 $-O-$ 또는 $S-$ 이다.

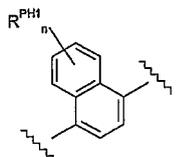
[0366] 일구체에에서, $-X-$ 는 독립적으로 $-O-$ 이다.

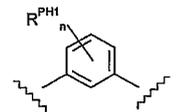
[0367] 일구체에에서, $-X-$ 는 독립적으로 $-S-$ 이다.

[0368] 기 $-M-$

[0369] 일구체에에서, $-M-$ 은 독립적으로 에서 선택된다.

[0370] 일구체에에서, $-M-$ 은 독립적으로 이다.

[0371] 일구체에에서, $-M-$ 은 독립적으로 이다.

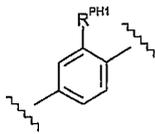
[0372] 일구체에에서, $-M-$ 은 독립적으로 이다.

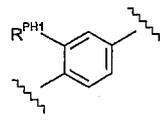
[0373] 일구체에에서, n 은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

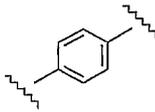
[0374] 일구체에에서, n 은 독립적으로 0 또는 1이다.

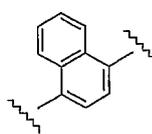
[0375] 일구체에에서, n 은 독립적으로 0이다.

[0376] 일구체에에서, n 은 독립적으로 1이다.

[0377] 일구체에에서, -M-은 독립적으로  이다.

[0378] 일구체에에서, -M-은 독립적으로  이다.

[0379] 일구체에에서, -M-은 독립적으로  이다.

[0380] 일구체에에서, -M-은 독립적으로  이다.

[0381] 일구체에에서, 각각의 -R^{PH1}은 존재하는 경우 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -R³, -R^{3Y}, -CF₃, -OH, -OR³, -OCF₃, -NH₂, -NHR³, -NR³₂, -CN, -SH 또는 -SR³이고; 여기서 각각의 -R³은 독립적으로 포화 지방족 C₁₋₄알킬이고, 각각의 -R^{3Y}는 독립적으로 지방족 C₂₋₆알케닐 또는 지방족 C₂₋₆알키닐이다.

[0382] 일구체에에서, 각각의 -R^{PH1}은 존재하는 경우 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -R³, -OH, -OR³, -SH 또는 -SR³이고; 여기서 각각의 -R³은 독립적으로 포화 지방족 C₁₋₄알킬이다.

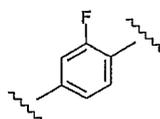
[0383] 일구체에에서, 각각의 -R^{PH1}은 존재하는 경우 독립적으로 -F 또는 -SR³이다.

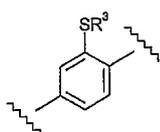
[0384] 일구체에에서, 각각의 -R^{PH1}은 존재하는 경우 독립적으로 -F 또는 -SMe이다.

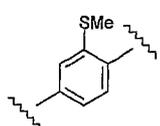
[0385] 일구체에에서, 각각의 -R^{PH1}은 존재하는 경우 독립적으로 -F이다.

[0386] 일구체에에서, 각각의 -R^{PH1}은 존재하는 경우 독립적으로 -SR³이다.

[0387] 일구체에에서, 각각의 -R^{PH1}은 존재하는 경우 독립적으로 -SMe이다.

[0388] 일구체에에서, -M-은 독립적으로  이다.

[0389] 일구체에에서, -M-은 독립적으로  이다.

[0390] 일구체에에서, -M-은 독립적으로  이다.

[0391] 기 -L-

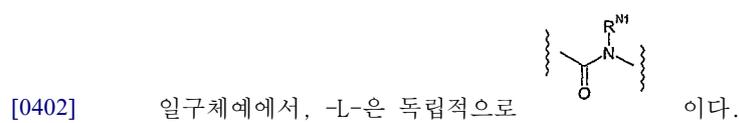
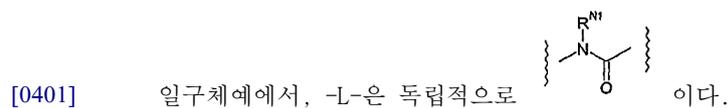
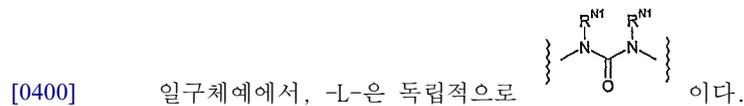
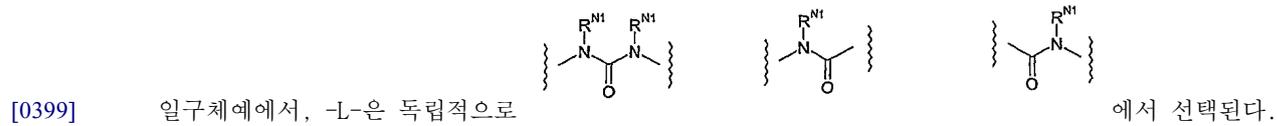
[0392] 일구체예에서, J-L-은 독립적으로



[0396] 에서 선택된다.

[0397] 일구체예에서, =Y는 독립적으로 =O이다.

[0398] 일구체예에서, =Y는 독립적으로 =S이다.



[0403] 일구체예에서, 각각의 -R^{N1}은 존재하는 경우 독립적으로 -H 또는 포화 지방족 C₁₋₄알킬이다.

[0404] 일구체예에서, 각각의 -R^{N1}은 존재하는 경우 독립적으로 -H이다.

[0405] 기 -J

[0406] 일구체예에서, -J는 독립적으로 페닐 또는 C₅₋₆헤테로아릴이고, 임의로 치환된다.

[0407] 일구체예에서, -J는 독립적으로 페닐, 피라졸일 또는 피리달이고, 임의로 치환된다.

[0408] 일구체예에서, -J는 독립적으로 페닐 또는 피라졸일이고, 임의로 치환된다.

[0409] 일구체예에서, -J는 독립적으로 페닐이고, 임의로 치환된다.

[0410] 일구체예에서, -J는 독립적으로 피라졸일이고, 임의로 치환된다.

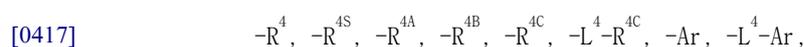
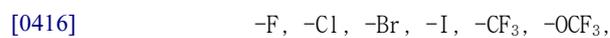
[0411] 일구체예에서, -J는 독립적으로 1H-피라졸-5-일이고, 임의로 치환된다.

[0412] 일구체예에서, -J는 독립적으로 피리달이고, 임의로 치환된다.

[0413] 일구체예에서, -J는 독립적으로 피리드-3-일이고, 임의로 치환된다.

[0414] 기 -J: 임의의 치환기

[0415] 일구체예에서, -J는 임의로



[0418] $-OH, -OR^4, -L^4-OH, -L^4-OR^4, -O-L^4-OH, -O-L^4-OR^4,$

[0419] $-OR^{4C}, -O-L^4-R^{4C}, -OAr, -O-L^4-Ar,$

[0420] $-SH, -SR^4, -CN, -NO_2,$

[0421] $-NH_2, -NHR^{4SS}, -R^N,$

[0422] $-L^4-NH_2, -L^4-NHR^{4SS}, -L^4-R^N,$

[0423] $-O-L^4-NH_2, -O-L^4-NHR^{4SS}, -O-L^4-R^N,$

[0424] $-NH-L^4-NH_2, -NH-L^4-NHR^{4SS}, -NH-L^4-R^N,$

[0425] $-NR^4-L^4-NH_2, -NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ 및 $-NR^4-L^4-R^N$

[0426] 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.

[0427] 일구체예에서, -J는 임의로

[0428] $-F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -OCF_3,$

[0429] $-R^4, -R^{4S}, -R^{4A}, -R^{4B}, -R^{4C}, -L^4-R^{4C}, -Ar, -L^4-Ar,$

[0430] $-OH, -OR^4, -L^4-OH, -L^4-OR^4, -O-L^4-OH, -O-L^4-OR^4,$

[0431] $-OR^{4C}, -O-L^4-R^{4C}, -OAr, -O-L^4-Ar,$

[0432] $-NH_2, -NHR^{4SS}, -R^N,$

[0433] $-L^4-NH_2, -L^4-NHR^{4SS}, -L^4-R^N,$

[0434] $-O-L^4-NH_2, -O-L^4-NHR^{4SS}, -O-L^4-R^N,$

[0435] $-NH-L^4-NH_2, -NH-L^4-NHR^{4SS}, -NH-L^4-R^N,$

[0436] $-NR^4-L^4-NH_2, -NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ 및 $-NR^4-L^4-R^N$

[0437] 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.

[0438] 일구체예에서, -J는 $-F, -Cl, -Br, -I, -R^4, -Ar, -L^4-Ar, -OH, -OR^4, -CF_3, -OCF_3, -OAr$ 및 $-O-L^4-Ar$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0439] 일구체예에서, 각각의 -Ar은 존재하는 경우 독립적으로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜, 예컨대 $-F, -Cl, -Br, -I, -R^5, -OH, -OR^5, -CF_3, -OCF_3$ 및 $-S(=O)_2R^5$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜이다.

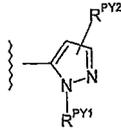
[0440] 일구체예에서, -J는 $-F, -Cl, -Br, -I, -R^4, -OH, -OR^4, -CF_3, -OCF_3$ 및 -Ph에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 $-R^4$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 -Ph는 임의로 치환된 페닐, 예컨대 $-F, -Cl, -Br, -I, -R^5, -OH, -OR^5, -CF_3$ 및 $-OCF_3$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐

을 나타내며, 여기서 각각의 $-R^5$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

[0441] 기 -J: 치환된 피라졸일

[0442] 일구체에 있어서, -J는 독립적으로 피라졸일이고, 임의로 치환된다.

[0443] 일구체에 있어서, -J는 독립적으로 1H-피라졸-5-일이고, 임의로 치환된다.



[0444] 일구체에 있어서, -J는 독립적으로 이고,

[0445] 여기서,

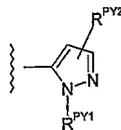
[0446] $-R^{PY1}$ 은 독립적으로 $-R^4$, $-R^{4S}$, $-R^{4A}$, $-R^{4B}$, $-R^{4C}$, $-L^4-R^{4C}$, $-Ar$ 및 $-L^4-Ar$ 에서 선택되고;

[0447] $-R^{PY2}$ 는 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^4$, $-OH$, $-OR^4$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 및 $-Ar$ 에서 선택된다.

[0448] 일구체에 있어서, $-R^{PY1}$ 은 독립적으로 $-Ar$ 이다.

[0449] 일구체에 있어서, $-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐 또는 C_{5-6} 헤테로아릴이고, 임의로 예컨대 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 및 $-S(=O)_2R^5$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.

[0450] 일구체에 있어서, $-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐 또는 피리딜이고, 임의로 예컨대 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 및 $-S(=O)_2R^5$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.



[0451] 일구체에 있어서, -J는 독립적으로 이고,

[0452] 여기서,

[0453] $-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐 또는 C_{5-6} 헤테로아릴이고, 임의로 예컨대 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환되며, 여기서 각각의 $-R^5$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬 이고;

[0454] $-R^{PY2}$ 는 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^4$, $-OH$, $-OR^4$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 및 $-Ph$ 에서 선택되며, 여기서 각각의 $-R^4$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

[0455] 일구체에 있어서, $-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐 또는 피리딜이고, 임의로 예컨대 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.

[0456] 일구체에 있어서, $-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐이고, 임의로 예컨대 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.

[0457] 일구체에 있어서, $-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐이고, 임의로 예컨대 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$ 및 $-OR^5$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.

[0458] 일구체에 있어서, $-R^{PY1}$ 은 독립적으로 페닐이고, 임의로 예컨대 $-R^5$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.

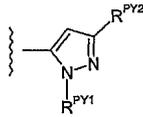
[0459] 일구체에 있어서, $-R^{PY1}$ 은 독립적으로 피리딜이고, 임의로 예컨대 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.

[0460] 일구체에 있어서, $-R^{PY1}$ 은 독립적으로 피리딜이고, 임의로 예컨대 $-OH$ 및 $-OR^5$ 에서 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된다.

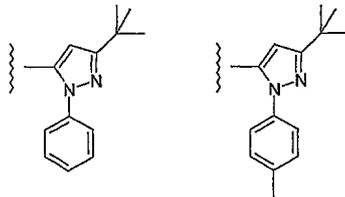
[0461] 일구체에 있어서, 각각의 $-R^5$ 는 존재하는 경우 $-Me$ 이다.

[0462] 일구체에 있어서, $-R^{PY2}$ 는 독립적으로 $-R^4$ 이다.

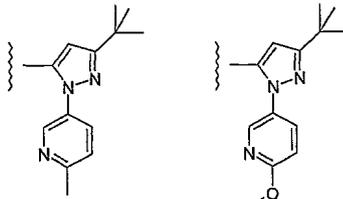
[0463] 일구체에 있어서, $-R^{PY2}$ 는 독립적으로 $-tBu$ 이다.



[0464] 일구체에 있어서, $-J$ 는 독립적으로 이다.



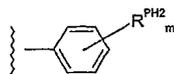
[0465] 일구체에 있어서, $-J$ 는 독립적으로 에서 선택된다.



[0466] 일구체에 있어서, $-J$ 는 독립적으로 에서 선택된다.

[0467] 기 $-J$: 페닐 및 치환된 페닐

[0468] 일구체에 있어서, $-J$ 는 독립적으로 페닐이고, 임의로 치환된다.



[0469] 일구체에 있어서, $-J$ 는 독립적으로 이고,

[0470] 여기서,

[0471] m 은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0472] 각각의 $-R^{PH2}$ 는 독립적으로

[0473] $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-OCF_3$,

[0474] $-R^4$, $-R^{4S}$, $-R^{4A}$, $-R^{4B}$, $-R^{4C}$, $-L^4-R^{4C}$, $-Ar$, $-L^4-Ar$,

[0475] $-OH$, $-OR^4$, $-L^4-OH$, $-L^4-OR^4$, $-O-L^4-OH$, $-O-L^4-OR^4$,

[0476] $-OR^{4C}$, $-O-L^4-R^{4C}$, $-OAr$, $-O-L^4-Ar$,

[0477] $-SH$, $-SR^4$, $-CN$, $-NO_2$,

- [0478] $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0479] $-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0480] $-\text{O}-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0481] $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0482] $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$ 및 $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$

[0483] 에서 선택된다.

[0484] 일구체에에서, 각각의 $-\text{R}^{\text{PH2}}$ 는 존재하는 경우 독립적으로

- [0485] $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
- [0486] $-\text{R}^4$, $-\text{R}^{4\text{S}}$, $-\text{R}^{4\text{A}}$, $-\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{R}^{4\text{C}}$, $-\text{L}^4-\text{R}^{4\text{C}}$, $-\text{Ar}$, $-\text{L}^4-\text{Ar}$,
- [0487] $-\text{OH}$, $-\text{OR}^4$, $-\text{L}^4-\text{OH}$, $-\text{L}^4-\text{OR}^4$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{OR}^4$,
- [0488] $-\text{OR}^{4\text{C}}$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{R}^{4\text{C}}$, $-\text{OAr}$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{Ar}$,
- [0489] $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0490] $-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0491] $-\text{O}-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0492] $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0493] $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$ 및 $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$

[0494] 에서 선택된다.

[0495] 일구체에에서, 각각의 $-\text{R}^{\text{PH2}}$ 는 존재하는 경우 독립적으로

- [0496] $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
- [0497] $-\text{R}^4$, $-\text{R}^{4\text{S}}$, $-\text{Ar}$, $-\text{L}^4-\text{Ar}$,
- [0498] $-\text{OH}$, $-\text{OR}^4$, $-\text{OAr}$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{Ar}$, $-\text{L}^4-\text{OH}$, $-\text{L}^4-\text{OR}^4$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{OR}^4$,
- [0499] $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0500] $-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0501] $-\text{O}-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{O}-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0502] $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$, $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$,
- [0503] $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$ 및 $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$

[0504] 에서 선택된다.

[0505] 일구체에 있어서, 각각의 $-R^{PH2}$ 는 존재하는 경우 독립적으로

[0506] $-F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -OCF_3,$

[0507] $-R^4, -R^{4S}, -Ar, -L^4-Ar,$

[0508] $-OH, -OR^4, -OAr, -O-L^4-Ar,$

[0509] $-NH_2, -NHR^{4SS}$ 및 $-R^N$

[0510] 에서 선택된다.

[0511] 일구체에 있어서, 각각의 $-R^{PH2}$ 는 존재하는 경우 독립적으로

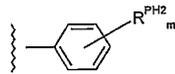
[0512] $-F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -OCF_3,$

[0513] $-R^4, -R^{4S},$

[0514] $-OH, -OR^4,$

[0515] $-NH_2, -NHR^{4SS}$ 및 $-R^N$

[0516] 에서 선택된다.



[0517] 일구체에 있어서, -J는 독립적으로 이고,

[0518] 여기서,

[0519] m은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0520] 각각의 $-R^{PH2}$ 는 독립적으로 $-F, -Cl, -Br, -I, -R^4, -OH, -OR^4, -CF_3$ 또는 $-OCF_3$ 이며, 여기서 각각의 $-R^4$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

[0521] 일구체에 있어서, m은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0522] 일구체에 있어서, m은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0523] 일구체에 있어서, m은 독립적으로 1이다.

[0524] 일구체에 있어서, m은 독립적으로 2이다.

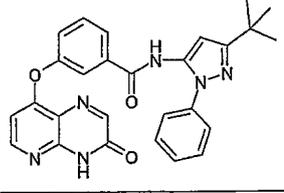
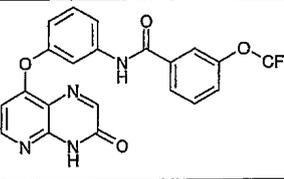
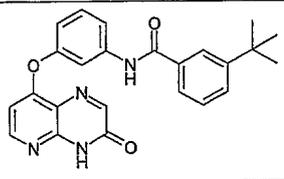
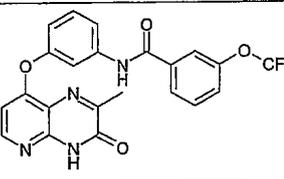
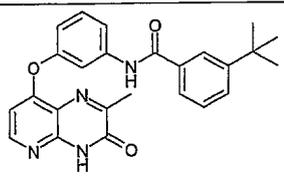
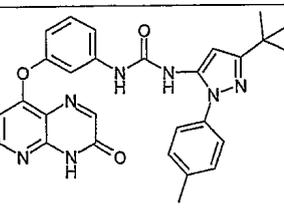
[0525] 일구체에 있어서, 각각의 $-R^{PH2}$ 는 존재하는 경우 독립적으로 $-F, -Cl, -tBu, -CF_3$ 또는 $-OCF_3$ 이다.

[0526] 조합

[0527] 상기 기재한 구체에 각각의 그리고 모든 양립 가능한 조합을, 각각의 그리고 모든 조합이 개별적으로 그리고 명백하게 열거된 것처럼, 본 명세서에서 명백하게 개시한다.

[0528] 특정 구체에의 예

[0529] 일구체에 있어서, 화합물은 하기 화학식의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및 용매화물에서 선택된다:

화합물	구조
AA-001	
AA-002	
AA-003	
AA-004	
AA-005	
AA-006	

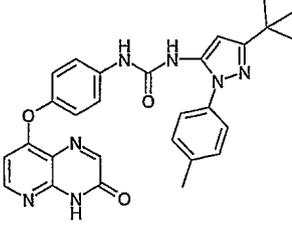
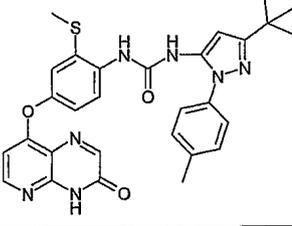
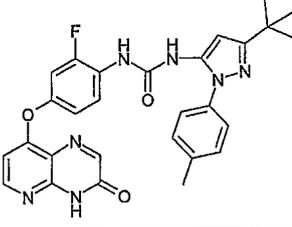
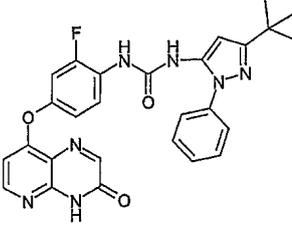
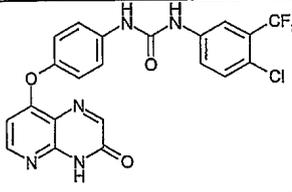
[0530]

화합물	구조
AA-007	
AA-008	
AA-009	
AA-010	

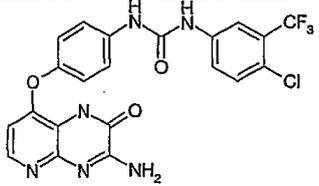
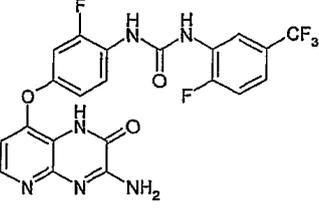
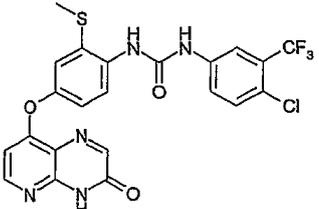
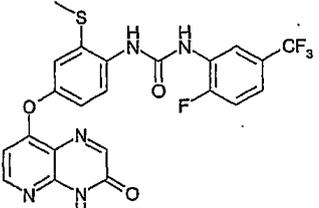
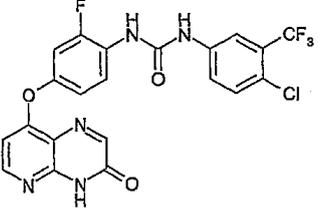
[0531]

화합물	구조
AA-011	
AA-012	
AA-013	
AA-014	
AA-015	

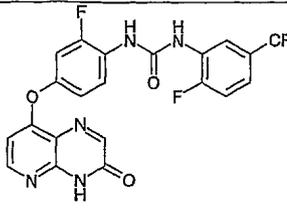
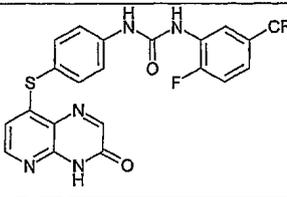
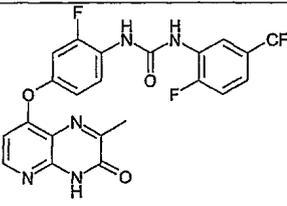
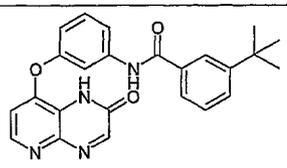
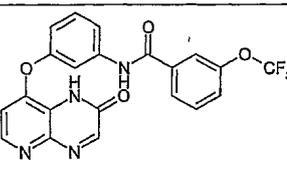
[0532]

화합물	구조
AA-016	
AA-017	
AA-018	
AA-019	
AA-020	

[0533]

화합물	구조
AA-021	
AA-022	
AA-023	
AA-024	
AA-025	

[0534]

화합물	구조
AA-026	
AA-027	
AA-028	
AA-029	
AA-030	

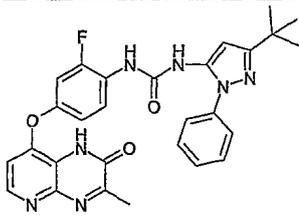
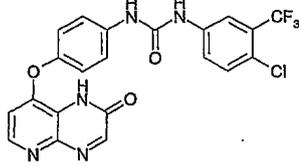
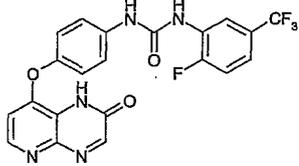
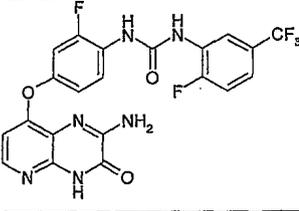
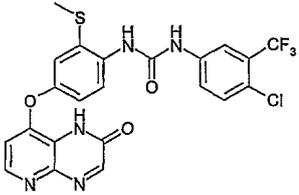
[0535]

화합물	구조
AA-031	
AA-032	
AA-033	
AA-034	
AA-035	

[0536]

화합물	구조
AA-036	
AA-037	
AA-038	
AA-039	
AA-040	

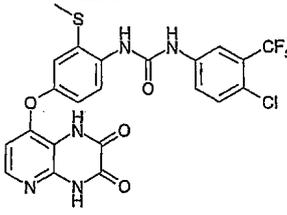
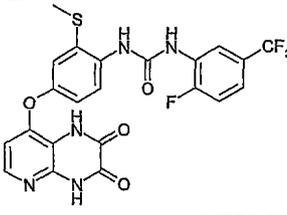
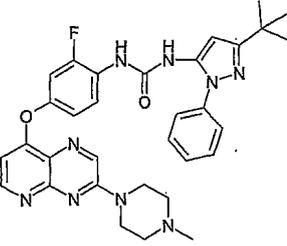
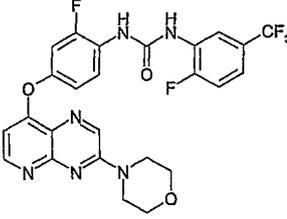
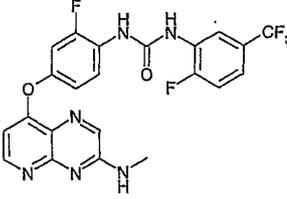
[0537]

화합물	구조
AA-041	
AA-042	
AA-043	
AA-044	
AA-045	

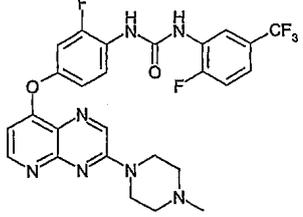
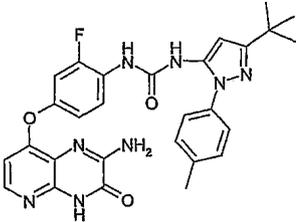
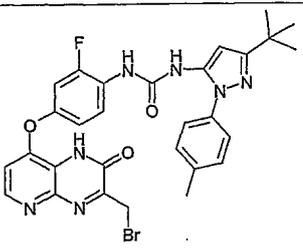
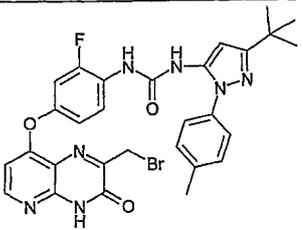
[0538]

화합물	구조
AA-046	
AA-047	
AA-048	
AA-049	
AA-050	

[0539]

화합물	구조
AA-051	
AA-052	
AA-053	
AA-054	
AA-055	

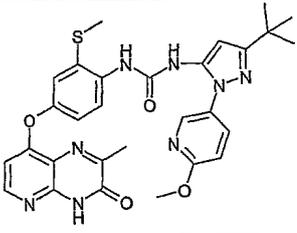
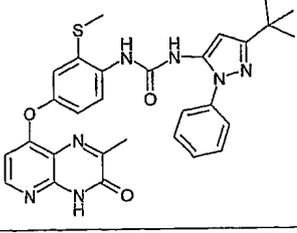
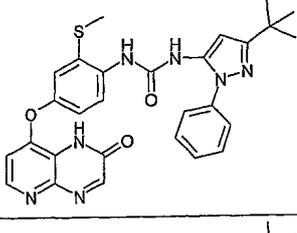
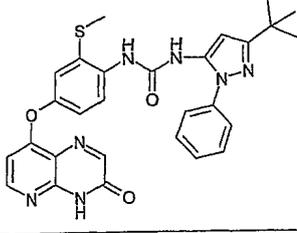
[0540]

화합물	구조
AA-056	
AA-057	
AA-058	
AA-059	

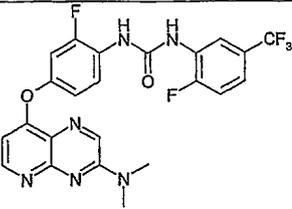
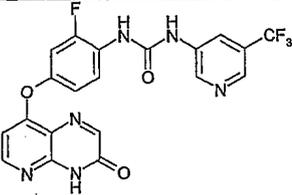
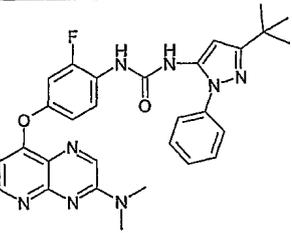
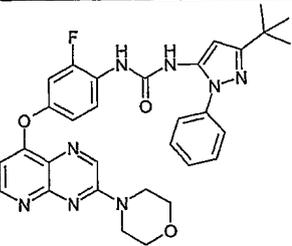
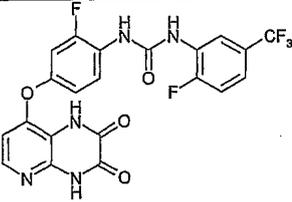
[0541]

화합물	구조
AA-060	
AA-061	
AA-062	
AA-063	

[0542]

화합물	구조
AA-064	
AA-065	
AA-066	
AA-067	

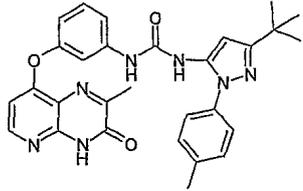
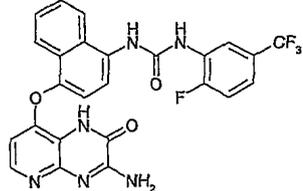
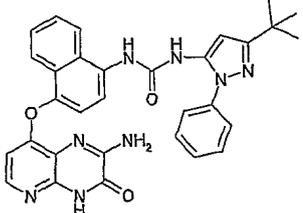
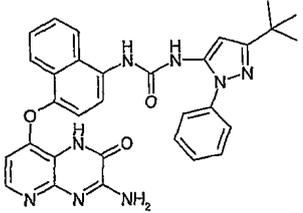
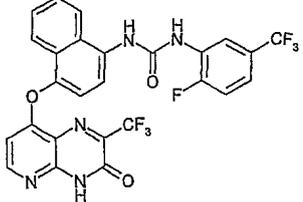
[0543]

화합물	구조
AA-068	
AA-069	
AA-070	
AA-071	
AA-072	

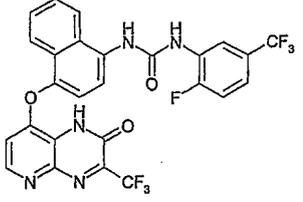
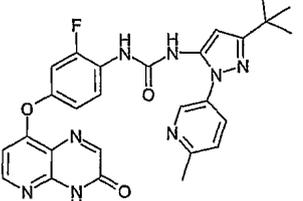
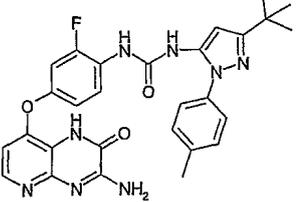
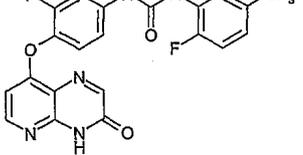
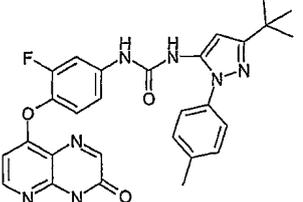
[0544]

화합물	구조
AA-073	
AA-074	
AA-075	
AA-076	
AA-077	

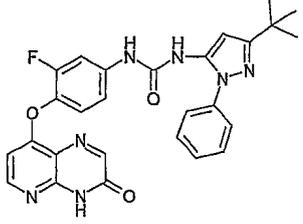
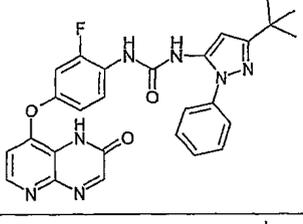
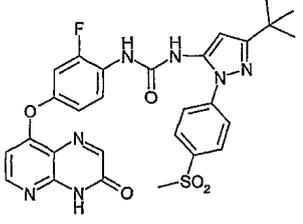
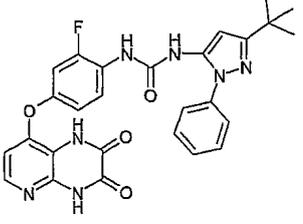
[0545]

화합물	구조
AA-078	
AA-079	
AA-080	
AA-081	
AA-082	

[0546]

화합물	구조
AA-083	
AA-084	
AA-085	
AA-086	
AA-087	

[0547]

화합물	구조
AA-088	
AA-089	
AA-090	
AA-091	

[0548]

화합물	구조
AA-092	
AA-093	
AA-094	
AA-095	
AA-096	

[0549]

화합물	구조
AA-097	
AA-098	
AA-099	
AA-100	

[0550]

[0551]

실질적으로 정제된 형태

[0552]

본 발명의 일측면은 실질적으로 정제된 형태의 및/그리고 실질적으로 오염물을 포함하지 않는 형태의 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물에 관한 것이다.

[0553]

일구체예에서, 실질적으로 정제된 형태는 적어도 50 중량%, 예컨대 적어도 60 중량%, 예컨대 적어도 70 중량%, 예컨대 적어도 80 중량%, 예컨대 적어도 90 중량%, 예컨대 적어도 95 중량%, 예컨대 적어도 97 중량%, 예컨대 적어도 98 중량%, 예컨대 적어도 99 중량%이다.

[0554]

명시하지 않는 한, 실질적으로 정제된 형태는 입체의 입체 이성체 또는 거울상 이성체 형태의 화합물을 지칭한다. 예컨대 일구체예에서, 실질적으로 정제된 형태는 입체 이성체의 혼합물, 즉 다른 화합물에 대해 정제된 입체 이성체의 혼합물을 지칭한다. 일구체예에서, 실질적으로 정제된 형태는 하나의 입체 이성체, 예컨대 광학적으로 순수한 입체 이성체를 지칭한다. 일구체예에서, 실질적으로 정제된 형태는 거울상 이성체의 혼합물을 지칭한다. 일구체예에서, 실질적으로 정제된 형태는 거울상 이성체의 동물 혼합물(즉, 라세미 혼합물, 라세미체)을 지칭한다. 일구체예에서, 실질적으로 정제된 형태는 하나의 거울상 이성체, 예컨대 광학적으로 순수한 거울상 이성체를 지칭한다.

[0555]

일구체예에서, 오염물을 50 중량% 이하, 예컨대 40 중량% 이하, 예컨대 30 중량% 이하, 예컨대 20 중량% 이하, 예컨대 10 중량% 이하, 예컨대 5 중량% 이하, 예컨대 3 중량% 이하, 예컨대 2 중량% 이하, 예컨대 1 중량% 이하를 나타낸다.

[0556]

명시하지 않는 한, 오염물은 입체 이성체 또는 거울상 이성체 외의 다른 화합물을 지칭한다. 일구체예에서, 오염물은 다른 화합물 및 다른 입체 이성체를 지칭한다. 일구체예에서, 오염물은 다른 화합물 및 다른 거울상 이성체를 지칭한다.

[0557]

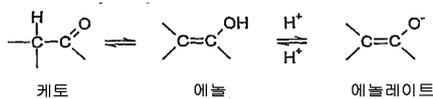
일구체예에서, 실질적으로 정제된 형태는 적어도 60% 광학적으로 순수하고(즉 물 기준으로 화합물의 60%가 바람직한 입체 이성체 또는 거울상 이성체이고, 40%가 바람직하지 않은 입체 이성체 또는 거울상 이성체임), 예컨대 적어도 70% 광학적으로 순수하고, 예컨대 적어도 80% 광학적으로 순수하고, 예컨대 적어도 90% 광학적으로 순수하고, 예컨대 적어도 95% 광학적으로 순수하고, 예컨대 적어도 97% 광학적으로 순수하고, 예컨대 적어도 98% 광학적으로 순수하고, 예컨대 적어도 99% 광학적으로 순수하다.

[0558] 이성체

[0559] 특정 화합물은 시스- 및 트랜스-형태; E- 및 Z-형태; c-, t- 및 r-형태; 엔도- 및 엑소-형태; R-, S- 및 메소-형태; D- 및 L-형태; d- 및 l-형태; (+) 및 (-) 형태; 케토-, 에놀- 및 에놀레이트-형태; syn- 및 anti-형태; 양쪽에서 서로 경사진- 및 서로 반대쪽으로 경사진-형태; α- 및 β-형태; 축 및 적도 형태; 보트-, 의자-, 트 위스트-, 봉투- 및 반의자-형태; 및 이의 조합[이하 총체적으로 "이성체"(또는 "이성체 형태")로 지칭함]을 포함하나 이에 한정되지 않는, 1 이상의 특정 기하, 광학, 거울상 이성체, 부분 입체 이성체, 에피머, 위축, 입체 이성체, 호변 이성체, 형태 이성체 또는 아노머 형태로 존재할 수 있다.

[0560] 호변 이성체 형태에 대해 하기에 논의하는 것을 제외하고는, 본 명세서에 사용된 바의 용어 "이성체"에서 구조 (또는 구성) 이성체(즉, 공간 내 원자의 위치만이 아니라 원자 사이의 연결이 상이한 이성체)는 특정 제외함을 주지하라. 예컨대, 메톡시기, -OCH₃에 대한 지칭은 이의 구조 이성체인 히드록시메틸기, -CH₂OH에 대한 지칭으로 해석되서는 안 된다. 유사하게, 오르토-클로로페닐에 대한 지칭은 이의 구조 이성체인 메타-클로로페닐에 대한 지칭으로 해석되어서는 안 된다. 그러나, 구조체의 부류에 대한 지칭은 그 부류 내에 있는 구조적 이성체 형태도 포함할 수 있다(예컨대 C₁₋₇알킬은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고; 부틸은 n-, 이소-, sec- 및 tert-부틸을 포함하며; 메톡시페닐은 오르토-, 메타- 및 파라-메톡시페닐을 포함함).

[0561] 상기 제외는 호변 이성체 형태, 예컨대, 예컨대 하기 호변 이성체 쌍: 케토/에놀(하기 도시), 이민/에나민, 아미드/이미노 알콜, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/에네티올, N-니트로소/히드록시아조 및 니트로/아시-니트로에서와 같은 케토-, 에놀- 및 에놀레이트-형태와 관련되지 않는다.



[0562]

[0563] 용어 "이성체"는 1 이상의 동위 원소가 치환된 화합물을 특정 포함함을 주지하라. 예컨대 H는 ¹H, ²H(D) 및 ³H(T)를 비롯한 임의의 동위 원소 형태로 존재할 수 있고; C는 ¹²C, ¹³C 및 ¹⁴C를 비롯한 임의의 동위 원소 형태로 존재할 수 있으며; O는 ¹⁶O 및 ¹⁸O를 비롯한 임의의 동위 원소 형태로 존재할 수 있는 등이다.

[0564] 달리 명시하지 않는 한, 특정 화합물에 대한 지칭은 이의 혼합물(예컨대 라세미 혼합물)을 비롯한 모든 이러한 이성체 형태를 포함한다. 이러한 이성체 형태의 제조(예컨대 비대칭 합성) 및 분리(예컨대 분별 결정 및 크로마토그래피 방식) 방법은 당업자에게 공지되어 있거나, 또는 공지된 방식으로 본 명세서에 교시된 방법 또는 공지된 방법을 채택하여 용이하게 얻는다.

[0565] 염

[0566] 화합물의 상당하는 염, 예컨대 약학적으로 허용 가능한 염을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 문헌(Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19)에 논의되어 있다.

[0567] 예컨대, 화합물이 음이온성이거나 음이온일 수 있는 작용기를 갖는 경우(예컨대 -COOH는 -COO⁻일 수 있음), 적절한 양이온을 갖는 염을 형성시킬 수 있다. 적절한 무기 양이온의 예는 알칼리 금속 이온, 예컨대 Na⁺ 및 K⁺, 알칼리 토금속 양이온, 예컨대 Ca²⁺ 및 Mg²⁺, 및 다른 양이온, 예컨대 Al⁺³을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적절한 유기 양이온의 예는 암모늄 이온(즉 NH₄⁺) 및 치환된 암모늄 이온(예컨대 NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 적절한 치환된 암모늄 이온의 예는 하기로부터 유도된 것들이다: 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민 및 트로메타민 뿐 아니라, 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌. 통상적인 4차 암모늄 이온의 예는 N(CH₃)₄⁺이다.

[0568] 화합물이 양이온성이거나 또는 양이온일 수 있는 작용기를 갖는 경우(예컨대 -NH₂는 -NH₃⁺일 수 있음), 적절한 음이온을 갖는 염을 형성시킬 수 있다. 적절한 무기 음이온의 예는 하기 무기 산으로부터 유도된 것들을 포함하

지만, 이에 한정되지 않는다: 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 및 아인산.

[0569] 적절한 유기 음이온의 예는 하기 유기 산으로부터 유도된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 2-아세톡시벤조산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 캄페실폰산, 신남산, 시트르산, 에데트산, 에탄디설피온산, 에탄설피온산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 히드록사말레산, 히드록시나프탈렌 카르복실산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄설피온산, 뮤신산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 팜산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐설피온산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 설파닐산, 타르타르산, 툴루엔설피온산 및 발레르산. 적절한 고분자 유기 음이온의 예는 하기 고분자산으로부터 유도된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 탄닌산, 카르복시메틸 셀룰로오스.

[0570] 달리 명시하지 않는 한, 특정 화합물에 대한 지칭은 이의 염 형태도 포함한다.

[0571] 용매화물 및 수화물

[0572] 화합물의 상당하는 용매화물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "용매화물"은 본 명세서에서 통상적인 의미로 용질(예컨대 화합물, 화합물의 염) 및 용매의 복합물을 지칭하는 데에 사용된다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 편리하게는 수화물, 예컨대 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등을 지칭할 수 있다.

[0573] 달리 명시하지 않는 한, 특정 화합물에 대한 지칭은 이의 용매화물 및 수화물 형태도 포함한다.

[0574] 화학적으로 보호된 형태

[0575] 화학적으로 보호된 형태의 화합물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 또는 바람직할 수 있다. 용어 "화학적으로 보호된 형태"는 본 명세서에서 통상적인 화학적 의미로 사용되며, 1 이상의 반응성 작용기가 특정 조건(예컨대 pH, 온도, 방사선, 용매 등) 하에서 바람직하지 않은 화학 반응으로부터 보호된 화합물에 관한 것이다. 실제로, 잘 알려진 화학적 방법을 이용하여 특정 조건 하에서 반응성이 있을 수도 있는 작용기에 비반응성을 가역적으로 부여한다. 화학적으로 보호된 형태에서, 1 이상의 반응성 작용기는 보호된 기 또는 보호기(차폐된 기 또는 차폐기 또는 차단된 기 또는 차단기로도 공지됨)의 형태이다. 반응성 작용기를 보호함으로써, 다른 비보호된 반응성 작용기와 관련된 반응을 보호기에 영향을 미치지 않고 수행할 수 있으며; 보호기는 일반적으로 후속 단계에서 분자의 나머지에 실질적으로 영향을 미치지 않고 제거할 수 있다. 예컨대 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)] 참조.

[0576] 매우 다양한 이러한 "보호", "차단" 또는 "차폐" 방법은 널리 이용되며, 유기 합성 분야에 잘 알려져 있다. 예컨대 양쪽이 특정 조건 하에서 반응성이 있을 수 있는 2개의 동일하지 않은 반응성 작용기를 갖는 화합물을 특정 조건 하에서 유도체화하여 작용기 중 하나를 "보호"시켜 이에 따라 비반응성으로 만들 수 있고; 이러한 보호된 화합물을 단 1개의 반응성 작용기를 효과적으로 갖는 반응물로서 사용할 수 있다. (다른 작용기와 관련된) 소정 반응이 완료된 후, 보호기를 "탈보호"시켜 이의 원래 작용성으로 되돌릴 수 있다.

[0577] 예컨대 히드록시기는 에테르(-OR) 또는 에스테르(-OC(=O)R)로서, 예컨대 t-부틸 에테르; 벤질, 벤즈히드릴(디페닐메틸) 또는 트리틸(트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르(-OC(=O)CH₃, -OAc)로서 보호할 수 있다.

[0578] 예컨대 알데히드 또는 케톤 기는 각각 아세탈(R-CH(OR)₂) 또는 케탈(R₂C(OR)₂)로서 보호할 수 있으며, 여기서는 카르보닐기(>C=O)를 예컨대 1차 알콜과 반응시켜 디에테르(>C(OR)₂)로 전환시킨다. 알데히드 또는 케톤 기는 산의 존재 하에 상당한 과량의 물을 사용하여 가수분해에 의해 용이하게 재생시킨다.

[0579] 예컨대 아민기는 예컨대 아미드(-NRCO-R) 또는 우레탄(-NRCO-OR)으로서, 예컨대 메틸 아미드(-NHCO-CH₃); 벤질옥시 아미드(-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); t-부톡시 아미드(-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); 2-비페닐-2-프로폭시 아미드(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), 9-플루오렌릴메톡시 아미드(-NH-Fmoc), 6-니트로베라트릴옥시 아미드(-NH-Nvoc), 2-트리메틸실릴에틸옥시 아미드(-NH-Teoc), 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아미드(-NH-Troc), 알릴일옥시 아미드(-NH-Alloc), 2-(페닐설폰닐)에틸옥시 아미드(-NH-Psec); 또는 적절한 경우(예컨대 환식 아민), 니트로옥시드 라디칼(>N-O·)로서 보호할 수 있다.

- [0580] 예컨대 카르복실산 기는 에스테르로서, 예컨대 C₁₋₇알킬 에스테르(예컨대 메틸 에스테르; t-부틸 에스테르); C₁₋₇ 할로알킬 에스테르(예컨대 C₁₋₇트리할로알킬 에스테르); 트리C₁₋₇알킬실릴-C₁₋₇알킬 에스테르; 또는 C₅₋₂₀아릴-C₁₋₇알킬 에스테르(예컨대 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르); 또는 아마이드, 예컨대 메틸 아마이드로서 보호할 수 있다.
- [0581] 예컨대 티올기는 티오에테르(-SR)로서, 예컨대 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)로서 보호할 수 있다.
- [0582] 프로드럭
- [0583] 프로드럭 형태의 화합물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 또는 바람직할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바의 용어 "프로드럭"은 (예컨대 생체내에서) 대사시 소정의 활성 화합물이 얻어지는 화합물에 관한 것이다. 통상적으로, 프로드럭은 비활성이거나 또는 소정 활성 화합물보다 활성이 적지만, 유리한 취급, 투여 또는 대사 특성을 제공할 수 있다.
- [0584] 예컨대 일부 프로드럭은 활성 화합물의 에스테르(예컨대 약리적으로 허용 가능한 대사적으로 불안정한 에스테르)이다. 대사 동안, 에스테르기(-C(=O)OR)가 분할되어 활성 약물이 얻어진다. 이러한 에스테르는 예컨대 적절한 경우 모화합물에 존재하는 임의의 다른 반응성 기의 보호 전에 모화합물 내 카르복실산 기(-C(=O)OH) 중 임의의 것의 에스테르화 후 필요할 경우 탈보호에 의해 형성될 수 있다.
- [0585] 또한, 일부 프로드럭은 (예컨대 ADEPT, GDEPT, LIDEPT 등에서와 같이) 활성 화합물, 또는 효소에 의해 활성화되어 추가의 화학 반응시 활성 화합물이 얻어지는 화합물이 얻어진다. 예컨대 프로드럭은 당 유도체 또는 다른 글리코시드 공역체일 수 있거나, 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.
- [0586] 화학적 합성
- [0587] 본 발명의 PDP8 화합물의 몇 가지 화학적 합성 방법을 본 명세서에 기재한다. 이들 및/또는 다른 잘 알려진 방법을 공지된 방식으로 변경 및/또는 변형하여 본 발명의 범위 내에 있는 추가의 화합물의 합성을 촉진할 수 있다.
- [0588] 조성물
- [0589] 본 발명의 일측면은 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 조성물(예컨대 약학적 조성물)에 관한 것이다.
- [0590] 본 발명의 다른 측면은 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 조성물(예컨대 약학적 조성물)의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0591] 용도
- [0592] 본 명세서에 기재된 바의 화합물은 예컨대 증식성 질환, 암 등과 같은 RAF(예컨대 B-RAF)의 억제에 의해 개선되는 질병 및 질환의 치료에 유용하다.
- [0593] RAF(예컨대 B-RAF)의 억제 방법에서의 용도
- [0594] 본 발명의 일측면은 RAF(예컨대 B-RAF)를 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내에서 또는 생체내에서 RAF(예컨대 B-RAF) 기능을 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0595] 본 발명의 일측면은 세포를 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내에서 또는 생체내에서 세포내 RAF(예컨대 B-RAF) 기능을 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0596] 일구체예에서, 방법은 시험관내에서 수행한다.
- [0597] 일구체예에서, 방법은 생체내에서 수행한다.
- [0598] 당업자는 후보 화합물이 RAF(예컨대 B-RAF) 기능을 억제하는지의 여부 및/또는 그 정도를 용이하게 측정한다. RAF(예컨대 B-RAF) 기능 억제의 측정을 위한 적절한 분석을 본 명세서에 기재하고 및/또는 이는 당업계에 공지되어 있다.
- [0599] *B-RAF 분석:*

- [0600] B-RAF 키나아제 활성을 문헌(Marais R., et al., 1997, J. Biol. Chem., Vol. 272, pp. 4378-4383)에 기재된 것과 유사한 4층(4-tiered) 캐스케이드 효소 분석을 이용하여 측정한다. V600E 돌연변이 함유 B-Raf[문헌(Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954)] 및 N-말단 MDRGSH6 표지는 SF9 곤충 세포에서 발현된다. 이들 세포로부터 나온 세제에 가용성이 있는 추출물을 800 μ M ATP 및 대조로서의 적당한 농도의 억제제 또는 희석제를 함유하는 완충액 중에 GST-MEK-H6(6.5 μ g/ml) 및 GST-ERK-H6(100 μ g/ml) 함유 분석 혼합물에 1:100으로 희석시킨다. 혼합물을 30°C에서 10 분 이하 동안 항온 처리하여 캐스케이드 내에서 B-RAF 의존적 방식으로 ERK를 활성화시킨다. 그 다음 20 mM의 EDTA를 첨가하여 반응을 중지시킨다. 그 다음, MBP 및 100 μ M ATP/감마 [32 P]ATP를 함유하는 추가의 반응 혼합물에 이 급냉시킨 반응 혼합물의 일부를 첨가하여 GST-ERK의 활성화 정도를 측정한다. 30°C에서 12 분 항온 처리한 후, 인산으로의 침전 및 p81 인산셀룰로오스 종이 상에서의 여과에 의한 단리에 의해 B-RAF 활성의 척도로서 [32 P]의 MBP 기질에의 혼입을 측정한다. B-Raf 키나아제 활성의 억제율을 계산하고 플롯팅하여 B-RAF 키나아제 활성의 50%를 억제하는 데에 필요한 시험 화합물의 농도(IC₅₀)를 결정한다.
- [0601] 대안적으로, 상이한 4층 캐스케이드 효소 분석을 이용하여 B-RAF 키나아제 활성을 측정한다. V600E 돌연변이 함유 B-Raf[문헌(Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954)] 및 N-말단 MDRGSH6 표지는 SF9 곤충 세포에서 발현된다. 이들 세포로부터 나온 세제에 가용성이 있는 추출물을 대조로서의 적당한 농도의 억제제 또는 희석제를 함유하는 완충액 중에 GST-MEK-H6(25 μ g/ml), GST-ERK-H6(281.25 μ g/ml) 및 MBP 함유 분석 혼합물에 1:250으로 희석시킨다. 0.03 μ l(100 μ M) ATP를 첨가하고, 혼합물을 30°C에서 10 분 이하 동안 항온 처리하여 캐스케이드 내에서 B-Raf 의존적 방식으로 ERK를 활성화시킨다. 그 다음, 0.033 μ l(100 μ M) HOT 32 P α 를 첨가하여 GST-ERK의 활성화 정도를 측정한다. 30°C에서 10 분 항온 처리한 후, p81 인산셀룰로오스 종이 상에서 반응 혼합물의 일부를 단리하고 0.4% 오르토인산 중에 이 종이를 담귀 반응을 중지시킨다. Packard Cernekov 계수기를 이용하여 B-RAF 활성의 척도로서 [32 P]의 MBP 기질에의 혼입을 측정한다. B-RAF 키나아제 활성의 억제율을 계산하고 플롯팅하여 B-RAF 키나아제 활성의 50%를 억제하는 데에 필요한 시험 화합물의 농도(IC₅₀)를 결정한다.
- [0602] C-RAF 분석:
- [0603] C-RAF(인간)를 50 mM 트리스 pH 7.5, 0.1 mM EGTA, 0.1 mM 바나듐산나트륨, 0.1% β -머캅토에탄올, 1 mg/ml BSA 중 10x 작업 용액에 희석시킨다. 1 단위는 분당 1 nmol의 인산의 수초(myelin) 염기성 단백질에의 혼입에 상당한다. 25 μ l의 최종 반응 부피에서, C-RAF(5-10 mU)를 25 mM 트리스 pH 7.5, 0.02 mM EGTA, 0.66 mg/ml의 수초 염기성 단백질, 10 mM 아세트산마그네슘, [γ - 33 P-ATP](비활성 약 500 cpm/pmol, 필요할 경우 농축액) 및 대조로서의 적당한 농도의 억제제 또는 희석제와 함께 항온 처리한다. Mg²⁺ [γ - 33 P-ATP]를 첨가하여 반응을 개시시킨다. 실온에서 40 분 동안 항온 처리한 후, 5 μ l의 3% 인산 용액을 첨가하여 반응을 정지시킨다. 10 μ l의 반응물을 P30 filtermat 상에 스폿팅(spotting)하고, 75 mM 인산에 5 분 동안 3 회 및 메탄올에 1 회 세정한 후, 건조 및 계수하여 C-RAF 활성을 측정한다. C-RAF 키나아제 활성의 억제율을 계산하고 플롯팅하여 C-RAF 키나아제 활성의 50%를 억제하는 데에 필요한 시험 화합물의 농도(IC₅₀)를 결정한다.
- [0604] 선택도:
- [0605] 일구체예에서, PDP8 화합물은 적어도 하나의 다른 RAF(예컨대 A-RAF 및/또는 C-RAF)에 비해 하나의 RAF(예컨대 B-RAF)를 선택적으로 억제한다.
- [0606] 예컨대 일구체예에서, B-RAF에 대한 IC₅₀ 값 대 다른 RAF(예컨대 A-RAF 및/또는 C-RAF)에 대한 IC₅₀ 값의 비는 적어도 10, 더욱 바람직하게는 적어도 100, 가장 바람직하게는 적어도 1,000이다.
- [0607] 세포 증식의 억제 방법 등에서의 용도
- [0608] 본 명세서에 기재된 PDP8 화합물은 예컨대 (a) 세포 증식을 조절(예컨대 억제)하거나; (b) 세포 주기 진행을 억제하거나; (c) 세포자멸사를 촉진하거나; 또는 (d) 이들 중 1 이상의 조합을 수행한다.
- [0609] 본 발명의 일측면은 세포를 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험 관내에서의 또는 생체내에서의 세포 증식(예컨대 세포의 증식)의 조절(예컨대 억제) 방법, 세포 주기 진행의 억

제 방법, 세포자멸사의 촉진 방법 또는 이들 1 이상의 조합에 관한 것이다.

- [0610] 일구체예에서, 방법은 세포를 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내에서의 또는 생체내에서의 세포 증식(예컨대 세포의 증식)의 조절(예컨대 억제) 방법이다.
- [0611] 일구체예에서, 방법은 시험관내에서 수행한다.
- [0612] 일구체예에서, 방법은 생체내에서 수행한다.
- [0613] 일구체예에서, PDP8 화합물은 약학적으로 허용 가능한 조성물의 형태로 제공된다.
- [0614] 폐, 위장관(예컨대 장, 결장 포함), 유방, 난소, 전립샘, 간, 신장, 방광, 췌장, 뇌 및 피부를 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 유형의 세포를 처리할 수 있다.
- [0615] 당업자는 후보 화합물이 세포 증식을 조절(예컨대 억제)하는지 여부 등을 용이하게 측정할 수 있다. 예컨대 특정 화합물에 의해 제공된 활성을 평가하는 데에 편리하게 이용할 수 있는 분석을 본 명세서에 기재한다.
- [0616] 예컨대 (예컨대 종양에서 나온) 세포의 샘플을 시험관내에서 성장시키고 화합물을 상기 세포와 접촉시켜, 이들 세포에 대한 화합물의 효과를 관찰할 수 있다. "효과"의 예로서, 세포의 형태적 상태(예컨대 살았는지 죽었는지 등)를 결정할 수 있다. 화합물이 세포에 영향을 미친다고 밝혀진 경우, 이는 동일한 세포 유형의 세포를 보유하는 환자의 치료 방법에서 화합물의 효능의 예후 또는 진단 마커로서 사용할 수 있다.
- [0617] 요법 방법에서의 용도
- [0618] 본 발명의 다른 측면은 요법에 의해 인체 또는 동물의 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물에 관한 것이다.
- [0619] 약제의 제조에서의 용도
- [0620] 본 발명의 다른 측면은 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0621] 일구체예에서, 약제는 PDP8 화합물을 포함한다.
- [0622] 치료 방법
- [0623] 본 발명의 다른 측면은 바람직하게는 약학적 조성물의 형태의 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0624] 치료되는 병태 - RAF의 억제에 의해 개선되는 병태
- [0625] (예컨대 요법 방법에서의 용도, 약제의 제조에서의 용도, 치료 방법에서의 용도의) 일구체예에서, 치료는 RAF(예컨대 B-RAF)의 상향 조절 및/또는 활성화를 특징으로 하고, 및/또는 RAF(예컨대 B-RAF)의 억제에 의해 개선되는 질병 또는 질환의 치료이다.
- [0626] 일구체예에서, 치료는 RAF(예컨대 B-RAF)의 상향 조절 및/또는 활성화를 특징으로 하고, 및/또는 RAF(예컨대 B-RAF)의 억제에 의해 개선되는 암의 치료이다.
- [0627] 치료되는 병태 - RTK의 억제에 의해 개선되는 병태
- [0628] (예컨대 요법 방법에서의 용도, 약제의 제조에서의 용도, 치료 방법에서의 용도의) 일구체예에서, 치료는 수용체 티로신 키나아제(RTK)의 상향 조절 및/또는 활성화를 특징으로 하고, 및/또는 수용체 티로신 키나아제(RTK)의 억제에 의해 개선되는 질병 또는 질환의 치료이다. RTK의 예는 FGFR, Tie, VEGFR 및/또는 Eph, 예컨대 FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, Tie2, VEGFR-2 및/또는 EphB2를 포함한다.
- [0629] 일구체예에서, 치료는 수용체 티로신 키나아제(RTK)의 상향 조절 및/또는 활성화를 특징으로 하고, 및/또는 수용체 티로신 키나아제(RTK)의 억제에 의해 개선되는 암의 치료이다.
- [0630] 치료되는 병태 - 혈관 형성을 특징으로 하는 병태
- [0631] (예컨대 요법 방법에서의 용도, 약제의 제조에서의 용도, 치료 방법에서의 용도의) 일구체예에서, 치료는 ("항혈관 형성제"로서의) 적당하지 않고, 과도하며 및/또는 바람직하지 않은 혈관 형성을 특징으로 하는 질병 또는 질환의 치료이다. 이러한 질환의 예는 본 명세서에 논의되어 있다.

- [0632] 치료되는 병태 - 증식성 질환 및 암
- [0633] PDP8 화합물은 ("항증식제"로서) 증식성 질환의 치료에, ("항암제"로서) 암의 치료 등에 유용하다.
- [0634] (예컨대 요법 방법에서의 용도, 약제의 제조에서의 용도, 치료 방법에서의 용도의) 일구체에 있어서, 치료는 증식성 질환의 치료이다.
- [0635] 본 명세서에서 사용된 바의 용어 "증식성 질환"은 신생물 또는 과형성 성장과 같이 원하지 않는, 과도하거나 또는 비정상적인 세포의 원하지 않는 또는 제어되지 않은 세포 증식에 관한 것이다.
- [0636] 일구체에 있어서, 치료는 하기의 치료이다: 신생물, 과다형성 및 종양(예컨대 조직구종, 신경아교종, 별아교세포종, 골종), 암(하기 참조), 건선, 골 질환, (예컨대 결합 조직의) 섬유 증식성 질환, 폐 섬유증, 죽상 경화증, 혈관내 민무늬근 세포 증식, 예컨대 혈관 성형술 후 협착 또는 재협착을 포함하나 이에 한정되지 않는, 양성, 전암성 또는 악성 세포 증식을 특징으로 하는 증식성 질환.
- [0637] 일구체에 있어서, 치료는 암의 치료이다.
- [0638] 일구체에 있어서, 치료는 하기의 치료이다: 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 위장관암, 위암, 대장암, 결장암, 직장암, 직장결장암, 갑상샘암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 전립샘암, 고환암, 간암, 신장암, 신세포(renal cell) 암종, 방광암, 췌장암, 뇌암, 신경아교종, 육종, 골육종, 골암, 피부암, 편평 세포암(squamous cancer), 카포시 육종, 흑색종, 악성 흑색종, 림프종 또는 백혈병.
- [0639] 일구체에 있어서, 치료는 하기의 치료이다:
- [0640] 암종, 예컨대 방광, 유방, 결장(예컨대 직장결장 암종, 예컨대 결장 샘암종 및 결장 샘종), 신장, 표피, 간, 폐(예컨대 샘암종, 소세포 폐암 및 비소세포 폐 암종), 식도, 쓸개 담낭, 난소, 췌장(예컨대 외분비 췌장 암종), 위, 자궁경부, 갑상샘, 전립샘, 피부(예컨대 편평 세포 암종)의 암종;
- [0641] 림프 계통(lymphoid lineage)의 조혈 종양, 예컨대 백혈병, 급성 림프성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종 또는 버킷 림프종;
- [0642] 골수 계통의 조혈 종양, 예컨대 급성 및 만성 골수 백혈병, 골수 형성 이상 증후군 또는 전골수구성 백혈병;
- [0643] 중간엽 유래의 종양, 예컨대 섬유 육종 또는 횡문근 육종;
- [0644] 중추 또는 말초 신경계의 종양, 예컨대 별아교세포종, 신경모세포종, 신경아교종 또는 신경집종;
- [0645] 흑색종; 고환종; 기형 암종; 골육종; 제노데로마 피젠토움(xenoderoma pigmentum); 케라톡탄토마(keratocanthoma); 갑상샘 소포암; 또는 카포시 육종.
- [0646] 일구체에 있어서, 치료는 치료는 고형 종양 암의 치료이다.
- [0647] 일구체에 있어서, 치료는 흑색종 또는 악성 흑색종의 치료이다.
- [0648] 일구체에 있어서, 치료는 직장결장암의 치료이다.
- [0649] 항암 효과는 세포 증식의 조절, 세포 주기 진행의 억제, 혈관 형성(신생 혈관의 형성)의 억제, 전이(이의 유래로부터의 종양의 확산)의 억제, 침입(종양 세포의 이웃하는 정상 구조로의 확산)의 억제 또는 세포자멸사(프로그램화된 세포사)의 촉진을 포함하나 이에 한정되지 않는 1 이상의 기전을 통해 일어날 수 있다. 본 발명의 PDP8 화합물은 본 명세서에 논의된 기전과 독립적으로 본 명세서에 기재된 암의 치료에 사용될 수 있다.
- [0650] 치료되는 병태 - RAF와 관련된 증식성 질환 및 암
- [0651] 예컨대 ras, raf 및 EGFR의 돌연변이가 활성화되거나 또는 이소형 중 임의의 것을 비롯하여 ras, raf 및 EGFR이 과발현된 암은 RAF(예컨대 B-RAF) 활성의 억제제에 특히 민감할 수 있다. RAF(예컨대 B-RAF)의 돌연변이체가 활성화된 환자는 또한 RAF(예컨대 B-RAF) 활성의 억제제로의 치료가 특히 유리함을 발견할 수 있다. raf-MeK-ERK 경로 신호의 상향 조절을 초래하는 다른 이상이 있는 암은 또한 RAF(예컨대 B-RAF) 활성의 억제제로의 치료에 특히 민감할 수 있다. 이러한 비정상적 예는 성장 인자 수용체의 항시 활성화; 1 이상의 성장 인자 수용체의 과발현; 및 1 이상의 성장 인자의 과발현을 포함한다.
- [0652] (예컨대 요법 방법에서의 용도, 약제의 제조에서의 용도, 치료 방법에서의 용도의) 일구체에 있어서, 치료는 하기를 특징으로 하는 상기 기재된 바의 증식성 질환, 예컨대 암의 치료이다:

- [0653] (a) ras 또는 raf의 돌연변이체 활성화;
- [0654] (b) ras 또는 raf의 상향 조절;
- [0655] (c) raf-MEK-ERK 경로 신호의 상향 조절;
- [0656] (d) ERBB2 및 EGFR과 같은 성장 인자 수용체의 상향 조절.
- [0657] 일구체예에서, 증식성 질환은 RAF(예컨대 B-RAF)를 과발현하거나 또는 돌연변이체 RAF(예컨대 B-RAF)를 발현 또는 과발현하는 세포를 특징으로 한다. 일구체예에서, 증식성 질환은 RAF(예컨대 B-RAF)를 과발현하는 세포를 특징으로 한다. 일구체예에서, 증식성 질환은 돌연변이체 RAF(예컨대 B-RAF)를 발현 또는 과발현하는 세포를 특징으로 한다. 일구체예에서, 증식성 질환은 상응하는 정상 세포에 비해 RAF(예컨대 B-RAF)를 과발현하거나 또는 돌연변이체 RAF(예컨대 B-RAF)를 과발현하는 세포를 특징으로 한다. 일구체예에서, 과발현은 1.5, 2, 3, 5, 10 또는 20의 인자에 의한 것이다.
- [0658] (예컨대 요법 방법에서의 용도, 약제의 제조에서의 용도, 치료 방법에서의 용도의) 일구체예에서, 치료는 예컨대 문헌(Wan, P., et al., 2004, Cell, Vol. 116, pp. 855-867 and Stratton et al., 2003), 공개된 국제 특허 출원 공보 제WO 03/056036호에 기재된 돌연변이와 같은 RAF(예컨대 B-RAF)의 돌연변이 형태와 관련된 질병 또는 질환의 치료이다.
- [0659] 치료되는 병태 - 염증 등
- [0660] PDP8 화합물은 ("항염증제"로서) 염증과 관련된 질환의 치료 등에 유용하다.
- [0661] 염증 세포의 기능은 상이한 신호 전달 경로에 의해 매개되는 효과가 다수의 인자에 의해 제어된다. 일부 중요한 염증 유발(pro-inflammatory) 기능은 p38 Map 키나아제에 의해 매개되지만(예컨대 TNF 방출), 다른 것은 다른 경로에 의해 매개된다. 특히 raf-MEK-ERK 경로는 다수의 염증 세포에서 중요한 활성화 및 증식 신호이다. 특히 B 및 T 림프구는 클론 확장 및 효과 인자 개체의 생성을 위한 raf-MEK-ERK 경로의 활성화를 필요로 한다(예컨대 문헌[Cantrell, D.A., 2003, Immunol Rev., Vol. 192, pp. 122-130; Genot, E. and Cantrell, D.A., 2000, Curr. Opin. Immunol., Vol. 12(3), pp. 289-294] 참조).
- [0662] 일구체예에서, 치료는 하기의 치료이다: 염증성 질환, 예컨대 류마티스 관절염, 골관절염, 류마티스양 척추염, 통풍성 관절염, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 건선성 관절염 및 다른 관절염 병태; 알츠하이머병; 독성 쇼크 증후군, 내독소 또는 염증성 창자병에 의해 유도된 염증 반응; 결핵; 죽상 경화증; 근육 퇴화; 라이트 증후군; 통풍; 급성 유행막염; 패혈증; 패혈 쇼크; 내독소성 쇼크; 그람 음성 패혈증; 성인 호흡 곤란 증후군; 뇌 말라리아; 만성 폐 염증성 질환; 규폐증; 폐 사르코이드증; 골흡수 질환; 재관류 손상; 이식 편대 숙주 반응; 동종 이식 거부; 감염으로 인한 열 및 근육통, 예컨대 인플루엔자, 악액질, 특히 감염에 2차적인 악액질 또는 악성 종양, 후천성 면역 결핍증(AIDS)에 2차적인 악액질; AIDS; ARC(AIDS 관련 합병증); 켈로이드 형성; 흉터 조직 형성; 크론병; 궤양 결장염; 피레시스(pyresis); 만성 폐쇄 폐병(COPD); 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS); 천식; 폐 섬유증; 세균성 폐렴.
- [0663] 하나의 바람직한 구체예에서, 치료는 하기의 치료이다: 류마티스 관절염 및 류마티스양 척추염을 비롯한 관절염 병태; 크론병 및 궤양 결장염을 비롯한 염증성 창자병; 및 만성 폐쇄 폐병(COPD).
- [0664] 하나의 바람직한 구체예에서, 치료는 하기의 치료이다: T 세포 증식(T 세포 활성화 및 성장)을 특징으로 하는 염증성 질환, 예컨대 조직 이식편 거부, 내독소 쇼크 및 사구체 신장염.
- [0665] 스크리닝
- [0666] 치료 전에, 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 질병 또는 질환이 RAF(예컨대 B-RAF) 활성을 억제하거나 또는 RTK(예컨대 FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2)에 대해 활성을 갖는 화합물로 치료 가능한 것인지의 여부를 측정하기 위해 환자를 스크리닝할 수 있다.
- [0667] 예컨대 환자로부터 취한 생물학적 샘플을 분석하여 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 암과 같은 질병 또는 질환이 RAF(예컨대 B-RAF) 또는 RTK(예컨대 FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2)의 발현 상승 또는 활성화를 특징으로 하는 것인지 또는 활성화 돌연변이의 결과인지를 결정할 수 있다. 따라서, 환자는 RAF(예컨대 B-RAF) 또는 RTK(예컨대 FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2, EphB2) 또는 이의 돌연변이의 과발현 또는 활성화의 마커 특성을 검출하기 위한 진단 시험을 받을 수 있다.

- [0668] 본 명세서에서 사용된 바의 용어 "마커"는 유전자 마커(예컨대 raf, ras, MEK, ERK 또는 ERBB2 또는 EGFR과 같은 성장 인자의 돌연변이를 확인하기 위한 DNA 조성물의 측정 포함), 및 효소 활성, 효소 수준, 효소 상태(예컨대 인산화되었는지의 여부)를 비롯하여 raf, ras, MEK, ERK, ERBB2 또는 EGFR과 같은 성장 인자 수용체, 및 상기 언급한 단백질의 mRNA 수준의 상향 조절을 특징으로 하는 마커를 포함한다. 돌연변이의 확인 및 분석 방법을 잘 알려져 있다. 예컨대 문헌[Anticancer Research, 1999, Vol. 19(4A), pp. 2481-2483; Clin. Chem., 2002, Vol. 48, p. 428; Cancer Research, 2003, Vol. 63(14), pp. 3955-3957] 참조.
- [0669] 용어 "마커"는 예컨대 RTK, 예컨대 FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, VEGFR-2, Tie2 및 EphB2의 돌연변이를 확인하기 위한 DNA 조성물의 측정을 비롯한 유전자 마커를 추가로 포함한다. 용어 "마커"는 또한 효소 활성, 효소 수준, 효소 상태(예컨대 인산화되었는지의 여부)를 비롯한 RTK 및 상기 언급한 단백질의 mRNA 수준의 상향 조절을 특징으로 하는 마커를 포함한다.
- [0670] 상향 조절은 유전자 증폭(즉 다중 유전자 카피), 전사 효과에 의한 발현 증가, 과활성, 및 돌연변이에 의한 활성화를 비롯한 활성화를 비롯한 과발현 또는 발현 상승을 포함한다.
- [0671] 상향 조절된 raf-MEK-ERK 경로 신호를 갖는 다른 종양도 RAF(예컨대 B-RAF) 활성의 억제제에 특히 민감할 수 있다. 상업적으로 구입 가능한, 케미콘 인터내셔널 제조의 MEK1/2(MAPK 키나아제) 분석을 비롯하여, raf-MEK-ERK 경로에서 상향 조절을 나타내는 종양을 확인할 수 있는 다수의 분석이 존재한다. 상향 조절은 ERBB2 및 EGFR과 같은 성장 인자 수용체, 또는 돌연변이체 ras 또는 raf 단백질의 과발현 또는 활성화로 인해 생길 수 있다.
- [0672] 과발현, 상향 조절 또는 돌연변이체의 통상적인 스크리닝 방법은 역전사 효소 연쇄 증합 사슬 반응(RT-PCR) 또는 동소 보합법(in-situ hybridisation)과 같은 표준 방법을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0673] RT-PCR에 의한 스크리닝에서, 종양 내 상기 언급한 단백질에 대한 mRNA 수준은 mRNA의 cDNA 카피를 생성시킨 후 PCR에 의해 cDNA를 증폭시켜 평가한다. PCR 증폭 방법, 프라이머의 선택 및 증폭 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 핵산 조작 및 PCR은 예컨대 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Innis, M.A. et al., eds., PCR Protocols: Guide to Methods and Applications, 1990 (Academic Press)]에 기재된 바와 같은 표준 방법에 의해 실시한다. 핵산 기술을 수반하는 조작 및 반응이 또한 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Edition, 2001 (Cold Spring Harbor Laboratory Press)]에 기재되어 있다. 대안적으로, RT-PCR에 대한 상업적으로 구입 가능한 키트(예컨대 로슈 몰레큘러 바이오케미칼즈)를 사용 가능하거나, 또는 미국 특허 제4,666,828호, 동 제 4,683,202호, 동 제4,801,531호, 동 제5,192,659호, 동 제5,272,057호, 동 제5,882,864호 및 동 제6,218,529호에 기재된 바의 방법론을 이용할 수 있다.
- [0674] 동소 보합법 기술의 예는 형광 동소 보합법(FISH)일 수 있다[예컨대 문헌(Angerer, 1987, Meth. Enzymol., Vol. 152, p. 649) 참조]. 일반적으로, 동소 보합법은 하기 주요 단계를 포함한다: (1) 분석할 조직의 고정; (2) 표적 핵산의 접근성을 증가시키고 비특이적 결합을 감소시키기 위한 샘플의 보합전(prehybridization) 처리; (3) 생물학적 구조 또는 조직에서 핵산의 혼합물을 핵산에 보합; (4) 보합후 세정하여 보합에서 결합되지 않은 핵산 절편의 제거, 및 (5) 보합된 핵산 절편의 검출. 이러한 용도에 사용된 프로브는 통상적으로 방사성 동위 원소 또는 형광 리포터로 표지한다. 바람직한 프로브는 예컨대 약 50, 100 또는 200 개의 뉴클레오티드 내지 약 100 개 이상의 뉴클레오티드 정도로 충분히 길어서 엄격한 조건 하에서 표적 핵산(들)으로의 특이적 보합을 가능하게 하는 것이다. FISH을 실시하기 위한 표준 방법은 예컨대 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Bartlett, John M. S., "Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview," in: Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed. (Series: Methods in Molecular Medicine), March 2004, pp. 77-88 (ISBN: 1-59259-760-2)]에 기재되어 있다.
- [0675] 대안적으로, mRNA로부터 발현된 단백질 생성물은 종양 단면의 면역 조직 화학, 미량 역가관을 이용한 고상 면역 분석, 웨스턴 블로팅, 2차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기 영동, ELISA, 및 특정 단백질의 검출을 위한 당업계에 공지된 다른 방법에 의해 분석할 수 있다. 검출 방법은 부위 특이적 항체, 예컨대 포스포 raf, 포스포 ERK, 포스포 MEK 또는 포스포티로신의 사용을 포함할 수 있다. 종양 생검 외에, 사용 가능한 다른 샘플은 흉수, 복수, 소변, 대변 생검, 가래, 혈액[셰드(shed) 종양 세포의 단리 및 농축]을 포함한다.
- [0676] 또한, raf, EGFR 또는 ras의 돌연변이체 형태는 예컨대 본 명세서에 기재된 바의 방법을 이용하여 예컨대 PCR을 사용하는 종양 생검의 직접 시퀀싱 또는 PCR 생성물의 직접 시퀀싱 방법에 의해 확인할 수 있다. 과발현, 활성

화 또는 돌연변이의 검출을 위한 이들 및 다른 잘 알려진 기술을 이용할 수 있다.

- [0677] 또한, raf, ras 및 EGFR과 같은 단백질의 비정상 수준은 표준 효소 분석, 예컨대 본 명세서에 기재된 raf에 대한 표준 효소 분석을 이용하여 측정할 수 있다.
- [0678] 이소형을 비롯한 FGFR, Tie, VEGFR 또는 Eph 키나아제, 특히 VEGFR의 과발현 또는 활성화의 대안적인 측정 방법은 미세혈관 밀도의 측정을 포함한다. 이는 예컨대 문헌[Orre and Rogers, 1999, Int. J. Cancer, Vol. 84(2), pp. 101-108]에 기재된 방법을 이용하여 측정할 수 있다. 분석 방법은 또한 마커의 사용을 포함하며, 예컨대 VEGFR의 경우, 마커는 CD31, CD34 및 CD105를 포함한다{문헌[Mineo et al., 2004, J. Clin. Pathol., Vol. 57(6), pp. 591-597]}.
- [0679] 치료
- [0680] 질병 또는 질환의 치료라는 문맥에서 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "치료"는 일반적으로 인간 또는 동물에서(예컨대 수의 동물 용도에서) 몇 가지 소정의 치료 효과, 예컨대 질병 또는 질환의 진행 억제, 진행 속도의 감소, 진행 속도의 정지, 질병 또는 질환의 증상 개선, 질병 또는 질환의 개선, 및 질병 또는 질환의 치유가 달성되는 치료 및 요법에 관한 것이다. 예방적 조치(즉 예방)로서의 치료도 포함된다. 예컨대, 아직 질병 또는 질환이 생기지 않았으나 질병 또는 질환이 생길 위험이 있는 환자에서의 사용도 용어 "치료"에 포함된다.
- [0681] 예컨대 치료는 암의 예방, 암 발생 감소, 암 증상 개선 등을 포함한다.
- [0682] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "치료 유효량"은 소정의 치료 요법에 따라 투여시 적당한 이익/위험 비를 가지며 일부 소정의 치료 효과를 생성시키기에 유효한 화합물 또는 재료, 또는 화합물을 포함하는 조성물 또는 제형의 양에 관한 것이다.
- [0683] 병용 요법
- [0684] 용어 "치료"는 2 이상의 치료 또는 요법을 예컨대 순차적으로 또는 동시에 조합한 병용 치료 및 요법을 포함한다. 예컨대 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 병용 요법으로, 예컨대 다른 제제, 예컨대 세포독성제, 항암제 등과 함께 사용할 수 있다. 치료 및 요법의 예는 화학 요법[예컨대 약물, (예컨대 면역 요법에서와 같이) 항체, (예컨대 광역학 요법, GDEPT, ADEPT 등에서와 같이) 프로드러를 비롯한 활성제의 투여]; 수술; 방사선 요법; 광역학 요법; 유전자 요법; 및 식이 제어를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0685] 예컨대 본 명세서에 기재된 바의 화합물로의 치료를, 상이한 기전을 거쳐 세포 성장 또는 생존 또는 분화를 조절하여 암 발달의 몇 가지 특징적 양상을 치료하는 1 이상의 다른(예컨대 1, 2, 3, 4 가지) 제제 또는 요법과 조합하는 것이 유리할 수 있다.
- [0686] 본 발명의 일측면은 하기에 기재된 바의 1 이상의 추가의 치료제와 조합된 본 명세서에 기재된 바의 화합물에 관한 것이다.
- [0687] (동시에던지 또는 상이한 시간 간격으로던지) 본 명세서에 기재된 화합물과 함께 투여될 수 있는 추가의 치료제의 예는 하기를 포함한다:
- [0688] (a) 국소 이성화 효소 I 억제제;
- [0689] (b) 항대사물질;
- [0690] (c) 튜블린 표적화제(targeting agent);
- [0691] (d) DNA 결합제 및 국소 이성화 효소 II 억제제;
- [0692] (e) 알킬화제;
- [0693] (f) 단일 클론 항체;
- [0694] (g) 항호르몬;
- [0695] (h) 신호 전달 억제제;
- [0696] (i) 프로테아좀 억제제;
- [0697] (j) DNA 메틸 전이 효소;

- [0698] (k) 시토킨 및 레티노이드.
- [0699] 특정 조합은 숙련된 개업의에게 공지된 투여 요법 및 일반적인 상식을 이용하여 용량을 선택할 수 있는 의사의 결정에 달려 있다.
- [0700] 제제(즉, 본 명세서에 기재된 화합물 + 1 이상의 다른 제제)는 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있으며, 용량 스케줄을 변경하고 상이한 경로를 통해 따로 투여할 수 있다. 예컨대 순차 투여시, 제제를 가까운 간격으로(예컨대 5 내지 10 분의 기간에 걸쳐) 또는 더 긴 간격으로(예컨대 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 시간 간격으로 또는 필요시 더 긴 기간으로) 투여할 수 있으며, 정확한 투여 요법은 치료제(들)의 특성에 맞춘다.
- [0701] 제제(즉, 본 명세서에 기재된 화합물 + 1 이상의 다른 제제)는 단일 제형에 함께 제제화할 수 있거나, 또는 대안적으로 개별 제제를 따로 제제화하고 임의로 이의 사용 지시서와 함께 키트의 형태로 제공할 수 있다.
- [0702] 다른 용도
- [0703] 본 명세서에 기재된 PDP8 화합물은 또한 RAF(예컨대 B-RAF) 기능을 억제하기 위한, 예컨대 세포 증식을 억제하기 위한 세포 배양 첨가제 등으로서 사용할 수 있다.
- [0704] 본 명세서에 기재된 PDP8 화합물은 또한 예컨대 후보 숙주가 해당 화합물로의 치료로부터 이익을 얻을 것 같은지를 결정하기 위해 시험관내 분석의 일부로서 사용할 수 있다.
- [0705] 본 명세서에 기재된 PDP8 화합물은 예컨대 다른 화합물, 다른 RAF(예컨대 B-RAF) 기능 억제제, 다른 항증식제, 다른 항암제 등을 확인하기 위해 분석에서 표준물로서 사용할 수 있다.
- [0706] 키트
- [0707] 본 발명의 일측면은 (a) 예컨대 바람직하게는 적절한 용기에 및/또는 적절한 포장과 함께 제공된 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물 또는 본 명세서에 기재된 PDP8 화합물을 포함하는 조성물; 및 (b) 사용 지시서, 예컨대 화합물 또는 조성물의 투여 방법에 대한 수기 지시서를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0708] 수기 지시서는 또한 활성 성분이 적절한 치료제라는 지시 리스트를 포함할 수 있다.
- [0709] 투여 경로
- [0710] PDP8 화합물 또는 PDP8 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 전신으로/말초로든 또는 국소적으로든(즉 소정 작용 부위에) 임의의 편리한 투여 경로에 의해 피험체에게 투여할 수 있다.
- [0711] 투여 경로는 경구(예컨대 섭취에 의함); 붓; 설하; 경피(예컨대 패치, 석고에 의한 것 포함); 경점막(예컨대 패치, 석고에 의한 것 포함); 비내(예컨대 코 스프레이에 의함); 눈(예컨대 점안액에 의함); 폐(예컨대 입 또는 코를 통한 에어로졸을 통한 흡입 또는 통기 요법에 의함); 직장(예컨대 좌제 또는 관장제에 의함); 질(예컨대 페서리에 의함); 예컨대 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 경막내, 척수강내, 피막내, 피막하, 안와내, 복막내, 기관내, 표피하, 관절내, 거미막하 및 복장내를 비롯한 주입에 의한 비경구; 예컨대 피하 또는 근육내 데포 또는 저장소(reservoir)의 이식에 의한 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0712] 피험체/환자
- [0713] 피험체/환자는 척삭 동물, 척추 동물, 포유 동물, 태반 포유 동물, 유대 동물(예컨대 캥거루, 윌벳), 설치류(예컨대 기니피그, 햄스터, 래트, 마우스), 생쥐(예컨대 마우스), 토끼목 포유 동물(예컨대 토끼), 조류(예컨대 새), 갯과 동물(예컨대 개), 고양이과 동물(예컨대 고양이), 말류(예컨대 말), 돼지류(예컨대 돼지), 양류(예컨대 양), 숫과 동물(예컨대 소), 영장류, 유인원(예컨대 꼬리 있는 원숭이 또는 꼬리 없는 원숭이), 꼬리 있는 원숭이(예컨대 명주 원숭이, 개코 원숭이), 꼬리 없는 원숭이(예컨대 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔 원숭이) 또는 인간일 수 있다.
- [0714] 또한, 피험체/환자는 발육 형태에 있는 임의의 것, 예컨대 태아일 수 있다.
- [0715] 하나의 바람직한 구체예에서, 피험체/환자는 인간이다.
- [0716] 제제
- [0717] PDP8 화합물을 단독으로 투여할 수 있지만, 이는 1 이상의 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물을, 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 부형제, 보조제, 충전제, 완충액, 보존제, 항산화제, 유효제, 안정화제, 가용화제, 계면활성제(예컨대 습윤제), 차폐제, 착색제, 향미제 및 감미제를 포함하나 이에 한정되지 않는 당업자에게 잘

알려진 1 이상의 다른 약학적으로 허용 가능한 성분과함께 포함하는 약학적 제제(예컨대 조성물, 제제, 약제)로서 제공하는 것이 바람직하다. 제제는 다른 활성화제, 예컨대 다른 치료제 또는 예방제를 추가로 포함할 수 있다.

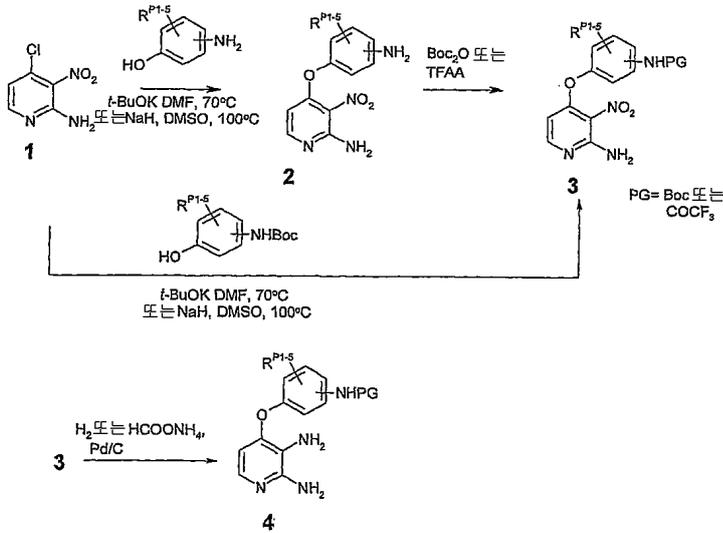
- [0718] 따라서, 본 발명은 상기 정의된 바의 약학적 조성물, 및 1 이상의 본 명세서에 기재된 바의 PDP8 화합물을 당업자에게 잘 알려진 1 이상의 다른 약학적으로 허용 가능한 성분, 예컨대 담체, 희석제, 부형제 등과 함께 혼합하는 것을 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법을 추가로 제공한다. 분리된 단위(예컨대 정제 등)으로 제제화하는 경우, 각각의 단위는 소정량(용량)의 화합물을 함유한다.
- [0719] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에 있고, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 해당 피험체(예컨대 인간)의 조직과 접촉시 사용하기에 적절하며, 적당한 이익/위험 비를 갖는 화합물, 성분, 재료, 조성물, 제형 등에 관한 것이다. 각각의 담체, 희석제, 부형제 등은 또한 다른 제제 성분과 양립한다는 측면에서 "허용 가능"해야 한다.
- [0720] 적절한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 약학 문헌, 예컨대 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; and Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, 2005)에서 찾을 수 있다.
- [0721] 제제는 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 이러한 방법은 화합물을 1 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 화합물을 담체(예컨대 액상 담체, 미분화된 고상 담체 등)와 균일 및 친밀하게 회합시킨 후 필요할 경우 생성물을 성형하는 단계에 의해 제조한다.
- [0722] 고속 또는 저속 방출; 즉시 방출, 지연(delayed, timed) 방출 또는 지속 방출: 또는 이의 조합을 제공하기 위해 제제를 제조할 수 있다.
- [0723] 제제는 적절하게는 액체, 용액(예컨대 수성, 비수성), 현탁액(예컨대 수성, 비수성), 에멀션(예컨대 수중유, 유중수), 엘릭시르, 시럽, 연질약, 구강 세척제, 점적 약제, 정제(예컨대 코팅 정제 포함), 과립, 분말, 로젠지, 향정, 캡슐(예컨대 경질 및 연질 젤라틴 캡슐 포함), 카세제, 환제, 앰플, 불러스, 좌제, 페서리, 텅크제, 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 오일, 폼, 스프레이, 분무제 또는 에어로졸의 형태일 수 있다.
- [0724] 제제는 적절하게는 1 이상의 화합물, 및 임의로 예컨대 관통, 침투 및 흡수 강화제를 비롯한 1 이상의 다른 약학적으로 허용 가능한 성분으로 함유된 패치, 접착성 석고, 붕대, 드레싱 등으로서 제공할 수 있다. 제제는 또한 적절하게는 데포 또는 저장소의 형태로 제공할 수 있다.
- [0725] 화합물은 1 이상의 약학적으로 허용 가능한 성분에 용해되거나, 이에 현탁되거나 또는 이와 혼합될 수 있다. 화합물은 리포솜, 또는 예컨대 혈액 성분 또는 1 이상의 기관에 화합물을 표적화하도록 설계된 다른 미립자에 제공될 수 있다.
- [0726] (예컨대 섭취에 의한) 경구 투여에 적절한 제제는 액체, 용액(예컨대 수성, 비수성), 현탁액(예컨대 수성, 비수성), 에멀션(예컨대 수중유, 유중수), 엘릭시르, 시럽, 연질약, 정제, 과립, 분말, 캡슐, 카세제, 환제, 앰플 및 불러스를 포함한다.
- [0727] 볼 투여에 적절한 제제는 구강 세척제, 로젠지, 향정 뿐 아니라, 패치, 접착성 석고, 데포 및 저장소를 포함한다. 로젠지는 통상적으로 향미 베이스, 일반적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스에 화합물을 포함한다. 향정은 통상적으로 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 불활성 매트릭스에 화합물을 포함한다. 구강 세척제는 통상적으로 적절한 액상 담체에 화합물을 포함한다.
- [0728] 설하 투여에 적절한 제제는 정제, 로젠지, 향정, 캡슐 및 환제를 포함한다.
- [0729] 경구 경점막 투여에 적절한 제제는 액체, 용액(예컨대 수성, 비수성), 현탁액(예컨대 수성, 비수성), 에멀션(예컨대 수중유, 유중수), 구강 세척제, 로젠지, 향정 뿐 아니라, 패치, 접착성 석고, 데포 및 저장소를 포함한다.
- [0730] 비경구 경점막 투여에 적절한 제제는 액체, 용액(예컨대 수성, 비수성), 현탁액(예컨대 수성, 비수성), 에멀션(예컨대 수중유, 유중수), 좌제, 페서리, 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 오일 뿐 아니라, 패치, 접착성 석고, 데포 및 저장소를 포함한다.
- [0731] 경피 투여에 적절한 제제는 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션 및 오일 뿐 아니라, 패치, 접착성 석고, 붕대, 드레싱, 데포 및 저장소를 포함한다.

- [0732] 정제는 통상적인 수단, 예컨대 임의로 1 이상의 보조 성분과의 압축 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 압축된 정제는 적절한 기계에서 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 화합물을 압축하고, 임의로 1 이상의 결합제(예컨대 포비돈, 젤라틴, 아카시아, 소르비톨, 트래거캔스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스); 충전제 또는 희석제(예컨대 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 인산수소칼슘); 윤활제(예컨대 스테아르산마그네슘, 탈크, 실리카); 봉해제(예컨대 글리콜산전분나트륨, 가교 포비돈, 가교 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스); 계면활성제 또는 분해제 또는 습윤제(예컨대 황산라우릴나트륨); 보존제(예컨대 메틸 p-히드록시벤조에이트, 프로필 p-히드록시벤조에이트, 소르브산); 향료, 향 강화제 및 감미제와 혼합하여 제조할 수 있다. 성형된 정제는 적절한 기계에서 불활성 액상 희석제로 습윤된 분말화 화합물의 혼합물을 성형하여 제조할 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코팅(scoring)할 수 있으며, 예컨대 소정 방출 프로필을 제공하기 위해 다양한 비율로 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 사용하여 화합물의 지속 또는 제어 방출을 제공하기 위해 제제화할 수 있다. 정제에 임의로 예컨대 방출에 영향을 미치기 위한 코팅, 예컨대 위 외에 창자의 일부에서 방출되도록 하기 위한 장용 코팅을 제공할 수 있다.
- [0733] 연고는 통상적으로 화합물 및 파라핀 또는 수산화성 연고 베이스로부터 제조한다.
- [0734] 크림은 통상적으로 화합물 및 수증유 크림 베이스로부터 제조한다. 필요할 경우, 크림 베이스의 수상은 예컨대 적어도 30% w/w의 다가 알콜, 즉 2 이상의 히드록실기를 갖는 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 바람직하게는 피부 또는 다른 영향 받는 부분을 통한 화합물의 흡수 또는 침투를 강화시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 강화제의 예는 디메틸실록시드 및 관련 유사체를 포함한다.
- [0735] 에멀션은 통상적으로 화합물 및 임의로 유화제[에멀전트(emulgent)로도 공지됨]만을 포함할 수 있는 유상으로부터 제조하거나, 또는 이는 1 이상의 유화제와 지방 또는 오일, 또는 지방 및 오일 모두의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 친수성 유화제가 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 오일 및 지방 모두를 포함하는 것도 바람직하다. 안정화제(들)가 있거나 없는 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하고, 오일 및/또는 지방이 있고 및/또는 없는 왁스는 크림 제제의 유성 분산상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다.
- [0736] 적절한 에멀전트 및 에멀션 안정화제는 Tween 60, Span 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트 및 황산라우릴나트륨을 포함한다. 제제에 적절한 오일 또는 지방의 선택은 소정의 미용 특성의 달성을 기준으로 하는데, 이는 약학적 에멀션 제제에 사용 가능한 대부분의 오일의 화합물의 용해도가 매우 낮을 수 있기 때문이다. 따라서, 크림은 바람직하게는 튜브 또는 다른 용기로부터의 누수를 피하기 위한 적절한 일관성을 갖는 기름기 없고 오염이 안 되며 세정 가능한 제품이어야 한다. 직쇄형 또는 분지쇄형 사슬, 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 또는 Crodamol CAP로서 공지된 분지쇄형 에스테르의 블렌드를 사용할 수 있으며, 마지막 3개가 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독 사용하거나 병용할 수 있다. 대안적으로, 고융점 액체, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액상 파라핀 또는 다른 광유를 사용할 수 있다.
- [0737] 담체가 액체인 경우 비내 투여에 적절한 제제는 예컨대 코 스프레이, 코 점안액을 포함하거나, 또는 분무기에 의한 에어로졸 투여의 경우 화합물의 수성 또는 유성 용액을 포함한다.
- [0738] 담체가 고체인 경우 비내 투여에 적절한 제제는 예컨대 약 20 내지 약 500 미크론 범위의 입자 크기를 갖는 거친 분말로서 제공된 것들을 포함하며, 이는 코로 들이쉬는, 즉 코 가까이 놓인 분말의 용기로부터 비강을 통해 빠르게 흡입시키는 방식으로 투여된다.
- [0739] (예컨대 흡입 또는 통기 요법에 의한) 폐 투여에 적절한 제제는 가압된 팩으로부터 나오는 에어로졸 스프레이로서 제공된 것들을 포함하며, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로-테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적절한 가스와 같은 적절한 추진제를 사용한다.
- [0740] 눈 투여에 적절한 제제는 화합물이 적절한 담체, 특히 화합물에 대한 수성 용매에 용해 또는 현탁된 점안액을 포함한다.
- [0741] 직장 투여에 적절한 제제는 예컨대 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반액상 또는 액상 폴리올, 예컨대 코코넛 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적절한 베이스를 포함하는 좌제로서, 또는 관장제에 의한 치료를 위한 용액 또는 현탁액으로서 제공될 수 있다.

- [0742] 질 투여에 적절한 제제는 화합물에다 적절한 것으로 당업계에 공지된 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제제로서 제공될 수 있다.
- [0743] (예컨대 주입에 의한) 비경구 투여에 적절한 제제는 화합물이 용해, 현탁 또는 (리포솜 또는 다른 미립자에) 제공된 수성 또는 비수성, 등장성, 무발열, 살균 액체(예컨대 용액, 현탁액)를 포함한다. 이러한 액체는 추가로 다른 약학적으로 허용 가능한 성분, 예컨대 항산화제, 완충액, 보존제, 안정화제, 정균제, 현탁제, 증점제, 및 의도하는 수용자의 혈액(또는 다른 관련 체액)으로 제제에 등장성을 부여하는 용질을 함유할 수 있다. 부형제의 예는 예컨대 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등을 포함한다. 이러한 제제에 사용하기에 적절한 등장성 담체의 예는 염화나트륨 주사액, 링거액 또는 유산 링거 주사액을 포함한다. 통상적으로, 액체 중 화합물의 농도는 약 1 ng/ml 내지 약 10 μg/ml, 예컨대 약 10 ng/ml 내지 약 1 μg/ml이다. 제제는 단일 용량 또는 다중 용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알에 제공될 수 있으며, 사용 직전에 주사를 위한 살균 액상 담체, 예컨대 물의 첨가만을 필요로 하는 동결 건조 조건에서 저장할 수 있다. 임시 주사액 및 현탁액을 살균 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다.
- [0744] 용량
- [0745] PDP8 화합물, 및 PDP8 화합물을 포함하는 조성물의 적당한 용량은 환자에 따라 달라질 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 최적 용량의 결정은 일반적으로 임의의 위험 또는 해로운 부작용에 대한 치료 이익의 수준의 균형을 맞추는 것을 수반할 것이다. 선택되는 용량 수준은 특정 PDP8 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, PDP8 화합물의 배설 속도, 치료 지속 기간, 병용하는 다른 약물, 화합물 및/또는 재료, 질병 또는 질환의 심각도, 및 환자의 중, 성별, 연령, 체중, 상태, 전신 건강 및 이전의 의학적 이력을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 일반적으로 실질적으로 유해하거나 해로운 부작용을 초래하지 않고 소정 효과를 달성하는 작용 부위에서 국소 농도를 달성하도록 용량을 선택할 것이지만, PDP8 화합물의 양 및 투여 경로는 최종적으로 의사, 수의사 또는 임상가가 선택할 것이다.
- [0746] 투여는 치료 과정에 거쳐 일투여로, 계속적으로 또는 간헐적으로(예컨대 적절한 간격의 분할 투여로) 실시할 수 있다. 가장 효과적인 투여 수단 및 용량을 결정하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 요법에 사용되는 제제, 요법의 목적, 치료되는 표적 세포(들) 및 치료되는 피험체에 따라 달라질 수 있다. 단일 투여 또는 다중 투여를 실시할 수 있으며, 용량 수준 및 패턴은 치료 의사, 수의사 또는 임상가가 선택한다.
- [0747] 일반적으로, PDP8 화합물의 적절한 용량은 1일당 피험체의 체중 1 kg당 약 10 μg 내지 약 250 mg(더욱 통상적으로 약 100 μg 내지 약 25 mg) 범위이다. 화합물이 염, 에스테르, 아마이드, 프로드럭 등인 경우, 투여량은 모화합물을 기준으로 계산하며, 이에 따라 사용되는 실제 중량은 비례하여 증가한다.
- [0748] 실시예
- [0749] 아하기 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 명세서에 기재된 본 발명의 범위를 한정하려는 것이 아니다.
- [0750] 화학적 합성
- [0751] 본 발명의 화합물의 몇 가지 화학적 합성 방법을 본 명세서에 기재한다. 이들 및/또는 다른 잘 알려진 방법은 본 발명의 범위 내에서 추가의 화합물의 합성을 용이하게 하기 위해 공지된 방식으로 변경 및/또는 변형할 수 있다.
- [0752] 본 명세서에 기재된 화합물의 제조에 유용한 일반적인 실험 방법 및 절차의 설명은 문헌[Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th Edition, 1989, (편집자: Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R.)(영국 소재 롱맨 발행)]에 제공되어 있다.
- [0753] 특히 피리딘 화합물의 합성 방법은 문헌[Heterocyclic Chemistry, 3rd Edition, 1998, Joule, J.A, Mills, R. and Smith, G.F.(영국 소재 챔프먼 앤드 홀 발행)]에 기재되어 있다.
- [0754] 본 명세서에 기재된 화합물 다수는 편리하게는 방향족 고리 상에서 치환된 주요 중간체(2)를 거쳐 제조할 수 있다. 이 중간체는 상업적으로 구입 가능한 출발 물질, 4-클로로-3-니트로-피리딘-2-아민(1) 및 치환된 아미노-페놀로부터 제조할 수 있다. 그 다음 예컨대 Boc 카르바메이트 또는 트리플루오로아세트아미드를 사용하여 화합물(2)을 아미노기에서 선택적으로 보호하여 중간체(3)를 얻는다. 중간체(3)는 또한 4-클로로-3-니트로-피리딘-2-아민(1) 및 N-Boc-보호된 아미노-페놀로부터 직접 얻을 수 있다. 보호된 중간체(3)의 니트로기를 Pd/C 및 포름산암모늄 또는 수소를 사용하여 아미노기로 환원하여 다른 주요 디아미노 중간체(4)를 얻을 수 있다. 이러한

방법의 예를 하기 반응식 1에 도시한다.

[0755] 반응식 1

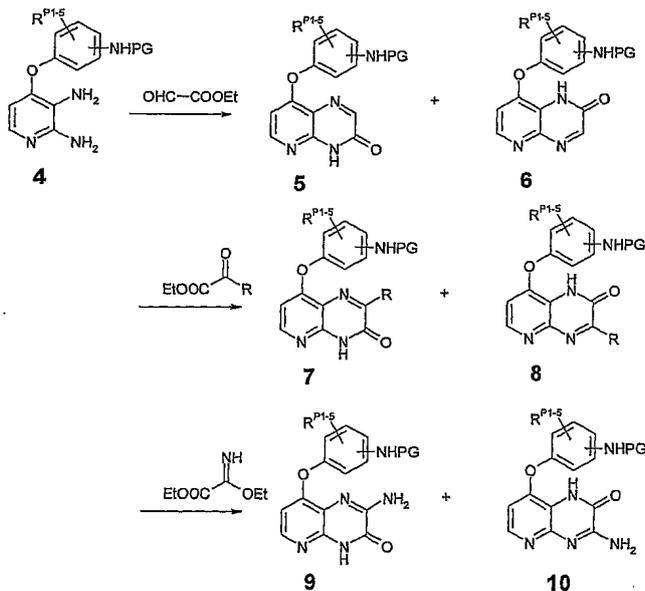


[0756]

[0757] 치환 또는 비치환 페닐기를 갖는 화합물을 합성하고 본 명세서에 기재하였음을 주지하라. 하기 반응식은 비치환 페닐 또는 특이 치환된 페닐을 사용하여 도시하지만, 이들 방법은 또한 치환된(또는 상이하게 치환된) 페닐 고리를 갖는 화합물의 제조에 적절함을 이해해야 한다.

[0758] 에틸 글리옥살레이트, 에틸 피루베이트 또는 유사한 α-케토에스테르와의 반응에 의해 중간체(4)로부터 피리도피라지논을 얻을 수 있다. 이성체(5 및 6)는 모두 4와 에틸 글리옥살레이트와의 반응으로부터 얻을 수 있다. 유사하게, 2개의 이성체(7 및 8)는 4와 에틸 피루베이트(R = -Me), 에틸트리플루오로피루베이트(R = -CF₃), 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(R = -CH₂Br) 또는 다른 임의로 치환된 알킬 2-옥소 에스테르의 반응으로부터 얻을 수 있다. 아미노-피리도피라지논(9 및 10)은 에틸 2-에톡시-2-이미노아세테이트와의 반응에 의해 중간체(4)로부터 얻을 수 있다. 2개의 이성체의 비는 하나가 우선적으로 얻어지도록 용매의 선택에 의해 영향을 받을 수 있다(반응식 2).

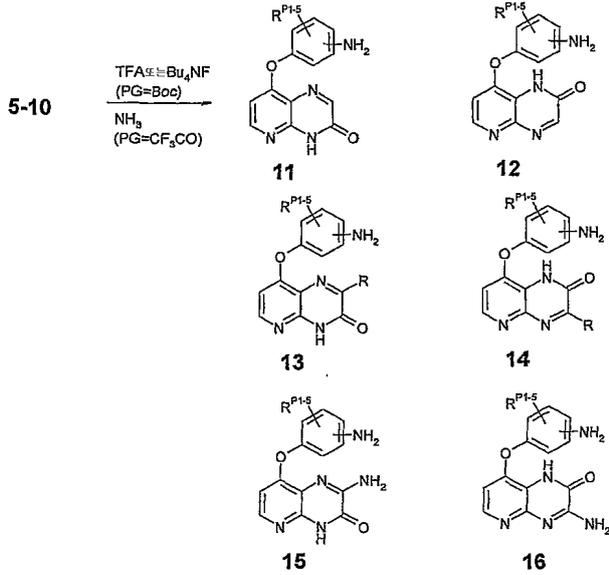
[0759] 반응식 2



[0760]

[0761] TFA 또는 테트라부틸 암모늄 플루오라이드(Boc 보호기에 대한 것) 또는 암모니아(트리플루오로아세트아미드에 대한 것)를 사용한 보호기(PG)의 탈보호로 통상적인 중간체 11-16이 생성된다(반응식 3).

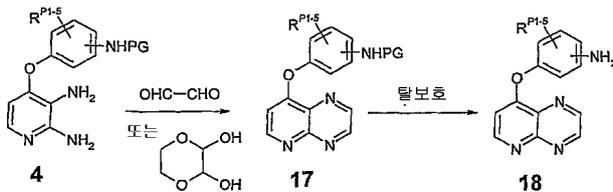
[0762] 반응식 3



[0763]

[0764] 피리도피라진(18)은 글리옥살 또는 1,4-디옥산-2,3-디올과의 반응 후 탈보호에 의해 중간체(4)로부터 얻을 수 있다(반응식 4).

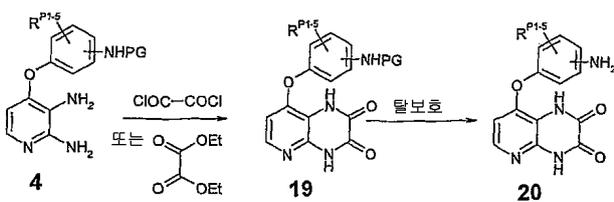
[0765] 반응식 4



[0766]

[0767] 피리도피라진-디온(20)은 디에틸옥살레이트 또는 옥살일 클로라이드와의 반응 후 탈보호에 의해 중간체(4)로부터 얻을 수 있다(반응식 5).

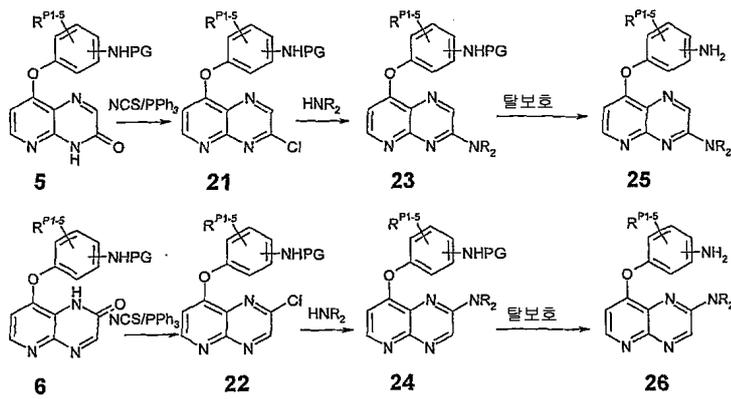
[0768] 반응식 5



[0769]

[0770] 아미노-피리도피라진(25 및 26)은 중간체(5 및 6)로부터 얻을 수 있다. 피라지논의 카르보닐기를 POCl₃ 또는 NCS/PPh₃을 사용하여 클로로피라진 중간체(21 또는 22)로 전환시킨 후, 암모니아 또는 1차 또는 2차 아민을 사용하여 아미노피라진(23 또는 24)으로 전환시킬 수 있다. 탈보호시키면 통상적인 중간체(25 또는 26)이 얻어진다(반응식 6).

[0771] 반응식 6



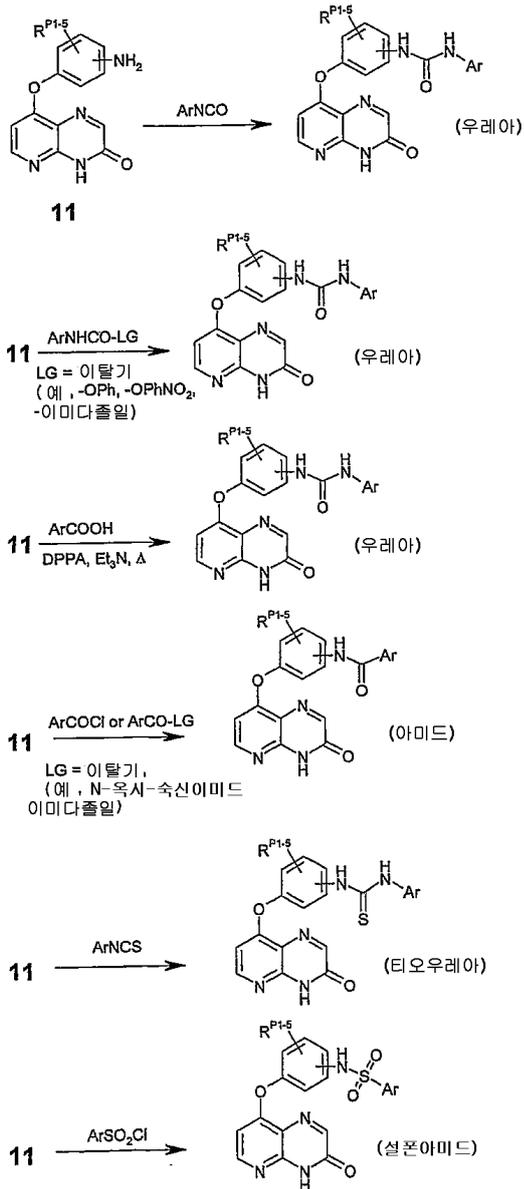
[0772]

[0773]

그 다음 통상적인 중간체(11-16, 18, 20, 25, 26)를 사용하여 상이한 링커 기, L 및 상이한 말단 기, A를 갖는 다양한 화합물을 제조할 수 있다. 예컨대 주요 중간체(11)를 활성화된 카르복실산 또는 산 염화물과 반응시켜 아마이드(NHCO)를 얻을 수 있거나, 또는 이소시아네이트 또는 활성화된 카르바메이트와 반응시켜 우레아(NHCONH)를 얻을 수 있다. 이소시아네이트는 또한 카르복실산과 예컨대 DPPA(디페닐포스포릴 아지드)와의 반응 및 가열 시 상당하는 아지드의 커티어스 재배열에 의해 동일계에서 형성될 수 있다. 주요 중간체(11)는 또한 이소티오시아네이트와 반응시켜 티오우레아(NHCSNH)를 얻고, 설포닐 클로라이드와 반응시켜 설폰아미드(SO₂NH)를 얻을 수 있다. 이러한 방법의 예를 하기 반응식에 도시한다(반응식 7).

[0774]

반응식 7



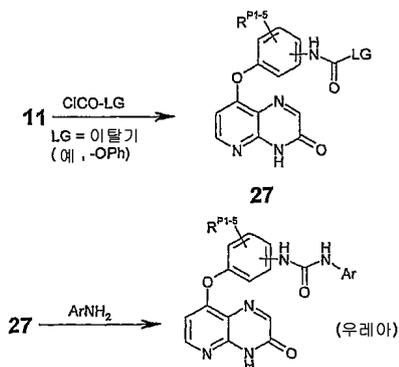
[0775]

[0776]

대안적으로, 통상적인 중간체(11)의 아미노 위치를 예컨대 페닐 클로로포르메이트와 반응시켜 활성화시킬 수 있다. 그 다음 이렇게 형성된 활성화된 카르바메이트를 방향족 아민과 반응시켜 하기 반응식 8에 도시된 바와 같이 상당하는 우레아를 얻을 수 있다.

[0777]

반응식 8



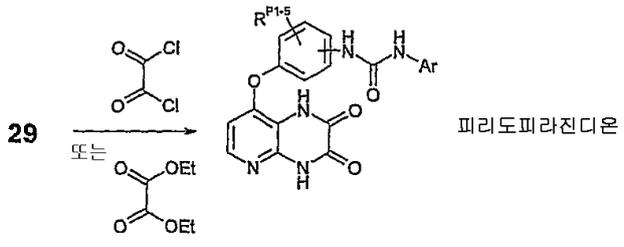
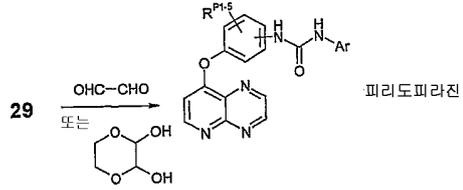
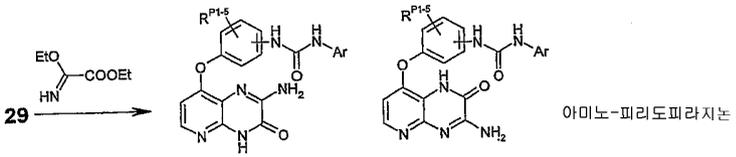
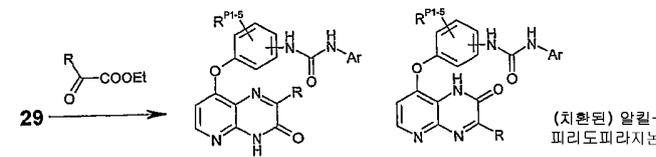
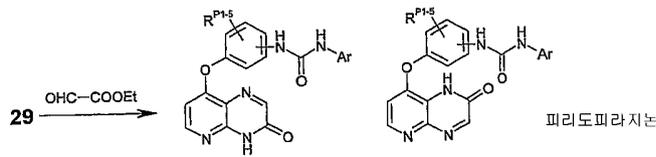
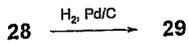
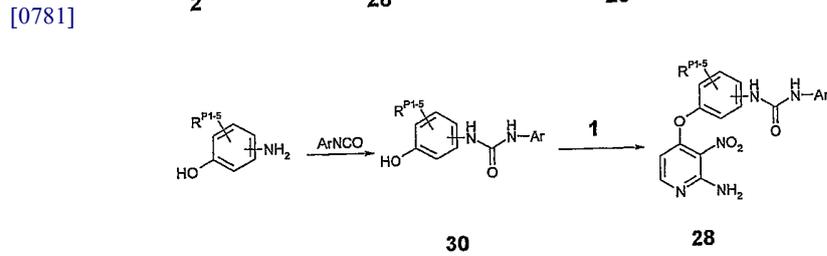
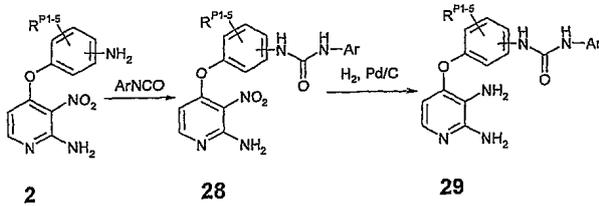
[0778]

[0779]

대안적인 전략은 고리화 전에 니트로-아미노 중간체(2) 상에서 반응식 7 및 8에 설명된 반응(우레아 또는 아미

드의 형성)을 수행하는 것이다. 유사하게, 아미노 페놀을 이소시아네이트와 반응시켜 중간체(30)를 형성시킬 수 있고, 그 다음 이를 1과 커플링시켜 28을 얻을 수 있다. 이러한 접근법을 하기 반응식 9에 우레아 링커에 대해 예시하였다. 유사한 방법을 다른 링커를 갖는 화합물에 이용할 수 있다.

[0780] 반응식 9



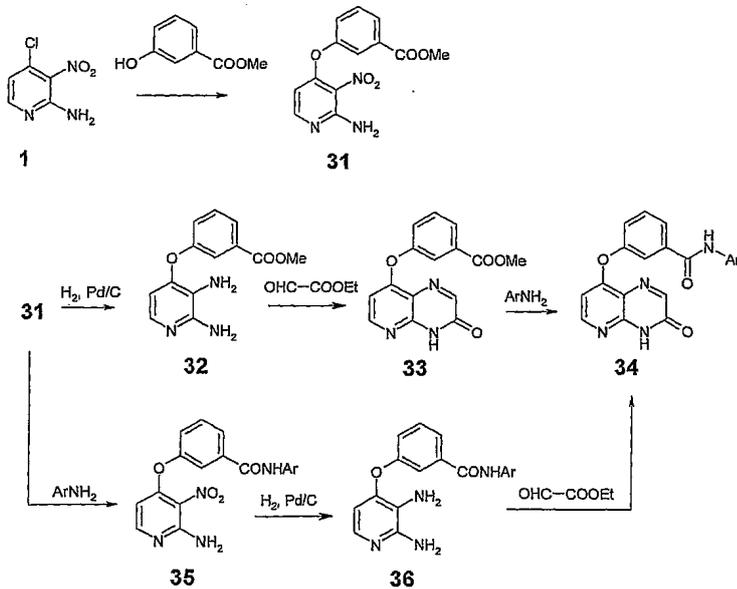
[0782]

[0783]

역 아마이드 링커를 갖는 화합물은 출발 물질(1)과 히드록실-벤조산의 반응으로부터 얻을 수 있다. 예컨대 1을 메틸 3-히드록시벤조에이트와 반응시켜 중간체(31)를 형성시킬 수 있다. 이 중간체를 디아미노 중간체(32)로 환원시키고 반응식 2, 4-6에 설명된 골격 중 하나로 고리화시킨 후, 아릴 또는 헤테로아릴 아민과 반응시켜 최종 생

성물을 얻을 수 있다. 중간체 에스테르(33)를 거치는 피리도피라지논(34)의 형성을 예로 든다. 대안적으로, 중간체(31)를 아릴 아민과 반응시켜 35를 얻고, 이를 디아민(36)으로 환원시킨 후, 동일한 생성물(34)로 고리화시킬 수 있다(반응식 10).

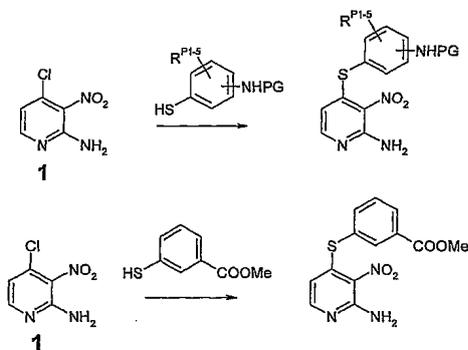
[0785] 반응식 10



[0786]

[0787] 하기 반응식 11에 예시된 바와 같이, 경첩 결합(hinge binding) 이환계와 중간 고리 사이에 다른 링커를 갖는 화합물은 출발 물질(1)을 예컨대 머캅토아닐린, 아미노아닐린 또는 머캅토벤조산 에스테르와 반응시켜 얻을 수 있다. 이에 따라 얻은 중간체를 반응식 1-10과 유사한 방법을 이용하여 0-링커 화합물에 대해 기재된 것과 동일한 골격을 포함하는 억제제로 추가로 전환시킬 수 있다.

[0788] 반응식 11



[0789]

[0790] 화학적 합성

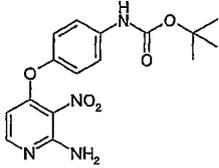
[0791] 반응을 위한 모든 출발 물질, 시약 및 용매는 시약 등급이며, 구입한 대로 사용하였다. 크로마토그래피 용매는 HPLC 등급이었고, 추가의 정제 없이 사용하였다. 반응은 Merck 실리카 겔 60 F-254 박층 플레이트를 사용하여 박층 크로마토그래피(TLC) 분석에 의해 모니터링하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 Merck 실리카 겔 60(0.015-0.040 mm) 상에서 또는 1회용 Isolute Flash Si 및 Si II 실리카 겔 컬럼에서 실시하였다. 정제용 TLC를 Macherey-Nagel [809 023] 예비 코팅 TLC 플레이트 SIL G-25 UV₂₅₄ 또는 UV₂₅₄인 Analtech [2015] 예비 코팅 정제용 TLC 플레이트, 2000 μm 상에서 수행하였다. LCMS 분석을 하기 용매계를 사용하여 22°C의 온도에서 수 켈코 제조의 Discovery 5 μm, C18, 50 mm×4.6 mm i.d. 컬럼 포함 Micromass LCT/Water's Alliance 2795 HPLC 시스템 상에서 수행하였다: 1 ml/분의 유속으로 용매 A: 메탄올; 용매 B: 수중 0.1% 포름산. 0 내지 0.5 분에서 10% A/90% B로 출발한 후, 0.5 내지 6.5 분에서 10% A/90% B 내지 90% A/10% B, 이어서 10 분까지 90% A/10% B의 구배. 10 내지 10.5 분에서 농도가 22 분까지 유지될 경우 10% A/90% B로 구배를 되돌렸다. 254 nm에서 UV 검출하였고, 이온화는 양성 또는 음성 이온 전기 분무였다. 분자량 스캔 범위는 50 내지 1,000이었다. 샘플을 DMSO 또는 메탄올에 1 mg/ml로서 제공하고, 부분 루프 충전물(partial loop fill) 상에서 3 μl 주입하였다.

Bruker Advance 500 MHz 분광계 상에서 DMSO-d₆ 중에서 NMR 스펙트럼을 기록하였다.

[0792] (1) 2-아미노-3-니트로-4-클로로피리딘과 페놀레이트의 커플링

[0793] 합성 1

[0794] tert-부틸 4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)페닐카르바메이트



[0795]

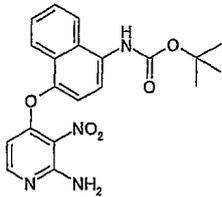
[0796] 방법 A1: tert-부틸 4-히드록시페닐카르바메이트(3.63 g, 17.4 mmol)를 무수 DMF(150 ml)에 용해시켰다. 칼륨 tert-부톡시드(2.62 g, 23.4 mmol)를 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 계속 교반하였다. 4-클로로-3-니트로피리딘-2-아민(3.0 g, 17.3 mmol)을 일제히 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 이어서 4 시간 동안 85°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(800 ml)로 희석하고, 물(1×800 ml) 및 염수(2×800 ml)로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 실리카 겔(용리액 에틸 아세테이트:시클로헥산 1:2) 상에서 크로마토그래피하여 4.0 g(63% 수율)의 tert-부틸 4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)페닐카르바메이트를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): ¹H-NMR, δ (ppm), J (Hz): 1.54 (9H), 6.04 (d, 1H, J=7.4 Hz), 6.15 (bs, 2H), 7.06 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.96 (d, 1H, J=7.4 Hz). LC-MS (m/z): 347 (M+H, 100).

[0797]

[0798] 합성 2

[0799] tert-부틸 4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트



[0800]

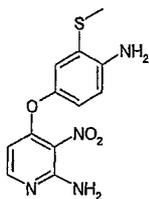
[0801] tert-부틸 4-히드록시나프탈렌-1-일카르바메이트(3.9 g, 15 mmol)를 가지고 방법 A1을 이용하여 디클로로메탄으로부터의 재결정화시 tert-부틸 4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트(5.4 g, 90% 수율)를 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 1.58 (s, 9H), 5.92 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 6.21 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 8.3 Hz), LC-MS: m/z 397 (M+H, 100).

[0802]

[0803] 합성 3

[0804] 4-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)-3-니트로피리딘-2-아민



[0805]

[0806] 방법 A2: 수화나트륨(148 mg)을 무수 DMSO(5.5 ml)에 첨가하고, 혼합물을 Ar 분위기 하에서 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 4-아미노-3-(메틸티오)페놀(573 mg, 3.7 mmol)을 거기에 첨가하고, 혼합물을 추가 10 분 동안

교반하였다. 그 다음, 4-클로로-3-니트로피리딘-2-아민(3.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃로 가열하고, 3 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 합한 유기층을 우선 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정한 후 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 후 증발시켜 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(EtOAc-DCM, 1:1)에 의한 정제 후 표제 화합물을 적갈색 고체로서 얻었다(657 mg, 61%)(R_f 0.56, EtOAc-DCM, 1:1).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.36 (s, 3H, CH₃); 5.18 (s, 2H, NH₂, Ph), 5.92 (d, 1H, H_{Py}, J=5.8 Hz), 6.75 (dd, 1H, H_{Ph}, J= 8.6 Hz and J=2.1 Hz), 6.81 (dd, 1H, H_{Ph}, J= 8.7 and J=2.6 Hz), 6.98 (d, 1H, H_{Ph}, J=2.6 Hz), 7.07 (bs, 2H, NH₂, Py), 7.95 (d, 1H, H_{Py}, J=5.7 Hz).
¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.6, 99.8, 114.7, 119.7, 120.7, 121.4, 121.5, 143.2, 145.1, 152.8, 153.6, 159.9. LC-MS (m/z): 293 (M+H, 100), rt=5.87min.

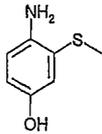
[0807]

합성 4

[0808]

4-아미노-3-(메틸티오)페놀

[0809]



[0810]

방법 C4: 혼합물 EtOH/H₂O(4 ml/1.2 ml) 중 철 분말(220 mg, 4 mmol), NH₄Cl(310 mg, 5.8 mmol)의 현탁액을 10 분 동안 가열 환류하였다. 3-(메틸티오)-4-니트로페놀(185 mg, 1mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 암색 슬러리를 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH로 세정하였다. 용매를 제거한 후, EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 재차 1회 여과하였다. 여액을 물 및 염수로 연속 세정한 후, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 진공 하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 녹회색 분말로서 얻었다(80 mg, 53% 수율).

[0811]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.29 (s, 3H, H_{Me}), 4.48 (bs, 2H, NH₂), 6.44 (d, 1H, H_{arom}, J=8.5Hz), 6.54 (d, 1H, H_{arom}, J=8.5Hz), 6.61 (s, 1H, H_{arom}), 8.58 (bs, 1H, OH).
¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.9, 114.7, 115.4, 116.5, 120.1, 139.5, 148.7.
 GC-MS (m/z): 155.09.

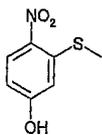
[0812]

합성 5

[0813]

3-(메틸티오)-4-니트로페놀

[0814]



[0815]

무수 DMF(67 ml) 중 3-플루오로-4-니트로페놀(2 g, 12.7 mmol)의 용액에 분취량인 2 당량의 나트륨 티오메톡시드(1.78 g, 25.5 mmol)를 첨가한 후, 3 당량의 탄산칼륨(5.27 g, 38.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 23 시간 동안 실온에서 교반한 후, 물(100 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 물(60 ml) 및 염수(60 ml)로 연속 세정한 후, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 진공 하에서 용매를 증발시켜 표제 화합물을 황색 분말로서 얻었다(2.12 g, 90%).

[0816]

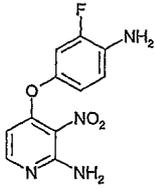
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.44 (s, 3H, H_{Me}), 6.72 (d, 1H, H_{arom}, J=9.0Hz), 6.79 (s, 1H, H_{arom}), 8.19 (d, 1H, H_{arom}, J=9.1 Hz), 11.20 (bs, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.2, 111.3, 112.0, 128.7, 136.7, 142.0, 162.9.

[0817]

합성 6

[0818]

[0819] 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-3-니트로피리딘-2-아민



[0820]

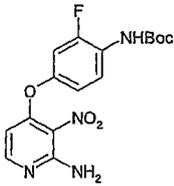
[0821] 4-아미노-3-플루오로페놀(1.00 g, 7.9 mmol)을 가지고 방법 A2를 이용하여 1.8 g(86% 수율)의 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-3-니트로피리딘-2-아민을 암색 고체로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.17 (bs, 2H), 5.94 (d, 1H, J=5.7 Hz), 6.75-6.84 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, J=11.7 Hz) 7.09 (bs, 1H), 7.96 (d, 1H, J=5.7 Hz). LC-MS (m/z): 235 (M+H, 100).

[0822]

[0823] 합성 7

[0824] 4-(4-N-(tert-부톡시카르보닐)아미노-3-플루오로페녹시)-3-니트로-2-아미노-피리딘



[0825]

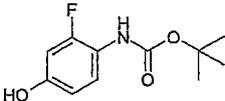
[0826] 4-N-Boc-아미노-3-플루오로페놀(1.2 g, 5.4 mmol)을 가지고 방법 A1을 이용하여 표제 화합물을 유리질 황색 고체로서 얻었다(1.9 g, 96%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.08 (d, 1H, J=5.5, *H_{py}*), 7.01 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.18 (br s, 2H, *NH₂*), 7.22 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.67 (m, 1H, *H_{arom}*), 8.04 (d, 1H, J=5.5, *H_{py}*), 9.03 (s, 1H, *NH_{Boc}*); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 79.5, 100.7, 108.8 (d, *J_{FC}*=23.1), 116.2 (d, *J_{FC}*=3.1), 121.7; 124.3 (d, *J_{FC}*=12.2), 125.4, 149.4 (d, *J_{FC}*=10.1), 153.0, 153.3, 153.9, 154.1 (d, *J_{FC}*=249), 158.6; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -120.7; LC-MS (m/z): 365.0 (M+H, 100).

[0827]

[0828] 합성 8

[0829] tert-부틸 2-플루오로-4-히드록시페닐카르바메이트



[0830]

[0831] 방법 B: 4-아미노-3-플루오로페놀(10.61 g, 83.5 mmol)을 35°C에서 Boc₂O(18.29 g, 83.8 mmol) 및 InCl₃(188 mg, 0.85 mmol)의 용융 혼합물에 첨가하였다. 검정색 혼합물을 2 시간 동안 35°C에서 교반하였고, 이 시간 동안 혼합물이 두꺼운 검정색 오일로 변하였다. 그 다음 혼합물을 EtOAc(200 ml) 및 H₂O(200 ml)로 희석하고, 10 분 동안 계속 교반하였다. 층을 분리하고, 유기층을 H₂O(3×200 ml)로 세정하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과한 후 농축 건조시켰다. 생성된 검정색 오일을 CH₂Cl₂(50 ml)에 재용해시키고, 실리카 겔 컬럼에 로딩하였다. CH₂Cl₂ 중 5→7% EtOAc로 용리하여 표제 화합물을 연황색 결정질 고체로서 얻었다.

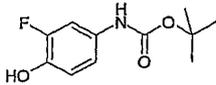
[0832] 수득량: 16.7 g(90%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.08 (d, 1H, J=5.5, H_{Py}), 7.01 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (br s, 2H, NH₂), 7.22 (m, 1H, H_{arom}), 7.67 (m, 1H, H_{arom}), 8.04 (d, 1H, J=5.5, H_{Py}), 9.03 (s, 1H, NH_{Boc}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 78.6, 102.7 (d, J_{FC}=22.2), 110.8 (d, J_{FC}=2.7), 117.1 (d, J_{FC}=12.6), 127.2, 153.7, 155.5 (d, J_{FC}=11.3), 156.1 (d, J_{FC}=246); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -121.6; LC-MS (*m/z*): 172.0 (M+H, 100).

[0833]

[0834] 합성 9

[0835] *tert*-부틸-4-히드록시-3-플루오로페닐카르바메이트



[0836]

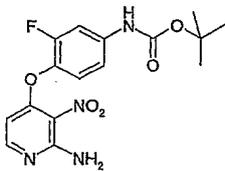
[0837] 4-아미노-2-플루오로페놀(1.6 g, 12.7 mmol)을 가지고 방법 B를 이용하여 1 시간 후 표제 화합물을 얻었고(1.26 g, 44%) Biotage(EtOAc-DCM: 1-1)를 사용하여 정제하여 연분홍색 분말을 얻었다(R_f 0.86, EtOAc-DCM, 1-1).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, *tert*-Bu); 6.82 (t, 1H, H_{arom}, J=9.2 Hz), 6.99 (d, 1H, H_{arom}, J=8.1 Hz), 7.29 (d, 1H, H_{arom}, J=13.5 Hz), 9.18 (s, 1H, OH), 9.36 (s, 1H, NH_{carbamate}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.9, 79.9, 107.9, 115.4, 118.5, 132.6, 140.3, 150.4, 152.3. ¹⁹F-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): -134.62.

[0838]

[0839] 합성 10

[0840] *tert*-부틸 4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐카르바메이트



[0841]

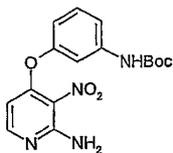
[0842] *tert*-부틸-4-히드록시-3-플루오로페닐카르바메이트(1.26 g, 5.5 mmol)를 가지고 방법 A1을 이용하여 1 시간 교반 후 표제 화합물을 황색 분말로서 얻었다(1.99 g, 99%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.52 (s, 9H, *tert*-Bu); 5.98 (d, 1H, H_{Py}, J=5.7 Hz), 7.21 (s, 2H, NH₂), 7.32 (m, 2H, H_{arom}), 7.63 (m, 1H, H_{arom}), 8.02 (d, 1H, H_{Py}, J=5.4Hz), 9.74 (s, 1H, NH_{carbamate}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 79.7, 99.0, 106.3, 114.6, 121.0, 123.5, 133.7, 139.0, 152.6, 153.2, 153.7, 154.0, 158.7. ¹⁹F-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): -128.76. LC-MS (*m/z*): 365 (M+H, 100), rt=2.58min.

[0843]

[0844] 합성 11

[0845] 4-(3-N-(*tert*-부톡시카르보닐)아미노페녹시)-3-니트로-2-아미노-피리딘



[0846]

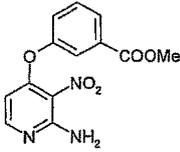
[0847] 3-N-Boc-아미노-페놀(1.2 g, 5.4 mmol)을 가지고 방법 A1을 이용하여 표제 화합물을 유리질 황색 고체로서 얻었다(1.7 g, 90%).

¹H-NMR (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C), 5.36 (s, 2H, NH₂), 6.00 (d, 1H, H_{Py}, J=5.7), 6.77 (d, 1H, H_{arom}, J=6.9), 7.32-7.36 (m, 2H, H_{arom}), 8.01 (d, 1H, H_{Py}), 9.56 (s, 1H, NH); LC-MS (*m/z*): 346.1 (M+H, 100), rt=7.10 min.

[0848]

[0849] 합성 12

[0850] 메틸 3-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)벤조에이트



[0851]

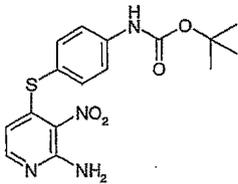
[0852] 메틸 3-히드록시벤조에이트(800 mg, 4.7 mmol)를 가지고 방법 A1을 이용하여 표제 화합물을 얻었다(760 mg, 53% 수율).

¹H-NMR (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 3.86 (s, 3H, Me), 6.04 (d, 1H, H_{pyr}, J=6.0 Hz), 7.23 (s, 2H, NH₂), 7.52 (d, 1H, H_{arom}, J=8.0 Hz), 7.63-7.66 (m, 1H, H_{arom}), 7.88 (d, 1H, H_{arom}, J=8.0 Hz), 8.04 (d, 1H, H_{pyr}); LC-MS (m/z): 290 (M+H, 100).

[0853]

[0854] 합성 13

[0855] tert-부틸 4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일티오)페닐카르바메이트



[0856]

[0857] 방법 A3: 무수 DMSO(15 ml)를 Ar 분위기 하에서 둥근 바닥 플라스크에 있는 NaH(광유 중 1.24 g의 60% 분산액, 25.7 mmol)에 첨가하였다. 5 분 후, 고상 tert-부틸 4-머캅토펜일카르바메이트(6.98 g, 31.0 mmol)를 3 회에 걸쳐 첨가하자 황색 용액이 형성되면서 거품이 발생하였다. 실온에서 15 분 교반한 후, 4-클로로-3-니트로피리딘-2-아민(5.38 g, 31.0 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 황색/갈색 용액을 30 분 동안 교반하고, EtOAc(150 ml) 및 H₂O(400 ml)를 연속 첨가하였다. 수층을 EtOAc(3×100 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 포화 NaHCO₃(150 ml)으로 1 회 세정하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과한 후 농축 건조시켜 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 얻었다.

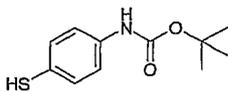
[0858] 수득량: 11.2 g(정량적).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.49 (s, 9H, tert- Bu), 5.83 (d, J=5.4, 1H, H_{py}), 7.47 (d, J=8.7, 2H, H_{arom}), 7.64 (d, J=8.7, 2H, H_{arom}), 7.87-7.89 (m, 3H), 9.69 (s, 1H, NH_{Boc}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 79.6, 110.3, 119.4, 121.5, 124.8, 136.4, 141.4, 152.3, 152.5, 153.6, 156.2; LC-MS: 364.0 (M+H, 100); HRMS: m/z C₁₆H₁₉N₄O₄S [M+H⁺]에 대한 계산치: 363.11215; 측정치: 363.11261.

[0859]

[0860] 합성 14

[0861] tert-부틸 4-머캅토펜일카르바메이트



[0862]

[0863] 4-아미노벤젠티올(8.08 g, 64.5 mmol)을 가지고 방법 B를 이용하여 표제 화합물을 얻었다. 수득량: 14.5 g(100%).

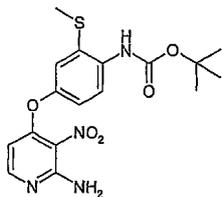
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert- Bu), 5.08 (s, 1H, SH), 7.17 (d, J=8.7, 2H, H_{arom}), 7.34 (d, J=8.7, 2H, H_{arom}), 9.27 (s, 1H, NH_{Boc}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.1, 79.0, 118.9, 123.4, 129.6, 130.7, 137.2, 140.0, 152.7.

[0864]

[0865] (II) 아민의 Boc 보호

[0866] 합성 15

[0867] 4-(4-N-(tert-부톡시카르보닐)아미노-3-티오메틸-페녹시)-3-니트로-2-아미노-피리딘



[0868]

[0869] 4-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)-3-니트로피리딘-2-아민(2 g, 6.8 mmol)을 가지고 방법 B를 이용하였다. 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(EtOAc-DCM: 1-1, 그 다음 EtOAc-MeOH: 95-5)에 의한 정제 후 표제 화합물을 분말로 얻었다(2.42 g, 90%)(R_f 0.33, EtOAc-MeOH, 95:5).

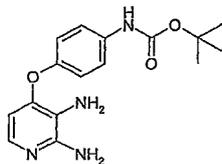
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, *tert*-Bu); 2.81 (s, 3H, CH₃); 6.07 (d, 1H, H_{py}, J=5.6 Hz), 7.19 (m, 1H, H_{arom}), 7.35 (m, 1H, H_{arom}), 7.53 (d, 1H, H_{arom}, J=2.8 Hz), 7.55 (d, 1H, H_{arom}, J=8.7 Hz), 8.01 (m, 1H, H_{arom}), 8.05 (d, 1H, H_{py}, J=5.6 Hz), 9.32 (s, 1H, NH_{carbamate}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 14.8, 27.9, 78.8, 103.6, 115.9, 117.3, 121.7, 124.6, 127.5, 132.1, 137.1, 146.0, 148.5, 151.7, 153.4. LC-MS (*m/z*): 393 (M+H, 100), *rt*=7.64min.

[0870]

[0871] (III) 도중 니트로기의 통상적인 중간체로의 환원(반응식 1에 따름)

[0872] 합성 16

[0873] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)페닐카르바메이트



[0874]

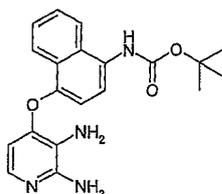
[0875] 방법 C1: 1.56 g(4.5 mmol)의 tert-부틸 4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)페닐카르바메이트를 300 ml의 1:1 에탄올:에틸 아세테이트 혼합물에 용해시켰다. 용액을 H₂와 혼합하고, H-큐브 장치에 Pd/C를 담고 있는 카트리지에 통과시킨 후 증발시켜 1.26 g(88% 수율)의 tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)페닐카르바메이트를 백색의 거품이 나는 고체로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 1.54 (9H, s), 2.90 (4H, bs), 6.60 (1H, bs), 6.17 (d, 1H, J= 5.7 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 5.8 Hz). LC-MS (*m/z*): 317 (M+H, 100).

[0876]

[0877] 합성 17

[0878] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트



[0879]

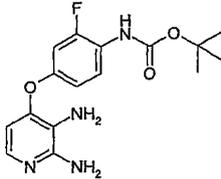
[0880] tert-부틸 4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트(3.0 g, 7.6 mmol)와 용매 혼합물 MeOH:THF 1:1을 가지고 방법 C1을 이용하여 표제 화합물을 정량적 수율로 얻었다(2.4 g).

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 1.56 (s, 9H), 6.03 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.04 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.50 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.77 (bs, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.2 Hz).
LC-MS (m/z): 367 (M+H, 100).

[0881]

[0882] 합성 18

[0883] 4-(4-N-(tert-부톡시카르보닐)아미노-3-플루오로페녹시)-2,3-디아미노-피리딘



[0884]

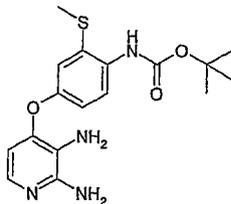
[0885] 방법 C2: Pd/C(1.09 g)를 EtOAc/EtOH(90/150 ml) 중 4-(4-N-(tert-부톡시카르보닐)아미노-3-플루오로페녹시)-3-니트로-2-아미노-피리딘(6.20 g, 17.0 mmol)의 황색 용액에 첨가하고, 검정색 혼합물을 수소 분위기 하에서 5 시간 동안 교반한 후, 셀라이트 상에서 여과하였다. 암갈색 여액을 농축 건조시키고, CH₂Cl₂(20 ml)에 재용해시킨 후, 실리카 겔 컬럼에 로딩하였다. 생성물을 EtOAc로 용리시키고, 표제 화합물을 함유하는 분획을 혼합한 후, 증발 건조시켰다. 오렌지색 오일을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 동량의 헥산을 첨가하였다. 용액을 농축 건조시켜 오렌지색 거품을 얻었다. 수득량: 4.30 g(76%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): δ=8.82 (br s, 1H, NH_{Boc}), 7.47 (t, J=8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.28 (d, 1H, J=5.5 Hz, H_{py}), 6.87 (m, 1H, H_{arom}), 6.76 (m, 1H, H_{arom}), 6.09 (d, 1H, J=5.5 Hz, H_{py}), 5.61 (s, 2H, NH₂), 4.47 (s, 2H, NH₂), 1.45 ppm (s, 9H, tert-Bu); ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-120.7 ppm; LC-MS (m/z): 335.3 (M+H, 100), rt=2.69 min.

[0886]

[0887] 합성 19

[0888] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐카르바메이트



[0889]

[0890] 4-(4-N-(tert-부톡시카르보닐)아미노-3-티오메틸-페녹시)-3-니트로-2-아미노-피리딘(12.5 g, 31.8mmol)을 가지고 방법 C4를 이용하여 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(EtOAc, 그 다음 EtOAc-MeOH: 95-5)에 의한 정제 후 표제 화합물을 분말로서 얻었다(2.07 g, 18%)(R_f 0.33, EtOAc-MeOH, 95:5).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.44 (s, 9H, tert-Bu); 2.39 (s, 3H, CH₃); 5.56 (bs, 2H, NH₂); 6.29 (d, 1H, H_{py} J=6.9 Hz), 6.87 (dd, 1H, H_{arom} J=8.6 Hz, J=2.7 Hz), 7.06 (d, 1H, H_{arom}, J=2.7 Hz), 7.31 (m, 2H, H_{py} J=6.8 Hz + H_{arom}), 7.56 (bs, 2H, NH₂, py), 8.44 (s, 1H, NH_{carbamate}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 14.8, 27.9, 78.8, 103.6, 115.9, 117.3, 121.7, 124.6, 127.5, 132.1, 137.1, 146.0, 148.5, 151.7, 153.4.
LC-MS (m/z): 362 (M+H, 100), rt = 3.04 min.

[0891]

[0892] 합성 20

[0893] 4-(3-N-(tert-부톡시카르보닐)아미노페닐옥시)-2,3-디아미노-피리딘



[0894]

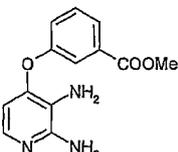
[0895] 4-(3-N-(tert-부톡시카르보닐)아미노페닐옥시)-2-아미노-3-니트로-피리딘(2.5 g, 7.2 mmol)을 가지고 방법 C2를 이용하여 표제 화합물을 유리질 갈색 고체로서 얻었다(2.17 g, 95%).

¹H-NMR (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃C), 4.39 (s, 2H, 5-NH₂), 5.36 (s, 2H, 6-NH₂), 6.02 (d, 1H, H_{pyr}, J=5.6), 6.58 (d, 1H, H_{arom}, J=7.9), 7.19-7.21 (m, 2H, H_{arom}), 7.25 (d, 1H, H_{pyr}), 9.41 (s, 1H, NH); LC-MS (m/z): 316.1 (M+H, 100), rt=4.03 min.

[0896]

[0897] 합성 21

[0898] 메틸 3-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)벤조에이트



[0899]

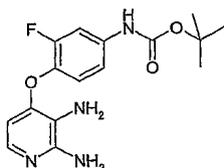
[0900] 메틸 3-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)벤조에이트(760 mg, 2.6 mmol)를 가지고 방법 C2를 이용하여 표제 화합물을 얻었다(680 mg, 100%).

¹H-NMR (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 3.83 (s, 3H, Me), 4.54 (s, 2H, NH₂), 5.68 (s, 2H, NH₂), 6.12 (d, 1H, H_{pyr}, J=6.0 Hz), 7.27-7.32 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 (d, 1H, H_{arom}, J=1.5 Hz), 7.52 (t, 1H, H_{arom}, J=8.0 Hz), 7.69 (d, 1H, H_{pyr}); LC-MS (m/z): 260 (M+H, 100).

[0901]

[0902] 합성 22

[0903] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐카르바메이트



[0904]

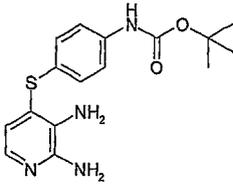
[0905] tert-부틸 4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐카르바메이트(2.15 g, 5.9 mmol)를 가지고 방법 C2를 이용하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다(1.75 g, 89%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.52 (s, 9H, tert-Bu); 4.51 (bs, 2H, NH₂), 5.59 (s, 2H, NH₂), 5.88 (d, 1H, H_{pyr}, J=4.8 Hz), 7.11 (t, 1H, J=8.8 Hz), 7.22-7.27 (m, 2H, H_{arom}), 7.56 (dd, 1H, H_{arom}, J=12.2 Hz J=1.6 Hz), 9.61 (s, 1H, NH_{carbamate}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 29.1, 80.6, 102.2, 107.6, 115.4, 119.2, 123.6, 136.6, 137.3, 138.2, 149.2, 150.9, 153.7, 155.1. ¹⁹F-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): -129.68. LC-MS (m/z): 335 (M+H, 100), rt=2.00min.

[0906]

[0907] 합성 23

[0908] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일티오)페닐카르바메이트



[0909]

[0910] 방법 C3: tert-부틸 4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일티오)페닐카르바메이트(470 mg, 1.30 mmol) 를 EtOAc 및 EtOH의 혼합물(80 ml/40 ml)에 용해시키고, 레이니 니켈(한 스푼)을 첨가하였다. 현탁액을 H₂ 분위기 하에서 90 분 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 무색 여액을 농축 건조시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. 수득량: 430 mg(정량적).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, *tert*- Bu), 4.78 (br s, 2H, NH₂), 5.61 (br s, 2H, NH₂), 6.22 (d, J=5.3, 1H, H_{py}), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.44 (d, J=8.7, 2H, H_{arom}), 9.43 (s, 1H, NHBoc); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.1, 79.2, 115.3, 119.0, 122.8, 125.1, 128.8, 131.7, 134.9, 139.1, 148.4, 152.5; LC-MS (*m/z*): 333.2 (M+H, 100), *t*_r=3.06; HRMS (3.98 min): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₁N₄O₂S [M+H]⁺: 333.13797; found: 333.13812.

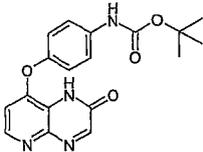
[0911]

[0912] (IV) 도중 중간체의 통상적인 고리화

[0913] 1. 피리도피라진-3-온 및 피리도피라진-2-온으로의 고리화

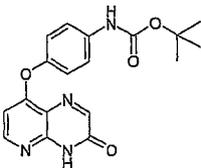
[0914] 합성 24

[0915] tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트



[0916]

[0917] tert-부틸 4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트



[0918]

[0919] 방법 D1: tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)페닐카르바메이트(0.86 g, 2.71 mmol)를 15 ml의 무수 에탄올에 용해시키고, 톨루엔 중 0.8 ml(4 mmol)의 50% 에틸 글리옥살레이트 용액을 첨가하고, 용액을 Ar 분위기 하에서 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 부분 증발시키고, 아세톤(10 ml)을 첨가하여 tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(0.430 g, 45% 수율)를 침전시키고 여과하였다.

[0920] tert-부틸 4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(0.200 g, 21% 수율)를 실리카 셀 상에서의 컬럼 크로마토그래피(용리액 디클로로메탄:에틸 아세테이트 1:1 R_f=0.3)에 의해 분리하였다.

[0921] tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.49 (s, 9H), 6.76 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.15 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J=9.0 Hz), 8.32 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.40 (s, 1H), 9.44 (bs, 1H), 12.54 (bs, 1H). LC-MS (*m/z*): 367 (M+H, 100).

[0922]

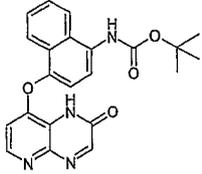
[0923] tert-부틸 4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트:

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 1.54 (s, 9H), 6.55 (d, 1H, J=5.5 Hz), 6.67 (bs, 1H), 7.14 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.49 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=5.5 Hz), 12.88 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 367 (M+H, 100).

[0924]

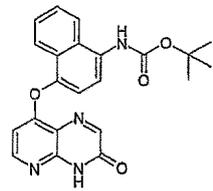
[0925] 합성 25

[0926] tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트



[0927]

[0928] tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트



[0929]

[0930] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트(3.1 g)를 가지고 방법 D1을 이용하여 표제 화합물 tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트(1.45 g, 42% 수율) 및 tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트(0.24 g, 9% 수율)를 얻었다.

[0931] tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일 카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.51 (s, 9H), 6.63 (d, 1H, 5.6 Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.90 (d, 1H, 7.7 Hz), 8.14 (d, 1H, 7.7 Hz), 8.25 (d, 1H, J=5.6 Hz), 8.45 (s, 1H), 9.39 (bs, 1H), 12.86 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 405(M+H, 100).

[0932]

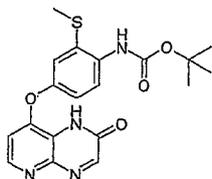
[0933] tert-부틸 4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일 카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.52 (s, 9H), 6.38 (d, 1H, 5.7 Hz), 6.64 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.37 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 8. 14 (d, 1H, 6.6 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J=5.7 Hz), 9.38 (bs, 1H), 13.00 (bs, 1H). LC-MS: m/z: LC-MS (m/z): 405(M+H, 60), 349 (100).

[0934]

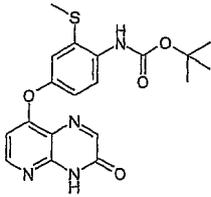
[0935] 합성 26

[0936] tert-부틸-2-(메틸티오)-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트



[0937]

[0938] tert-부틸 2-(메틸티오)-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트



[0939]

[0940] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐 카르바메이트(780 mg, 2.15 mmol)를 가지고 방법 D1을 이용하여 tert-부틸-2-(메틸티오)-4-(3-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트(134 mg, 15% 수율) 및 tert-부틸-2-(메틸티오)-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트(427 mg, 50% 수율)를 얻었다.

[0941] tert-부틸-2-(메틸티오)-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, *tert*- Bu); 2.40 (s, 3H, CH₃); 6.87 (d, 1H, H_{py}, J=5.3 Hz), 7.01 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.18 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 7.37 (d, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz), 8.36 (d, 1H, H_{py}, J=5.3 Hz), 8.42 (s, 1H, NH or CH), 8.46 (s, 1H, NH or CH), 12.57 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 14.9, 27.9, 78.9, 110.1, 116.8, 118.0, 127.4, 132.6, 137.0, 151.3, 153.4. LC-MS (*m/z*): 433 (M+H+MeOH, 100), *rt*=4.42min.

[0942]

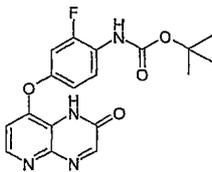
[0943] tert-부틸-2-(메틸티오)-4-(3-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.45 (s, 9H, *tert*- Bu); 2.40 (s, 3H, CH₃); 6.59 (d, 1H, H_{py}, J=5.6 Hz), 6.98 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.16 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 7.36 (d, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz), 8.17 (s, 1H, NH or CH), 8.36 (d, 1H, H_{py}, J=5.6 Hz), 8.44 (s, 1H, NH or CH), 12.89 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 14.8, 27.9, 78.9, 106.2, 116.7, 117.8, 118.2, 127.5, 132.5, 137.2, 145.4, 150.9, 151.5, 152.0, 153.4, 156.3, 160.5. LC-MS (*m/z*): 401 (M+H, 100), *rt*=4.65min.

[0944]

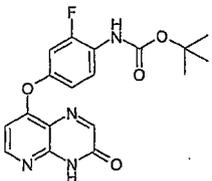
[0945] 합성 27

[0946] tert-부틸 2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트



[0947]

[0948] tert-부틸 2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트



[0949]

[0950] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐 카르바메이트(3.50 g, 10.5 mmol)를 가지고 방법 D1을 이용하여 tert-부틸 2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트(2.71 g, 69%) 및 tert-부틸 2-플루오로-4-(3-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트(0.96 g, 25%)를 얻었다.

[0951] tert-부틸 2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): δ=12.58 (br s, 1H, NHAr), 9.03 (br s, 1H, NH_{Boc}), 8.41 (s, 1H, H_{arom}), 8.37 (d, J=5.5 Hz, 1H, H_{py}), 7.66 (vt, J=8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.24 (d, 1H, H_{arom}), 7.06 (d, 1H, H_{arom}), 6.94 (d, J=5.5 Hz, 1H, H_{py}), 1.47 ppm (s, 9H, tert-Bu); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ=155.8 (br), 154.6, 154.5 (d, J_{FC}=248 Hz), 153.1, 151.8 (br), 150.2 (d, J_{FC}=10 Hz), 145.4, 144.3 (br), 125.7, 124.0 (d, J_{FC}=12 Hz), 119.9 (br), 116.1 (d, J_{FC}=3 Hz), 110.7, 108.7 (d, J_{FC}=23 Hz), 79.4, 28.0 ppm; ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-119.9 ppm; LC-MS (m/z): 373.4 (M+H, 100), rt=4.20 min; HRMS (5.15 min): m/z C₁₈H₁₈FN₄O₄ [M+H]⁺에 대한 계산치: 373.13066; 측정치: 373.13099.

[0952]

[0953] tert-부틸 2-플루오로-4-(3-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트:

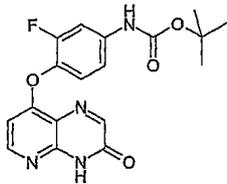
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): δ=12.90 (br s, 1H, NHAr), 9.01 (br s, 1H, NH_{Boc}), 8.38 (d, J=5.5 Hz, 1H, H_{py}), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 7.66 (vt, J=8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.22 (d, 1H, H_{arom}), 7.01 (d, 1H, H_{arom}), 6.67 (d, J=5.5 Hz, 1H, H_{py}), 1.47 ppm (s, 9H, tert-Bu); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ=160.2, 156.4, 154.6 (d, J_{FC}=249 Hz), 153.1, 152.2, 151.2, 150.5 (d, J_{FC}=10 Hz), 145.6, 125.8, 123.9 (d, J_{FC}=12 Hz), 118.5, 116.0 (d, J_{FC}=3 Hz), 108.5 (d, J_{FC}=23 Hz), 106.8, 79.4, 28.0 ppm; ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-119.8 ppm; LC-MS (m/z): 373.1 (M+H, 100), rt=4.40 min; HRMS (5.34 min): m/z C₁₈H₁₇FN₄O₄ [M+H]⁺에 대한 계산치: 373.13066; 측정치: 373.13071.

[0954]

합성 28

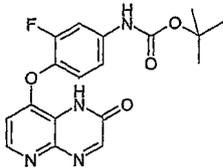
[0955]

[0956] tert-부틸-3-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트



[0957]

[0958] tert-부틸-3-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트



[0959]

[0960] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐카르바메이트(1 g, 2.99 mmol)를 가지고 방법 D1을 이용하여 2 가지 이성체의 혼합물(1.01 g, 90%)을 53/47의 비로 얻었다. 미정제 분말을 Biotage에 의해 정제하여 tert-부틸-3-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(185 mg, 17% 수율) 및 tert-부틸-3-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(370 mg, 34% 수율)를 회백색 분말로서 얻었다.

[0961] tert-부틸-3-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.55 (s, 9H, tert-Bu); 6.56 (d, 1H, H_{py} J=5.7 Hz), 7.37 (m, 2H, H_{arom}), 7.67 (m, 1H, H_{arom}), 8.22 (s, 1H, CH), 8.37 (d, 1H, H_{py}, J=5.7 Hz), 9.75 (s, 1H, NH), 12.95 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.9, 80.6, 106.0, 107.4, 115.6, 118.7, 124.6, 135.4, 139.8, 146.4, 152.3, 153.2, 153.7, 155.1, 157.5, 161.5. ¹⁹F-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): -128.42. LC-MS (m/z): 373 (M+H, 100), rt=2.43min.

[0962]

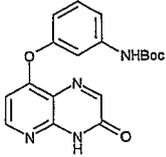
[0963] tert-부틸-3-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.53 (s, 9H, *tert*- Bu); 6.83 (d, 1H, H_{Py}, J=5.4 Hz), 7.32-7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.67 (m, 1H, H_{arom}), 8.37 (d, 1H, H_{Py}, J=5.4 Hz), 8.45 (s, 1H, CH), 9.75 (s, 1H, NH), 12.65 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.9, 80.6, 107.4, 110.0, 115.6, 124.6, 135.4, 139.8, 146.4, 152.3, 153.0, 153.9, 155.4, 157.5, 161.5. ¹⁹F-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): -128.12. LC-MS (*m/z*): 373 (M+H, 100), *rt*=2.33min.

[0964]

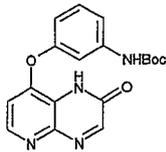
[0965] 합성 29

[0966] tert-부틸 3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트



[0967]

[0968] tert-부틸 3-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트



[0969]

[0970] 4-(3-N-(tert-부톡시카르보닐)아미노페녹시)-2,3-디아미노-피리딘(1.00 g, 3.16 mmol)을 가지고 방법 D1을 이용하여 tert-부틸 3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(274 mg, 24%) 및 tert-부틸 3-(2-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(445 mg, 1.26 mmol, 40%)를 얻었다.

[0971] tert-부틸 3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, *tert*- Bu), 6.59 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.6 Hz), 6.81-6.83 (m, 1H, H_{arom}), 7.36-7.39 (m, 3H, H_{arom}), 8.17 (s 1H, H_{arom}), 8.35 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.6 Hz), 9.56 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.89 (s, 1H, NH_{lactame}). LC-MS (*m/z*): 299 (M+H, 100).

[0972]

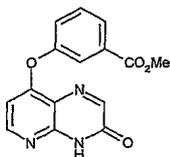
[0973] tert-부틸 3-(2-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, *tert*- Bu), 6.84 (ddd, 1H, H_{arom}, J= 7.5 Hz, J= 2.4 Hz, J= 1.5 Hz), 6.86 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.4 Hz), 7.33-7.39 (m, 2H, H_{arom}), 7.42 (s, 1H, H_{arom}), 8.36 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.4 Hz), 8.41 (s 1H, H_{arom}), 9.57 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.54 (s, 1H, NH_{lactame}). LC-MS (*m/z*): 299 (M+H, 100).

[0974]

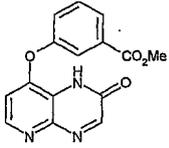
[0975] 합성 30

[0976] 메틸 3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)벤조에이트



[0977]

[0978] 메틸 3-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)벤조에이트



[0979]

[0980] 메틸 3-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)벤조에이트(1.00 g, 3.86 mmol)를 가지고 방법 D1을 이용하여 메틸 3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)벤조에이트(402 mg, 35%) 및 메틸 3-(2-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)벤조에이트(750 mg, 2.52 mmol, 65%)를 얻었다.

[0981] 메틸 3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)벤조에이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆),
 δ (ppm), J (Hz): 3.85 (s, 3H, OMe), 6.68 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.6 Hz), 7.53 (ddd, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz, J = 1.0 Hz), 7.65 (t, 1H, H_{arom}, J = 8.0 Hz), 7.68 (dd, 1H, H_{arom}, J = 2.3 Hz, J = 1.6 Hz) 7.88 (ddd, 1H, H_{arom}, J = 7.7 Hz, J = 2.5 Hz, J = 1.2 Hz), 8.17 (s 1H, H_{arom}), 8.39 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.6 Hz), 12.93 (s, 1H, NH). LC-MS (m/z): 298 (M+H, 100).

[0982]

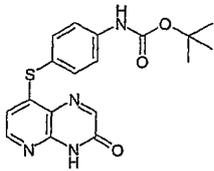
[0983] 메틸 3-(2-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)벤조에이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆),
 δ (ppm), J (Hz): 3.86 (s, 3H, OMe), 6.97 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.3 Hz), 7.56 (ddd, 1H, H_{arom}, J = 8.1 Hz, J = 2.5 Hz, J = 0.8 Hz), 7.66 (t, 1H, H_{arom}, J = 8.0 Hz), 7.74 (dd, 1H, H_{arom}, J = 2.1 Hz, J = 1.8 Hz) 7.89 (d, 1H, H_{arom}, J = 7.8 Hz), 8.39 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.3 Hz), 8.43 (s 1H, H_{arom}), 12.58 (s, 1H, NH). LC-MS (m/z): 298 (M+H, 100).

[0984]

[0985] 합성 31

[0986] tert-부틸 4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일티오)페닐카르바메이트



[0987]

[0988] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일티오)페닐카르바메이트(1.058 g, 3.18 mmol)를 가지고 방법 D1을 이용하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. 수득량: 640 mg (54%).

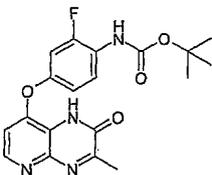
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.50 (s, 9H, tert-Bu), 6.35 (d, J=5.4, 1H, H_{Py}), 7.52 (d, J=8.7, 2H, H_{arom}), 7.67 (d, J=8.7, 2H, H_{arom}), 8.19 (d, J=5.4, 1H, H_{Py}), 8.20 (s, 1H, H_{arom}), 9.70 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.84 (br s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.1, 79.6, 114.6, 119.2, 119.5, 123.0, 136.7, 141.7, 143.3, 150.0, 150.9, 152.5, 152.6, 156.7; LC-MS (m/z): 371.1 (m+H, 100), rt=4.97 min).

[0989]

[0990] 2-피리도피라진-2-메틸-3-온 및 피리도피라진-3-메틸-2-온으로의 고리화

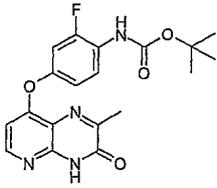
[0991] 합성 32

[0992] tert-부틸 2-플루오로-4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트



[0993]

[0994] tert-부틸 2-플루오로-4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트



[0995]

[0996] 방법 D2: tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐카르바메이트(300 mg, 0.9 mmol)를 무수 EtOH(5 ml)에 용해시키고, 에틸 피루베이트(1 ml, 9 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반 후, 침전을 여과하고, 2 가지 이성체를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 용리액으로서 EtOAc)에 의해 분리하였다.

[0997] tert-부틸 2-플루오로-4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트: 200 mg (58 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.47 ppm (s, 9H, *tert*-Bu); 2.48 (s, 3H, CH₃), 6.88 (d, 1H, J=5.5 Hz, H_{Py}), 7.03 (d, 1H, H_{arom}), 7.22 (d, 1H, H_{arom}), 7.66 (vt, J=8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.32 (d, J=5.3 Hz, H_{Py}), 9.00 (br s, 1H, NH_{Boc}), 12.41 (br s, 1H, NHAr); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 79.4, 106.8, 109.0, 116.0, 118.5, 123.9, 125.8, 145.6, 150.5, 151.2, 152.2, 153.1, 156.4, 160.3, , ppm; ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-119.9 ppm; LC-MS (*m/z*): 331.1. (M+H-*tert*-Bu, 100), *rt*=4.36 min.

[0998]

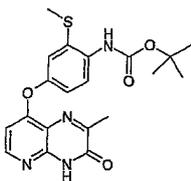
[0999] tert-부틸 2-플루오로-4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트: 130 mg (38%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.47 ppm (s, 9H, *tert*-Bu), 2.42 (s, 3H, CH₃), 6.60 (d, 1H, J=5.5 Hz, H_{Py}), 7.03 (d, 1H, H_{arom}), 7.22 (d, 1H, H_{arom}), 7.66 (vt, ³J_{FH}=8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.30 (d, J=5.3 Hz, H_{Py}), 9.00 (br s, 1H, NH_{Boc}), 12.77 (br s, 1H, NH_{arom}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 79.4, 106.8, 109.0, 116.0, 118.5, 123.9, 125.8, 145.6, 150.5, 151.2, 152.2, 153.1, 156.4, 160.3. ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-119.9 ppm; LC-MS (*m/z*): *m/z* 331.1(M+H-*tert*-Bu, 100), *rt*=4.55 min

[1000]

[1001] 합성 33

[1002] tert-부틸 4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-(메틸티오)페닐카르바메이트



[1003]

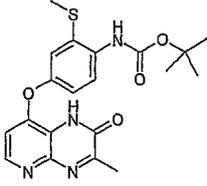
[1004] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐카르바메이트(570 mg, 1.57 mmol)를 가지고 방법 D2를 이용하여 2 가지 이성체의 혼합물을 얻었다. 냉각 후, 미정제물을 여과하고, 에탄올로 세정한 후 건조시켰다. 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다(131 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.45 (s, 9H, *tert*-Bu); 2.39 (s, 3H, CH₃); 2.43 (s, 3H, CH₃); 6.52 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 6.97 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.15 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 7.36 (d, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz), 8.27 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 8.44 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.75 (s, 1H, NH). LC-MS (*m/z*): 415 (M+H, 100) , *rt*=4.78min.

[1005]

[1006] 합성 34

[1007] tert-부틸 4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-(메틸티오)페닐카르바메이트



[1008]

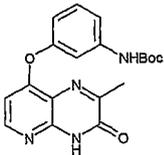
[1009] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐카르바메이트(570 mg, 1.57 mmol)를 가지고 방법 D2를 이용하여 2 가지 이성체의 혼합물을 얻었다. 미정제물을 실리카 겔(용리액: 순수한 EtOAc) 상에서 정제하여 표제 화합물을 연황색 분말로서 얻었다(206 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.45 (s, 9H, *tert*- Bu); 2.43 (s, 3H, CH₃); 2.48 (s, 3H, CH₃); 6.83 (d, 1H, H_{py} J=5.2 Hz), 6.98 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.15 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 7.35 (d, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz), 8.31 (d, 1H, H_{py} J=5.2 Hz), 8.45 (s, 1H, NH), 12.51 (bs, 1H, NH). LC-MS (*m/z*): 531 (M+H+C₈H₈O₃, 100), rt=4.78min.

[1010]

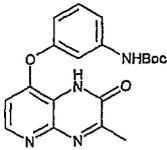
[1011] 합성 35

[1012] tert-부틸 3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트



[1013]

[1014] tert-부틸 3-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트



[1015]

[1016] 4-(3-N-(tert-부톡시카르보닐)아미노페녹시)-2,3-디아미노-피리딘을 가지고 방법 D2를 이용하여 2 가지 이성체의 혼합물을 얻었다. 혼합물을 크로마토그래피(용리액: CH₂Cl₂/EtOAc: 1/0에서 0/1로)하여 우선 tert-부틸 3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트를 황색 고체로서 얻은 후(194 mg, 0.527 mmol, 11%), tert-부틸 3-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트를 황색 고체로서 얻었다(841 mg, 2.28 mmol, 48%).

[1017] tert-부틸 3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, *tert*- Bu), 2.43 (s, 3H, Me), 6.53 (d, 1H, H_{py}, J = 5.6 Hz), 6.81-6.83 (m, 1H, H_{arom}), 7.36-7.37 (m, 3H, H_{arom}), 8.27 (d, 1H, H_{py}, J = 5.6 Hz), 9.56 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.75 (s, 1H, NH_{lactame}). LC-MS (*m/z*): 369 (M+H, 100).

[1018]

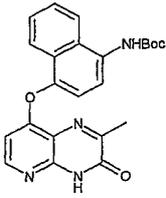
[1019] tert-부틸 3-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, *tert*- Bu), 2.48 (s, 3H, Me), 6.80-6.83 (m, 2H, H_{arom}), 7.32-7.37 (m, 2H, H_{arom}), 7.40 (s, 1H, H_{arom}), 8.31 (d, 1H, H_{py}, J = 5.4 Hz), 9.55 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.38 (s, 1H, NH_{lactame}). LC-MS (*m/z*): 369 (M+H, 100).

[1020]

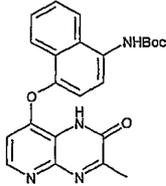
[1021] 합성 36

[1022] tert-부틸 4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트



[1023]

[1024] tert-부틸 4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트



[1025]

[1026] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트를 가지고 방법 D2를 이용하여 이성체의 혼합물을 얻었다. 잔류물을 크로마토그래피(용리액: CH₂Cl₂/EtOAc: 6/1에서 0/1로, 그 다음 EtOAc/MeOH: 95/5) 하여 우선 tert-부틸 4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트를 약한 황색 고체로서 얻은 후(401 mg, 0.958 mmol, 35%), tert-부틸 4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트를 황색 고체로서 얻었다(607 mg, 1.45 mmol, 53%).

[1027] tert-부틸 4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.53 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.01 (s, 3H, Me), 6.32 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.7 Hz), 7.38 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.55-7.58 (m, 1H, H_{arom}), 7.62-7.67 (m, 2H, H_{arom}), 7.85 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.4 Hz), 8.17 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.6 Hz), 8.20 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.6 Hz), 9.35 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.82 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 20.50 (CH₃), 28.05 (*tert*-Bu), 79.03 (*tert*-Bu), 105.56, 116.89, 117.37, 121.10, 121.13, 123.56, 126.26, 126.52, 126.79, 129.23, 132.08, 145.63, 146.03, 150.51, 153.98, 156.28, 159.14, 160.49. LC-MS (*m/z*): 419 (M+H, 100).

[1028]

[1029] tert-부틸 4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트:

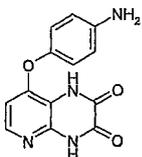
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.51 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.52 (s, 3H, Me), 6.58 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.4 Hz), 7.37 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.53-7.64 (m, 2H, H_{arom}), 7.91 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.1 Hz), 8.14 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.5 Hz), 8.22 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.4 Hz), 9.32 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.66 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 20.93 (CH₃), 28.05 (*tert*-Bu), 79.01 (*tert*-Bu), 108.55, 116.54, 118.89, 121.02, 121.48, 123.38, 126.23, 126.53, 126.59, 129.24, 132.03, 143.82, 144.89, 145.87, 152.08, 153.97, 154.52, 164.03. LC-MS (*m/z*): 419 (M+H, 100).

[1030]

[1031] 3. 피리도피라진-2,3-디온으로의 고리화

[1032] 합성 37

[1033] 8-(4-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2,3(1H,4H)-디온



[1034]

[1035] 방법 D3: 디에틸 옥살레이트(2 ml) 중 tert-부틸 4-(2,3-디아미노 피리딘-4-일옥시)페닐카르바메이트(0.320 g, 1.0 mmol)의 용액을 마이크로파 반응기(180 C, 150 W)에서 10 분 동안 2 회 반응시켰다. 용액을 냉각시키고, 고

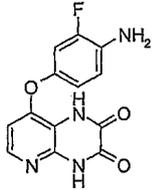
체를 여과하고, 냉에탄올로 세정하였다. 8-(4-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2,3(1H,4H)-디온을 회색 고체로서 얻었다(70 mg, 25% 수율).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.36 (d, 1H, J=5.7 Hz), 6.67 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.88 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.82 (d, 2H, J=5.7 Hz), 11.76 (bs, 1H), 12.28 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 271(M+H, 100).

[1036]

[1037] 합성 38

[1038] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[3,2-b]피라진-2,3(1H,4H)-디온



[1039]

[1040] tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐카르바메이트(1.03 g, 3.08 mmol)의 용액을 무수 EtOH(10 ml)에 용해시키고, 디에틸 옥살레이트(10 ml)를 첨가하고, 용액을 96 시간 동안 가열 환류시킨 후, 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 단리하였다. 수득량: 820 mg(92%).

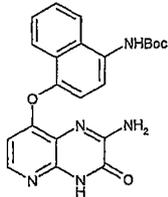
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.20 (br s, 2H, NH₂), 6.44 (d, J=5.7, 1H, H_{py}), 6.79 (m, 1H, H_{arom}), 6.85 (m, 1H, H_{arom}), 6.98 (m, 1H, H_{arom}), 7.91 (d, J=5.7, 1H, rH_{py}), 11.81 (s, 1H, NH), 12.34 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 107.4, 108.4 (d, J_{FC}=21.9), 113.0, 116.2 (d, J_{FC}=3.0), 121.9 (br), 123.0 (br), 140.7, 143.2, 149.6 (d, J_{FC}=10.1), 151.2, 153.8 (d, J_{FC}=240), 154.8, 155.9; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): -123.5 ppm; LC-MS (m/z): 289.1 (M+H, 100).

[1041]

[1042] 4. 2-아미노피리도피라진-3-온으로의 고리화

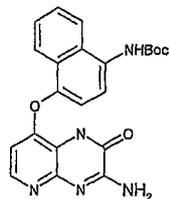
[1043] 합성 39

[1044] tert-부틸 4-(2-아미노-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트



[1045]

[1046] tert-부틸 4-(3-아미노-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트



[1047]

[1048] 방법 D4: Ar 분위기 하에서 15 ml의 무수 에탄올에 용해된 tert-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트(1.16 g, 3.17 mmol)에 에틸 카르보에톡시포름이미데이트 염산염(1.72 g, 9.51 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 48 시간 동안 교반하여 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 침전이 형성되었다. 이를 수집하여 에테르로 린싱하였다. 제1 이성체를 약한 분홍색 고체로서 얻었다(275 mg, 21%). 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 EtOAc 중에 다시 취하였다. 유기상을 NaHCO₃의 포화 용액, 그 다음 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(용리액: EtOAc/MeOH: 1/0에서 9/1로)하여 제2 이성체를 약한 황색 고체로서 얻었다(463 mg, 35%).

[1049] tert-부틸 4-(2-아미노-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.51 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.31 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.6 Hz), 7.20 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.52-7.62 (m, 3H, H_{arom}), 7.89-7.91 (m, 2H, H_{arom}), 8.10 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.4 Hz), 9.26 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.61 (s, 1H, NH_{lactame}).
¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.06 (C(CH₃)), 78.91 (C(CH₃)), 106.62, 115.63, 119.47, 121.28, 121.58, 123.43, 126.26, 126.42, 126.48, 129.44, 131.17, 142.99, 143.57, 147.15, 151.74, 152.72, 154.07, 156.97. LC-MS (m/z): 420 (M+H, 100).

[1050]

[1051] 제2 이성체 tert-부틸 4-(3-아미노-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트:

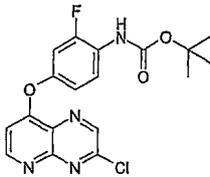
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.51 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.28 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.5 Hz), 7.30 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.62-7.53 (m, 2H, H_{arom}), 7.95 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.4 Hz), 8.00 (d, 1H, H_{arom}, J = 5.5 Hz), 8.04 (t, 1H, H_{arom}, J = 8.3 Hz), 8.12 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.7 Hz), 9.29 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.41 (s, 1H, NH_{lactame}).
¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.17 (*tert*-Bu), 79.06 (*tert*-Bu), 104.81, 114.12, 116.17, 119.24, 121.27, 121.77, 123.40, 126.52, 126.57, 129.39, 131.69, 144.40, 146.51, 146.90, 151.12, 151.13, 154.13, 154.89.

[1052]

[1053] 5. 피리도피라진-2-온 및 피리도피라진-3-온의 2-아미노-피리도피라진 및 3-아미노-피리도피라진으로의 전환

[1054] 합성 40

[1055] tert-부틸 4-(3-클로로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐카르바메이트



[1056]

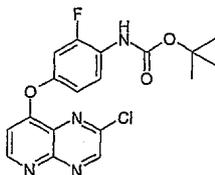
[1057] 방법 D5: N-클로로 숙신이미드(91 mg, 681 μmol)를 Ar 분위기 하에서 무수 1,4-디옥산(4 mL) 중 트리페닐 포스핀(178 mg, 678 μmol)의 용액에 첨가하여 백색 현탁액을 얻었다. 30 분 후, tert-부틸 2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(48 mg, 129 μmol)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 가열 환류시켰다. 검정색 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Et₃N(1 mL)을 첨가한 후, 모든 휘발 물질을 증발시켰다. 검정색 잔류물을 CH₂Cl₂(3 mL)에 용해시키고, (Et₂O로 패킹된) 실리카 겔 컬럼에 로딩하였다. 에테르로 용리시켜 제1 고속 이동 밴드(fast running band)로서 표제 화합물을 얻고(Et₂O 중 R_f=0.83), 이를 백색 고체로 농축 건조시켰다. 수득량: 34 mg(68 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.48 (s, 9H, *tert*-Bu), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.32 (m, 1H, H_{arom}), 7.71 (m, 1H, H_{arom}), 8.98 (d, 1H, J=5.3, H_{Py}), 9.06 (s, 1H, NH_{Boc}), 9.12 (s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 79.5, 108.8 (d, J_{FC}=23.1), 109.9, 116.2 (d, J_{FC}=3.1), 124.3 (d, J_{FC}=11.6), 125.8, 129.3, 145.3, 149.8, 150.2 (d, J_{FC}=10.3), 150.8, 153.1, 154.6 (d, J_{FC}=248), 156.1, 161.0; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -119.6; LC-MS (m/z): 391.1 (M+H, 100), rt=4.40 min.

[1058]

[1059] 합성 41

[1060] tert-부틸 4-(2-클로로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐카르바메이트



[1061]

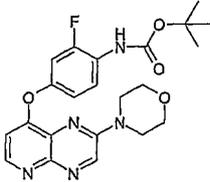
[1062] tert-부틸 2-플루오로-4-(2-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트를 가지고 방법 D5를 이용하여 표제 생성물을 회백색 결정으로서 얻었다. 수득량: 250 mg(50 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.48 (s, 9H, *tert*-Bu), 7.09-7.14 (m, 2H, H_{arom}), 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 7.73 (m, 1H, H_{arom}), 8.97 (d, 1H, J=5.3, *pyrH*), 9.07 (s, 1H, *NH*Boc), 9.23 (s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 79.5, 109.0 (d, J_{FC}=23.1), 110.0, 116.4 (d, J_{FC}=3.1), 124.5 (d, J_{FC}=11.6), 125.7, 129.8, 146.6, 149.0, 149.8 (d, J_{FC}=10.3), 150.7, 153.1, 154.6 (d, J_{FC}=248), 155.0, 160.1; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -119.6; LC-MS (*m/z*): 391.1 (M+H, 100), *rt*=4.80 min.

[1063]

[1064] 합성 42

[1065] *tert*-부틸 2-플루오로-4-(2-모르폴리노피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)페닐-카르바메이트



[1066]

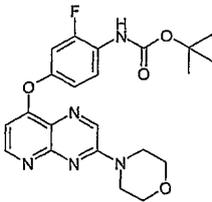
[1067] 방법 D6: 모르폴린(500 μl, 과량)을 Ar 분위기 하에서 *tert*-부틸 4-(2-클로로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐카르바메이트(68 mg, 174 μmol)에 첨가하고, 황색 용액을 45 분 동안 실온에서 교반하였다. 다음으로, H₂O(10 ml)를 첨가하고, 침전된 황색 고체를 여과하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. 수득량: 69 mg(90%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.47 (s, 9H, *tert*-Bu), 3.69 (br s, 8H, N(CH₂CH₂)₂O), 6.96 (m, 2H, H_{arom}), 7.04 (d, 1H, J=5.3, H_{py}), 7.15 (m, 1H, H_{arom}), 7.59 (m, 1H, H_{arom}), 8.57 (d, 1H, J=5.3, H_{py}), 8.96 (s, 1H, *NH*Boc), 8.98 (s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 44.5, 65.8, 79.3, 107.8 (d, J_{FC}=23.1), 111.5, 115.3 (d, J_{FC}=3.1), 122.9 (d, J_{FC}=11.6), 125.8, 128.8, 139.5, 147.8, 147.9, 151.1, 152.3 (d, J_{FC}=10.3), 153.2, 154.8 (d, J_{FC}=248), 157.6; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -120.3; LC-MS (*m/z*): 442.2 (M+H, 100) *rt*=4.70 min.

[1068]

[1069] 합성 43

[1070] *tert*-부틸 2-플루오로-4-(3-모르폴리노피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)페닐-카르바메이트



[1071]

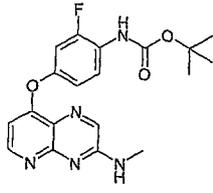
[1072] 모르폴린 및 *tert*-부틸 4-(3-클로로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐카르바메이트를 가지고 방법 D6을 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 117 mg(89%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.48 (s, 9H, *tert*-Bu), 3.77 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.84 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 6.72 (d, 1H, J=5.3, H_{py}), 7.00 (m, 2H, H_{arom}), 7.21 (m, 1H, H_{arom}), 7.63 (m, 1H, H_{arom}), 8.65 (d, 1H, J=5.3, H_{py}), 8.85 (s, 1H, H_{arom}), 9.00 (s, 1H, *NH*Boc); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 44.4, 65.9, 79.4, 106.4, 108.2 (d, J_{FC}=23.1), 115.7 (d, J_{FC}=3.1), 122.6, 123.3 (d, J_{FC}=11.6), 125.9, 136.4, 146.7, 151.4 (d, J_{FC}=10.3), 152.2, 153.2, 153.8, 153.9, 154.7 (d, J_{FC}=248), 160.0; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -120.0; LC-MS (*m/z*): 442.2 (M+H, 100), *rt*=3.48 min.

[1073]

[1074] 합성 44

[1075] tert-부틸 2-플루오로-4-(3-(메틸아미노)피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트



[1076]

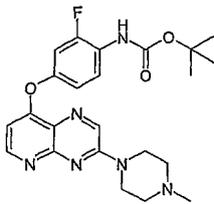
[1077] 메틸아민 및 tert-부틸 4-(3-클로로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐카르바메이트를 가지고 방법 D6을 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 80 mg(90%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.47 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.95 (d, J=4.7, 3H, NHCH₃), 6.62 (d, J=5.4, 1H, H_{Py}), 6.97 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.61 (m, 1H, H_{arom}), 8.03 (br q, J=4.7, 1H, NHCH₃), 8.30 (s, 1H, H_{arom}), 8.55 (d, J=5.4, 1H, H_{Py}), 8.97 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 27.1, 28.0, 79.4, 105.6, 108.3 (d, J_{FC}=23.0), 115.8 (d, J_{FC}=2.9), 122.3, 123.4 (d, J_{FC}=11.9), 125.8 (br), 139.7 (br), 151.3 (d, J_{FC}=10.0), 152.8, 153.2, 153.4, 154.7 (d, J_{FC}=248), 155.3, 160.1; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -120.0; LC-MS (*m/z*): 386.1 (M+H, 100), *rt*=3.13 min.

[1078]

[1079] 합성 45

[1080] tert-부틸 2-플루오로-4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트



[1081]

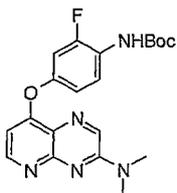
[1082] N-메틸피페라진 및 tert-부틸 4-(3-클로로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐카르바메이트를 가지고 방법 D6을 이용하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. 수득량: 142 mg(92%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.47 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.46 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 3.84 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 6.68 (d, J=5.3, 1H, H_{Py}), 6.96 (m, 1H, H_{arom}), 7.19 (m, 1H, H_{arom}), 7.61 (m, 1H, H_{arom}), 8.62 (d, J=5.3, 1H, H_{Py}), 8.84 (s, 1H, H_{arom}), 8.97 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 43.9, 45.6, 54.2, 79.4, 106.2, 108.2 (d, J_{FC}=22.8), 115.7 (d, J_{FC}=3.1), 122.4, 123.4 (d, J_{FC}=11.9), 125.9, 136.4, 151.4 (d, J_{FC}=10.0), 152.3, 153.2, 153.7, 154.7 (d, J_{FC}=248), 160.1; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -120.0; LC-MS (*m/z*): 455.2 (M+H, 100), *rt*=2.43 min.

[1083]

[1084] 합성 46

[1085] tert-부틸 4-(3-(디메틸아미노)피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐카르바메이트



[1086]

[1087] tert-부틸 4-(3-클로로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐카르바메이트(270 mg, 0.67 mmol) 및 디메틸아민을 가지고 방법 D6을 이용하여 생성물을 황색 고체로서 얻었다. 수득량: 233 mg(91%).

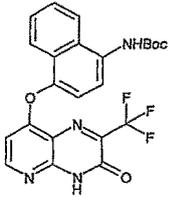
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.47 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.95 (d, J=4.7, 3H, NHCH₃), 6.62 (d, J=5.4, 1H, H_{Py}), 6.97 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.61 (m, 1H, H_{arom}), 8.03 (br q, J=4.7, 1H, NHCH₃), 8.30 (s, 1H, H_{arom}), 8.55 (d, J=5.4, 1H, H_{Py}), 8.97 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 37.4, 79.4, 105.8, 108.2 (d, J_{FC}=23.0), 115.7 (d, J_{FC}=2.9), 122.0, 123.4 (d, J_{FC}=11.9), 125.9 (br), 136.1, 151.5 (d, J_{FC}=10.0), 152.5, 153.2, 153.5, 154.7 (d, J_{FC}=248), 160.1; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -120.0; LC-MS (*m/z*): 400.1 (M+H, 100), *rt*=1.97 min.

[1088]

[1089] 6. 다른 치환된 피리도피라진논으로의 고리화

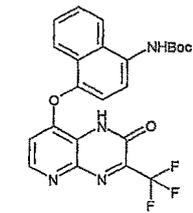
[1090] 합성 47

[1091] *tert*-부틸 4-(3-옥소-2-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트



[1092]

[1093] *tert*-부틸 4-(2-옥소-3-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트



[1094]

[1095] 방법 D7: Ar 분위기 하에서 그리고 환류시키면서 20 ml의 무수 에탄올에 용해된 *tert*-부틸 4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트(1.00 g, 2.73 mmol)에 에틸 트리플루오로피루베이트(697 mg, 0.50 ml, 4.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류시키면서 교반하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 침전이 형성되었고, 이를 여과하고 Et₂O로 린싱하였다. *tert*-부틸 4-(3-옥소-2-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트를 백색 고체로서 얻었다(116 mg, 0.246 mmol, 9%). 여액을 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(용리액: CH₂Cl₂/EtOAc: 4/1에서 0/1로) 약한 황색 고체로서 제2 이성체를 얻었다(540 mg, 1.14 mmol, 42%).

[1096] 제1 이성체 *tert*-부틸 4-(3-옥소-2-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트:

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.52 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.37 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.7 Hz), 7.45 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.54-7.57 (m, 1H, H_{arom}), 7.62-7.65 (m, 1H, H_{arom}), 7.69 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.80 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.4 Hz), 8.18 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.6 Hz), 8.37 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.7 Hz), 9.38 (s, 1H, NHBoc), 13.55 (s, 1H, NH_{lactam}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.04 (*tert*-Bu), 79.09 (*tert*-Bu), 105.71, 116.54, 117.35, 118.78, 120.84, 120.97, 123.62, 126.06, 126.58, 126.97, 129.09, 132.63, 143.17, 145.24, 146.71, 153.20, 153.90, 154.84, 162.26. LC-MS (*m/z*): 473 (M+H, 100).

[1097]

[1098] 제2 이성체 *tert*-부틸 4-(2-옥소-3-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트:

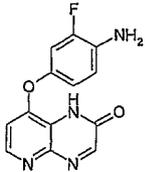
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.53 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.76 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.3 Hz), 7.43 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.55-7.58 (m, 1H, H_{arom}), 7.63-7.69 (m, 2H, H_{arom}), 7.92 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.4 Hz), 8.17 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.6 Hz), 8.39 (d, 1H, H_{Py}, J = 5.3 Hz), 9.38 (s, 1H, NH_{Boc}), 13.51 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.06 (*tert*-Bu), 79.08 (*tert*-Bu), 90.66 (CF₃), 110.72, 116.81, 118.62, 120.88, 120.97, 121.42, 123.17, 123.46, 125.47, 126.07, 126.68, 129.25, 132.38, 145.51, 146.71, 151.66, 153.97, 166.39. LC-MS (*m/z*): 473 (M+H, 100).

[1099]

[1100] (V) Boc의 탈보호

[1101] 합성 48

[1102] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온



[1103]

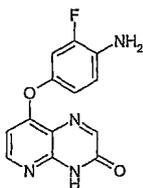
[1104] 방법 E1: *tert*-부틸 2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트(250 mg, 671 μmol)를 Ar 분위기 하에서 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. TBAF(THF 중 7 ml의 1M 용액, 7 mmol)를 첨가하고, 용액을 5 시간 동안 가열 환류시켰다. 휘발 물질을 증발시키고, 유성 잔류물을 H₂O(80 ml)로 희석시켰다. pH를 7(NaHCO₃)로 조정하고, 실온에서 교반 1 시간 후, 침전을 여과하고 톨루엔(30 ml)으로 2 회 스트리핑하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. 수득량: 180 mg(98 %).

[1105]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.19 ppm (br s, 2H, NH₂), 6.79 (d, J=5.4 Hz, 1H, H_{Py}), 6.88-6.82 (m, 2H, H_{arom}), 7.06 (m, 1H, H_{arom}), 8.32 (d, J=5.4 Hz, 1H, H_{Py}), 8.40 (s, 1H, H_{arom}), 12.49 (br s, 1H, NHAr). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 108. (d, J_{FC}=21 Hz), 109.3, 116.3 (d, J_{FC}=6 Hz), 117.1 (d, J_{FC}=3 Hz), 119.2 (br), 134.7 (d, J_{FC}=13 Hz), 142.6 (d, J_{FC}=9 Hz), 144.0 (br), 145.4, 150.1 (d, J_{FC}=240 Hz), 153.2, 154.5, 155.6 (br); LC-MS (*m/z*): 273.1(M+H, 100), rt=2.37 min

[1106] 합성 49

[1107] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온



[1108]

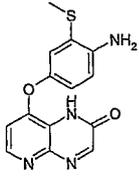
[1109] *tert*-부틸 2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 얻었다. 수득량: 191 mg(93%).

[1110]

[1111] 합성 50

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.21 ppm (br s, 2H, NH₂); 6.52 (d, J=4.8 Hz, 1H, H_{Py}), 6.89-6.82 (m, 2H, H_{arom}), 7.05 (d, J_{FC}=11.5 Hz, 1H, H_{arom}), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 8.32 (d, J=4.8 Hz, 1H, H_{Py}), 12.86 (br s, 1H, NHAr); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 105.5, 108.8 (d, J_{FC}=21 Hz), 116.4 (d, J_{FC}=6 Hz), 117.0 (d, J_{FC}=3 Hz), 118.0, 134.6 (d, J_{FC}=13 Hz), 142.6 (d, J_{FC}=9 Hz), 145.3, 150.8, 150.1 (d, J_{FC}=241 Hz), 152.1, 156.5, 161.7; ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-131.2 ppm; LC-MS (*m/z*): 273.1(M+H, 100), rt=2.86 min.

[1112] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온



[1113]

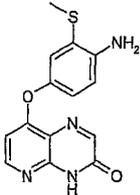
[1114] tert-부틸-2-(메틸티오)-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(170 mg, 0.4mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여, 표제 화합물을 연갈색 분말로서 얻었다(81 mg, 63%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.36 (s, 3H, CH₃); 5.19 (s, 2H, NH₂), 6.75 (d, 1H, H_{Py}, J=5.3 Hz), 6.79 (d, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz), 6.90 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz, J=2.5 Hz), 7.07 (d, 1H, H_{arom}, J=2.5 Hz), 8.31 (d, 1H, H_{Py}, J=5.3 Hz), 8.39 (s, 1H, NH or CH), 12.48 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.7, 108.9, 114.8, 119.8, 120.7, 121.8, 143.6, 145.0, 145.3, 154.4. LC-MS (m/z): 301 (M+H, 100), rt=2.90min.

[1115]

[1116] 합성 51

[1117] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)피리도[3,2-b]피라진-3(4H)-온



[1118]

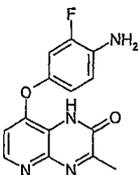
[1119] tert-부틸 2-(메틸티오)-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(110 mg, 0.3 mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여, 표제 화합물을 연황색 분말로서 얻었다(63 mg, 76%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.37 (s, 3H, CH₃); 5.18 (s, 2H, NH₂), 6.48 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 6.79 (d, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz), 6.87 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.04 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 8.16 (s, 1H, NH or CH), 8.29 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 12.82 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.6, 105.2, 114.8, 117.8, 119.7, 120.8, 121.5, 143.7, 144.9, 145.1, 150.5, 151.9, 156.4, 161.8. LC-MS (m/z): 301 (M+H, 100), rt=3.35min.

[1120]

[1121] 합성 52

[1122] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-3-메틸피리도[3,2-b]피라진-2(1H)-온



[1123]

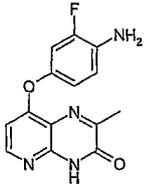
[1124] tert-부틸 2-플루오로-4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트를 가지고 방법 E1을 이용하였다; 수율: 96%.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.48 ppm (s, 3H, CH₃), 6.72 (d, 1H, J=5.3 Hz, H_{Py}), 6.84 (m, 2H, H_{arom}), 7.03 (m, 1H, H_{arom}), 8.27 (d, J=5.3 Hz, 1H, H_{Py}), 12.32 (br s, 1H, NHA_r); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 79.4, 106.8, 109.0, 116.0, 118.5, 123.9, 125.8, 145.6, 150.5, 151.2, 152.2, 153.1, 156.4, 160.3; ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-131.3 ppm; LC-MS (2.79 min): 287.1 (M+H, 100)

[1125]

[1126] 합성 53

[1127] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온



[1128]

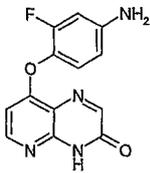
[1129] tert-부틸 2-플루오로-4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐 카르바메이트를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 97% 수율로 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.43 ppm (s, 3H, CH₃), 5.18 (br s, 2H, NH₂), 6.46 (d, J=4.8 Hz, 1H, H_{py}), 6.81 (m, 1H, H_{arom}), 7.02 (s, 1H, H_{arom}), 8.23 (d, J=4.8 Hz, 1H, H_{py}), 12.70 (br s, 1H, NHAr); ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-131.2 ppm; LC-MS (m/z): 287.1 (M+H, 100), rt=3.20 min.

[1130]

[1131] 합성 54

[1132] 8-(4-아미노-2-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온



[1133]

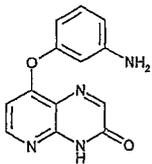
[1134] tert-부틸-3-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(335 mg, 0.9 mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 갈색 분말로서 얻었다(164 mg, 67%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.66 (bs, 2H, NH₂); 6.57 (d, 1H, H_{py}, J=5.4 Hz), 6.72 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.7 Hz and J=2.0 Hz), 6.84 (dd, 1H, H_{arom}, J=12.6 Hz and J=2.5 Hz), 7.20 (t, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 8.21 (s, 1H, CH), 8.38 (d, 1H, H_{py}, J=5.7 Hz). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 105.1, 106.0, 114.0, 118.7, 124.8, 133.0, 145.0, 146.4, 152.1, 153.2, 155.8, 157.5, 161.9. ¹⁹F-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): -129.18. LC-MS (m/z): 273 (M+H, 100), rt=1.45min.

[1135]

[1136] 합성 55

[1137] 8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온



[1138]

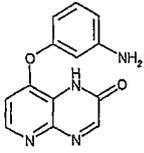
[1139] tert-부틸 3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(226 mg, 0.638 mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(132 mg, 0.519 mmol, 81%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.37 (bs, 2H, NH₂), 6.30 (ddd, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz, J= 2.3 Hz, J= 0.7 Hz), 6.35 (t, 1H, H_{arom}, J=2.2 Hz), 6.50 (ddd, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz, J= 2.0 Hz, J= 0.8 Hz), 6.58 (d, 1H, H_{py}, J = 5.6 Hz), 7.11 (t, 1H, H_{arom}, J = 8.0 Hz), 8.16 (s, 1H, H_{arom}), 8.33 (d, 1H, H_{py}, J=5.6 Hz), 12.84 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 105.03, 106.21, 106.83, 111.13, 118.24, 130.33, 145.30, 150.75, 150.78, 151.89, 154.70, 156.36, 160.82. LC-MS (m/z): 255 (M+H, 100).

[1140]

[1141] 합성 56

[1142] 8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온



[1143]

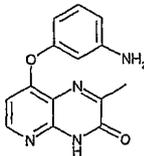
[1144] tert-부틸 3-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(635 mg, 1.8 mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(123 mg, 0.484 mmol, 27%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.38 (bs, 2H, NH₂), 6.37 (ddd, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz, J= 2.3 Hz, J= 0.7 Hz), 6.35 (t, 1H, H_{arom}, J=2.2 Hz), 6.50 (ddd, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz, J= 2.0 Hz, J= 0.8 Hz), 6.85 (d, 1H, H_{py}, J = 5.6 Hz), 7.11 (t, 1H, H_{arom}, J = 8.0 Hz), 8.16 (s, 1H, H_{arom}), 8.35 (d, 1H, H_{py}, J=5.3 Hz), 8.40 (s, 1H, H_{arom}), 12.49 (s, 1H, NH). LC-MS (m/z): 255 (M+H, 100).

[1145]

[1146] 합성 57

[1147] 8-(3-아미노페녹시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온



[1148]

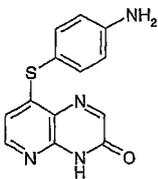
[1149] tert-부틸 3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(190 mg, 0.5 mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(120 mg, 0.447 mmol, 90%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.42 (s, 3H, Me), 5.37 (bs, 2H, NH₂), 6.31 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz), 6.36 (s, 1H, H_{arom}), 6.50 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.0 Hz), 6.53 (d, 1H, H_{py}, J = 5.7 Hz), 7.12 (t, 1H, H_{arom}, J = 8.0 Hz), 8.26 (d, 1H, H_{py}, J=5.7 Hz), 12.77 (s, 1H, NH).
¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.49 (Me), 105.26, 105.96, 107.06, 111.14, 117.72, 130.40, 145.96, 150.36, 150.84, 154.87, 156.61, 158.70, 160.10. LC-MS (m/z): 269 (M+H, 100).

[1150]

[1151] 합성 58

[1152] 8-(4-아미노페닐티오)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온



[1153]

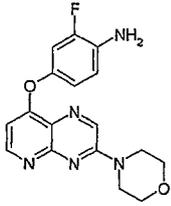
[1154] tert-부틸 4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일티오)페닐카르바메이트(438 mg, 1.18 mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. 수득량: 160 mg(50%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.68 (br s, 2H, NH₂), 6.39 (d, J=5.3, 1H, H_{py}), 6.71 (d, J=8.3, 2H, H_{arom}), 7.22 (d, J=8.3, 2H, H_{arom}), 8.17 (m, 2H, H_{py}), 12.78 (br s, 1H, NH);
¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 110.0, 114.5, 115.2, 123.0, 137.1, 143.2, 149.9, 150.7, 151.0, 154.1, 156.7; LC-MS (m/z): 271.0 (M+H, 100), rt=3.46 min.

[1155]

[1156] 합성 59

[1157] 2-플루오로-4-(3-모르폴리노피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)아닐린



[1158]

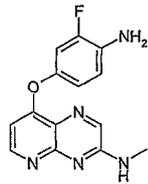
[1159] tert-부틸 2-플루오로-4-(3-모르폴리노피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(100 mg, 0.23 mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. 수득량: 69 mg(87 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 3.76 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.82 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 5.16 (s, 2H, NH₂), 6.52 (d, 1H, J=5.3, H_{py}), 6.80-6.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.03 (m, 1H, H_{arom}), 8.55 (d, 1H, J=5.3, H_{py}), 8.82 (s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 44.4, 65.9, 104.5, 108.7 (d, J_{FC}=21.2), 116.4 (d, J_{FC}=5.8), 117.0 (d, J_{FC}=2.9), 122.3, 134.4 (d, J_{FC}=12.9), 135.9, 143.2 (d, J_{FC}=9.5), 150.2 (d, J_{FC}=240), 151.9, 153.2, 153.9, 161.6; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -131.3; LC-MS (m/z): 342.1 (M+H, 100), rt=2.03 min.

[1160]

[1161] 합성 60

[1162] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)N-메틸피리도[3,2-b]피라진-3-아민



[1163]

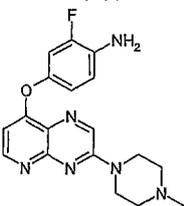
[1164] tert-부틸 2-플루오로-4-(3-(메틸아미노)피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(65 mg, 0.17 mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여 41 mg의 표제 화합물을 얻었다(85%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.95 (d, J=4.6, 3H, NHCH₃), 5.17 (s, 2H, NH₂), 6.45 (d, J=5.4, 1H, H_{py}), 6.80-6.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 (m, 1H, H_{arom}), 8.03 (br q, J=4.6, 1H, NHCH₃), 8.31 (s, 1H, H_{arom}), 8.48 (d, J=5.4, 1H, H_{py}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 27.1, 104.0, 108.7 (d, J_{FC}=21.2), 116.4 (d, J_{FC}=5.6), 117.0 (d, J_{FC}=21.2), 121.9, 134.3 (d, J_{FC}=12.9), 139.2 (br), 143.2 (d, J_{FC}=9.3), 150.2 (d, J_{FC}=240), 152.7, 153.1, 155.3, 160.1; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -131.3; LC-MS (m/z): 286.1 (M+H, 100), rt=1.87 min.

[1165]

[1166] 합성 61

[1167] 2-플루오로-4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)아닐린



[1168]

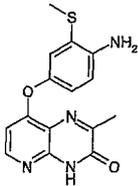
[1169] tert-부틸 2-플루오로-4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(125 mg, 0.28 mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. 수득량: 76 mg(75%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.46 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 3.84 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 5.16 (s, 2H, NH₂), 6.49 (d, J=5.3, 1H, H_{Py}), 6.80 (m, 1H, H_{arom}), 6.86 (m, 1H, H_{arom}), 7.02 (m, 1H, H_{arom}), 8.53 (d, J=5.3, 1H, H_{Py}), 8.83 (s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 43.9, 45.7, 54.2, 104.4, 108.7 (d, J_{FC}=21.1), 116.4 (d, J_{FC}=5.8), 117.0 (d, J_{FC}=2.8), 122.1, 134.4 (d, J_{FC}=12.8), 136.0, 143.2 (d, J_{FC}=9.4), 150.2 (d, J_{FC}=240), 152.0, 153.5, 153.8, 161.6; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -131.3; LC-MS (0.67 min): m/z C₁₈H₂₀FN₆O [M+H]⁺에 대한 계산치:355.1; 측정치: 355.1.

[1170]

[1171] 합성 62

[1172] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온



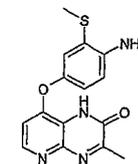
[1173]

[1174] tert-부틸 4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-(메틸티오)페닐카르바메이트(131 mg, 0.3 mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 연황색 분말로서 얻었다(97 mg, 99%).

[1175]

[1176] 합성 63

[1177] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)-3-메틸피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온



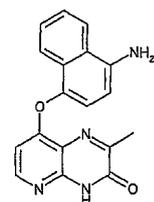
[1178]

[1179] tert-부틸 4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-(메틸티오)페닐카르바메이트(200 mg, 0.48 mmol)를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 연황색 분말로서 얻었다(34 mg, 23%).

[1180]

[1181] 합성 64

[1182] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온



[1183]

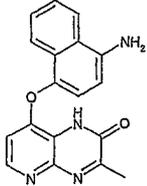
[1184] tert-부틸 4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(309 mg, 0.971 mmol, 정량적).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.49 (s, 3H, Me), 5.86 (bs, 2H, NH₂), 6.21 (d, 1H, H_{arom}, J = 5.7 Hz), 6.72 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.14 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.1 Hz), 7.40-7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.59 (d, 1H, H_{arom}, J = 7.8 Hz), 8.12 (d, 1H, H_{py}, J = 5.7 Hz), 8.17 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 12.73 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.47 (Me), 104.90, 106.34, 117.05, 118.71, 120.74, 123.08, 123.33, 124.41, 126.39, 126.56, 138.40, 143.32, 145.42, 150.38, 156.29, 158.53, 161.56. LC-MS (m/z): 319 (M+H, 100).

[1185]

[1186] 합성 65

[1187] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-3-메틸피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온



[1188]

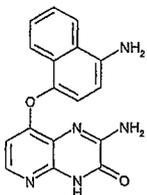
[1189] tert-부틸 4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(354 mg, 1.11 mmol, 66%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.50 (s, 3H, Me), 5.85 (bs, 2H, NH₂), 6.46 (d, 1H, H_{py}, J = 5.4 Hz), 6.72 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.1 Hz), 7.17 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.1 Hz), 7.41-7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.66 (d, 1H, H_{arom}, J = 7.4 Hz), 8.15-8.17 (m, 2H, H_{arom}), 12.55 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.93 (Me), 106.20, 107.66, 118.38, 118.76, 121.00, 122.97, 123.33, 124.45, 126.32, 126.52, 138.28, 143.37, 143.57, 144.89, 153.31, 154.48, 163.78. LC-MS (m/z): 319 (M+H, 100).

[1190]

[1191] 합성 66

[1192] 2-아미노-8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온



[1193]

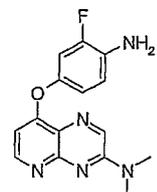
[1194] tert-부틸 4-(2-아미노-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 약한 분홍색 고체로서 얻었다(207 mg, 0.648 mmol, 75%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.76 (bs, 2H, NH₂), 6.14 (d, 1H, H_{arom}, J = 5.6 Hz), 6.70 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.1 Hz), 7.07 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.1 Hz), 7.39-7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.62 (dd, 1H, H_{arom}, J = 7.5 Hz, J = 2.0 Hz), 7.80 (d, 1H, H_{py}, J = 5.6 Hz), 8.14 (d, 1H, H_{arom}, J = 7.5 Hz), 12.50 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 105.15, 106.46, 118.43, 118.59, 120.93, 122.97, 123.42, 124.32, 126.15, 126.78, 139.07, 142.66, 142.84, 143.56, 151.49, 152.72, 158.57. LC-MS (m/z): 320 (M+H, 100).

[1195]

[1196] 합성 67

[1197] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N,N-디메틸피리도[3,2-b]피라진-3-아민



[1198]

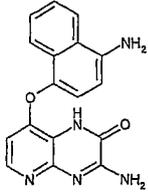
[1199] tert-부틸 4-(3-(디메틸아미노)피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐카르바메이트를 가지고 방법 E1을 이용하여 미정제 생성물(5% TBAF)을 베이지색 고체로서 얻고, 이를 다음 단계에서 사용하였다. 수득량: 128 mg (78%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 3.27 (s, 6H, N(CH₃)₂), 5.15 (s, 2H, NH₂), 6.47 (d, J=5.2, 1H, H_{py}), 6.80-6.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.01 (m, 1H, H_{arom}), 8.52 (d, J=5.2, 1H, H_{py}), 8.69 (s, 1H, H_{arom}); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -131.3; LC-MS (m/z): 300.1 (M+H, 100), rt=1.29 min.

[1200]

[1201] 합성 68

[1202] 3-아미노-8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온



[1203]

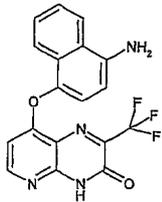
[1204] tert-부틸 4-(3-아미노-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 약한 분홍색 고체로서 얻었다(198 mg, 0.620 mmol, 60%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.80 (bs, 2H, NH₂), 6.14 (d, 1H, H_{arom}, J = 5.5 Hz), 6.70 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.13 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.1 Hz), 7.42-7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.68 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.93 (d, 1H, H_{py}, J = 5.5 Hz), 8.15 (d, 1H, H_{arom}, J = 7.2 Hz), 12.28 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 103.72, 106.23, 113.28, 118.67, 121.16, 122.88, 123.32, 124.38, 126.16, 126.78, 138.63, 143.06, 144.24, 146.42, 150.93, 152.39, 154.68. LC-MS (m/z): 320 (M+H, 100).

[1205]

[1206] 합성 69

[1207] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온



[1208]

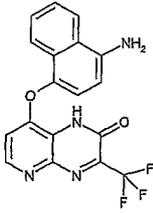
[1209] tert-부틸 4-(3-옥소-2-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(56 mg, 0.150 mmol, 66%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.91 (bs, 2H, NH₂), 6.30 (d, 1H, H_{py}, J = 5.7 Hz), 6.73 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.19 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H, H_{arom}), 7.59 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.5 Hz), 8.19 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.0 Hz), 8.32 (d, 1H, H_{py}, J = 5.7 Hz), 13.46 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 105.28, 106.21, 116.39, 118.80, 120.63, 121.09, 123.14, 123.28, 124.50, 126.31, 126.55, 137.91, 142.76 (CF₃), 143.69, 146.74, 153.37, 154.68, 163.25. LC-MS (m/z): 373 (M+H, 100).

[1210]

[1211] 합성 69A

[1212] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-3-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온



[1213]

[1214] tert-부틸 4-(2-옥소-3-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트를 가지고 방법 E1을 이용하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다(222 mg, 0.596 mmol, 53%).

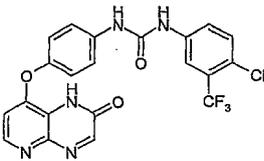
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.89 (bs, 2H, NH₂), 6.57 (d, 1H, H_{arom}, J = 5.2 Hz), 6.73 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.1 Hz), 7.17 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.1 Hz), 7.41-7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.67 (d, 1H, H_{arom}, J = 7.8 Hz), 8.17 (d, 1H, H_{arom}, J = 7.7 Hz), 6.26 (d, 1H, H_{arom}, J = 5.2 Hz), 13.54 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 118.80, 119.18, 121.09, 121.38, 123.12, 123.47, 124.58, 126.43, 126.49, 131.55, 138.40, 141.98, 143.55, 146.04, 153.36, 155.01. LC-MS (m/z): 373 (M+H, 100).

[1215]

[1216] (VI) 통상적인 중간체로부터 제조한 우레아

[1217] 합성 70

[1218] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(2-옥소-1,2-디히드로 피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아 (AA-042)



[1219]

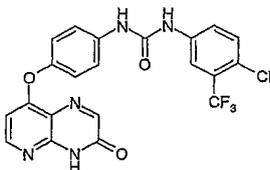
[1220] 방법 F1[Boc의 원팟(one pot) 탈보호 및 이소시아네이트와의 커플링이소시아네이트]: tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(0.240 g, 0.67 mmol)를 트리플루오로아세트산(2 ml)에 용해시키고, 용액을 2 시간 동안 Ar 분위기 하에서 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 생성된 암색 오일을 THF(3 ml) 및 트리에틸아민(1 ml)에 용해시켰다. 1-클로로-4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤젠(0.180 g, 0.80 mmol)을 일제히 첨가하고, 용액을 Ar 분위기 하에서 45°C에서 밤새 교반하였다. 그 다음, 용액을 냉각 및 증발시키고, 미정제물을 디클로로메탄 및 디에틸 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다(15 mg, 5% 수율).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.82 (d, 1H, J=5.5 Hz), 7.24 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.62 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.66 (dd, 1H, J=9.0, 2.6 Hz), 7.71 (d, 2H, J=8.9 Hz), 8.12 (d, 1H, J=2.6 Hz), 8.34 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.98 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 12.54 (bs, 1H); LC-MS (m/z): 476(M+H, 100).

[1221]

[1222] 합성 71

[1223] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아 (AA-020)



[1224]

[1225] tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F1을 이용하여 표제 화합물을 얻었다(수율 83%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.53 (d, 1H, J=5.6 Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.58-7.70 (m, 4 H), 8.13 (d, 1H, 1.9 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J=5.6 Hz), 9.14 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H), 12.88 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 476(M+H, 100).

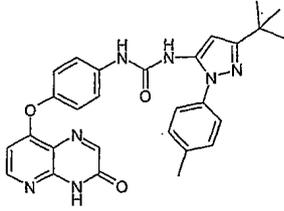
[1226]

[1227]

합성 72

[1228]

1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-016)



[1229]

[1230]

tert-부틸 4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-p-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F1을 이용하여 표제 화합물을 얻었다(수율 55%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 6.35 (s, 1H), 6.52 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.17 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.32-7.43 (AB system, 4H), 7.51 (d, 2H, J=9.0 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, 5.4 Hz), 8.34 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H), 12.87 (bs, 1H); LC-MS (m/z): 510 (M+H, 100).

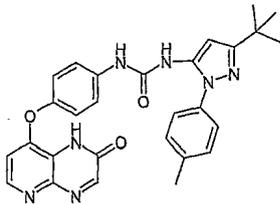
[1231]

[1232]

합성 73

[1233]

1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-040)



[1234]

[1235]

tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-p-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F1을 이용하여 표제 화합물을 얻었다(수율 64%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.27 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 5.41 (s, 1H), 6.07 (d, 1H, 5.8 Hz), 7.26 (d, 2H, 8.8 Hz), 7.32-7.41 (AB system, 4H), 7.45 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.54 (d, 1H, 5.8 Hz), 8.28 (s, 1H), 8.30 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 10.12 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 510 (M+H, 100).

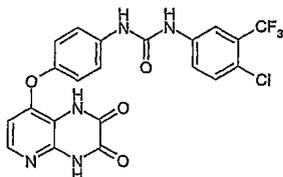
[1236]

[1237]

합성 74

[1238]

1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-050)



[1239]

[1240]

8-(4-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2,3(1H,4H)-디온 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 얻었다(수율 38%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.62 (d, 1H, J= 5.3 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.6 Hz), 8.26 (d, 1H, J=5.3 Hz), 9.03 (bs, 1H), 9.41 (bs, 1H), 12.39 (bs, 1H), 12.98 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 492 (M+H, 100).

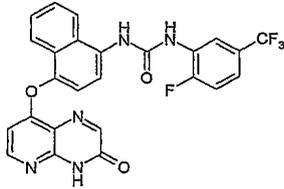
[1241]

[1242]

합성 75

[1243]

1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b] 피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-012)



[1244]

[1245]

tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트 및 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F1을 이용하여 표제 화합물을 얻었다(수율 69%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.32 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.38-7.62 (m, 6H), 7.88-7.94 (AB system, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.43 (d, 1H, J=4.8 Hz), 8.64 (bs, 1H), 10.52 (bs, 1H), 10.93 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 510 (M+H, 100).

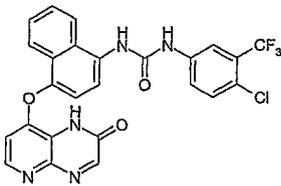
[1246]

[1247]

합성 76

[1248]

1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(1-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-037)



[1249]

[1250]

tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F1을 이용하여 표제 화합물을 얻었다(수율 87%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.23 (d,1H, J=5.9 Hz), 7.23 (d,1H, J=8.0 Hz), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.79 (d, 1H, 8.0Hz), 7.84 (d, 2H, 8.5 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, 6.8 Hz), 8.33 (d, 1H, 2.9Hz), 8.38 (d,1H, 8.5 Hz), 11.46 (s,bs, 1H), 12.39 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 526 (M+H, 100).

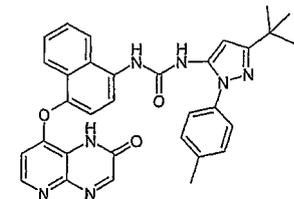
[1251]

[1252]

합성 77

[1253]

1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-033)



[1254]

[1255]

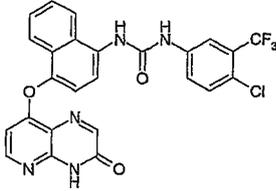
tert-부틸 4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-p-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F1을 이용하여 표제 화합물을 얻었다(수율 40%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.4 (m, 2H) 7.35-7.66 (m, 4H), 7.87 (d, 1H, 8.5 Hz), 7.97 (d, 1H, 8.5 Hz), 8.12 (d, 1H, 8.7 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, 5.7 Hz), 8.80 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 12.83 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 560 (M+H, 100).

[1256]

[1257] 합성 78

[1258] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b] 피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-013)



[1259]

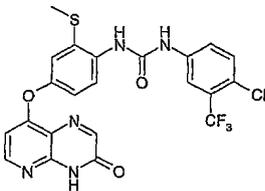
[1260] tert-부틸 4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일카르바메이트 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F1을 이용하여 표제 화합물을 얻었다(수율 91%).

¹H-NMR (CD₃OD), δ (ppm), J (Hz): 6.72 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.46 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.42-7.63 (m, 4H), 7.82 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.20 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.27 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.51 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 526 (M+H, 100).

[1261]

[1262] 합성 79

[1263] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(메틸티오)-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-023)



[1264]

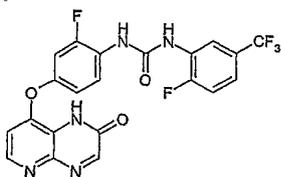
[1265] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)피리도[3,2-b]피라진-3(4H)-온 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 연백색 분말로서 얻었다(48 mg, 92%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.47 (s, 3H, CH₃); 6.61 (d, 1H, H_{py}, J=5.6 Hz), 7.07 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz, J=2.6 Hz), 7.26 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 7.62 (m, 2H, H_{arom}), 7.86 (d, 1H, H_{arom}, J=8.7 Hz), 8.11 (m, 1H, H_{arom}), 8.18 (s, 1H, NH or CH), 8.21 (s, 1H, NH or CH), 8.36 (d, 1H, H_{py}, J=5.6 Hz), 9.75 (s, 1H, NH or CH), 12.89 (s, 1H, NH).
¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.6, 106.1, 116.4, 117.9, 118.2, 119.7, 121.6, 122.7, 123.4, 123.7, 124.2, 126.6, 131.9, 133.6, 139.2, 145.3, 150.0, 150.9, 152.0, 152.4, 156.4, 160.7. LC-MS (m/z): 522 (M+H, 100), rt=5.24min.

[1266]

[1267] 합성 80

[1268] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로 피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-023)



[1269]

[1270] 방법 F2: Ar 분위기 하에서 무수 DMSO(1 ml) 중 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 (21.4 mg, 78.6 μmol)의 용액을 2-플루오로-5-트리플루오로페닐이소시아네이트(11.5 μl, 80 μmol)로

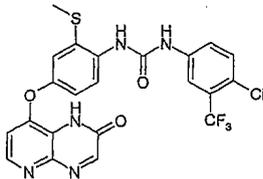
처리하고, 연황색 용액을 실온에서 교반하였다. 3 시간 후, 용액을 H₂O(20 ml)로 희석시키고, 침전을 여과에 의해 단리하였다. 톨루엔(3×20 ml)으로 스트리핑하여 표제 화합물을 베이지색 분말로서 얻었다. 수득량: 30 mg (81%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.94 ppm (d, 1H, J=5.5 Hz, H_{Py}), 7.09 (m, 1H, H_{arom}), 7.32 (m, 1H, H_{arom}), 7.40 (m, 1H, H_{arom}), 7.50 (m, 1H, H_{arom}), 8.23 (t, J=8.1 Hz, H_{arom}), 8.37 (d, J=5.5 Hz, H_{Py}), 8.40 (s, 1H, H_{arom}), 8.63 (m, 1H, H_{arom}), 9.23 (s, 1H, NH), 9.38 (s, 1H, NH), 12.58 (br s, 1H, NHAr); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 108.5, 110.4, (d, J_{FC}=22,) Hz116.1 (d, J_{FC}=21 Hz), 116.5 (m), 119.5 (br), 121.9, 122.8, 124.6 (d, J_{FC}=11 Hz), 125.0, 125.4 (d, J_{FC}=30 Hz), 128.5, 144.4 (br), 145.3, 148.7 (d, J_{FC}=10 Hz), 151.4, 152.0, 152.3 (br), 152.4 (d, J_{FC}=246 Hz), 153.5 (d, J_{FC}=248 Hz), 155.0, 155.4 (br); ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆); δ=-60.7, -123.9, -125.2 ppm; LC-MS (m/z): 478.1 (M+H, 100), rt=4.89 min; HRMS (3.38 min): m/z C₂₁H₁₃F₅N₅O₃ [M+H]⁺에 대한 계산치 : 478.09331; 측정치: 478.09355.

[1271]

[1272] 합성 81

[1273] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(메틸티오)-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-045)



[1274]

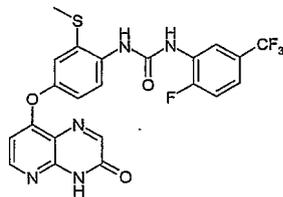
[1275] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 연갈색 분말로서 얻었다(15 mg, 29%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.47 (s, 3H, CH₃); 6.90 (d, 1H, H_{Py}, J=5.3 Hz), 7.10 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz, J=2.4 Hz), 7.29 (d, 1H, H_{arom}, J=2.4 Hz), 7.63 (m, 2H, H_{arom}), 7.87 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 8.11 (m, 1H, H_{arom}), 8.22 (s, 1H, NH or CH), 8.36 (m, 1H, H_{Py}), 8.42 (s, 1H, NH or CH), 9.76 (s, 1H, NH or CH), 12.57 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.7, 110.0, 116.4, 118.0, 119.9, 122.2, 122.7, 123.4, 124.1, 126.7, 131.6, 131.9, 133.7, 138.8, 139.2, 149.8, 152.4. LC-MS (m/z): 522 (M+H, 100), rt=5.10min.

[1276]

[1277] 합성 82

[1278] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(메틸티오)-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-024)



[1279]

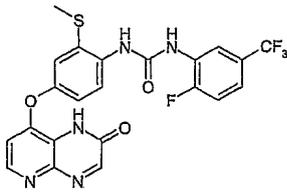
[1280] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)피리도[3,2-b]피라진-3(4H)-온 및 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 분말로서 얻었다(26 mg, 62%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.48 (s, 3H, CH₃), 6.61 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 7.06 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.6 Hz, J=2.3 Hz), 7.24 (d, 1H, H_{arom}, J=2.3 Hz), 7.39 (m, 1H, H_{arom}), 7.49 (m, 1H, H_{arom}), 7.85 (d, 1H, H_{arom}, J=8.7 Hz), 8.18 (s, 1H, NH or CH), 8.36 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 8.64 (m, 1H, H_{arom}), 8.68 (s, 1H, NH or CH), 9.53 (s, 1H, NH or CH), 12.90 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.3, 106.1, 115.9, 116.1, 116.7, 117.6, 118.2, 119.2, 122.7, 125.1, 125.4, 128.6, 132.2, 133.2, 145.4, 150.1, 150.9, 152.0, 152.4, 154.4, 156.3, 160.7. LC-MS (m/z): 506 (M+H, 100), rt=4.85min.

[1281]

[1282] 합성 83

[1283] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(메틸티오)-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-046)



[1284]

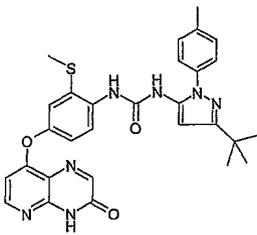
[1285] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 분말로서 얻었다(37 mg, 73%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.48 (s, 3H, CH₃), 6.89 (d, 1H, H_{Py,5}, J=5.3 Hz), 7.09 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz, J=2.5 Hz), 7.26 (d, 1H, H_{arom}, J=2.5 Hz), 7.39 (m, 1H, H_{arom}), 7.50 (m, 1H, H_{arom}), 7.85 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 8.36 (d, 1H, H_{Py,6}, J=5.2 Hz), 8.42 (s, 1H, NH or CH), 8.64 (m, 1H, H_{arom}), 8.69 (s, 1H, NH or CH), 9.54 (s, 1H, NH or CH), 12.60 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.4, 110.0, 115.9, 116.1, 116.7, 117.7, 119.1, 119.4, 122.7, 124.8, 125.1, 125.4, 128.5, 132.0, 133.3, 145.3, 149.9, 152.4, 154.5. LC-MS (m/z): 506 (M+H, 100), rt=5.00min.

[1286]

[1287] 합성 84

[1288] 1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(2-(메틸티오)-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-017)



[1289]

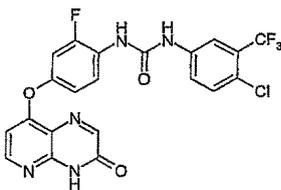
[1290] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)피리도[3,2-b]피라진-3(4H)-온 및 tert-부틸-5-이소시아네이트-1-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 실리카 겔(용리액: DCM/EtOAc: 1/1, R_f=0.57) 상에서의 정제 후 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다(5 mg, 8%).

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 1.31 (s, 9H, tert-Bu), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, SCH₃), 6.30 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, H_{Py}, J=5.8 Hz), 7.02 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.9 Hz, J=2.7 Hz), 7.19 (m, 4H, H_{arom}), 7.31 (d, 1H, H_{arom}, J=8.3 Hz), 7.81 (s, 1H, NH or CH), 8.16 (d, 1H, H_{arom}, J=8.9 Hz), 8.26 (s, 1H, NH or CH), 8.30 (d, 1H, H_{Py}, J=5.8 Hz), 11.37 (s, 1H, NH). LC-MS (m/z): 556 (M+H, 100).

[1291]

[1292] 합성 85

[1293] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로 피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-025)



[1294]

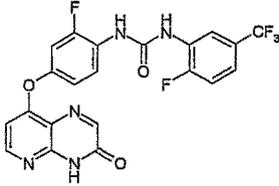
[1295] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-트리플루오로메틸-4-클로로-페닐이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 얻었다. 수율: 88%.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.67 ppm (d, 1H, J=5.5 Hz, H_{Py}), 7.06 (d, 1H, H_{arom}), 7.30 (d, 1H, H_{arom}), 7.66 (m, 2H, H_{arom}), 8.12 (m, 2H, H_{arom}), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 8.38 (d, J=5.5 Hz, H_{Py}), 8.88 (s, 1H, NH), 9.92 (s, 1H, NH), 12.91 (br s, 1H, NHAr); ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-61.5, -124.2 ppm; LC-MS (m/z): 494.1 (M+H, 100), rt=5.24 min; HRMS (6.17 min): m/z C₂₁H₁₃ClF₄N₅O₃ [M+H]⁺ 에 대한 계산치: 494.06376; 측정치: 494.06335.

[1296]

[1297] 합성 86

[1298] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로 피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-026)



[1299]

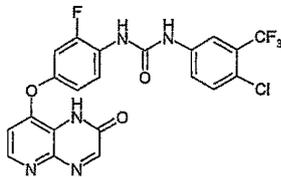
[1300] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 얻었다. 수율 = 80%.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.67 ppm (d, 1H, J=5.5 Hz, H_{Py}), 7.08 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 7.40 (m, 1H, H_{arom}), 7.51 (m, 1H, H_{arom}), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 8.23 (t, J=8.1 Hz, H_{arom}), 8.38 (d, J=5.5 Hz, H_{Py}), 8.64 (m, 1H, H_{arom}), 9.20 (s, 1H, NH), 9.35 (s, 1H, NH), 12.91 (br s, 1H, NHAr); ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-60.8, -124.0, 125.2 ppm; LC-MS (m/z): 478.1 (M+H, 100), rt=5.04 min; HRMS (3.38 min): m/z C₂₁H₁₃F₅N₅O₃ [M+H]⁺ 에 대한 계산치: 478.09331; 측정치: 478.09355.

[1301]

[1302] 합성 87

[1303] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로 피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-048)



[1304]

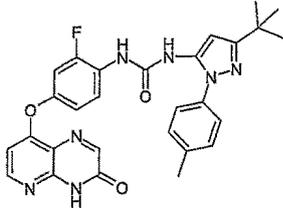
[1305] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 3-트리플루오로메틸-4-클로로-페닐이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 메이지색 분말로서 얻었다. 수득량: 60 mg(79%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.93 ppm (d, J=5.5 Hz, 1H, H_{Py}), 7.08 (m, 1H, H_{arom}), 7.30 (m, 1H, H_{arom}), 7.64 (m, 2H, H_{arom}), 8.12 (m, 2H, H_{arom}), 8.37 (d, J=5.5 Hz, 1H, H_{Py}), 8.41 (s, 1H, H_{arom}), 8.78 (s, 1H, NH), 9.57 (s, 1H, NH), 12.58 (br s, 1H, NHAr); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 116.5, 108.6 110.4, ppm (d, J_{FC}=23 Hz), 154.9 (br), 116.6 (d, J_{FC}=6 Hz), 121.7, 122.6, 123.0, 123.5, 123.8, 124.6 (d, J_{FC}=11 Hz), 125.3, 126.0, 126.8 (qu, J_{FC}=30 Hz), 128.5, 132.1, 139.1, 144.4 (br), 145.3, 148.9 (d, J_{FC}=10 Hz), 152.2, 152.8 (d, J_{FC}=248 Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-61.5, -125.0 ppm; LC-MS (m/z): 494.1 (M+H, 100), rt=4.89 min; HRMS (3.38 min): m/z C₂₁H₁₃F₅N₅O₃ [M+H]⁺ 에 대한 계산치 : 478.09331; 측정치: 478.09355.

[1306]

[1307] 합성 88

[1308] 1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-018)



[1309]

[1310]

8-(4-아미노-3-플루오로피리딘시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이토-1-p-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 얻었다. 수득량: 35 mg(42%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.28 ppm (s, 9H, *tert*-Bu), 2.40 (s, 3H, CH₃), 6.39 (s, 1H, H_{pyr}), 6.66 (d, J=5.6 Hz, 1H, H_{pyr}), 7.41-7.29 (m, 5H, H_{arom}), 7.06 (m, 1H, H_{arom}), 8.21-8.17 (m, 2H, H_{arom}), 8.38 (d, J=5.6 Hz, 1H, H_{pyr}), 8.79 (s, 1H, NH), 9.00 (s, 1H, NH), 12.93 (br s, 1H, NH_{arom}); ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ = -125.2 ppm; LC-MS (*m/z*): 528.1 (M+H, 100), *rt*=5.07 min; HRMS (6.12 min): *m/z* C₂₈H₂₆FN₇NaO₃ [M+Na⁺] 에 대한 계산치: 514.09090; 측정치: 514.09051.

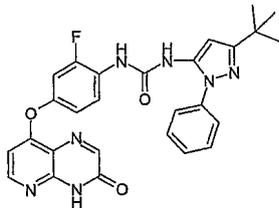
[1311]

[1312]

합성 89

[1313]

1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-019)



[1314]

[1315]

8-(4-아미노-3-플루오로피리딘시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이토-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 얻었다.

[1316]

수득량: 50 mg(60%)의 크림색 고체.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.28 ppm (s, 9H, *tert*-Bu), 6.40 (s, 1H, H_{pyr}), 6.66 (d, J=5.6 Hz, 1H, H_{pyr}), 7.04 (m, 1H, H_{arom}), 7.29 (m, 1H, H_{arom}), 7.42 (m, 1H, H_{arom}), 7.55-7.53 (m, 4H, H_{arom}), 8.17-8.16 (m, 2H, H_{arom}), 8.37 (d, J=5.6 Hz, 1H, H_{pyr}), 8.83 (s, 1H, NH), 8.98 (s, 1H, NH), 12.90 (br s, 1H, NHAr); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.2, 32.0, 95.1, 106.5, 108.5 (d, J_{FC}=22 Hz), 116.4 (d, J_{FC}=3 Hz), 118.4, 121.8, 124.4, 124.9 (d, J_{FC}=12 Hz), 127.4, 129.3, 136.9, 138.4, 145.5, 148.6 (d, J_{FC}=10 Hz), 151.2, 151.3, 152.2, 152.3 (d, J_{FC}=245 Hz), 153.3, 156.4, 160.5, 160.8, 171.2; ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ = -125.2 ppm; LC-MS (*m/z*): 514.2 (M+H, 100), *rt*=4.93 min; HRMS (5.95 min): *m/z* C₂₇H₂₅FN₇O₃ [M+H⁺] 에 대한 계산치: 514.19974; 측정치: 514.19964.

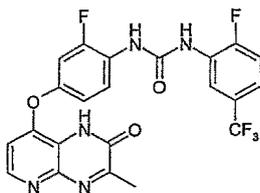
[1317]

[1318]

합성 90

[1319]

1-(2-플루오로-4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-049)



[1320]

[1321]

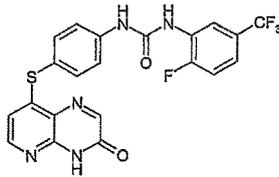
8-(4-아미노-3-플루오로피리딘시)-3-메틸피리도[3,2-b]피라진-2(1H)-온 및 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 얻었다. 수율 = 85%.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.49 ppm (s, 3H, CH₃), 6.89 (d, 1H, J=5.6 Hz, *H_{Py}*), 7.08 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.32 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.41 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.53 (m, 1H, *H_{arom}*), 8.23 (t, 1H, *H_{arom}*), 8.33 (d, J=5.6 Hz, 1H, *H_{Py}*), 8.64 (m, 1H, *H_{arom}*), 9.19 (s, 1H, NH), 9.35 (s, 1H, NH), 12.42 (br s, 1H, NH_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 79.4, 106.8, 109.0, 116.0, 118.5, 123.9, 125.8, 145.6, 150.5, 151.2, 152.2, 153.1, 156.4, 160.3; ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-60.7, -124.0, -125.3 ppm; LC-MS (*m/z*): 492.1 (M+H, 100), *rt*=4.98 min; HRMS (6.04 min): *m/z* C₂₂H₁₄F₅N₅NaO₃ [M+Na⁺]에 대한 계산치: 514.09090; 측정치 : 514.09051.

[1322]

[1323] 합성 91

[1324] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일티오)페닐)우레아(AA-027)



[1325]

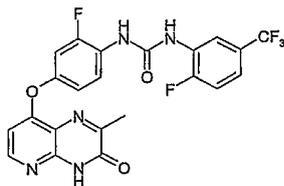
[1326] 8-(4-아미노페닐티오)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온(36.7 mg, 136 μmol) 및 2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐이소시아네이트(22.5 μl, 156 μmol)를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 얻었다. 수득량: 53 mg (82%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.40 (d, J=5.3, 1H, *H_{Py}*), 7.43 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.52 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.60 (d, J=8.3, 2H, *H_{arom}*), 7.70 (d, J=8.3, 2H, *H_{arom}*), 8.20-8.22 (m, 2H, *H_{Py}*), 8.62 (m, 1H, *H_{arom}*), 9.03 (d, ⁴J_{FH}=2.6, 1H, NH), 9.53 (s, 1H, NH), 12.87 (br s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 114.6, 116.2 (d, J_{FC}=21.1), 116.8 (m), 119.6, 119.7, 122.8, 123.0, 125.1 (d, J_{FC}=40), 125.4 (m), 128.4 (d, J_{FC}=11.1), 136.9, 141.2, 143.4, 150.0, 151.0, 152.0, 152.4, 153.6 (d, J_{FC}=21.1), 156.8; LC-MS (*m/z*): 476.0 (M+H, 100), *rt*=5.42 min; HRMS (6.53 min): *m/z* C₂₁H₁₄F₄N₅O₂S [M+H⁺]에 대한 계산치 : 476.07988; 측정치 : 476.07980.

[1327]

[1328] 합성 92

[1329] 1-(2-플루오로-4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-028)



[1330]

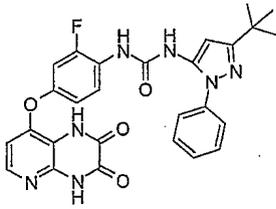
[1331] 2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐이소시아네이트 및 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 얻었다. 수율 81%.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.43 (s, 3H, CH₃), 6.60 (d, J=5.4, 1H, *H_{Py}*), 7.07 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.33 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.41 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.51 (m, 1H, *H_{arom}*), 8.24 (m, 1H, *H_{arom}*), 8.29 (m, 1H, *H_{arom}*), 8.64 (d, J=5.4, 1H, *H_{Py}*), 9.20 (s, 1H, NH), 9.35 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ=160.3, 156.4, 153.1, 152.2, 151.2, 150.5, 145.6, 125.8, 123.9, 118.5, 116.0, 109.0, 106.8, 79.4, 28.0 ppm; ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-60.7, -124.0, -125.3 ppm; LC-MS (*m/z*): 492.1 (M+H, 100), 5.17 min; HRMS (7.15 min): *m/z* C₂₂H₁₄F₅N₅O₃ [M+H⁺]에 대한 계산치 : 492.10896; 측정치 : 492.10843.

[1332]

[1333] 합성 93

[1334] 1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)우레아(AA-091)



[1335]

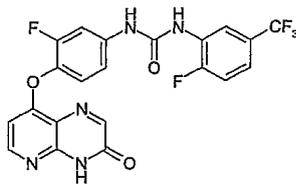
[1336] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[3,2-b]피라진-2,3(1H,4H)-디온(50 mg, 173 μmol) 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸(CH₂Cl₂ 중 5.7 ml의 61 mM 용액, 347 μmol)의 용액을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 65 mg(71%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.38 (s, 1H, *pyrazoleH*), 6.57 (d, 1H, J=5.3, *H_{py}*), 7.00 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.22 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.42 (m, 1H, J=8.3, *H_{arom}*), 7.54 (m, 4H, *H_{arom}*), 7.96 (d, 1H, J=5.3, *H_{py}*), 8.11 (m, 1H, *H_{arom}*), 9.05 (s, 1H, *NH*), 9.10 (s, 1H, *H_{arom}*), 11.91 (br s, 1H, *NH*), 12.40 (br s, 1H, *NH*); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 30.2, 32.0, 95.7, 108.2 (d, *J_{FC}*=22.4), 112.5, 116.1, 121.8, 124.3, 124.6 (d, *J_{FC}*=10.7), 127.3, 129.2, 136.9, 138.5, 140.6, 143.2, 148.7 (d, *J_{FC}*=9.8), 150.3, 151.6, 152.3 (d, *J_{FC}*=245), 154.8, 156.0, 160.8; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -124.4; LC-MS (*m/z*): 531.1 (M+H, 100), *rt*=2.54 min; HRMS (3.07 min): *m/z* C₂₇H₂₅FN₇O₄ [M+H]⁺에 대한 계산치: 530.19466; 측정치: 530.19433.

[1337]

[1338] 합성 94

[1339] 1-(3-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-086)



[1340]

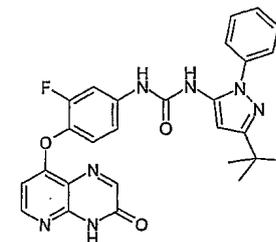
[1341] 8-(4-아미노-2-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온(50 mg, 0.18 mmol)을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 갈색 분말로서 얻었다(42 mg, 49%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.60 (d, 1H, *H_{py}*, J=5.7 Hz), 7.27-7.30 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.44-7.49 (m, 2H, *H_{arom}*), 7.53-7.57 (m, 1H, *H_{arom}*), 7.81 (dd, 1H, *H_{arom}*, J=12.9 Hz, J=2.3 Hz), 8.24 (s, 1H, NH or CH), 8.39 (d, 1H, *H_{py}*, J=5.7 Hz), 8.63 (dd, 1H, *H_{arom}*, J=7.4 Hz and J=2.0 Hz), 9.04 (s, 1H, NH or CH), 9.54 (s, 1H, NH or CH), 13.00 (s, 1H, NH). ¹⁹F-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): -60.06, -123.20, -128.06. LC-MS (*m/z*): 478 (M+H, 100), *rt*=2.65min. HRMS (EI): *m/z* (M+H, 100) C₂₁H₁₂F₅N₅O₃에 대한 계산치: 478.0933; 측정치: 478.0929.

[1342]

[1343] 합성 95

[1344] 1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(3-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-087)



[1345]

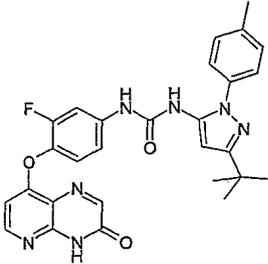
[1346] 8-(4-아미노-2-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온(50 mg, 0.18 mmol)을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 갈색 분말로서 얻었다(26 mg, 28%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.32 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.43 (s, 1H, CH), 6.58 (d, 1H, H_{py}, J=5.5 Hz), 7.21-7.25 (m, 1H, H_{arom}), 7.37 (t, 1H, H_{arom}, J=9.0 Hz), 7.43-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.56-7.59 (m, 4H, H_{arom}), 7.74 (dd, 1H, H_{arom}, J=13.2 Hz, J=2.0 Hz), 8.23 (s, 1H, NH or CH), 8.38 (d, 1H, H_{py}, J=5.3 Hz), 8.57 (s, 1H, NH or CH), 9.41 (s, 1H, NH or CH), 12.99 (s, 1H, NH). ¹⁹F-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): -128.21. LC-MS (*m/z*): 514 (M+H, 100), *rt*=2.61min. HRMS (EI): *m/z* (M+H, 100) C₂₇H₂₄FN₇O₃에 대한 계산치: 514.1997; 측정치 :514.2001.

[1347]

[1348] 합성 96

[1349] 1-(3-*tert*-부틸-1-*p*-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(3-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-088)



[1350]

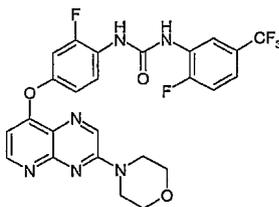
[1351] 8-(4-아미노-2-플루오로페녹시)피리도[2,3-*b*]피라진-3(4H)-온(50 mg, 0.18 mmol)을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 갈색 분말로서 얻었다(26 mg, 27%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.32 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.41 (s, 3H, CH₃), 6.41 (s, 1H, CH), 6.58 (d, 1H, H_{py}, J=5.7 Hz), 7.21-7.24 (m, 1H, H_{arom}), 7.35-7.40 (m, 3H, H_{arom}), 7.42-7.45 (m, 2H, H_{arom}), 7.74 (dd, 1H, H_{arom}, J=13.2 Hz, J=2.2 Hz), 8.23 (s, 1H, NH or CH), 8.38 (d, 1H, H_{py}, J=5.7 Hz), 8.51 (s, 1H, NH or CH), 9.41 (s, 1H, NH or CH), 12.99 (s, 1H, NH). ¹⁹F-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): -128.21. LC-MS (*m/z*): 528 (M+H, 100), *rt*=2.67min. HRMS (EI): *m/z* (M+H, 100) C₂₈H₂₆FN₇O₂에 대한 계산치: 528.2153; 측정치: 528.2156.

[1352]

[1353] 합성 97

[1354] 1-(2-플루오로-4-(3-모르폴리노피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-054)



[1355]

[1356] 방법 F3: 2-플루오로-4-(3-모르폴리노피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)아닐린(29 mg, 85 μmol)을 무수 THF(5 ml)에 용해시켜 연황색 용액을 얻었다. 2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐이소시아네이트(25 μl, 170 μmol)를 이 용액에 첨가하고, 3 시간 후 모든 휘발 물질이 증발되었다. 생성된 황색 오일을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. EtOAc로 용리하여 생성물을 황색 밴드로서 얻었다. 수득량: 44 mg(96 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 3.76 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.84 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 6.70 (d, 1H, J=5.3, H_{Py}), 7.04 (m, 1H, H_{arom}), 7.30 (m, 1H, H_{arom}), 7.41 (m, 1H, H_{arom}), 7.51 (m, 1H, H_{arom}), 8.21 (m, 1H, H_{arom}), 8.62-8.65 (m, 2H, H_{arom} + H_{Py}), 8.84 (s, 1H, H_{arom}), 9.18 (s, 1H, NH), 9.35 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 44.4, 65.9, 105.9, 108.3 (d, J_{FC}=22.3), 116.1 (d, J_{FC}=20.7), 116.3, 116.6, 119.5, 122.6, 122.8, 124.2 (d, J_{FC}=10.7), 125.0, 125.4 (m), 128.5 (d, J_{FC}=11.4), 136.3, 149.6 (d, J_{FC}=10.4), 152.1 (d, J_{FC}=16.4), 152.4 (d, J_{FC}=245), 153.4 (d, J_{FC}=248), 153.7, 153.9, 160.3; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.7, -124.0, -125.3; LC-MS (m/z): 547.0 (M+H, 100), rt=4.35 min; HRMS (6.65 min): m/z C₂₅H₁₉F₅N₆O₃ [M+H⁺] 에 대한 계산치: 547.15116; 측정치: 547.15163.

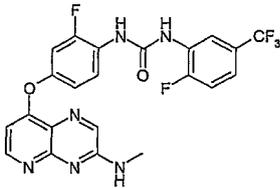
[1357]

합성 98

[1358]

[1359]

1-(2-플루오로-4-(3-(메틸아미노)피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-055)



[1360]

[1361]

2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트 및 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N-메틸피리도[3,2-b]피라진-3-아민을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 56 mg(80%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.95 (d, J=4.6, 3H, NHC₂H₅), 6.61 (d, J=5.4, 1H, H_{Py}), 7.03 (m, 2H, H_{arom}), 7.28 (m, 1H, H_{arom}), 7.40 (m, 1H, H_{arom}), 7.50 (m, 1H, H_{arom}), 8.03 (br q, J=4.6, 1H, NH_{Me}), 8.20 (m, 1H, H_{arom}), 8.31 (s, 1H, H_{arom}), 8.54 (d, J=5.4, 1H, H_{Py}), 8.64 (m, 1H, H_{arom}), 9.17 (s, 1H, NH), 9.34 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 27.1, 105.3, 108.3 (d, J_{FC}=22.3), 116.1 (d, J_{FC}=20.5), 116.3 (d, J_{FC}=2.6), 116.6 (m), 119.4 (m), 122.0 (d, J_{FC}=2.3), 122.8, 125.0, 125.4 (m), 128.5 (d, J_{FC}=11.4), 139.6 (br), 149.6 (d, J_{FC}=10.3), 152.0, 152.4 (d, J_{FC}=245), 152.8, 153.4, 153.4 (d, J_{FC}=248), 155.3, 160.4; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.8, -124.0, -125.3; LC-MS (m/z): LC-MS: m/z 491.0 (M+H, 100), rt=1.87 min; HRMS (6.65 min): m/z C₂₅H₁₉F₅N₆O₃ [M+H⁺] 에 대한 계산치: 547.15116; 측정치: 547.15163.

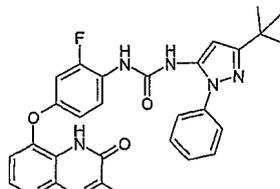
[1362]

[1363]

합성 99

[1364]

1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-041)



[1365]

[1366]

3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸 및 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-3-메틸피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 가지고 방법 F3을 이용하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.49 (s, 3H, CH₃), 6.85 (s, 1H, H_{py}), 6.85 (d, 1H, J=5.6 Hz, H_{py}), 7.04 (m, 1H, H_{arom}), 7.27 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.54 (m, 4H, H_{arom}), 8.15 (m, 1H, H_{arom}), 8.31 (d, J=5.6 Hz, 1H, H_{py}), 8.83 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, NH), 12.40 (br s, 1H, NHAr); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 21.0, 108.5 (d, J_{FC}=21), 109.7, 116.1 (d, J_{FC}=6), 116.6 (m), 119.5 (br), 121.8 (m), 122.8, 124.5 (d, J_{FC}=10.8), 125.0, 125.4 (m), 128.1, 128.5 (d, J_{FC}=11.4), 143.9, 145.0, 148.8 (d, J_{FC}=10.4), 151.3, 152.0, 152.3 (d, J_{FC}=246), 153.4 (d, J_{FC}=249), 154.5; ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆): δ=-125.3 ppm LC-MS (*m/z*): 528.1 (M+H, 100), *rt*=4.97 min; HRMS (6.04 min): *m/z* C₂₂H₁₄F₅N₅NaO₃ [M+Na⁺] 에 대한 계산치 : 514.09090; 측정치 : 514.09051.

[1367]

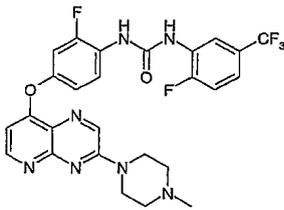
[1368]

합성 100

[1369]

1-(2-플루오로-4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-056)

[1370]



[1371]

2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트 및 2-플루오로-4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)아닐린을 가지고 방법 F3을 이용하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. 수득량: 30 mg (64%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.48 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 3.86 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 6.68 (d, J=5.4, 1H, H_{py}), 7.06 (m, 2H, H_{arom}), 7.32 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.52 (m, 1H, H_{arom}), 8.22 (m, 1H, H_{arom}), 8.63 (d, J=5.4, 1H, H_{py}), 8.66 (m, 1H, H_{arom}), 8.86 (s, 1H, H_{arom}), 9.19 (s, 1H, NH), 9.36 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 43.9, 45.7, 54.2, 105.8, 108.3 (d, J_{FC}=22.3), 116.1 (d, J_{FC}=21.4), 116.3 (d, J_{FC}=2.6), 116.6 (m), 119.5 (m), 122.0 (d, J_{FC}=2.3), 122.3, 125.0, 125.4 (m), 128.5 (d, J_{FC}=11.4), 136.4, 149.6, 149.7, 151.5, 152.4 (d, J_{FC}=245), 153.4, 153.4 (d, J_{FC}=248), 153.6, 153.8, 160.3; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.8, -124.0, -125.3 ppm; LC-MS (*m/z*): 560.1 (M+H, 100), *rt*=3.18 min; HRMS (6.65 min): *m/z* C₂₅H₁₉F₅N₆O₃ [M+H⁺] 에 대한 계산치: 547.15116; 측정치 : 547.15163.

[1372]

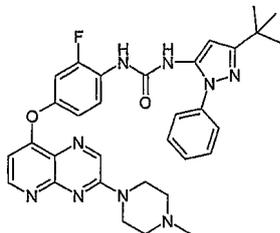
[1373]

합성 101

[1374]

1-(3-*tert*-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-053)

[1375]



[1376]

3-*tert*-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸 및 2-플루오로-4-(3-(4-메틸피페라진-1-일)피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)아닐린을 가지고 방법 F3을 이용하여 표제 화합물을 크림색 고체로서 얻었다. 수득량: 44 mg(77%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.31 (br, 3H, CH₃), 2.56 (br, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 3.88 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 6.41 (s, 1H, H_{py}), 6.66 (d, J=5.3, 1H, H_{py}), 7.03 (m, 1H, H_{arom}), 7.27 (m, 1H, H_{arom}), 7.45 (m, 1H, H_{arom}), 7.56 (m, 4H, H_{arom}), 8.15 (m, 1H, H_{arom}), 8.61 (d, J=5.3, 1H, H_{py}), 8.86 (m, 2H, NH + H_{arom}), 9.00 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.2, 32.0, 43.7, 45.3, 54.0, 95.2, 105.8, 108.3 (d, J_{FC}=22.3), 116.2 (d, J_{FC}=2.6), 121.8 (d, J_{FC}=2.3), 122.4, 124.4, 124.5 (d, J_{FC}=11.8), 127.3, 129.3, 136.4, 137.0, 138.5, 149.3 (d, J_{FC}=10.6), 151.4, 152.2, 152.4 (d, J_{FC}=245), 153.6, 153.8, 160.3, 160.8; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.8, -124.0, -125.3 ppm; LC-MS (*m/z*): 596.1 (M+H, 100), *rt*=3.10 min; HRMS (6.65 min): *m/z* C₂₅H₁₉F₅N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 계산치: 547.15116; 측정치: 547.15163.

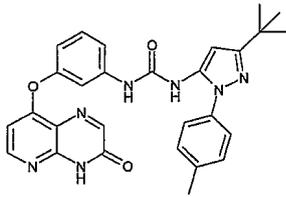
[1377]

합성 102

[1378]

[1379]

1-(3-*tert*-부틸-1-*p*-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-006)



[1380]

[1381]

8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-*b*]피라진-3(4H)-온 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이트-1-*p*-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(46 mg, 65%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.26 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.36 (s, 3H, Me), 6.32 (s, 1H, H_{arom}), 6.58 (d, 1H, H_{py}, J=6.6 Hz), 6.82 (d, 1H, H_{arom}, J=6.8 Hz), 7.21 (d, 1H, H_{arom}, J=7.2 Hz), 7.30-7.43 (m, 6H, H_{arom}), 8.14 (s, 1H, H_{arom}), 8.35 (d, 1H, H_{py}, J=6.8 Hz), 8.74 (s, 1H, NH_{urea}), 9.30 (s, 1H, NH_{urea}), 12.88 (s, 1H, NH_{lactam}). ¹³C-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 20.55 (CH₃), 30.17 (*tert*-Bu), 31.96 (*tert*-Bu), 95.84, 99.49, 106.47, 109.65, 113.47, 115.03, 118.50, 124.15 (2°C), 129.30, 129.57 (2°C), 130.48, 136.12, 136.59, 136.84, 141.56, 151.00, 151.72, 152.06, 154.39, 160.41, 160.50. HRMS (EI): *m/z* [M+H] C₂₈H₂₇N₇O₃에 대한 계산치: 510.2248; 측정치: 510.2253.

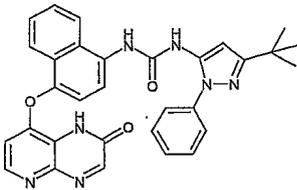
[1382]

[1383]

합성 103

[1384]

1-(3-*tert*-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-*b*] 피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-034)



[1385]

[1386]

8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)피리도[2,3-*b*]피라진-2(1H)-온 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(11 mg, 17%).

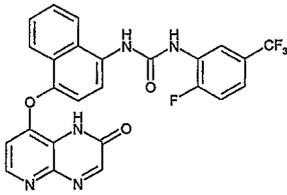
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.31 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.44 (s, 1H, H_{arom}), 6.65 (d, 1H, H_{arom}, J=5.4 Hz), 7.41-7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.57-7.62 (m, 5H, H_{arom}), 7.66-7.69 (m, 1H, H_{arom}), 7.93 (d, 1H, H_{arom}, J=8.4 Hz), 7.96 (d, 1H, H_{arom}, J=8.3 Hz), 8.11 (d, 1H, H_{arom}, J=8.5 Hz), 8.27 (d, 1H, H_{arom}, J=4.5 Hz), 8.47 (s, 1H, H_{arom}), 8.82 (s, 1H, NH_{urea}), 9.15 (s, 1H, NH_{urea}), 12.82 (s, 1H, NH_{lactam}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.17 (*tert*-Bu), 32.02 (*tert*-Bu), 95.74, 109.39, 111.11, 118.36, 121.83, 122.27, 124.24 (2°C), 126.33, 126.76, 127.24, 129.28 (2°C), 132.25, 137.19, 138.65, 144.91, 145.29, 152.31, 154.65, 160.81. HRMS (EI): *m/z* [M+H] C₃₁H₂₇N₇O₃에 대한 계산치: 546.2248; 측정치: 546.2248.

[1387]

[1388]

합성 104

[1389] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-038)



[1390]

[1391] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(65 mg, 98%).

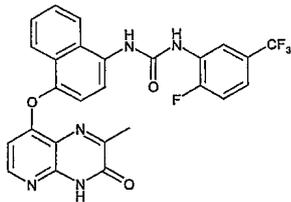
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.64 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.3 Hz), 7.38-7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.53 (t, 1H, H_{arom}, J= 8.9 Hz), 7.59 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.6 Hz), 7.70 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.7 Hz), 7.94 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.5 Hz), 8.07 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.4 Hz), 8.26 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.3 Hz), 8.28 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.44 (s, 1H, H_{arom}), 8.68 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.2 Hz), 9.47 (s, 1H, NH_{urea}), 9.51 (s, 1H, NH_{urea}), 12.77 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 109.22, 115.97, 116.14, 116.66, 116.89, 118.09, 119.27, 121.82, 122.07, 122.75, 123.01, 124.92, 125.18, 125.46, 126.29, 126.76, 126.81, 127.54, 128.70, 128.79, 131.73. HRMS (EI): m/z [M + H] C₂₅H₁₅F₄N₅O₃ 에 대한 계산치 : 510.1184;

측정치 : 510.1180.

[1392]

[1393] 합성 105

[1394] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-014)



[1395]

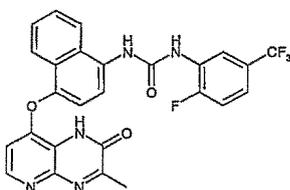
[1396] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 분홍색 고체로서 얻었다(50 mg, 61%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.54 (s, 3H, Me), 6.33 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.7 Hz), 7.40-7.43 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 (t, 1H, H_{arom}, J= 8.8 Hz), 7.60 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.5 Hz), 7.72 (t, 1H, H_{arom}, J= 8.2 Hz), 7.88 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.4 Hz), 8.10 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 8.19 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.3 Hz), 8.27 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.7 Hz), 8.70 (dd, 1H, H_{arom}, J= 7.3 Hz, J= 2.0 Hz), 9.34 (s, 1H, NH_{urea}), 9.40 (s, 1H, NH_{urea}), 12.79 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.51 (Me), 105.50, 115.97, 116.50, 117.29, 117.98, 119.22, 121.50, 122.07, 122.72, 124.89, 125.29, 126.35, 126.87, 127.38, 128.69, 131.71, 145.11, 145.67, 150.51, 152.39, 152.55, 154.36, 156.33, 159.10, 160.59. HRMS (EI): m/z [M + H] C₂₆H₁₇F₄N₅O₃ 에 대한 계산치 : 524.1340; 측정치: 524.1324.

[1397]

[1398] 합성 106

[1399] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-039)



[1400]

[1401] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-3-메틸피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 분홍색 고체로서 얻었다(50 mg, 61%).

플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(28 mg, 42%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.52 (s, 3H, Me), 6.60 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.3 Hz), 7.39-7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.51-7.54 (m, 1H, H_{arom}), 7.60 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.7 Hz), 7.71 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.6 Hz), 7.95 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.4 Hz), 8.07 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 8.22 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.3 Hz), 8.26 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.5 Hz), 8.68 (d, 1H, H_{arom}, J= 6.6 Hz), 9.39 (s, 1H, NH_{urea}), 9.44 (s, 1H, NH_{urea}), 12.66 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.97 (Me), 108.47, 115.95, 116.11, 116.58, 116.86, 117.98, 119.20, 121.86, 121.97, 122.73, 124.90, 125.32, 126.30, 126.72, 126.80, 127.06, 127.47, 128.68, 131.67, 143.93, 144.82, 145.02, 152.44, 152.61, 154.41. HRMS (EI): m/z [M + H]⁺ C₂₆H₁₇F₄N₅O₃ 에 대한 계산치 : 524.1340; 측정치: 524.1341.

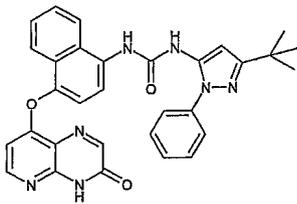
[1402]

합성 107

[1403]

[1404]

1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b] 피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-008)



[1405]

[1406]

8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(65 mg, 80%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, tert- Bu), 6.39 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.7 Hz), 6.43 (s, 1H, H_{arom}), 7.38 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.44 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.0 Hz), 7.55-7.61 (m, 5H, H_{arom}), 7.66 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.6 Hz), 7.85 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.4 Hz), 7.94 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 8.10 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.25 (s, 1H, H_{arom}), 8.27 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.7 Hz), 8.80 (s, 1H, NH_{urea}), 9.13 (s, 1H, NH_{urea}), 12.94 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.10 (tert- Bu), 31.95 (tert- Bu), 95.68, 105.78, 117.03, 118.05, 118.40, 121.32, 122.35, 124.16 (2°C), 126.22, 126.68, 126.92, 127.17, 127.71, 129.21 (2°C), 132.12, 137.12, 138.58, 145.13, 145.44, 151.12, 152.10, 152.24, 156.46, 160.74, 161.31. HRMS (EI): m/z [M + H]⁺ C₃₁H₂₇N₇O₃ 에 대한 계산치: 546.2248; 측정치: 546.2250.

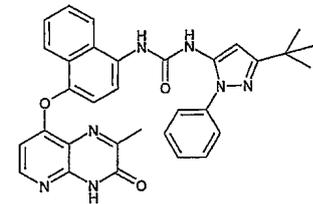
[1407]

[1408]

합성 108

[1409]

1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-009)



[1410]

[1411]

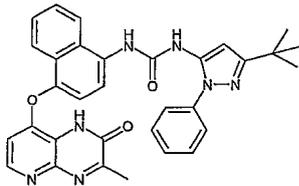
8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 분홍색 고체로서 얻었다(56 mg, 71%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.48 (s, 3H, Me), 6.31 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.6 Hz), 6.43 (s, 1H, H_{arom}), 7.37 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.43-7.46 (m, 1H, H_{arom}), 7.55-7.67 (m, 6H, H_{arom}), 7.84 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.95 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 8.10 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.18 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.6 Hz), 8.80 (s, 1H, NH_{urea}), 9.12 (s, 1H, NH_{urea}), 12.78 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.58 (CH₃), 30.13 (*tert*-Bu), 31.98 (*tert*-Bu), 95.63, 105.52, 117.30, 117.33, 118.37, 121.44, 122.36, 124.21 (2°C), 126.34, 126.68, 126.92, 127.21, 127.69, 129.26 (2°C), 132.14, 137.15, 138.58, 145.08, 145.64, 150.55, 152.23, 156.34, 159.15, 160.64, 160.75. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₃₂H₂₉N₇O₃ 에 대한 계산치 : 560.2405; 측정치: 560.2407.

[1412]

[1413] 합성 109

[1414] 1-(3-*tert*-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-035)



[1415]

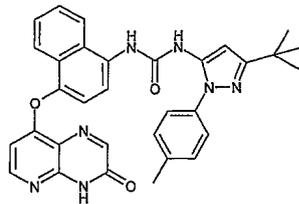
[1416] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-3-메틸피리도[2,3-*b*]피라진-2(1H)-온 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이토-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(50 mg, 41%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.51 (3H, s, Me), 6.43 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.3 Hz), 6.59 (s, 1H, H_{arom}), 7.38 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.44 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.3 Hz), 7.55-7.61 (m, 5H, H_{arom}), 7.66 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.6 Hz), 7.91-7.95 (m, 2H, H_{arom}), 8.09 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.21 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.4 Hz), 8.80 (s, 1H, NH_{urea}), 9.13 (s, 1H, NH_{urea}), 12.65 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.95 (CH₃), 30.09 (*tert*-Bu), 31.95 (*tert*-Bu), 95.66, 108.51, 116.89, 118.33, 118.81, 121.79, 122.17, 124.16 (2°C), 126.28, 126.66, 126.69, 127.17, 127.74, 129.21 (2°C), 132.04, 137.12, 138.58, 143.77, 144.88, 144.99, 152.15, 152.24, 154.54, 160.74, 164.12. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₃₂H₂₉N₇O₃ 에 대한 계산치 : 560.2405; 측정치: 560.2402.

[1417]

[1418] 합성 110

[1419] 1-(3-*tert*-부틸-1-*p*-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-010)



[1420]

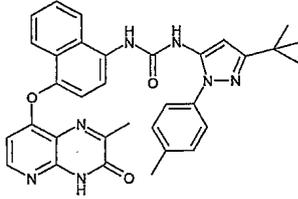
[1421] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)피리도[2,3-*b*]피라진-3(4H)-온 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이토-1-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(80 mg, 70%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.40 (s, 3H, Me), 6.40 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.6 Hz), 6.41 (s, 1H, H_{arom}), 7.37-7.39 (m, 3H, H_{arom}), 7.47 (d, 2H, H_{arom}, J= 8.1 Hz), 7.57 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.6 Hz), 7.66 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.6 Hz), 7.86 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.4 Hz), 7.97 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 8.11 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.25 (s, 1H, H_{arom}), 8.26 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.7 Hz), 8.77 (s, 1H, NH_{urea}), 9.13 (s, 1H, NH_{urea}), 12.94 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.51 (CH₃), 30.11 (*tert*-Bu), 31.90 (*tert*-Bu), 95.01, 105.75, 117.02, 118.03, 118.17, 121.30, 122.30, 124.26 (2°C), 126.21, 126.62, 126.89, 127.61, 129.61 (2°C), 132.14, 136.05, 136.71, 137.09, 145.02, 145.44, 151.09, 152.08, 156.44, 160.46, 161.30. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₃₂H₂₉N₇O₃ 에 대한 계산치 : 560.2405; 측정치: 560.2403.

[1422]

[1423] 합성 111

[1424] 1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-011)



[1425]

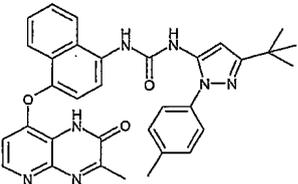
[1426] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이토-1-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 분홍색 고체로서 얻었다(67 mg, 69%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.40 (s, 3H, Me), 2.48 (s, 3H, Me), 6.31 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.6 Hz), 6.41 (s, 1H, H_{arom}), 7.37-7.38 (m, 3H, H_{arom}), 7.47 (d, 2H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.56 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.5 Hz), 7.66 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.4 Hz), 7.84 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.4 Hz), 7.97 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 8.11 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.18 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.6 Hz), 8.77 (s, 1H, NH_{urea}), 9.13 (s, 1H, NH_{urea}), 12.80 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.51 (2*CH₃), 30.11 (*tert*-Bu), 31.91 (*tert*-Bu), 95.03, 105.51, 117.21, 117.33, 118.21, 121.40, 122.30, 124.26 (2*²C), 126.31, 126.60, 126.85, 127.60, 129.61 (2*²C), 132.11, 136.05, 136.71, 137.09, 145.04, 145.61, 150.48, 152.09, 156.28, 159.09, 160.47, 160.60. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₃₃H₃₁N₇O₃ 에 대한 계산치: 574.2561; 측정치: 574.2558.

[1427]

[1428] 합성 112

[1429] 1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(3-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-036)



[1430]

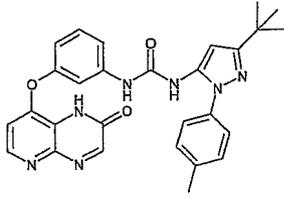
[1431] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-3-메틸피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이토-1-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(71 mg, 49%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.40 (3H, s, Me), 2.52 (3H, s, Me), 6.41 (s, 1H, H_{arom}), 6.59 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.4 Hz), 7.37-7.39 (m, 3H, H_{arom}), 7.47 (d, 2H, H_{arom}, J= 8.2 Hz), 7.57 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.6 Hz), 7.66 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.6 Hz), 7.92 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.4 Hz), 7.96 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 8.09 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.21 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.4 Hz), 8.76 (s, 1H, NH_{urea}), 9.12 (s, 1H, NH_{urea}), 12.65 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.51 (CH₃), 20.93 (CH₃), 30.11 (*tert*-Bu), 31.90 (*tert*-Bu), 95.00, 108.48, 116.88, 118.10, 118.75, 121.77, 122.13, 124.26 (2*²C), 126.26, 126.61, 126.67, 127.61, 129.61 (2*²C), 132.05, 136.04, 136.71, 137.09, 143.72, 144.88, 152.08, 154.51, 160.46, 164.11. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₃₃H₃₁N₇O₃ 에 대한 계산치: 574.2561; 측정치: 574.2560.

[1432]

[1433] 합성 113

[1434] 1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(3-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-031)



[1435]

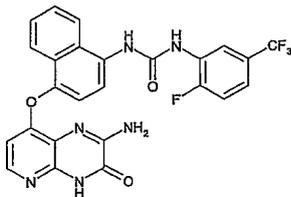
[1436] 8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이토-1-p-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(9 mg, 13%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.26 (s, 9H, *tert*- Bu), 2.37 (s, 3H, Me), 6.32 (s, 1H, H_{arom}), 6.85 (dd, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz, J= 1.7 Hz), 6.89 (d, 1H, H_{py}, J= 5.3 Hz), 7.19 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.2 Hz), 7.31-7.33 (m, 2H, H_{arom}), 7.37 – 7.40 (m, 3H, H_{arom}), 7.47 (s, 1H, H_{arom}), 8.37-8.41 (m, 3H, H_{arom}), 9.23 (s, 1H, NH_{urea}), 12.54 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 20.55 (CH₃), 30.16 (*tert*- Bu), 31.95 (*tert*- Bu), 95.15, 109.72, 110.44, 113.64, 115.03, 124.32 (2°C), 129.63 (2°C), 130.46, 135.97, 136.78, 136.82, 141.30, 145.25, 151.41, 154.18, 154.65, 160.48. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₂₈H₂₇N₇O₃에 대한 계산치: 510.2248; 측정치: 510.2250.

[1437]

[1438] 합성 114

[1439] 1-(4-(2-아미노-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-015)



[1440]

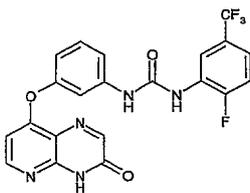
[1441] 2-아미노-8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 분홍색 고체로서 얻었다(73 mg, 89%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.32 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.5 Hz), 7.27 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.40-7.42 (m, 1H, H_{arom}), 7.54 (t, 1H, H_{arom}, J= 9.8 Hz), 7.59 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.6 Hz), 7.70 (t, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz), 7.90 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.5 Hz), 7.93 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 8.01 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 8.22 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.69 (dd, 1H, H_{arom}, J= 7.3 Hz, J= 1.9 Hz), 9.27 (s, 1H, NH_{urea}), 9.36 (s, 1H, NH_{urea}), 12.59 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 106.41, 115.99, 116.14, 116.44, 118.47, 119.10, 119.36, 121.67, 121.90, 122.72, 124.89, 125.32, 126.38, 126.67, 127.61, 128.74, 130.87, 142.97, 143.57, 146.16, 151.73, 152.35, 152.68, 154.32, 157.17. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₂₅H₁₆F₄N₆O₃에 대한 계산치: 525.1293; 측정치: 525.1292.

[1442]

[1443] 합성 115

[1444] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-007)



[1445]

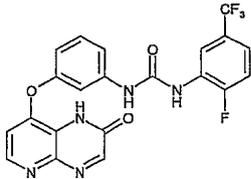
[1446] 8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(30 mg, 42%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.61 (d, 1H, H_{Py}, J= 5.6 Hz), 6.89 (dd, 1H, H_{arom}, J= 8.0 Hz, J= 1.9 Hz), 7.26 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz), 7.39 – 7.53 (m, 4H, H_{arom}), 8.18 (s, 1H, H_{arom}), 8.37 (d, 1H, H_{Py}, J= 5.6 Hz), 8.55 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.2 Hz), 8.99 (s, 1H, NH_{urea}), 9.44 (s, 1H, NH_{urea}), 12.94 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 106.41, 109.96, 113.96, 115.31, 116.00, 116.96, 118.50, 119.56, 122.74, 125.30, 128.43, 130.63, 141.05, 145.76, 151.01, 152.06, 152.68, 154.43, 154.66, 156.71, 160.53. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₂₁H₁₃F₄N₅O₃에 대한 계산치 : 460.1027; 측정치: 460.1023.

[1447]

[1448] 합성 116

[1449] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(3-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-032)



[1450]

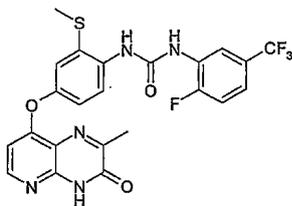
[1451] 8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(49 mg, 73%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.87-6.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.26 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz), 7.40 – 7.54 (m, 4H, H_{arom}), 8.35 (d, 1H, H_{Py}, J= 5.3 Hz), 8.40 (s, 1H, H_{arom}), 8.54 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.2 Hz), 9.05 (s, 1H, NH_{urea}), 9.52 (s, 1H, NH_{urea}), 12.62 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 109.88, 110.21, 113.78, 115.14, 115.92, 116.09, 116.85, 119.46, 122.66, 125.11, 128.36, 130.41, 140.91, 144.46, 145.05, 151.96, 152.32, 152.60, 154.22, 154.57, 155.06. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₂₁H₁₃F₄N₅O₃에 대한 계산치: 460.1027; 측정치: 460.1025.

[1452]

[1453] 합성 117

[1454] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)우레아(AA-060)



[1455]

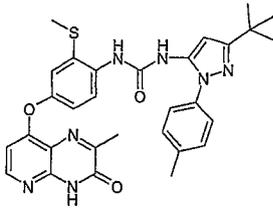
[1456] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(5 mg, 12%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): : 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.52 (s, 3H, CH₃), 6.66 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 7.17 (m, 1H, H_{arom}), 7.35 (d, 1H, H_{arom}, J=2.7 Hz), 7.42 (m, 2H, H_{arom}), 8.17 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 8.31 (m, 2H, H_{Py}, + H_{arom}), 8.83 (m, 1H, H_{arom}), 9.01 (m, 1H, H_{arom}), 11.59 (bs, 1H, NH). LC-MS (*m/z*): 520 (M+H, 100), *rt*=2.73min.

[1457]

[1458] 합성 118

[1459] 1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)우레아(AA-061)



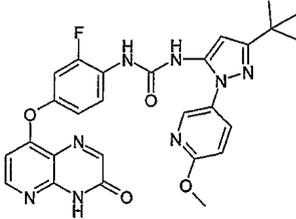
[1460]

[1461] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이토-1-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(9 mg, 20%).

[1462]

[1463] 합성 119

[1464] 1-(3-tert-부틸-1-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-062)



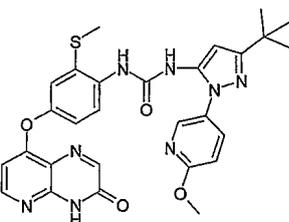
[1465]

[1466] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 5-(3-tert-부틸-5-이소시아네이토-1H-피라졸-1-일)-2-메톡시피리딘을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(6 mg, 7%).

[1467]

[1468] 합성 120

[1469] 1-(3-tert-부틸-1-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)-3-(2-(메틸티오)-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-063)



[1470]

[1471] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)피리도[3,2-b]피라진-3(4H)-온 및 5-(3-tert-부틸-5-이소시아네이토-1H-피라졸-1-일)-2-메톡시피리딘을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(97 mg, 53%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.27 (s, 9H, *tert*- Bu), 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.92 (s, 3H, SCH₃), 6.37 (s, 1H, CH), 6.59 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 6.99 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 7.03 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz, J=2.6 Hz), 7.21 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 7.74 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 7.85 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz, J=2.6 Hz), 8.18 (s, 1H, NH), 8.33 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 8.35 (d, 1H, H_{Py} J=5.6 Hz), 8.37 (s, 1H, CH), 8.98 (s, 1H, NH), 12.94 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.3, 30.0, 31.9, 53.5, 95.3, 106.1, 110.8, 117.7, 118.2, 119.3, 124.4, 129.6, 132.0, 133.6, 136.3, 136.6, 142.6, 145.3, 149.9, 150.9, 151.9, 152.0, 156.3, 160.7, 161.0, 162.4. LC-MS (*m/z*): 573 (M+H, 100), *rt*=2.56min.

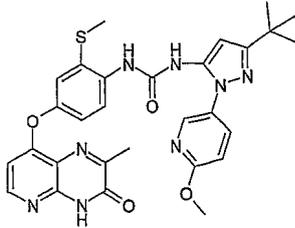
[1472]

[1473]

합성 121

[1474]

1-(3-*tert*-부틸-1-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)우레아(AA-064)



[1475]

[1476]

8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)-2-메틸피리도[2,3-*b*]피라진-3(4H)-온 및 5-(3-*tert*-부틸-5-이소시아네이트-1H-피라졸-1-일)-2-메톡시피리딘을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(33 mg, 35%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.27 (s, 9H, *tert*- Bu), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.92 (s, 3H, SCH₃), 6.37 (s, 1H, CH), 6.53 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 7.99 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 7.03 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz, J=2.6 Hz), 7.21 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 7.76 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 7.85 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz, J=2.6 Hz), 8.26 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 8.33 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 8.35 (s, 1H, NH), 8.96 (s, 1H, NH), 12.76 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.3, 20.3, 30.0, 31.9, 53.5, 95.3, 105.8, 110.7, 117.5, 117.8, 119.4, 124.3, 129.5, 131.9, 133.5, 136.3, 137.6, 142.6, 145.5, 149.9, 150.4, 151.8, 156.2, 158.8, 159.9, 161.0, 162.3. LC-MS (*m/z*): 587 (M+H, 100), *rt*=2.63min. HRMS (EI): *m/z* (M+H, 100) C₂₉H₃₀N₈O₄S 에 대한 계산치: 587.2183; 측정치: 587.2186.

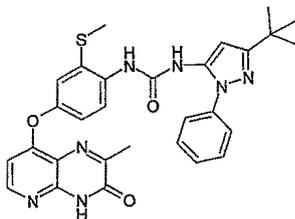
[1477]

[1478]

합성 122

[1479]

1-(3-*tert*-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)우레아(AA-065)



[1480]

[1481]

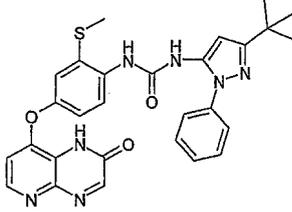
8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)-2-메틸피리도[2,3-*b*]피라진-3(4H)-온 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(45 mg, 51%).

¹H-NMR (acetone-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, *tert*- Bu), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 6.37 (s, 1H, CH), 6.54 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 7.02 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz and J=2.6 Hz), 7.21 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 7.39-7.42 (m, 1H, H_{arom}), 7.53-7.55 (m, 4H, H_{arom}), 7.77 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 8.27 (d, 1H, H_{Py} J=5.6 Hz), 8.37 (s, 1H, NH), 8.98 (s, 1H, NH), 12.75 (bs, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.3, 20.3, 30.0, 31.9, 96.2, 105.8, 117.5, 117.8, 119.5, 123.9 (2), 124.2, 127.0, 129.1(2), 131.8, 133.6, 136.8, 138.6, 145.5, 149.8, 150.4, 152.0, 156.2, 158.8, 159.9, 160.7. LC-MS (*m/z*): 556 (M+H, 100), *rt*=2.66min. HRMS (EI): *m/z* (M+H, 100) C₂₉H₂₉N₇O₃S 에 대한 계산치: 556.2125; 측정치: 556.2125.

[1482]

[1483] 합성 123

[1484] 1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(2-(메틸티오)-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-066)



[1485]

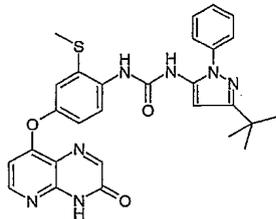
[1486] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 연갈색 분말로서 얻었다(54 mg, 59%).

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, *tert*- Bu), 2.43 (s, 3H, CH₃), 6.36 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, H_{Py}, J=5.3 Hz), 7.06 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz, J=2.7 Hz), 7.24 (d, 1H, H_{arom}, J=2.7 Hz), 7.39-7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.52-7.55 (m, 4H, H_{arom}), 7.78 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 8.36 (m, 1H, H_{arom}), 8.38 (s, 1H, NH or CH), 8.41 (s, 1H, NH or CH), 8.98 (s, 1H, NH), 12.55 (bs, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.5, 30.0, 31.9, 96.2, 110.0, 117.8, 119.6, 123.9 (3), 124.1, 127.0, 129.1 (3), 131.6, 133.8, 136.8, 138.5, 144.0, 145.2, 149.7, 152.0, 154.4, 156.1, 160.7. LC-MS (*m/z*): 542 (M+H, 100), *rt*=2.52min. HRMS (EI): *m/z* (M+H, 100) C₂₈H₂₇N₇O₃S에 대한 계산치: 542.1968; 측정치: 542.1969.

[1487]

[1488] 합성 124

[1489] 1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(2-(메틸티오)-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-067)



[1490]

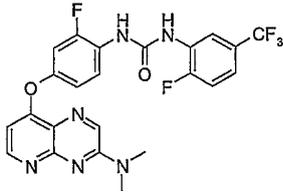
[1491] 8-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)피리도[3,2-b]피라진-3(4H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다(175 mg, 97%).

¹H-NMR (CDCl₃-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, *tert*- Bu), 2.43 (s, 3H, CH₃), 6.36 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 7.03 (dd; 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz, J=2.7 Hz), 7.21 (d, 1H, H_{arom}, J=2.7 Hz), 7.39-7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.53-7.54 (m, 4H, H_{arom}), 7.77 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 8.18 (s, 1H, NH or CH), 8.35 (d, 1H, H_{Py}, J=5.6 Hz), 8.37 (s, 1H, NH or CH), 8.98 (s, 1H, NH or CH), 12.89 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.3, 30.0(3), 31.9, 96.2, 106.1, 117.7, 118.2, 119.3, 123.9(2), 124.3, 127.0, 129.1(2), 131.8, 133.7, 136.8, 138.5, 145.3, 149.9, 150.8, 152.0(2), 156.3, 160.6, 160.7. LC-MS (*m/z*): 542 (M+H, 100), *rt*=2.60min. HRMS (EI): *m/z* (M+H, 100) C₂₈H₂₇N₇O₃S에 대한 계산치 : 542.1968; 측정치: 542.1968.

[1492]

[1493] 합성 125

[1494] 1-(4-(3-(디메틸아미노)피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-068)



[1495]

[1496]

8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N,N-디메틸피리도[3,2-b]피라진-3-아민 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 40 mg(66%).

[1497]

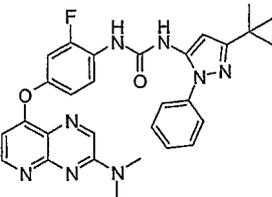
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 3.28 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6.65 (d, J=5.3, 1H, H_{py}), 7.05 (m, 2H, H_{arom}), 7.30 (m, 1H, H_{arom}), 7.41 (m, 1H, H_{arom}), 7.51 (m, 1H, H_{arom}), 8.22 (m, 1H, H_{arom}), 8.60 (d, J=5.3, 1H, H_{py}), 8.65 (m, 1H, H_{arom}), 8.71 (s, 1H, H_{arom}), 9.19 (s, 1H, NH), 9.36 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 27.1, 105.3, 108.3 (d, J_{FC}=22.3), 116.1 (d, J_{FC}=20.5), 116.3 (d, J_{FC}=2.6), 116.6 (m), 119.4 (m), 122.0 (d, J_{FC}=2.3), 122.8, 125.0, 125.4 (m), 128.5 (d, J_{FC}=11.4), 139.6 (br), 149.6 (d, J_{FC}=10.3), 152.0, 152.4 (d, J_{FC}=245), 152.8, 153.4, 153.4 (d, J_{FC}=248), 155.3, 160.4; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.8, -124.0, -125.3; LC-MS (2.28 min): m/z 505.2 (M+H, 100); HRMS (2.80 min): m/z C₂₃H₁₇F₅N₆O₂ [M+H⁺] 에 대한 계산치: 505.14059; 측정치: 505.13996.

[1498]

합성 126

[1499]

1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(3-(디메틸아미노)피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시))-2-플루오로페닐)우레아(AA-070)



[1500]

[1501]

8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-N,N-디메틸피리도[3,2-b]피라진-3-아민 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 생성물을 연황색 고체로서 얻었다. 수득량: 65 mg(90%).

[1502]

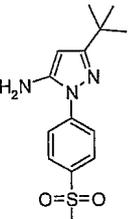
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, tert-Bu), 3.28 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6.41 (s, 1H, H_{arom}), 6.62 (d, 1H, J=5.2, H_{py}), 7.02 (m, 1H, H_{arom}), 7.26 (m, 1H, H_{arom}), 7.44 (m, 1H, H_{arom}), 7.55 (m, 4H, H_{arom}), 8.14 (m, 1H, H_{arom}), 8.59 (d, 1H, J=5.2, H_{py}), 8.71 (s, 1H, H_{arom}), 8.87 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.2, 32.0, 37.4, 95.2, 105.3, 108.3 (d, J_{FC}=22.3), 116.2, 121.8, 121.9, 124.4 (d, J_{FC}=10.7), 124.5, 127.4, 129.3, 136.0, 137.0, 138.5, 149.4 (d, J_{FC}=10.2), 151.4, 152.4, 152.4 (d, J_{FC}=245), 153.5, 154.2, 160.4, 160.8; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -125.3; LC-MS (2.25 min): m/z 541.1 (M+H, 100); HRMS (2.85 min): m/z C₂₉H₂₉FN₆NaO₂ [M+Na⁺] 에 대한 계산치: 563.22897; 측정치: 563.22865.

[1503]

합성 127

[1504]

3-tert-부틸-1-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-피라졸-5-아민



[1505]

[1506]

4-(메틸설포닐)페닐히드라진 염산염(1.133 g, 5.09 mmol) 및 4,4-디메틸-3-옥소펜탄니트릴(0.697 g, 5.57 mmol)을 계량하여 100 ml의 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. EtOH(42 ml) 중 0.2 M HCl을 첨가하고, 현탁액을 27 시간 동안 가열 환류하였고, 이 시간 동안 모든 고체가 점차 용해되어 황색 용액을 얻었다. 용액을 1 M NaOH(수성)(~16 ml)로 pH 12-13으로 희석시키고, EtOAc(70 ml)를 첨가하고, 2상계(biphasic system)를 5 분 동안 격

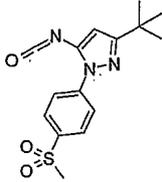
렬히 교반하였다. 유기층을 단리하고, 건조시킨 후(MgSO₄), 여과하고 농축시켜 황색 결정질 고체를 얻었다. 수득량: 1.42 g(95%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.23 (s, 9H, *tert*-Bu), 3.22 (s, 3H, Me), 5.45 (br s, 2H, NH₂), 5.46 (s, 1H, H_{pyz}), 7.90 (d, 2H, J=8.7, H_{arom}), 7.98 (d, 2H, J=8.7, H_{arom});
¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.0, 31.9, 43.7, 88.3, 121.6, 128.1, 136.7, 143.8, 148.0, 162.2; LC-MS (1.98 min): *m/z* 294.1 (M+H, 100).

[1507]

[1508] 합성 128

[1509] CH₂Cl₂ 중 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이토-1-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-피라졸의 용액

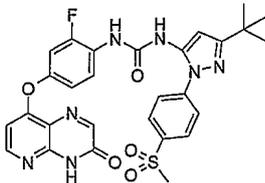


[1510]

[1511] 3-*tert*-부틸-1-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-피라졸-5-아민(295 mg, 1.01 mmol)을 계량하여 100 ml의 둥근 바닥 플라스크에 넣고, CH₂Cl₂(20 ml) 및 포화 수성 NaHCO₃(20 ml)을 첨가하였다. 생성된 2상계를 교반하고, 0°C로 냉각시키고, 이어서 30 초에 걸쳐 톨루엔 중 1.9 M 포스젠(1.06 ml, 2.02 mmol)으로 적가 처리하였다. 혼합물을 10 분 동안 격렬히 교반하고, 유기상을 단리한 후, H₂O(20 ml)로 세정하고, 건조시킨 후(MgSO₄), 여과하고 10 ml로 농축시켜 표제 화합물의 100 mM 용액을 얻었다. IR (ν, cm⁻¹): 2260 (N=C=O).

[1512] 합성 129

[1513] 1-(3-*tert*-부틸-1-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-090)



[1514]

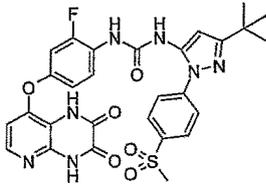
[1515] CH₂Cl₂(5.8 ml, 0.58 mmol) 중 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온(56 mg, 0.206 mmol) 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이토-1-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-피라졸의 용액을 가지고 방법 F2를 이용하였다. Biotage 25M 컬럼 상에서의 크로마토그래피 후 표제 화합물을 41% 수율(50 mg)로 황색 고체로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, *tert*-Bu), 3.27 (s, 3H, SO₂CH₃), 6.46 (s, 1H, H_{py}), 6.65 (d, J=5.6, 1H, H_{pyz}), 7.05 (m, 1H, H_{arom}), 7.30 (m, 1H, H_{arom}), 7.85 (d, J=8.7, 2H, H_{arom}), 8.08 (d, J=8.7, 2H, H_{arom}), 8.12 (m, 1H, H_{arom}), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 8.37 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 8.97 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, NH), 12.90 (s, 1H, NH);
¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.0, 32.1, 43.5, 97.0, 106.5, 108.5 (d, J_{FC}=22.4), 116.4, 118.4, 122.0, 123.9, 124.7 (d, J_{FC}=10.8), 128.3, 137.4, 138.7, 142.5, 145.6, 148.8 (d, J_{FC}=10.5), 151.1, 151.5, 152.2, 152.5 (d, J_{FC}=245), 156.6, 160.5, 162.1; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -124.3; LC-MS (*m/z*): LC-MS 592.1(M+H, 100), rt=2.44 min; HRMS (7.17 min): *m/z* C₂₈H₂₇FN₇O₅S (M+H, 100)*에 대한 계산치: 461.09798; 측정치: 461.09771.

[1516]

[1517] 합성 130

[1518] 1-(3-*tert*-부틸-1-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)우레아(AA-092)



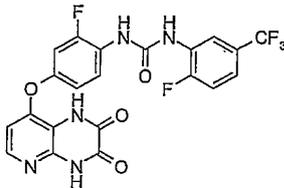
[1519]

[1520] CH_2Cl_2 (6.8 ml, 0.41 mmol) 중 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[3,2-b]피라진-2,3(1H,4H)-디온 (58 mg, 101 μmol) 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-피라졸의 0.06 M 용액을 가지고 방법 F2를 이용하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 30 mg (49%).

[1521]

[1522] 합성 131

[1523] 1-(4-(2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-072)



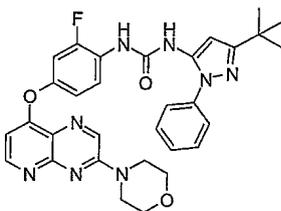
[1524]

[1525] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[3,2-b]피라진-2,3(1H,4H)-디온 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 얻었다. 수득량: 52 mg (51%).

[1526]

[1527] 합성 132

[1528] 1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-모르폴리노피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-071)



[1529]

[1530] 무수 THF (5 ml) 중 2-플루오로-4-(3-모르폴리노피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)아닐린 (47 mg, 138 μmol)의 용액을 0°C에서 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸의 용액 (CH_2Cl_2 중 1.1 ml의 0.25 M 용액, 275 μmol)으로 처리하였다. 황색 침전이 점차 형성되기 시작하였고, 실온에서 1 시간 후 헥산 (20 ml)을 첨가하고, 황

색 침전을 여과하였다. 이를 MeOH/CH₂Cl₂(1:1)에 재용해시키고, 실리카 겔 상에서 증발시킨 후, 생성물을 EtOAc 중 0% 내지 20% MeOH의 구배로 용리하여 생성물을 연황색 고체로서 얻었다. 수득량: 71 mg(89%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, *tert*-Bu), 3.77 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.84 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 6.41 (s, 1H, H_{arom}), 6.68 (d, 1H, J=5.2Hz, H_{py}), 7.02 (m, 1H, H_{arom}), 7.27 (m, 1H, H_{arom}), 7.44 (m, 1H, H_{arom}), 7.55 (m, 4H, H_{arom}), 8.15 (m, 1H, H_{arom}), 8.63 (d, 1H, J=5.2, H_{arom}), 8.84 (m, 2H, H_{arom} + H_{urea}), 8.98 (s, 1H, H_{urea}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), (ppm), J (Hz): 30.2, 32.0, 44.4, 65.9, 95.1, 105.9, 108.3 (d, J_{FH}=22.3), 116.3, 121.8, 122.5, 124.4 (d, J_{FH}=10.7), 124.5, 127.4, 129.3, 136.3, 137.0, 138.3, 149.3 (d, J_{FH}=10.4), 151.4, 152.1, 152.4 (d, J_{FH}=245), 153.7, 153.9, 160.4, 160.8; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), (ppm): -125.3; LC-MS (m/z): 583.1 (M+H, 100), rt=2.33 min; HRMS (2.88 min): m/z C₃₁H₃₂FN₈O₃ [M+H]⁺에 대한 계산치: 583.25759; 측정치: 583.25719;

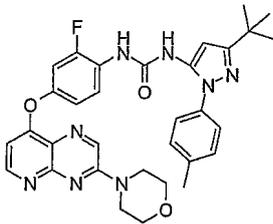
[1531]

[1532]

합성 133

[1533]

1-(3-*tert*-부틸-1-*p*-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-모르폴리노피리도[3,2-*b*]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-073)



[1534]

[1535]

2-플루오로-4-(3-모르폴리노피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)아닐린 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 생성물을 연황색 고체로서 얻었다. 수득량: 97 mg(90%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.77 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.84 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 6.40 (s, 1H, H_{pyz}), 6.67 (d, 1H, J=5.3, H_{pyz}), 7.03 (m, 1H, H_{arom}), 7.27 (m, 1H, H_{arom}), 7.35 (d, 2H, J=8.3, H_{arom}), 7.41 (d, 2H, J=8.3, H_{arom}), 8.17 (m, 1H, H_{arom}), 8.62 (d, 1H, J=5.3, H_{pyz}), 8.80 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H, H_{arom}), 9.00 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.6, 30.2, 32.0, 44.4, 65.9, 94.6, 105.8, 108.3 (d, J_{FC}=22.4), 116.2, 121.7, 122.5, 124.5, 124.6 (d, J_{FC}=10.7), 129.7, 135.9, 136.3, 136.9 (d, J_{FC}=5.7), 149.2 (d, J_{FC}=10.4), 151.3, 152.1, 152.3 (d, J_{FC}=245), 153.7, 153.9, 160.4, 160.8; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -124.8; LC-MS (m/z): 597.2 (M+H, 100), rt=2.43 min; HRMS (3.01 min): m/z C₃₂H₃₄FN₈O₃ [M+H]⁺에 대한 계산치: 597.27324; 측정치: 597.27289.

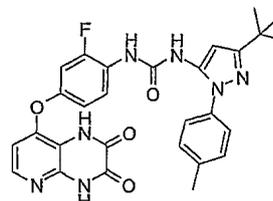
[1536]

[1537]

합성 134

[1538]

1-(3-*tert*-부틸-1-*p*-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[3,2-*b*]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)우레아(AA-074)



[1539]

[1540]

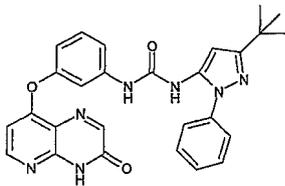
8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[3,2-*b*]피라진-2,3(1H,4H)-디온 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이트-1-*p*-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 33 mg(44%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.36 (s, 3H, CH₃), 6.37 (s, 1H, *pyrazoleH*), 6.53 (d, 1H, J=5.3, H_{py}), 6.91 (m, 1H, H_{arom}), 7.08 (m, 1H, H_{arom}), 7.29 (d, 2H, J=8.3, H_{arom}), 7.38 (d, 2H, J=8.3, H_{arom}), 7.90 (d, 1H, J=5.3, H_{py}), 8.07 (m, 1H, H_{arom}), 9.14 (br s, 1H, NH), 9.24 (br s, 1H, H_{arom}), 12.00 (br s, 2H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.6, 30.2, 32.0, 94.8, 106.6, 107.8 (d, J_{FC}=22.4), 115.8, 122.2, 124.3 (d, J_{FC}=10.7), 129.5, 136.0, 136.7, 137.2, 141.1, 142.3 (br), 149.2 (d, J_{FC}=9.8), 150.7, 151.5, 151.6, 152.3 (d, J_{FC}=245), 153.5, 156.3 (br), 156.4, 160.5; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -124.4; LC-MS (*m/z*): 544.0 (M+H, 100), *rt*=2.62 min; HRMS (3.01 min): *m/z* C₂₈H₂₇FN₇O₄ [M+H]⁺에 대한 계산치: 544.21031; 측정치: 544.21063.

[1541]

[1542] 합성 135

[1543] 1-(3-*tert*-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)페닐)우레아 (AA-075)



[1544]

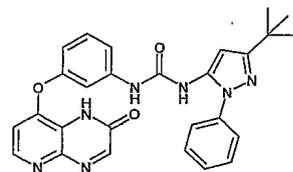
[1545] 8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-*b*]피라진-3(4H)-온 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(97 mg, 62%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.27 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.35 (s, 1H, H_{arom}), 6.61 (d, 1H, H_{py}, J= 5.6 Hz), 6.84 (dd, 1H, H_{arom}, J= 1.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.20 (d, 1H, H_{arom}, J= 1.2 Hz, J= 8.1 Hz), 7.36 - 7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.44 (t, 1H, H_{arom}, J= 2.1 Hz), 7.52 - 7.53 (m, 4H, H_{arom}), 8.18 (s, 1H, H_{arom}), 8.36 (d, 1H, H_{py}, J= 5.6 Hz), 8.44 (s, 1H, NH_{urea}), 9.23 (s, 1H, NH_{urea}), 12.89 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.04 (*tert*-Bu), 31.89 (*tert*-Bu), 95.63, 106.54, 109.58, 113.54, 114.96, 118.38, 124.14 (2°C), 127.13, 129.14 (2°C), 130.46, 136.76, 138.40, 141.25, 145.42, 151.05, 151.42, 152.01, 154.34, 156.35, 160.40, 160.65.

[1546]

[1547] 합성 136

[1548] 1-(3-*tert*-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(3-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)페닐)우레아 (AA-076)



[1549]

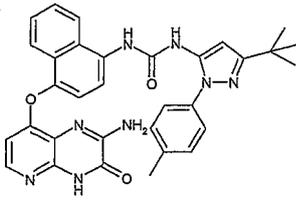
[1550] 8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-*b*]피라진-2(1H)-온 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다(57 mg, 29%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.27 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.35 (s, 1H, H_{arom}), 6.85 (dd, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz, J= 1.9 Hz), 6.88 (d, 1H, H_{py}, J= 5.3 Hz), 7.20 (dd, 1H, H_{arom}, J= 8.2 Hz, J= 1.2 Hz), 7.37-7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.47 (t, 1H, H_{arom}, J= 2.0 Hz), 7.52 - 7.53 (m, 4H, H_{arom}), 8.35-8.43 (m, 3H, H_{arom}), 9.23 (s, 1H, NH_{urea}), 12.54 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.04 (*tert*-Bu), 31.90 (*tert*-Bu), 105.11, 106.87, 109.67, 110.38, 111.17, 113.58, 115.00, 119.52, 124.14 (2°C), 127.35, 129.14 (2°C), 130.38, 136.77, 138.41, 141.21, 145.22, 151.42, 154.09, 154.55, 155.88, 160.66.

[1551]

[1552] 합성 137

[1553] 1-(4-(2-아미노-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)-3-(3-*tert*-부틸-1-*p*-톨일-1H-피라졸-5-일)우레아(AA-077)



[1554]

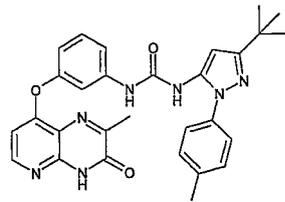
[1555] 2-아미노-8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 얻었다(46 mg, 51%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.40 (s, 3H, Me), 6.30 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.5 Hz), 6.39 (s, 1H, H_{arom}), 7.22 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.37 (d, 2H, H_{arom}, J= 8.2 Hz), 7.46 (d, 2H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.56 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.5 Hz), 7.63 (t, 1H, H_{arom}, J= 8.0 Hz), 7.86-7.91 (m, 3H, H_{arom}), 8.06 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.5 Hz), 8.72 (s, 1H, NH_{urea}), 9.05 (s, 1H, NH_{urea}), 12.58 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.50 (CH₃), 30.11 (*tert*-Bu), 31.90 (*tert*-Bu), 95.11, 106.44, 116.08, 118.75, 119.35, 121.56, 122.26, 124.22 (2°C), 126.33, 126.49, 126.55, 127.85, 129.58 (2°C), 131.26, 136.07, 136.67, 137.12, 142.95, 143.56, 146.12, 151.71, 152.21, 152.72, 157.14, 160.43. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₃₂H₃₀N₈O₃ 에 대한 계산치 : 575.2514; 측정치 : 575.2519.

[1556]

[1557] 합성 138

[1558] 1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-078)



[1559]

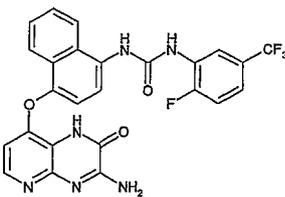
[1560] 8-(3-아미노페녹시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-tert-부틸-5-이소시아네이트-1-p-톨일-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(89 mg, 57%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.26 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.36 (s, 3H, Me), 2.42 (s, 3H, Me), 6.32 (s, 1H, H_{arom}), 6.55 (d, 1H, H_{py}, J= 6.6 Hz), 6.83 (dd, 1H, H_{arom}, J= 2.2 Hz, J= 8.1 Hz), 7.21 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz), 7.31 (d, 2H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.36 (s, 1H, H_{arom}), 7.37 (d, 2H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.44 (t, 1H, H_{arom}, J= 2.1 Hz), 8.27 (d, 1H, H_{py}, J= 6.8 Hz), 8.48 (s, 1H, NH_{urea}), 9.30 (s, 1H, NH_{urea}), 12.75 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.42 (CH₃), 20.46 (CH₃), 30.08 (*tert*-Bu), 31.87 (*tert*-Bu), 95.67, 106.19, 109.72, 113.56, 114.91, 117.74, 124.08 (2°C), 129.49 (2°C), 130.38, 136.03, 136.51, 136.76, 141.44, 145.71, 150.40, 151.61, 154.30, 156.32, 158.98, 159.67, 160.33. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₂₉H₂₉N₇O₃ 에 대한 계산치 : 524.2405; 측정치 : 524.2409.

[1561]

[1562] 합성 139

[1563] 1-(4-(3-아미노-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-079)



[1564]

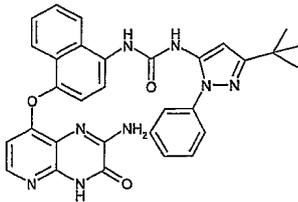
[1565] 3-아미노-8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 황색/오렌지색 고체로서 얻었다(31 mg, 38%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.26 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.36 (s, 3H, Me), 2.42 (s, 3H, Me), 6.32 (s, 1H, H_{arom}), 6.55 (d, 1H, H_{py}, J= 6.6 Hz), 6.83 (dd, 1H, H_{arom}, J= 2.2 Hz, J= 8.1 Hz), 7.21 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz), 7.31 (d, 2H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.36 (s, 1H, H_{arom}), 7.37 (d, 2H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.44 (t, 1H, H_{arom}, J= 2.1 Hz), 8.27 (d, 1H, H_{py}, J= 6.8 Hz), 8.48 (s, 1H, NH_{urea}), 9.30 (s, 1H, NH_{urea}), 12.75 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.42 (CH₃), 20.46 (CH₃), 30.08 (*tert*-Bu), 31.87 (*tert*-Bu), 95.67, 106.19, 109.72, 113.56, 114.91, 117.74, 124.08 (2°C), 129.49 (2°C), 130.38, 136.03, 136.51, 136.76, 141.44, 145.71, 150.40, 151.61, 154.30, 156.32, 158.98, 159.67, 160.33. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₂₉H₂₉N₇O₃ 에 대한 계산치: 524.2405; 측정치: 524.2409.

[1566]

[1567] 합성 140

[1568] 1-(4-(2-아미노-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)-3-(3-*tert*-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아(AA-080)



[1569]

[1570] 2-아미노-8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 분홍색 고체로서 얻었다(70 mg, 80%).

[1570]

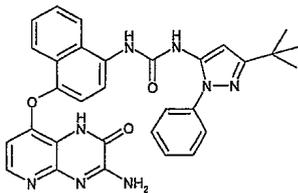
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.31 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.5 Hz), 6.41 (s, 1H, H_{arom}), 7.22 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.44 (t, 1H, J= 7.0 Hz), 7.54-7.65 (m, 6H, H_{arom}), 7.85 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.88-7.91 (m, 2H, H_{arom}), 8.06 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.76 (s, 1H, NH_{urea}), 9.04 (s, 1H, NH_{urea}), 12.58 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.08 (*tert*-Bu), 31.92 (*tert*-Bu), 95.69, 106.46, 116.05, 118.94, 119.36, 121.56, 122.27, 124.12 (2°C), 126.32, 126.52, 126.55, 127.11, 127.97, 129.17 (2°C), 131.22, 137.15, 138.59, 142.95, 143.56, 146.22, 151.71, 152.33, 152.72, 157.12, 160.68. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₃₁H₂₈N₈O₃ 에 대한 계산치: 561.2357; 측정치: 561.2351.

[1571]

[1572] 합성 141

[1573] 1-(4-(3-아미노-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)-3-(3-*tert*-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아(AA-081)

[1574]



[1575] 3-아미노-8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 3-*tert*-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 황색/오렌지색 고체로서 얻었다(46 mg, 44%).

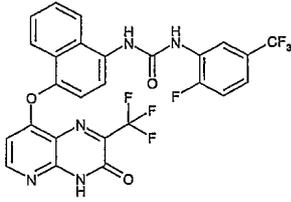
[1575]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.28 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.5 Hz), 6.42 (s, 1H, H_{arom}), 7.31 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.44 (t, 1H, J= 7.1 Hz), 7.55-7.66 (m, 6H, H_{arom}), 7.89-7.96 (m, 2H, H_{arom}), 7.99 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.5 Hz), 8.08 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.82 (s, 1H, NH_{urea}), 9.11 (s, 1H, NH_{urea}), 12.38 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.08 (*tert*-Bu), 31.93 (*tert*-Bu), 95.78, 104.61, 113.91, 116.44, 118.37, 121.92, 122.14, 124.09 (2°C), 126.45, 126.47, 126.54, 127.09, 127.73, 129.15 (2°C), 131.63, 137.13, 138.59, 144.28, 145.43, 146.74, 151.01, 151.12, 152.33, 154.75, 160.69. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₃₁H₂₈N₈O₃ 에 대한 계산치 : 561.2357; 측정치: 561.2350.

[1576]

[1577] 합성 142

[1578] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(3-옥소-2-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-082)



[1579]

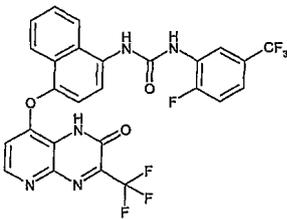
[1580] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-2-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(31 mg, 45%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.40 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.7 Hz), 7.41-7.42 (m, 1H, H_{arom}), 7.49 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.54 (t, 1H, H_{arom}, J= 9.9 Hz), 7.60 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.6 Hz), 7.73 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.7 Hz), 7.85 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.4 Hz), 8.15 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 8.29 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.38 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.7 Hz), 8.71 (d, 1H, H_{arom}, J= 6.0 Hz), 9.39 (s, 1H, NH_{urea}), 9.42 (s, 1H, NH_{urea}), 13.55 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 105.66, 116.02, 116.54, 117.64, 118.82, 119.29, 121.01, 121.40, 122.08, 122.72, 124.88, 125.35, 126.15, 126.86, 127.63, 128.65, 132.23, 143.10, 144.37, 146.85, 152.39, 152.48, 153.32, 154.36, 154.82, 162.35. HRMS (EI): m/z [M + H] C₂₆H₁₄F₇N₅O₃에 대한 계산치: 578.1058; 측정치: 578.1064.

[1581]

[1582] 합성 143

[1583] 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(2-옥소-3-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)나프탈렌-1-일)우레아(AA-083)



[1584]

[1585] 8-(4-아미노나프탈렌-1-일옥시)-3-(트리플루오로메틸)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(5 mg, 5%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.79 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.3 Hz), 7.42-7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.47 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.55 (t, 1H, H_{arom}, J= 9.8 Hz), 7.62 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.6 Hz), 7.74 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz), 7.97 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.5 Hz), 8.14 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 8.28 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.6 Hz), 8.40 (d, 1H, H_{arom}, J= 5.2 Hz), 9.71 (dd, 1H, H_{arom}, J= 1.8, 7.2 Hz), 9.38 (s, 1H, NH_{urea}), 9.42 (s, 1H, NH_{urea}), 13.51 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 110.67, 116.02, 116.48, 117.14, 117.76, 118.64, 119.21, 120.84, 121.88, 122.73, 123.05, 124.89, 125.40, 126.13, 126.87, 127.05, 127.37, 128.67, 131.99, 141.78, 144.58, 146.66, 151.64, 152.39, 152.53, 154.36. HRMS (EI): m/z [M + H] C₂₆H₁₄F₇N₅O₃에 대한 계산치: 578.1058; 측정치: 578.1051.

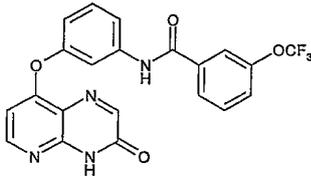
[1586]

[1587] (VII) 아미드의 합성

[1588] 1. 통상적인 중간체로부터 제조한 아미드

[1589] 합성 144

[1590] N-(3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(트리플루오로-메톡시)벤즈아미드(AA-002)



[1591]

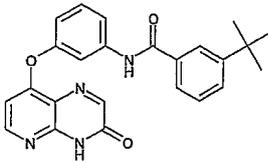
[1592] **방법 G1:** 8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온(43 mg, 0.169 mmol) 및 디소프로필에틸아민(44 μ l, 0.254 mmol)을 무수 THF(5.0 ml) 중에서 혼합하고, 3-트리플루오로메톡시벤조일 클로라이드(57 mg, 0.254 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 17 시간 동안 가열 환류하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 얻어진 유성 잔류물을 DCM에 용해시킨 후, 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. DCM을 증발시킨 후, 잔류물을 Et₂O에 다시 취하고, 분쇄한 후 여과하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(45 mg, 60%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.68 (d, 1H, H_{Py}, J= 5.6 Hz), 7.01 (ddd, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz, J= 2.3 Hz, J= 0.7 Hz), 7.50 (t, 1H, H_{arom}, J= 8.2 Hz), 7.62 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.3 Hz), 7.68 – 7.72 (m, 3H, H_{arom}), 7.89 (s, 1H, H_{arom}), 7.99 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz), 8.19 (s, 1H, H_{arom}), 8.39 (d, 1H, H_{Py}, J= 5.6 Hz), 10.53 (s, 1H, NH_{amide}), 12.91 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 106.78, 111.77, 115.45, 117.10, 118.48, 120.08, 120.95, 124.07, 126.69, 130.39, 130.54, 136.68, 140.54, 145.47, 148.17, 151.16, 152.08, 154.21, 156.36, 160.28, 163.97. HRMS (EI): *m/z* [M + H]C₂₁H₁₃F₃N₄O₄에 대한 계산치 : 443.0962; 측정치: 443.0950.

[1593]

[1594] **합성 145**

[1595] 3-tert-부틸-N-(3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐) 벤즈아미드(AA-003)



[1596]

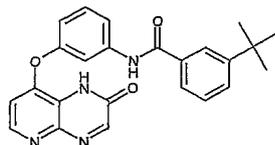
[1597] 8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-tert-부틸벤조일 클로라이드를 가지고 방법 G1을 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(29 mg, 45%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.33 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.67 (d, 1H, H_{Py}, J= 5.6 Hz), 6.98 (ddd, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz, J= 2.4 Hz, J= 0.8 Hz), 7.46 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.7 Hz), 7.48 (t, 1H, H_{arom}, J= 8.2 Hz), 7.63 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz), 7.70 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.2 Hz), 7.74–7.77 (m, 2H, H_{arom}), 7.90 (t, 1H, H_{arom}, J= 1.7 Hz), 8.19 (s, 1H, H_{arom}), 8.39 (d, 1H, H_{Py}, J= 5.6 Hz), 10.36 (s, 1H, NH_{amide}), 12.91 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 31.00 (*tert*-Bu), 34.56 (*tert*-Bu), 106.78, 111.84, 115.20, 117.18, 118.53, 124.30, 124.79, 128.11, 128.67, 130.37, 134.44, 141.05, 145.54, 150.95, 151.20, 152.16, 154.22, 156.45, 160.45, 166.45. HRMS (EI): *m/z* [M + H]C₂₄H₂₂N₄O₃에 대한 계산치 : 415.1765; 측정치: 415.1770.

[1598]

[1599] **합성 146**

[1600] 3-tert-부틸-N-(3-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐) 벤즈아미드(AA-029)



[1601]

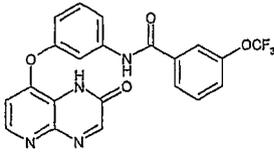
[1602] 8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 3-tert-부틸벤조일 클로라이드를 가지고 방법 G1을 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(14 mg, 22%).

¹H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm), J (Hz): 1.33 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.94 (d, 1H, H_{py}, J= 5.3 Hz), 7.00 (dd, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz, J= 2.4 Hz), 7.46 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.7 Hz), 7.49 (t, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz), 7.63 (d, 1H, H_{arom}, J= 1.7 Hz), 7.71 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.2 Hz), 7.75-7.77 (m, 2H, H_{arom}), 7.91 (t, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz), 8.39 (d, 1H, H_{py}, J= 5.3 Hz), 8.43 (s, 1H, H_{arom}), 10.37 (s, 1H, NH_{amide}), 12.60 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d6), δ (ppm), J (Hz): 30.99 (*tert*-Bu), 34.55 (*tert*-Bu), 110.60, 111.94, 115.27, 117.23, 117.99, 124.29, 124.79, 128.11, 128.67, 130.27, 134.40, 134.96, 141.00, 150.94, 153.95, 154.77, 155.88, 166.10. HRMS (EI): *m/z* [M + H]C₂₄H₂₂N₄O₃에 대한 계산치 415.1765; 측정치: 415.1775.

[1603]

[1604] 합성 147

[1605] N-(3-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(트리플루오로 메톡시)벤즈아미드(AA-030)



[1606]

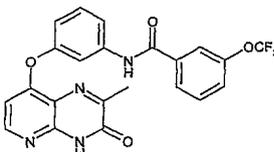
[1607] 8-(3-아미노페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 3-트리플루오로메톡시벤조일 클로라이드를 가지고 방법 G1을 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(35 mg, 20%).

¹H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm), J (Hz): 6.94 (d, 1H, H_{py}, J= 5.3 Hz), 7.03 (dd, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz, J= 2.3 Hz), 7.50 (t, 1H, H_{arom}, J= 8.2 Hz), 7.61-7.62 (m, 1H, H_{arom}), 7.68-7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.75 (t, 1H, H_{arom}, J= 2.0 Hz), 7.90 (s, 1H, H_{arom}), 8.00 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.7 Hz), 8.39 (d, 1H, H_{py}, J= 5.3 Hz), 8.43 (s, 1H, H_{arom}), 10.54 (s, 1H, NH_{amide}), 12.61 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d6), δ (ppm), J (Hz): 110.64, 111.98, 115.65, 117.27, 119.00, 120.17, 121.04, 123.09, 124.18, 126.78, 130.40, 130.65, 136.75, 140.58, 145.36, 148.26, 154.01, 154.61, 164.05. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₂₁H₁₃F₃N₄O₄에 대한 계산치 : 443.0962; 측정치 : 443.0966.

[1608]

[1609] 합성 148

[1610] N-(3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드(AA-004)



[1611]

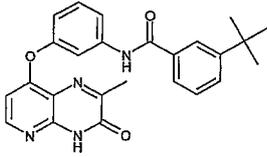
[1612] 8-(3-아미노페녹시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-트리플루오로메톡시벤조일 클로라이드를 가지고 방법 G1을 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(74 mg, 87%).

¹H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm), J (Hz): 2.44 (s, 3H, Me), 6.62 (d, 1H, H_{py}, J= 5.6 Hz), 7.01 (dd, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz, J= 2.3 Hz), 7.50 (t, 1H, H_{arom}, J= 8.2 Hz), 7.61 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.4 Hz), 7.67-7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.73 (t, 1H, H_{arom}, J= 2.1 Hz), 7.90 (s, 1H, H_{arom}), 8.01 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz), 8.31 (d, 1H, H_{py}, J= 5.6 Hz), 10.55 (s, 1H, NH_{amide}), 12.77 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d6), δ (ppm), J (Hz): 20.52 (Me), 106.55, 112.11, 115.72, 117.24, 117.91, 120.03 (OCF₃), 120.23, 124.16, 126.85, 130.44, 130.62, 136.75, 140.66, 145.76, 148.26, 150.58, 154.25, 156.32, 159.24, 159.65, 164.08. HRMS (EI): *m/z* [M + H] C₂₂H₁₅F₃N₄O₄에 대한 계산치 : 457.1124; 측정치: 457.1118.

[1613]

[1614] 합성 149

[1615] 3-tert-부틸-N-(3-(2-메틸-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)벤즈아미드(AA-005)



[1616]

[1617] 8-(3-아미노페녹시)-2-메틸피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온 및 3-tert-부틸벤조일 클로라이드를 가지고 방법 G1을 이용하여 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(77 mg, 97%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.33 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.44 (s, 3H, Me), 6.62 (d, 1H, H_{py}, J= 5.6 Hz), 6.98 (dd, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz, J= 2.4 Hz), 7.44-7.50 (m, 2H, H_{arom}), 7.63 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.9 Hz), 7.70 (d, 1H, H_{arom}, J= 8.2 Hz), 7.74- 7.77 (m, 2H, H_{arom}), 7.91 (s, 1H, H_{arom}), 8.30 (d, 1H, H_{py} J= 5.6 Hz), 10.37 (s, 1H, NH_{amide}), 12.77 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 20.52 (CH₃), 31.02 (*tert*-Bu), 34.57 (*tert*-Bu), 106.50, 112.06, 115.36, 117.20, 117.88, 124.36, 124.85, 128.11, 128.67, 130.34, 134.43, 141.07, 145.75, 150.58, 150.94, 154.19, 156.32, 159.20, 159.72, 166.14. HRMS (EI): *m/z* [M + H]⁺C₂₅H₂₄N₄O₃에 대한 계산치 : 429.1921; 측정치: 429.1921.

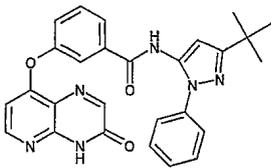
[1618]

[1619] (VIII) 역 아미드의 합성

[1620] 1. 통상적인 중간체로부터 제조한 역 아미드

[1621] 합성 150

[1622] N-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)벤즈아미드(AA-001)



[1623]

[1624] 방법 H1: AlMe₃(톨루엔 2M 중 용액, 0.85 ml, 1.68 mmol)의 용액을 THF(5.0 ml) 중 3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-아민(362 mg, 1.68 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에 적가하였다. 첨가가 완료되었을 때, 혼합물을 실온으로 승온시키고, 교반을 30 분 동안 계속하였다. 그 다음, 메틸 3-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)벤조에이트(100 mg, 0.336 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 19 시간 동안 환류하면서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 5% 수성 HCl(3.0 ml)로 조심스레 급냉시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 CH₂Cl₂에 다시 취하고, NaHCO₃의 포화 용액으로 세정한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 크로마토그래피(용리액: CH₂Cl₂/EtOAc: 2/1에서 1/3로)하고, 표제 화합물을 약한 황색 고체로서 얻었다(29 mg, 18%).

[1625]

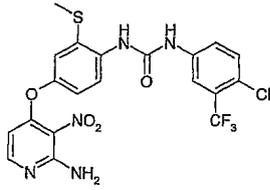
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.31 (s, 9H, *tert*-Bu), 6.39 (s, 1H, H_{pyz}), 6.71 (d, 1H, H_{py}, J= 5.6 Hz), 7.29 - 7.32 (m, 1H, H_{arom}), 7.41 - 7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.47 (dd, 1H, H_{arom}, J= 8.1 Hz, J= 2.4 Hz), 7.50 - 7.52 (m, 2H, H_{arom}), 7.61 - 7.64 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 (d, 1H, H_{arom}, J= 7.7 Hz), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 8.42 (d, 1H, H_{py}, J= 5.6 Hz), 10.35 (s, 1H, NH_{amide}), 12.94 (s, 1H, NH_{lactame}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.03 (*tert*-Bu), 32.00 (*tert*-Bu), 100.70, 107.39, 118.62, 118.67, 122.92, 122.98, 123.45, 124.39, 126.75, 128.87, 130.68, 135.32, 138.88, 145.58, 151.30, 152.17, 154.50, 156.35, 159.73, 160.71, 164.71. HRMS (EI): *m/z* [M + H]⁺C₂₇H₂₄N₆O₃에 대한 계산치:481.1983; 측정치: 481.1983.

[1626]

[1627] (IX) 이소시아네이트 및 니트로-아미노-피리딘 중간체로부터 우레아의 합성

합성 151

[1628] 1-(4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

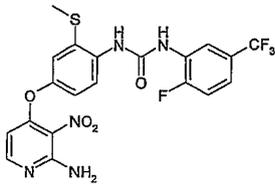


[1629] 4-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)-3-니트로피리딘-2-아민 (150 mg, 0.5 mmol) 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 오렌지색 분말로서 얻었다(247 mg, 93%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.47 (s, 3H, CH₃), 6.02 (d, 1H, H_{py}, J=5.7 Hz), 7.04 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 7.16 (s, 2H, NH_{2,py}), 7.21 (m, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 7.62 (m, 2H, H_{arom}), 7.85 (m, 1H, H_{arom}), 8.01 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 8.11 (d, 1H, H_{py}, J=5.7 Hz), 8.20 (s, 1H, NH_{urea1}), 9.75 (s, 1H, NH_{urea3}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.6, 100.4, 116.5, 118.0, 119.8, 121.6, 122.7, 123.8, 124.0, 126.5, 126.8, 131.7, 132.0, 133.9, 139.2, 149.3, 152.4, 153.1, 153.7, 158.9. LC-MS (m/z): 514 (M+H, 100), rt=8.37min.

[1631] 합성 152

[1632] 1-(4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

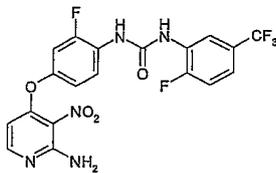


[1633] 4-(4-아미노-3-(메틸티오)페녹시)-3-니트로피리딘-2-아민 (1.04 g, 3.57 mmol) 및 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 황색 분말로서 얻었다(664 mg, 37%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.48 (s, 3H, CH₃), 6.02 (d, 1H, H_{py}, J=5.7 Hz), 7.02 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.7 Hz, J=2.7 Hz), 7.39 (m, 1H, H_{arom}), 7.50 (m, 1H, H_{arom}), 7.83 (d, 1H, H_{arom}, J=8.8 Hz), 8.01 (d, 1H, H_{py}, J=5.7 Hz), 8.62 (dd, 1H, H_{arom}, J=7.1 Hz, J=1.6 Hz), 8.66 (s, 1H, H_{arom}), 9.69 (s, 1H, NH_{urea1}), 10.50 (s, 1H, NH_{urea3}). LC-MS (m/z): 498 (M+H, 100), rt=5.54min.

[1636] 합성 153

[1637] 1-(4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

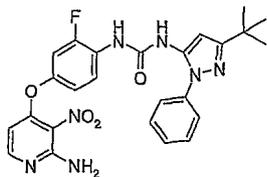


[1638] 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-3-니트로피리딘-2-아민 및 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 표제 화합물을 얻었다(수율 85%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.03 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.04 (dd, 1H, J=8.6, 2.2 Hz), 7.22 (bs, 2H), 7.33 (dd, 1H, J=8.6, 2.9 Hz), 8.60 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). LC-MS (m/z): 470 (M+H, 100).

[1641] 합성 154

[1643] 1-(4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(3-tert-부틸-1H-피라졸-5-일)우레아



[1644]

[1645] tert-부틸-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸(15 ml, 4.05 mmol) 및 4-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-3-니트로 피리딘-2-아민(893 mg, 3.38 mmol)을 가지고 방법 F3을 이용하여 CH₂Cl₂ 중 5% 내지 50% EtOAc로의 컬럼 크로마 토그래피 후 표제 화합물을 정량적 수득량(1.71 g)으로 황색 고체로서 얻었다.

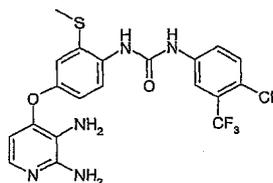
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, tert- Bu), 6.03 (d, 1H, J=5.7, H_{py}), 6.40 (s, 1H, H_{pyz}), 7.01 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (br s, 2H, NH₂), 7.26 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.54 (m, 4H, H_{arom}), 8.01 (d, 1H, J=5.7, H_{py}), 8.16 (m, 1H, H_{arom}), 8.84 (s, 1H, NH), 8.98 (br s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.1, 32.0, 95.1, 100.6, 108.6 (d, J_{FC}=22.6), 116.6, 124.4, 125.2 (d, J_{FC}=10.8), 127.3, 129.3, 136.9, 138.4, 147.7 (d, J_{FC}=10.4), 151.1, 152.1 (d, J_{FC}=246), 153.2, 153.9, 158.8, 160.8, 170.3; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -124.7; LC-MS (m/z): 506.1 (M+H, 100), rt=2.73 min.

[1646]

[1647] (X) 커플링된 중간체의 니트로기의 환원(반응식 9에 따름)

[1648] 합성 155

[1649] 1-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1650]

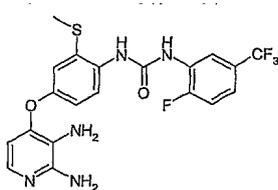
[1651] 방법 C4: 에탄올(400 μl) 및 물(438 l) 중 철 분말(4 당량, 78 mg, 1.4 mmol) 및 염화암모늄(5.8 당량, 109 mg, 2 mmol)의 현탁액을 가열 환류하였다. 1-(4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 화합물(180 mg, 0.35 mmol)을 일제히 첨가하고, 혼합물을 24 시간 동안 환류하면서 교반하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 슬러리 혼합물을 여과하고, 에탄올로 세정하였다. 용매를 제거한 후, 미정제 분말을 EtOAc에 용해시키고, 여과하여 침전을 제거하고 증발시켜 표제 화합물을 점착성 암색 오일로서 얻었다(100 mg, 59%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.41 (s, 3H, CH₃), 5.61 (s, 2H, NH_{2,py}), 6.06 (d, 1H, H_{py}, J=5.6 Hz), 6.79 (d, 1H, H_{arom}, J=8.7 Hz), 7.01 (s, 1H, H_{arom}), 7.26 (d, 1H, H_{py}, J=5.6 Hz), 7.58-7.69 (m, 4H, H_{arom}), 8.12 (s, 2H, NH_{2,py}), 8.27 (s, 1H, NH_{urea1}), 10.02 (s, 1H, NH_{urea2}). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.6, 103.8, 115.6, 116.3, 117.6, 119.9, 122.5, 122.6, 124.9, 131.7, 131.9, 132.4, 134.7, 139.5, 139.6, 144.1, 147.0, 149.9, 152.3, 152.8. LC-MS (m/z): 484 (M+H, 100), rt=5.81min.

[1652]

[1653] 합성 156

[1654] 1-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1655]

[1656] 1-(4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (664 mg, 1.3 mmol)를 가지고 방법 C4를 이용하여 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(EtOAc, 그 다음 EtOAc-

MeOH: 95-5)(R_f 0.33, EtOAc-MeOH, 95:5)에 의한 정제 후 표제 화합물을 암색 분말로서 얻었다(120 mg, 19%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 2.43 (s, 3H, CH_3), 4.45 (s, 2H, NH_2 , Py), 5.57 (s, 2H, NH_2 , Py), 6.07 (d, 1H, H_{Py} , J=5.6 Hz), 6.79 (dd, 1H, H_{arom} , J=8.7 Hz, J=2.7 Hz), 7.01 (d, 1H, H_{arom} , J=2.7 Hz), 7.27 (d, 1H, H_{Py} , J=5.6 Hz), 7.37 (m, 1H, H_{arom}), 7.49 (m, 1H, H_{arom}), 7.67 (d, 1H, H_{arom} , J=8.8 Hz), 8.57 (s, 1H, NH_{urea1}), 8.62 (dd, 1H, H_{arom} , J=7.3 Hz, J=2.0 Hz), 9.43 (s, 1H, NH_{urea3}). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 15.4, 103.8, 115.4, 115.9, 116.0, 116.6, 117.3, 119.0, 119.8, 124.9, 128.6, 128.7, 131.3, 131.9, 135.5, 146.8, 150.2, 152.4, 152.5, 154.3. LC-MS (m/z): 468 (M+H, 100), rt =3.48min.

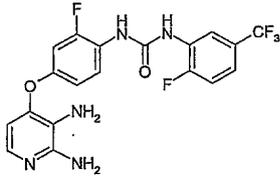
[1657]

[1658]

합성 157

[1659]

1-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1660]

[1661]

1-(4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(50 mg, 1.08 mmol)를 가지고 방법 C2를 이용하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다(450 mg, 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 5.38 (bs, 2H), 6.05 (d, 1H, J=5.9 Hz), 6.75-6.86 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 4H), 8.07 (dd, 1H, J=18.0, 9.7 Hz), 8.94 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 440 (M+H, 100).

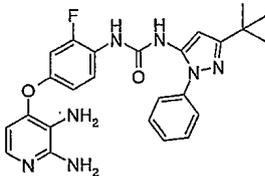
[1662]

[1663]

합성 158

[1664]

1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)우레아



[1665]

[1666]

1-(4-(2-아미노-3-니트로피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아(810 mg, 1.60 mmol)를 가지고 방법 C2를 이용하여 표제 화합물을 연분홍색 고체로서 얻었다(750 mg, 99% 수율).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, *tert*-Bu), 4.45 (br s, 2H, NH_2), 5.58 (br s, 2H, NH_2), 6.06 (d, 1H, J=5.6, H_{Py}), 6.38 (s, 1H, H_{Pyz}), 6.78 (m, 1H, H_{arom}), 6.92 (m, 1H, H_{arom}), 7.26 (d, 1H, J=5.6, H_{Py}), 7.41 (m, 1H, H_{arom}), 7.52 (m, 4H, H_{arom}), 7.98 (m, 1H, H_{arom}), 8.74 (s, 1H, NH), 8.82 (br s, 1H, NH); LC-MS (2.19 min): m/z 476.2 (M+H, 100).

[1667]

[1668]

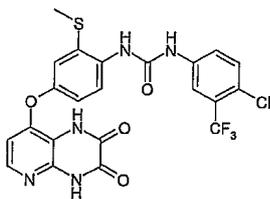
(XI) 커플링된 중간체의 고리화

[1669]

합성 159

[1670]

1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)우레아(AA-051)



[1671]

[1672]

1-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(65 mg,

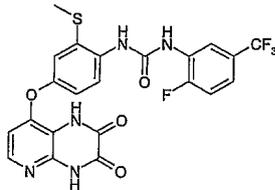
0.1 mmol)를 가지고 방법 D3을 이용하여 표제 화합물을 연백색 분말로서 얻었다(9 mg, 12%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.46 (s, 3H, CH₃); 6.55 (d, 1H, H_{py}, J=5.5 Hz), 7.03 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.7 Hz, J=2.5 Hz), 7.21 (d, 1H, H_{arom}, J=2.6 Hz), 7.62 (m, 2H, H_{arom}), 7.83 (d, 1H, H_{arom}, J=8.7 Hz), 7.95 (d, 1H, H_{py}, J=5.0 Hz), 8.11 (m, 1H, H_{arom}), 8.22 (s, 1H, NH or CH), 9.81 (s, 1H, NH or CH), 11.89 (s, 1H, NH or CH), 12.38 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.7, 106.2, 112.2, 116.5, 117.7, 119.6, 122.2, 122.7, 122.8, 124.1, 129.6, 131.6, 131.9, 133.4, 139.2, 140.4, 143.1, 150.1, 150.4, 152.4, 15.5, 155.8. LC-MS (m/z): 538 (M+H, 100), rt=4.98min.

[1673]

합성 160

1-(4-(2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-052)



[1676]

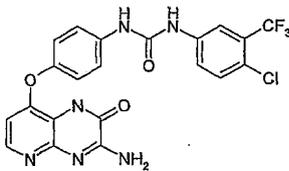
1-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-(메틸티오)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(87 mg, 0.18 mmol)를 가지고 방법 D3을 이용하여 표제 화합물을 분말로서 얻었다(34 mg, 35%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 2.47 (s, 3H, CH₃), 6.56 (d, 1H, H_{py}, J=5.6 Hz), 7.02 (dd, 1H, H_{arom}, J=8.7 Hz, J=1.7 Hz), 7.19 (d, 1H, H_{arom}, J=1.7 Hz), 7.39 (m, 1H, H_{arom}), 7.50 (m, 1H, H_{arom}), 7.82 (d, 1H, H_{arom}, J=8.7 Hz), 7.95 (dd, 1H, H_{arom}, J=5.6 Hz, J=0.9 Hz), 8.63 (d, 1H, H_{py}, J=6.7 Hz), 8.67 (s, 1H, NH), 9.52 (s, 1H, NH), 11.90 (s, 1H, NH), 12.39 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 15.5, 106.2, 112.2, 115.9, 116.1, 116.7, 117.4, 119.2, 122.7, 124.6, 125.1, 128.6, 128.7, 131.9, 133.0, 140.4, 143.1, 150.3, 150.4, 152.4, 154.6, 155.8. LC-MS (m/z): 522 (M+H, 100), rt=4.82min.

[1678]

합성 161

1-(4-(2-아미노-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-021)



[1681]

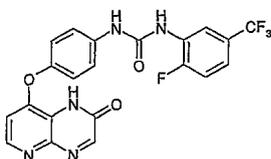
1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)페닐)우레아(50 mg, 0.12 mmol)를 가지고 방법 D4를 이용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(10 mg, 17% 수율).

¹H-NMR (CD₃OD), δ (ppm), J (Hz): 8.03 (m, 2H), 8.68-8.73 (m, 4H), 8.94 (dd, 1H, J=8.8, 2.6 Hz), 9.58 (m, 2H), 10.86 (bs, 1H), 11.84 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 491.0 (M+H, 100).

[1683]

합성 162

1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-043)



[1686]

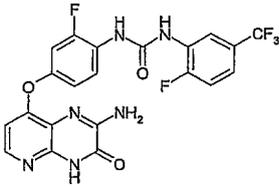
[1687] 1-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아를 가지고 방법 D1을 이용하여 표제 화합물을 얻었다(수율 32%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.70 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.23 (d, 2H, J=9.6 Hz), 7.39 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (d, 2H, J=9.6 Hz), 8.34 (d, 1H, J= 5.4), 8.41 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H, J=7.4, 1.6 Hz), 12.52 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 492 (M+H, 100).

[1688]

[1689] 합성 163

[1690] 1-(4-(2-아미노-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-044)



[1691]

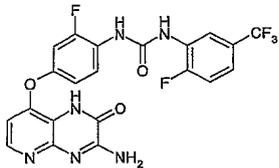
[1692] 1-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아를 가지고 방법 D4를 이용하여 40 mg(25%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 6.57 (d, 1H, 2H, J=5.6 Hz), 7.01 (dd, 1H, J=11.7, 2.8 Hz), 7.48-7.52 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, J=5.6 HZ), 8.15 (d, 1H, 8.4 Hz), 8.60 (dd, 1H, J=8.4, 2.8 Hz), 9.34 (bs, 1H), 9.5(bs, 1H). LC-MS (m/z): 493 (M+H, 100).

[1693]

[1694] 합성 164

[1695] 1-(4-(3-아미노-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-022)



[1696]

[1697] 1-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아를 가지고 방법 D4를 이용하여 표제 화합물을 얻었다(수율 38%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.56 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.02 (dd, 1H, J= 9.2, 2.7 Hz), 7.24 (dd, 1H, J=11.3, 2.6 Hz), 7.47-7.52 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, 5.4 Hz), 8.15 (m, 1H), 8.61 (dd, 1H, J= 7.3, 2.5 Hz), 9.35 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 493 (M+H, 100).

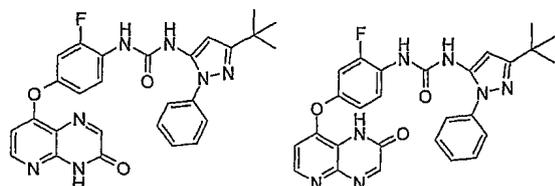
[1698]

[1699] 합성 165

[1700] 1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아

[1701] 및

[1702] 1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-019 및 AA-089)



[1703]

[1704] 1-(3-tert-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)우레아(730 mg,

1.54 mmol)를 가지고 방법 D1을 이용하여 제1 분획으로서 1-(3-tert-부틸-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(412 mg, 52%)를, 제2 분획으로서 1-(3-tert-부틸-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(300 mg, 38%)를 얻었다.

[1705] 1-(3-tert-부틸-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아:

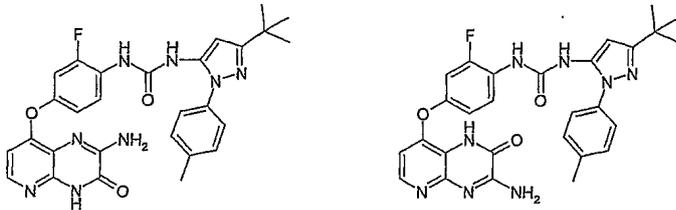
1-(3-tert-butyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-8-yloxy)phenyl)urea: ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, tert-Bu), 6.41 (s, 1H, H_{Pyrazole}), 6.92 (d, 1H, J=5.4, H_{Py}), 7.08 (m, 1H, H_{Arom}), 7.31 (m, 1H, H_{Arom}), 7.44 (m, 1H, H_{Arom}), 7.55 (m, 4H, H_{Arom}), 8.18 (m, 1H, H_{Arom}), 8.37 (d, 1H, J=5.4, H_{Py}), 8.43 (s, 1H, H_{Arom}), 8.85 (s, 1H, NH), 9.01 (br s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.2, 32.0, 95.1, 99.5, 108.6 (d, J_{FC}=22.5), 116.5, 121.7, 124.4, 124.9 (d, J_{FC}=10.8), 127.4, 129.3, 135.1, 136.9, 138.4, 139.5, 145.3 (br), 148.4 (d, J_{FC}=10.4), 149.7, 151.4, 152.2 (d, J_{FC}=248), 160.8; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -124.7; LC-MS (m/z): 514.1(M+H, 100), rt=2.54 min; HRMS (3.10 min): m/z C₂₇H₂₅FN₇O₃ (M+H 100)⁺에 대한 계산치 : 514.19974; 측정치 : 514.19856.

[1706] 합성 166

[1708] 1-(4-(2-아미노-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)우레아(AA-057)

[1709] 및

[1710] 1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-085)



[1711] 1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)우레아(250 mg, 0.51 mmol)를 가지고 방법 D4를 이용하여 크로마토그래피 후 1-(4-(2-아미노-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)우레아(AA-057)(25 mg, 9% 수율) 및 1H-피라졸-5-일-3-(2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-085)(15 mg, 6% 수율)를 얻었다.

[1713] 1-(4-(2-아미노-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)우레아(AA-057):

¹H-NMR (CD₃OD), δ (ppm), J(Hz): 1.36 (s, 9H), 6.46 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J=5.7 Hz), 6.97 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.04 (dd, 1H, J=9.0, 2.6 Hz), 7.41 (AB system, 4H) 8.05 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.11 (t, 1H, J=9.0 Hz), 8.79 (bs, 1H), 9.00 (bs, 1H), 11.24 (bs, 1H), 12.26 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 544(M+H, 100).

[1714] 1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-085):

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.31-1.28 (m, 9H), 3.33 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 11.8, 2.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 8.0, 3.3 Hz), 8.15 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 8.90 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.93 (bs, 1H). LC-MS: 544 (M+H, 100). HRMS: m/z C₂₇H₂₅FN₆O(M+H, 100)에 대한 계산치 : 543.2263; 측정치 : 543.2262.

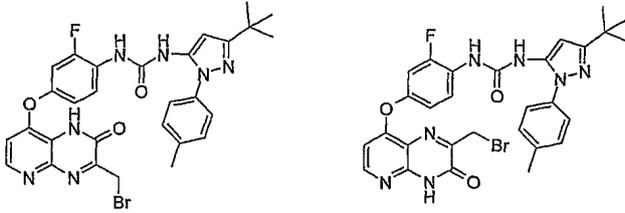
[1716]

[1717] 합성 167

[1718] 1-(4-(3-(브로모메틸)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)우레아(AA-058)

[1719] 및

[1720] 1-(4-(2-(브로모메틸)-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)우레아(AA-059)



[1721]

[1722] 방법 D8: 무수 에탄올(5 ml) 중 1-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(2,3-디아미노피리딘-4-일옥시)-2-플루오로페닐)우레아(300 g, 0.61 mol)의 용액에 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(390 mg, 2 mmol)를 일제히 첨가하였다. 생성된 현탁액을 4 일 동안 환류시켰다. 그 다음 용매를 증발시키고, Biotage 장치 상에서 크로마토그래피하여 24 mg(6% 수율)의 1-(4-(3-(브로모메틸)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)우레아 및 13 mg(4% 수율)의 1-(4-(2-(브로모메틸)-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)우레아를 얻었다.

[1723] 1-(4-(3-(브로모메틸)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)우레아(AA-058):

¹H-NMR (CD3OD), δ (ppm), J(Hz):

1.34 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J=5.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J=9.0, 2.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5 Hz), 7.37-7.35 (AB, 4H), 8.16 (t, 1H, J=9.0), 8.34 (d, 1H, J=5.6 Hz); LC-MS (m/z): 622-620 (M+H, 100).

[1724]

[1725] 1-(4-(2-(브로모메틸)-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)-2-플루오로페닐)-3-(3-tert-부틸-1-p-톨일-1H-피라졸-5-일)우레아(AA-059):

¹H-NMR (DMSO-d₆),

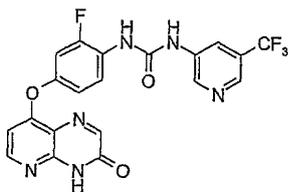
δ (ppm), J(Hz): 1.27 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 6.92-6.90 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.38-7.35 (4H, AB), 7.92 (1H, d, J=5.7 Hz), 8.09 (1H, dd, J=4.7, 5.0 Hz), 8.74 (1H, s), 8.92(1H, bs); LC-MS (m/z): 622-620 (M+H, 100).

[1726]

[1727] (XII) 활성화된 카르바메이트 및 아미노 중간체로부터의 우레아의 합성

[1728] 합성 168

[1729] 1-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아(AA-069)



[1730]

[1731] 방법 F5: 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온(26 mg, 96 μmol) 및 프로프-1-엔-2-일 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일카르바메이트(45.8 mg, 186 μmol)를 계량하여 10 ml의 둥근 바닥 플라스크에 넣고, Ar 분위기 하에 두고, 무수 THF(3 ml)를 첨가하였다. 이 혼합물에, N-메틸 피롤리딘(1 방울)을 첨가하고, 혼합물을 48 시간 동안 가열 환류하였다. 휘발 물질을 증발시키고, 생성된 혼합물을 MeOH(3 ml)에

재용해시키고, 실리카 겔 상에서 증발시킨 후, 실리카 겔 컬럼에 로딩하고, EtOAc 구배로 0-20% MeOH로 정제하였다. 수득량: 5 mg(11%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.66 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 7.08 (m, 1H, H_{arom}), 7.35 (m, 1H, H_{arom}), 8.13 (m, 1H, H_{arom}), 8.18 (s, 1H, H_{arom}), 8.38 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 8.46 (s, 1H, H_{arom}), 8.59 (s, 1H, H_{arom}), 8.77 (s, 1H, H_{arom}), 8.96 (s, 1H, NH), 9.67 (s, 1H, NH), 12.95 (s, 1H, NH); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.6, -123.7; LC-MS (m/z): LC-MS: 461.1(M+H, 100), rt=2.44 min; HRMS (7.17 min): m/z C₂₀H₁₃F₄N₆O₃ [M+H⁺]에 대한 계산치: 461.09798; 측정치: 461.09771.

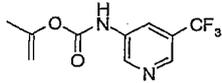
[1732]

합성 169

[1733]

프로프-1-엔-2-일 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일카르바메이트

[1734]



[1735]

5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(883 mg, 5.45 mmol)을 무수 THF(20 ml)에 현탁시키고, N-메틸 피롤리딘(680 μl, 6.54 mmol)을 첨가하여 갈색 현탁액을 얻었다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 이소프로페닐 클로로포르메이트(715 μl, 6.54 mmol)를 15 분에 걸쳐 적가하였다. 현탁액을 실온에 이르게 하고, 4 시간 동안 교반하였다. EtOAc(60 ml) 및 H₂O(10 ml)를 첨가하고, 유기층을 단리한 후, 50% 염수(10 ml)로 세정하고, 건조시킨 후 (MgSO₄), 여과하고 증발시켜 갈색 오일을 남겼고, 이는 방치하자 고화되었다(1.05 g). 고체를 CH₂Cl₂(4 ml)에 취하고, 실리카 겔 상에서 CH₂Cl₂ EtOAc(6%→40%)로 용리하면서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체를 얻었다. 수득량: 600 mg(45%).

[1736]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.96 (s, 3H, CH₃), 4.78 (m, 1H, CH), 4.80 (m, 1H, CH), 8.27 (br, 1H, H_{arom}), 8.62 (br, 1H, H_{arom}), 8.86 (d, J=5.5, 1H, H_{py}), 10.54 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 19.3, 102.1, 121.2, 123.5 (q, J_{FC}=272), 125.1 (q, J_{FC}=31), 135.8, 139.8 (q, J_{FC}=3.8), 143.7, 151.3, 152.2; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -61.2; LC-MS (m/z): m/z 247.0 (M+H, 100), rt=4.49 min.

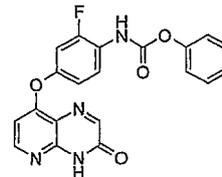
[1737]

합성 170

[1738]

페닐 2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트

[1739]



[1740]

Ar 분위기 하에서 무수 피리딘(125 μl, 1.55 mmol)을 무수 THF(20 ml) 중 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도 [2,3-b]피라진-3(4H)-온(307 mg, 1.13 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 페닐 클로로포르메이트(170 μl, 1.35 mmol)를 5 분에 걸쳐 적가하고, 연갈색 혼합물을 추가 5 분 동안 0°C에서 교반한 후, 혼합물을 실온으로 승온시키고, 150 분 동안 교반하였다. 갈색이 나는 혼합물을 농축 건조시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc(60 ml) 및 H₂O(30 ml)로 희석하였다. 유기층을 단리하고, 여과하고(80 mg의 불순 생성물), 여액을 수성 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하였다. 유기층을 증발 건조시키고, CH₂Cl₂에 재용해시키고, CH₂Cl₂ 중 20%→100% EtOAc로 용리하면서 Biotage 25+M 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 280 mg(81%).

[1741]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.71 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 7.09 (m, 1H, H_{arom}), 7.23 (d, J=7.9, 2H, H_{arom}), 7.26 (t, J=7.9, 1H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 (d, J=7.9, 2H, H_{arom}), 7.75 (m, 1H, H_{arom}), 8.18 (s, 1H, H_{arom}), 8.39 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 10.06 (s, 1H, NHBoc), 12.97 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 107.1, 108.6 (d, J_{FC}=22.9), 116.1 (d, J_{FC}=3.3), 118.6, 121.8, 122.9 (d, J_{FC}=12.0), 125.5, 125.6 (br), 129.4, 145.6, 150.6, 151.3, 151.4 (br), 152.3, 152.4, 154.8 (d, J_{FC}=245), 156.4, 160.0; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -119.2; LC-MS (m/z): 393.1 (M+H, 100), rt=2.44 min.

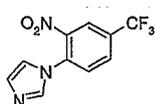
[1742]

합성 171

[1743]

1-(2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸

[1744]



[1745]

이미다졸(0.997 g, 14.65 mmol) 및 tert-BuOK(1.722 g, 15.35 mmol)의 혼합물을 Ar 분위기 하에 두고, 무수 DMSO(15 ml)에 용해시켜 무색 용액을 얻었다. 5 분 후, 1-플루오로-2-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤젠(2.04 ml, 14.58 mmol)을 30 초 내에 첨가하자, 즉시 검정색으로 암색화가 일어났다. 온도 상승도 관찰되었다. 검정색 용액을 20 분 동안 실온에서 교반하였다. 빙수(60 ml) 및 EtOAc(50 ml)를 첨가하고, 유기층을 단리하고, 수상을 20 ml EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기층을 H₂O(2×30 ml) 및 염수로 세정하고, 건조시킨 후, 여과하고 증발시켜 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 얻었다. 수득량: 3.66 g(97%).

[1746]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 7.14 (s, 1H, H_{arom}), 7.49 (s, 1H, H_{arom}), 7.97 (d, J=8.4, 1H, H_{arom}), 7.99 (s, 1H, H_{arom}), 8.28 (d, J=8.4, 1H, H_{arom}), 8.59 (s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 120.4, 122.7 (d, J_{FC}=274), 122.9, 129.5 (d, J_{FC}=34), 129.9, 130.0, 130.9, 133.4, 137.4, 144.5; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.8; LC-MS (m/z): 258.1 (M+H, 100), rt=1.37 min.

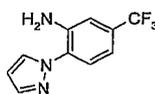
[1747]

합성 172

[1748]

2-(1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린

[1749]



[1750]

EtOH(40 ml) 중 1-(2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸(1.80 g, 7.00 mmol)을 가지고 방법 C3을 이용하여 hexan으로부터의 결정화 후 760 mg(48%)의 표제 화합물을 백색 결정으로서 얻었다.

[1751]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.12 (s, 2H, NH₂), 6.56 (vt, J=2.1, 1H, H_{arom}), 6.95 (dd, J=8.3, ⁴J_{FH}=1.7, 1H, H_{arom}), 7.24 (d, ⁴J_{FH}=1.7, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J=8.3, 1H, H_{arom}), 7.82 (d, J=1.8, 1H, H_{arom}), 8.23 (d, J=2.5, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 106.9, 112.1, 112.9, 124.1 (d, J_{FC}=273), 124.2, 127.4, 128.3 (d, J_{FC}=31.7), 130.6, 140.5, 142.1; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.8.

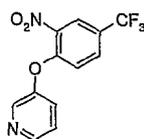
[1752]

합성 173

[1753]

3-(2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)피리딘

[1754]



[1755]

Ar 분위기 하에서 무수 DMF(15 ml) 중 1-플루오로-2-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤젠(2.01 g, 9.61 mmol) 및 3-히드록시피리딘(0.923 g, 9.71 mmol)의 갈색 용액을 탄산 칼슘(3.28 g, 10.07 mmol)으로 한 번에 처리하고, 갈색 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. H₂O(50 ml) 및 EtOAc(50 ml)를 첨가하고, 유기층을 단리하였다. 수층을 EtOAc(2×30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 H₂O(3×40 ml) 및 염수(40 ml)로 세정하고, 건조시키

[1756]

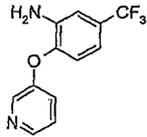
고(MgSO₄), 여과하고 농축 건조시켜 연황색 고체를 얻었다. 수득량: 2.62 g(96%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 7.33 (d, J=8.7, 1H, H_{arom}), 7.53 (m, 1H, H_{arom}), 7.71 (m, 1H, H_{arom}), 8.04 (dd, J=8.9, ⁴J_{FH}=2.3, 1H, H_{arom}), 8.49 (d, ⁴J_{FH}=2.2, 1H, H_{arom}), 8.52 (m, 1H, H_{arom}), 8.55 (d, J=2.9, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 120.7, 122.9 (d, J_{FC}=274), 123.4, 124.3 (d, J_{FC}=33.9), 125.0, 127.2, 131.7, 140.6, 141.6, 146.6, 151.3, 152.1; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.4; LC-MS (m/z): 285.0 (M+H, 100), rt=2.40 min.

[1757]

[1758] 합성 174

[1759] 2-(피리딘-3-일옥시)-5-(트리플루오로메틸)아닐린



[1760]

[1761] 3-(2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)피리딘(594 mg, 2.090 mmol)을 가지고 방법 C3을 이용하여 표제 화합물을 백색 결정질 고체로서 얻었다. 수득량: 501 mg(94%).

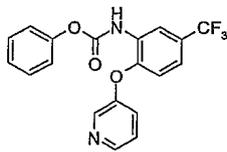
[1762]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 5.55 (s, 2H, NH₂), 6.83 (d, J=8.2, 1H, H_{arom}), 6.94 (d, J=8.2, 1H, H_{arom}), 7.13 (s, 1H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 7.39 (m, 1H, H_{arom}), 8.33 (m, 1H, H_{arom}), 8.37 (m, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 111.7, 112.5, 119.7, 124.3 (d, J_{FC}=274), 124.4, 124.5, 125.8 (d, J_{FC}=33.9), 140.2, 141.0, 144.0, 144.1, 153.0; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.3; LC-MS m/z : 255.0 (M+H, 100), rt=2.26 min.

[1763]

[1763] 합성 175

[1764] 페닐 2-(피리딘-3-일옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐카르바메이트



[1765]

[1766] 무수 THF(8 ml) 중 2-(피리딘-3-일옥시)-5-(트리플루오로메틸)아닐린(263 mg, 1.035 mmol) 및 피리딘(108 μl, 1.341 mmol)의 황색 용액을 0°C에서 5 분 동안 페닐 클로로포르메이트(156 μl, 1.242 mmol)로 적가 처리하였다. 생성된 황색 현탁액을 추가 5 분 동안 0°C에서 교반한 후, 실온으로 승온시키고, 3 시간 동안 교반하였다. 황색 현탁액을 먼 위에서 여과하고, Et₂O로 세정한 후, EtOAc로 희석하였다. 황색 용액을 포화 수성 NaHCO₃(30 ml) 및 H₂O(30 ml)로 세정한 후, 건조시키고 농축 건조시켜 황색 오일을 얻었다. 컬럼에 의해 정제하여 황갈색 고체를 얻었다. 수득량: 300 mg(77%).

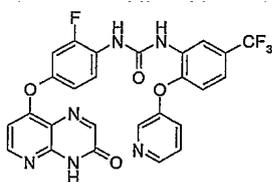
[1767]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.90 (d, J=8.5, 1H, H_{arom}), 7.23 (m, 2H, H_{arom}), 7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.42 (m, 4H, H_{arom}), 7.76 (br s, 1H, H_{arom}), 8.55 (m, 1H, H_{arom}), 8.64 (br s, 1H, NH); LC-MS (m/z): 375.0 (M+H, 100), rt=2.62 min.

[1768]

[1768] 합성 176

[1769] 1-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)-3-(2-(피리딘-3-일옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아(AA-093)



[1770]

[1771] 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온(30.6 mg, 0.112 mmol) 및 페닐 2-(피리딘-3-일옥

시)-5-(트리플루오로메틸)페닐카르바메이트(1.6 ml, 0.097 mmol)의 60.6 mM 용액을 가지고 방법 F2를 이용하였다. 40 시간 후, 혼합물을 실리카 겔 상에서 증발시키고, Biotage 12+M 컬럼에 로딩하고, DCM 중 40%-100% EtOAc로 용리하였다. 수득량: 4 mg(7%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.64 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 7.02 (d, J=8.5, 1H, H_{arom}), 7.07 (m, 1H, H_{arom}), 7.32 (m, 2H, H_{arom}), 7.53 (m, 1H, H_{arom}), 7.65 (m, 1H, H_{arom}), 8.15 (s, 1H, H_{arom}), 8.26 (m, 1H, H_{arom}), 8.38 (d, J=5.6, 1H, H_{arom}), 8.50 (m, 1H, H_{arom}), 8.58 (d, J=2.8, 1H, H_{arom}), 8.74 (d, J=2.8, 1H, H_{arom}), 9.36 (s, 1H, NH), 9.39 (s, 1H, NH), 12.88 (s, 1H, NH); LC-MS (m/z): 553.1 (M+H, 100), rt=2.63 min; HRMS (3.22 min): m/z C₂₆H₁₆F₄N₆O₄ (M+H, 100)* 에 대한 계산치: 553.12419; 측정치: 553.12312.

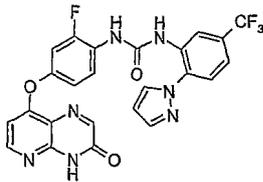
[1772]

합성 177

[1773]

1-(2-(1H-피라졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-094)

[1774]



[1775]

방법 F4: 페닐 2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트(36.3 mg, 0.093 mmol) 및 2-(1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린(21.1 mg, 0.093 mmol)의 혼합물을 무수 DMSO(250 μl)에 용해시키고, 생성된 오렌지색 용액을 7 시간 동안 60°C에서 교반하였다. 용액을 H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 건조시킨 후, 증발 건조시켰다. 컬럼(DCM/EtOAc) 후, 생성된 오일을 EtOAc로 분쇄하고, 생성된 백색 고체를 수집하였다. 수득량: 11 mg(23%).

[1776]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.67 (m, 2H, H_{arom}), 7.07 (m, 1H, H_{arom}), 7.31 (m, 1H, H_{arom}), 7.53 (m, 1H, H_{arom}), 7.69 (m, 1H, H_{arom}), 7.93 (s, 1H, H_{arom}), 8.04 (m, 1H, H_{arom}), 8.19 (s, 1H, H_{arom}), 8.35 (m, 1H, H_{arom}), 8.39 (m, 1H, H_{arom}), 8.59 (s, 1H, H_{arom}), 9.40 (s, 1H, H_{arom}), 9.52 (s, 1H, H_{arom}), 12.93 (s, 1H, H_{arom}); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.3, -122.1; LC-MS (m/z): 526.1 (M+H, 100), rt=2.54 min; HRMS (3.10 min): m/z C₂₄H₁₅F₄N₇O₃ (M+H, 100)* 에 대한 계산치: 526.12453; 측정치: 526.12498;

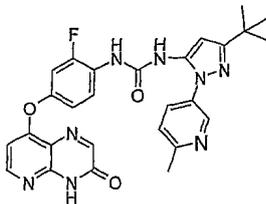
[1777]

합성 178

[1778]

1-(3-tert-부틸-1-(6-메틸피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-084)

[1779]



[1780]

65 mg(0.17 mmol)의 페닐 2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐카르바메이트 및 45 mg(0.2 mmol)의 3-tert-부틸-1-(6-메틸피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-아민[문헌(Regan, J. et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008)]을 가지고 방법 F4를 이용하였다. 15 mg, 17% 수율의 표제 화합물을 얻었다.

[1781]

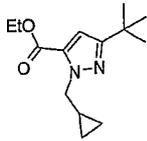
¹H-NMR (CD₃OD), δ (ppm), J(Hz): 1.31-1.28 (m, 9H), 3.33 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 11.8, 2.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 8.0, 3.3 Hz), 8.15 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 8.90 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.93 (bs, 1H). LC-MS (m/z): 529.12 (M+H, 100). HRMS: m/z C₂₇H₂₅FN₈O (M+H, 100)에 대한 계산치: 529.2106; 측정치: 529.2095.

[1782]

[1783] (XI) 커티어스 재배열(Curtius rearrangement)을 거치는 우레아 형성

[1784] 합성 179

[1785] 에틸 3-tert-부틸-1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[1786]

[1787] **방법 I:** Ar 분위기 하에서 무수 DMF(10 ml) 중 3-tert-부틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(993 mg, 5.06 mmol) 및 탄산세슘(2.71 g, 8.32 mmol)의 혼합물을 15 분에 걸쳐 10°C에서 브로모메틸시클로프로판(500 μ l, 5.16 mmol)으로 적가 처리하였다. 그 다음 혼합물을 실온으로 승온시키고, 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, Et₂O로 추출하였다. 합한 유기 분획을 H₂O로 세정하고, 건조시킨 후(MgSO₄), 여과하고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이를 이어서 컬럼에 의해 정제하였다. 용리액: 헥산 중 40%→100% CH₂Cl₂. 수득량: 1.10 g(87%)의 무색 오일. 5 시간의 반응 시간.

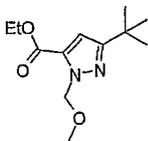
[1788]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 0.32 (m, 2H, Hcyclopropyl), 0.44 (m, 2H, Hcyclopropyl), 1.25 (m, 10H, tert-Bu + Hcyclopropyl), 1.29 (t, J=7.1, 3H, CH₃), 4.28 (m, 4H, NCH₂ + OCH₂), 6.71 (s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 3.2, 11.7, 14.0, 30.2, 31.6, 54.8, 60.6, 107.1, 131.4, 159.3, 159.4; LC-MS (m/z): 251.1 (M+H, 100), rt=2.92 min.

[1789]

합성 180

[1790] 에틸 3-tert-부틸-1-(메톡시메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[1791]

[1792] 에틸 3-tert-부틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(1078 mg, 5.49 mmol), 탄산세슘(2.89 g, 8.87 mmol) 및 클로로 (메톡시)메탄(426 μ l, 5.60 mmol)을 가지고 방법 I를 이용하였다. 16 시간의 반응 시간. 컬럼 용리액: CH₂Cl₂ 중 0→10% EtOAc. 수득량: 485 mg(37%)의 무색 오일.

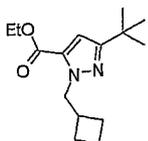
[1793]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.26 (s, 9H, tert-Bu), 1.30 (t, 3H, J=7.1, CH₃), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 4.29 (q, 2H, J=7.1, OCH₂CH₃), 5.64 (s, 2H, OCH₂N), 6.69 (s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 14.0, 30.0, 31.7, 56.0, 60.8, 80.0, 108.7, 132.7, 158.9, 160.5; LC-MS (m/z): 241.1 (M+H, 100), rt=2.67 min.

[1794]

합성 181

[1795] 에틸 3-tert-부틸-1-(시클로부틸메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[1796]

[1797] 에틸 3-tert-부틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(1,085 mg, 5.53 mmol), 탄산세슘(2.89 g, 8.87 mmol) 및 (브로 모메틸)시클로부탄(634 μ l, 5.64 mmol)을 가지고 방법 I를 이용하였다. 16 시간의 반응 시간. 컬럼 용리액: 헥 산 중 40→100% CH₂Cl₂. 수득량: 0.98 g(67%)의 무색 용액.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.23 (s, 9H, *tert*-Bu), 1.29 (t, 3H, J=7.1, CH₃), 1.76 (m, 4H, CH₂), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.69 (sept, 1H, J=7.1, CH), 4.27 (q, 2H, J=7.1, OCH₂CH₃), 4.45 (d, 2H, J=7.1, NCH₂), 6.69 (s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 14.0, 17.7, 24.9, 30.2, 31.6, 35.7, 54.9, 60.5, 106.9, 131.6, 159.3 (2개의 일치하는 피크); LC-MS (*m/z*): 265.1 (M+H, 100), *rt*=3.06 min.

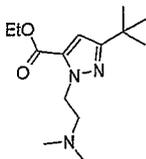
[1798]

합성 182

[1799]

에틸 3-*tert*-부틸-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트

[1800]



[1801]

에틸 3-*tert*-부틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(124 mg, 0.632 mmol), 탄산세슘(624 mg, 1.915 mmol) 및 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 염산염(96.8 mg, 0.672 mmol)을 가지고 방법 I를 이용하였다. 48 시간의 반응 시간. 컬럼 용리액: CH₂Cl₂ 중 50→100% EtOAc 후 EtOAc 중 0→10% MeOH. 수득량: 103 mg(61%)의 무색 오일.

[1802]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.25 (s, 9H, *tert*-Bu), 1.31 (t, 3H, J=7.1, CH₃), 2.15 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.60 (t, 2H, J=6.9, CH₂CH₂NMe₂), 4.29 (q, 2H, J=7.1, OCH₂CH₃), 4.51 (t, 2H, J=6.9, CH₂CH₂NMe₂), 6.70 (s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 14.1, 30.2, 31.6, 45.1, 48.8, 58.7, 60.6, 107.0, 132.1, 159.2, 159.6; LC-MS (*m/z*): 268.2 (M+H, 100), 1.89 min.

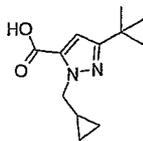
[1803]

합성 183

[1804]

3-*tert*-부틸-1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산

[1805]



[1806]

방법 J: 에틸 3-*tert*-부틸-1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(1.1 g, 4.39 mmol)를 THF/MeOH/H₂O의 4:1:1 혼합물(총 25 ml)에 용해시키고, 수산화리튬 일수화물(200 mg, 4.7 mmol)을 첨가한 후, 무색 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 휘발 물질을 증발시키고, 생성된 고체를 H₂O에 재용해시키고, 10% 수성 HCl로 용액의 pH를 1로 조정하였다. 생성된 희뿌연 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 분획을 염수로 세정한 후, 건조시키고, 농축 건조시켜 백색 결정질 고체를 얻었다. 수득량: 0.82 g(84%).

[1807]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 0.32 (m, 2H, *H*cyclopropyl), 0.42 (m, 2H, *H*cyclopropyl), 1.24 (m, 10H, *tert*-Bu + *H*cyclopropyl), 4.29 (d, 2H, J=7.0, NCH₂), 6.66 (s, 1H, H_{arom}), 13.10 (br s, 1H, COOH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 3.2, 11.8, 30.2, 31.6, 54.6, 107.1, 132.3, 159.2, 160.8; LC-MS (*m/z*): 223.1 (M+H, 100), *rt*=2.57 min.

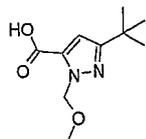
[1808]

합성 184

[1809]

3-*tert*-부틸-1-(메톡시메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산

[1810]



[1811]

출발 물질로서 에틸 3-*tert*-부틸-1-(메톡시메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(485 mg, 2.02 mmol)를 가지고 방법 J를 이용하였다. 수득량: 413 mg(96%)의 백색 결정질 고체.

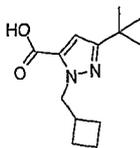
[1812]

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.25 (s, 9H, *tert*- Bu), 3.21 (s, 3H, OCH₃), 5.64 (s, 2H, OCH₂N), 6.79 (s, 1H, H_{arom}), 13.30 (br s, 1H, COOH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.1, 31.6, 56.0, 79.7, 108.7, 133.8, 160.3, 160.4; LC-MS (*m/z*): 213.1(M+H, 100), *rt*=2.31 min.

[1813]

[1814] 합성 185

[1815] 3-*tert*-부틸-1-(시클로부틸메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산



[1816]

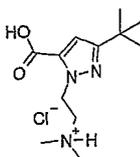
[1817] 출발 물질로서 에틸 3-*tert*-부틸-1-(시클로부틸메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(0.98 g, 3.71 mmol)를 가지고 방법 J를 이용하였다. 수득량: 842 mg(95%)의 백색 결정질 고체.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.23 (s, 9H, *tert*- Bu), 1.76 (m, 4H, CH₂), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.69 (sept, 1H, J=7.1, CH), 4.27 (q, 2H, J=7.1, OCH₂CH₃), 4.45 (d, 2H, J=7.1, NCH₂), 6.64 (s, 1H, H_{arom}), 13.07 (br s, 1H, COOH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 17.7, 24.9, 30.2, 31.5, 35.8, 54.7, 106.9, 132.6, 159.1, 160.8 LC-MS (*m/z*): 237.1 (M+H, 100), *rt*=2.74 min.

[1818]

[1819] 합성 186

[1820] 2-(3-*tert*-부틸-5-카르복시-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸에탄아미늄 클로라이드



[1821]

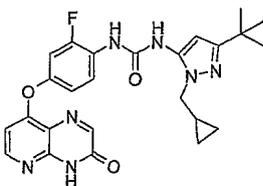
[1822] 에틸 3-*tert*-부틸-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(98 mg, 0.367 mmol)를 6M 수성 HCl(4 ml, 24.00 mmol)에 용해시키고, 무색 용액을 72 시간 동안 80°C로 가열하였다. 휘발 물질을 진공 하에서 증발시키고, 생성된 백색 고체를 Et₂O(10 ml)와 함께 공동 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. 수득량: 100 mg(99%).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.26 (s, 9H, *tert*- Bu), 2.78 (d, 6H, J=4.8, CH₂CH₂N⁺H(CH₃)₂), 3.50 (q, 2H, J=5.3, CH₂CH₂NMe₂), 4.82 (t, 2H, J=6.6, CH₂CH₂NMe₂), 6.78 (s, 1H, H_{arom}), 10.66 (br s, 1H, COOH); LC-MS (*m/z*): 240.2 (M+H, 100), *rt*=1.56 min.

[1823]

[1824] 합성 187

[1825] 1-(3-*tert*-부틸-1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-097)



[1826]

[1827] 방법 F5: 3-*tert*-부틸-1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산(51 mg, 0.229 mmol)을 Ar 분위기 하에 넣고, 이어서 무수 트리ethyl아민(30 μl, 0.23 mmol) 및 무수 DMF(1 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, DPPA(1 당량)를 한 번에 첨가하고, 용액을 추가 30 분 동안 0°C에서 교반한 후, 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온(31.9 mg, 0.117

mmol)을 한 번에 첨가하고, 용액을 45 분 동안 100℃로 가열하였다. 생성된 황색 용액을 이어서 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기층을 H₂O, 0.1 M 시트르산, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, 건조시키고, 농축 건조시켜 황색 고체를 얻었다. Et₂O를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 초음파 처리한 후, 방치하였다. 침전을 여과하고, Et₂O로 세정하여 소정 우레아를 얻었다. 수득량: 35 mg(62%)의 백색 고체.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 0.35 (m, 2H, H_{cyclopropyl}), 0.47 (m, 2H, H_{cyclopropyl}), 1.24 (m, 10H, *tert*-Bu + H_{cyclopropyl}), 3.84 (d, 2H, J=6.7, NCH₂), 6.12 (s, 1H, H_{pyrazole}), 6.66 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 7.07 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 8.20 (m, 2H, H_{arom}), 8.38 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 8.80 (br s, 1H, NH), 8.85 (br s, 1H, NH), 12.93 (br s, 1H, NH); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -125.0; LC-MS (*m/z*): 492.1 (M+H, 100), 2.54 min; HRMS (3.10 min): *m/z* C₂₅H₂₇FN₇O₃ (M+H, 100)*에 대한 계산치: 492.21539; 측정치: 492.21664.

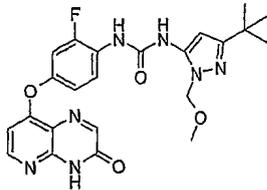
[1828]

[1829]

합성 188

[1830]

1-(3-*tert*-부틸-1-(메톡시메틸)-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-*b*]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-098)



[1831]

[1832]

3-*tert*-부틸-1-(메톡시메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산(49.5 mg, 0.233 mmol) 및 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-피리도[2,3-*b*]피라진-3(4H)-온(31.9 mg, 0.117 mmol)를 사용하고 방법 F5를 채용하였다. 수득량: 45 mg (80%)의 백색 고체.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.24 (s, 9H, *tert*-Bu), 3.25 (s, 3H, OCH₃), 5.28 (s, 2H, OCH₂N), 6.26 (s, 1H, H_{arom}), 6.67 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 7.07 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 8.22 (m, 2H, H_{arom}), 8.38 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 9.01 (br s, 1H, NH), 9.11 (br s, 1H, NH), 12.93 (br s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.1, 31.8, 55.7, 77.5, 93.1, 106.5, 108.5 (d, J_{FC}=22.9), 116.5 (d, J_{FC}=3.3), 118.4, 121.5, 124.9 (d, J_{FC}=12.0), 137.6, 145.5, 148.5 (d, J_{FC}=10.4), 150.9, 151.2, 152.2, 152.3 (d, J_{FC}=245), 156.5, 159.9, 160.5; LC-MS (*m/z*): 482.1 (M+H, 100), 2.48 min; HRMS (3.05 min): *m/z* C₂₃H₂₄FN₇NaO₄ [M+Na]⁺에 대한 계산치: 504.17660; 측정치: 504.17641.

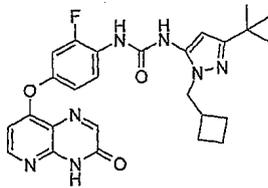
[1833]

[1834]

합성 189

[1835]

1-(3-*tert*-부틸-1-(시클로부틸메틸)-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-*b*]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-099)



[1836]

[1837]

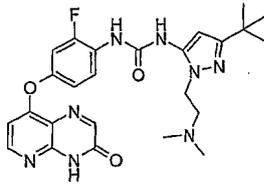
3-*tert*-부틸-1-(시클로부틸메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산(78.5 mg, 0.332 mmol) 및 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-피리도[2,3-*b*]피라진-3(4H)-온(41 mg, 0.151 mmol)을 사용하고 방법 F5를 채용하였다. 수득량: 50 mg (60%)의 백색 고체.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.22 (s, 9H, *tert*-Bu), 1.82 (m, 4H, CH₂), 1.98 (m, 2H, CH₂), 2.72 (sept, 1H, J=7.1, CH), 3.96 (d, 2H, J=7.1, NCH₂), 6.11 (s, 1H, H_{arom}), 6.66 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 7.07 (m, 1H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 8.21 (m, 2H, H_{arom}), 8.38 (d, J=5.6, 1H, H_{py}), 8.79 (br s, 1H, NH), 8.83 (br s, 1H, NH), 12.93 (br s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 16.4, 23.9, 29.0, 30.4, 33.7, 50.5, 91.7, 105.2, 107.1 (d, J_{FC}=22.4), 115.2, 117.0, 120.2, 123.7 (d, J_{FC}=10.7), 134.8, 144.2, 147.1 (d, J_{FC}=10.3), 149.8, 150.0, 150.8, 150.9 (d, J_{FC}=245), 155.1, 157.3, 159.2 LC-MS (*m/z*): 507.1 (M+H, 100), 2.65 min; HRMS (3.24 min): *m/z* C₂₆H₂₈FN₇NaO₃ [M+Na]⁺ 에 대한 계산치 : 528.21299; 측정치 : 528.21311.

[1838]

[1839] 합성 190

[1840] 1-(3-*tert*-부틸-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-5-일)-3-(2-플루오로-4-(3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,2-b]피라진-8-일옥시)페닐)우레아(AA-100)



[1841]

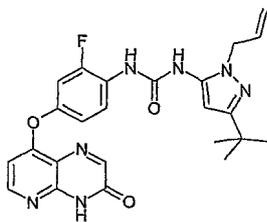
[1842] 3-*tert*-부틸-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-피라졸-5-카르복실산 염산염(89 mg, 0.323 mmol) 및 8-(4-아미노-3-플루오로페녹시)-피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온(41 mg, 0.151 mmol)을 사용하고 방법 F5를 채용하였다. 2 당량의 트리에틸아민을 사용하고, 시트르산 세정은 수행하지 않았다. 수득량: 34 mg(41%)의 오렌지색 고체.

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.21 (s, 9H, *tert*-Bu), 2.24 (s, 6H, CH₂CH₂N(CH₃)₂), 2.68 (t, 2H, J=6.8, CH₂CH₂NMe₂), 4.04 (t, 2H, J=6.8, CH₂CH₂NMe₂), 6.10 (s, 1H, pyZH), 6.64 (d, J=5.6, 1H, pyrH), 7.06 (m, 1H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 8.16 (m, 2H, H_{arom}), 8.37 (d, J=5.6, 1H, pyrH), 8.89 (br s, 1H, NH), 9.05 (br s, 1H, NH), 12.92 (br s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.3, 31.8, 45.0, 45.5, 57.8, 93.7, 106.5, 108.5 (d, J_{FC}=22.4), 116.4, 118.4, 122.1, 124.9 (d, J_{FC}=10.7), 136.6, 145.5, 148.7 (d, J_{FC}=10.3), 151.2, 151.6, 152.2, 152.5 (d, J_{FC}=245), 156.5, 159.0, 160.5; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -124.5; LC-MS (1.90 min): *m/z* 509.1 (M+H, 100); HRMS (3.24 min): *m/z* C₂₅H₃₀FN₆O₃ (M+H, 100)⁺ 에 대한 계산치 : 509.24194 측정치 : 509.24249.

[1843]

[1844] 합성 191

[1845] 5-[(4-아미노-2-플루오로페닐-옥시)카르보닐아미노-5-(1-N-알릴-3-*t*-부틸-이미다졸일)]-피리딘-[2, 3]-3-피라진-2-온(AA-095)



[1846]

[1847] 34 mg(0.13 mmol)의 5-(4-아미노-2-플루오로-페닐-옥시)-피리딘-[2,3]-피라진-2-온 및 0.26 mmol의 1-N-알릴-3-*t*-부틸-이미다졸일-5-이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 38 mg(수율, 42%)의 소정 생성물을 얻었다.

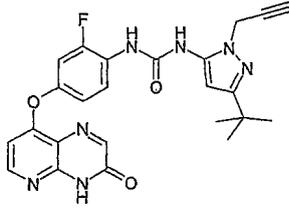
¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): δ 4.59 (d, 2H, J=2.5 Hz), 4.90 (d, 1H, J = 18.6 Hz), 5.15 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 5.92-6.00 (m, 1H), 6.15 (s, 1H_{pyz}), 6.64 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 11.7 Hz), 8.18 (s, 1H_{pyrazine}), 8.20 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.81 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, NH), 12.95 (s, 1H, NH). LC-MS (*m/z*): *m/z*: 478.1 (M+H, 100)⁺, *rt* = 2.51 min; HRMS: (M+Na)⁺ C₂₄H₂₄FN₇O₃Na 에 대한 계산치 : 500.1817, 측정치 : 500.1816.

[1848]

[1849] 합성 192

[1850] 5-[(4-아미노-2-플루오로페닐-옥시)카르보닐아미노-5-(1-N-프로파르길-3-*t*-부틸-이미다졸일)]-피리딘-[2, 3]-3-

피라진-2-온(AA-096)



[1851]

[1852] 35 mg(0.13 mmol)의 5-(4-아미노-2-플루오로-페닐-옥시)-피리딘-[2,3]-피라진-2-온 및 0.2 mmol의 1-N-프로파르길-3-t-부틸-이미다졸일-5-이소시아네이트를 가지고 방법 F2를 이용하여 49 mg(수율, 80%)의 소정 생성물을 얻었다.

[1853] ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): δ 4.82 (s, 2H), 6.15 (s, 1H_{pyrazole}), 6.65 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 11.7 Hz), 8.18 (s, 1H_{pyrazine}), 8.20 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.91 (s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H, NH), 12.95 (s, 1H, NH). LC-MS (m/z): 476.1 (M+H, 100), rt = 2.41 min; HRMS: (M+H, 100)⁺ C₂₄H₂₂FN₇O₃에 대한 계산치 : 476.1841, 측정치 : 476.1844.

[1854] 생물학적 방법

[1855] 생물학적 방법 - DELFIA 키나아제 분석

[1856] 하기 프로토콜에 따라 수행한 키나아제 분석에 의해 화합물을 평가하였다.

[1857] 하기 시약을 제조하였다:

[1858] DELFIA 키나아제 완충액(DKB):

시약	모액 농도	ml당 부피(μl)	10 ml 플레이트당 부피(μl)
20 mM MOPS pH 7.2	0.2 M	100	1,000
0.5 M EGTA pH 8.0	0.5 M	10	100
10 mM MgCl ₂	1 M	10	100
0.1% β-머캅토에탄올	-	1	10
25 mM β-글리세로포스페이트	0.5 M	50	500
물	100%	829	8,290

[1859]

[1860] MOPS = 3-[N-모르폴리노] 프로판설폰산(Sigma M3183).

[1861] EGTA = 에틸렌 글리콜-비스(2-아미노에틸에테르)-N,N',N'-테트라아세트산(Sigma E3889).

[1862] DKB1(B-RAF 및 MEK 단백질 함유 DKB):

[1863] 4,950 μl의 DKB 및 50 μl의 2.5 mg/ml GST-MEK 모액을 합하였다(40 μl당 1 mg의 MEK 함유). 그 다음, 22.5 μl의 B-RAF를 첨가하여 40 μl당 ~0.2 μl의 B-RAF를 얻었다.

[1864] DKB2(MEK 단백질 함유 DKB):

[1865] 4,950 μl의 DKB 및 50 μl의 2.5 mg/ml GST-MEK 모액을 합하였다(40 μl당 1 mg의 MEK 함유). 이를 블로우아웃(blow out, BO) 및 앵터 벡터(empty vector, EV) 대조에 500 μl 사용하였다.

[1866] ATP:

[1867] 100 mM 모액을 500 μM로 희석하여 분석에서 100 μM 최종 농도를 얻었다.

[1868] 억제제(시험 화합물):

[1869] 100 mM 모액을 약물 플레이트에서 DMSO에 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001, 0.0003, 0.0001 mM로 희석하여 분석에서 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 M 농도를 얻었다.

[1870] 1차 항체:

- [1871] 포스포-MEK1/2 CST #9121S를 DELFIA 분석 완충액(AB)에 1:1,000으로 희석하였다. 사용 전에 실온에서 30 분 동안 항체를 AB에 예비 항온 처리하였다.
- [1872] 2차 항체:
- [1873] 항토끼 Eur 표지 2차 Perkin Elmer #AD0105를 DELFIA 분석 완충액(AB)에 1:1,000으로 희석하였다. 사용 전에 실온에서 30 분 동안 항체를 AB에 예비 항온 처리하였다. (1차 및 2차 항체를 함께 항온 처리하였다).
- [1874] Tween:
- [1875] 수중 0.1% Tween 20.
- [1876] 분석 완충액:
- [1877] DELFIA 분석 완충액 Perkin Elmer #4002-0010.
- [1878] 증강 용액:
- [1879] DELFIA 증강 용액 Perkin Elmer #4001-0010.
- [1880] 분석 플레이트:
- [1881] 96 웰 글루타티온 코팅된 블랙 플레이트 Perbio #15340.
- [1882] 절차:
- [1883] 1. 웰을 1 시간 동안 TBS 중 5% 우유로 예비 차단(preblocking)하였다.
- [1884] 2. 웰을 200 μ l TBS로 3 회 세정하였다.
- [1885] 3. 모든 억제제(시험 화합물), DMSO 대조 및 임의로 다른 대조 화합물에 대해 40 μ l의 DKB1를 플레이팅하였다.
- [1886] 4. BO 및 EV 웰에 대해 40 μ l의 DKB2를 플레이팅하였다.
- [1887] 5. 소정 플레이트 개요에 따라 웰당 0.5 μ l로 억제제(시험 화합물)를 첨가하였다.
- [1888] 6. 비히클 대조 웰에 0.5 μ l DMSO를 첨가하였다.
- [1889] 7. 2 μ l의 B-RAF를 BO 및 EV 웰에 첨가하였다.
- [1890] 8. 진탕하면서 실온에서 10 분 동안 억제제(시험 화합물)로 예비 항온 처리하였다.
- [1891] 9. DKB에 10 μ l의 DKB 중 500 μ M ATP 모액을 첨가하여 100 μ M 분석 농도를 얻었다.
- [1892] 10. TopSeal로 플레이트를 밀봉하고, 45 분 동안 진탕하면서 실온에서 항온 처리하였다.
- [1893] 11. 200 μ l의 0.1% Tween20/물로 플레이트를 3 회 세정하여 반응을 종결시켰다.
- [1894] 12. 웰당 50 μ l의 항체 믹스를 첨가하고, 진탕하면서 실온에서 1 시간 동안 항온 처리하였다.
- [1895] 13. 200 μ l 0.1% Tween20/물로 플레이트를 3 회 세정하였다.
- [1896] 14. 웰당 100 μ l의 DELFIA 증강 용액을 첨가하고, 포일로 덮고, 진탕하면서 실온에서 30 분 동안 항온 처리하였다.
- [1897] 15. 유로폼 프로토콜을 이용하여 Victor 상에서 판독하였다.
- [1898] 공시험(엠티 벡터)에 대한 값을 모든 값으로부터 뺐다. DMSO 대조를 100% 활성으로 설정하고, 분석 지점(반응)을 DMSO 대조의 %로서 계산하였다. Graphpad Prism 소프트웨어를 이용하여 데이터를 플롯팅하고, 가변 기울기 S 자형 용량-반응 식($Y = \text{바닥} + (\text{정상} - \text{바닥}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{최고 기울기}})$)(식 중, X는 농도의 대수이고, Y는 반응임)을 이용하여 비선형 회귀선을 계산하였다. 이 절차에 의해 얻은 IC_{50} 이 포화와 제로 효과 정점(plateau) 사이의 중간 % 대조 형광 값을 제공하는 약물의 농도이다. 일반적으로 3개의 독립적인 분석을 수행하여 평균 IC_{50} 을 보고하였다.
- [1899] 생물학적 방법 - 세포를 기초로 한 포스포-ERK 분석
- [1900] 하기 프로토콜에 따라 수행된 세포 기초 분석을 이용하여 화합물을 평가하였다.

- [1901] 0일째:
- [1902] 96 웰 플레이트에서 99 μl 매질에 16,000 세포/웰을 플레이팅하였다.
- [1903] 1일째:
- [1904] 1. 1 μl 의 억제제를 세포에 첨가하였다(총 1 μl 의 용액).
- [1905] 2. 37°C에서 6 시간 동안 세포를 시험 화합물로 항온 처리하였다.
- [1906] 3. 모든 웰로부터 용액을 흡인하였다.
- [1907] 4. 웰마다 100 μl 4% 포름알데히드/0.25% Triton X-100 PBS로 세포를 고정하였다.
- [1908] 5. 4°C에서 1 시간 동안 플레이트를 항온 처리하였다.
- [1909] 6. 고정액을 흡인하고, 웰당 300 μl 의 TBS를 첨가하였다.
- [1910] 7. 플레이트를 4°C에서 밤새 방치하였다.
- [1911] 2일째:
- [1912] 1. 웰당 200 μl 의 PBS로 플레이트를 2 회 세정하였다.
- [1913] 2. 100 μl 의 TBS 중 5% 분유로 차단하였다.
- [1914] 3. 37°C에서 20 분 동안 플레이트를 항온 처리하였다.
- [1915] 4. 0.1% tween/H₂O로 플레이트를 2 회 세정하였다.
- [1916] 5. 각각의 웰에 5% 우유 분말/TBS로 희석한 50 μl 의 3 $\mu\text{g/ml}$ 1차 항체 pERK(Sigma M8159)를 첨가하였다.
- [1917] 6. 37°C에서 2 시간 동안 항온 처리하였다.
- [1918] 7. 0.1% tween/H₂O로 플레이트를 3 회 세정하였다.
- [1919] 8. 각각의 웰에 50 μl 의 0.45 $\mu\text{g/ml}$ 2차 유로폼 표지 항마우스 항체(Perkin Elmer)를 첨가하였다.
- [1920] 9. 37°C에서 1 시간 동안 플레이트를 항온 처리하였다.
- [1921] 10. 0.1% tween/H₂O로 플레이트를 3 회 세정하였다.
- [1922] 11. 각각의 웰에 100 μl 의 증강 용액(Perkin Elmer)을 첨가하였다.
- [1923] 12. 실온에서 약 10 분 동안 플레이트를 방치한 후, 플레이트를 살살 진탕하였다.
- [1924] 13. Victor2에서 유로폼 시간 분해 형광법을 판독하였다.
- [1925] 14. 0.1% tween/H₂O로 플레이트를 2 회 세정하였다.
- [1926] 15. 웰당 200 μl 의 용액을 첨가하여 BCA(Sigma)로 단백질 농도를 측정하였다.
- [1927] 16. 37°C에서 30 분 동안 플레이트를 항온 처리하였다.
- [1928] 17. 플레이트 리더로 570 nm에서 흡광 수준을 판독하였다.
- [1929] 계수를 흡광도로 나눠서 유로폼 계수를 단백질 수준에 대해 표준화함을 주지하라.
- [1930] 공시험(세포 없음)에 대한 값을 모든 값으로부터 뺐다. DMSO 대조를 100% 활성으로 설정하고, 분석 지점(반응)을 DMSO 대조의 %로서 계산하였다. Graphpad Prism 소프트웨어를 이용하여 데이터를 플롯팅하고, 가변 기울기 S 자형 용량-반응 식($Y = \text{바닥} + (\text{정상} - \text{바닥}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{최고 기울기}})$)(식 중, X는 농도의 대수이고, Y는 반응임)을 이용하여 비선형 회귀선을 계산하였다. 이 절차에 의해 얻은 IC₅₀이 포화와 제로 효과 정점 사이의 중간 % 대조 형광 값을 제공하는 약물의 농도이다. 일반적으로 3개의 독립적인 분석을 수행하여 평균 IC₅₀을 보고하였다.
- [1931] 생물학적 방법 - SRB 세포 증식 분석(SRB GI₅₀)

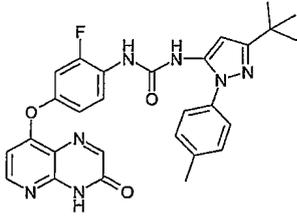
- [1932] WM266.4 흑색종 세포의 배양물을 5% CO₂ 수포화(water saturated) 분위기 하에서 37°C에서 DMEM/10% 우태아 혈청에 일상적으로 배양하였다. 합류되기 전에 배양물을 보조 배양(sub-culturing)에 의해 가속 성장기로 유지하였다(3 내지 5 일 간격). 5 ml의 상업적인 트립신 EDTA 포함 80 cm² 조직 배양 플라스크를 수거하여 단일 세포 현탁액을 제조하였다. 5 분 후, 탈착된 세포를 5 ml의 완전 보충 배양 매질과 혼합하고, 원심 펠렛팅하였다(7 분 동안 1,000 rpm)). 상청액을 흡인한 후, 세포 펠렛을 10 ml의 신선한 매질에 재현탁시키고, 19 게이지 주사를 통해 5 회 전부피를 상하로 움직여서 세포를 완전히 분해하였다. 혈구계(1/10 희석)를 이용하여 세포의 농도를 측정하였다. 세포 현탁액을 10,000 /ml로 희석하여 시험 수의 적어도 2 배 과량을 제공하는 적절한 부피, 통상적으로 100 내지 200 ml를 제조하고, 프로그램화 가능 8 채널 연동 펌프를 이용하여 100 μl/웰을 96 웰 플레이트에 분배하여 1000 세포/웰을 얻고, 컬럼 12를 공상태로 두었다. 플레이트를 24 시간 동안 항온 처리기에 되돌려서 세포를 재부착시켰다.
- [1933] 시험할 화합물은 디메틸설폭시드 중 20 mM으로 제조하였다. 분취량(200 μl)을 20 ml 배양 매질에 희석하여 200 μM을 얻고, 5 ml에서 10 ml로 옮겨 10개의 일련 희석을 3 회 수행하였다. 8 채널 피펫터를 사용하여 분취량(100 μl)의 각각의 희석물을 웰에 첨가하여 최종의 추가의 2 배 희석을 수행하여 100 μM 내지 0.005 μM 범위의 용량을 얻었다. 컬럼 11은 단순 배양 매질만을 받았다. 각각의 화합물을 4 회 시험하는데, 각각의 부분은 4 개 웰의 평균이고, 화합물당 2개 플레이트였다.
- [1934] 추가 6 일 성장 후, 플레이트를 비우고, 세포를 얼음 위에서 10 분 동안 10% 트리클로로아세트산 중에 고정하였다. 흐르는 수돗물에 철저히 세정한 후, 플레이트를 건조시키고, 실온에서 10 분 동안 1% 아세트산 중 50 μl의 0.1% 설포로다민의 용액을 첨가하여 오염시켰다. 오염물을 따르고, 1% 아세트산의 스트림 하에 플레이트를 철저히 세정하여 떨어진 오염물을 제거하고, 건조시켰다. 150 μl의 트리스 완충액 pH 8을 첨가하여 결합된 오염물을 용액에 넣은 후, 플레이트 웨이커 상에 10 분 동안 두었다(약 500 rpm). 각각의 웰의 540 nm에서의 흡광도(존재하는 세포 수에 비례함)를 플레이트 판독기를 이용하여 측정하였다.
- [1935] 열 A-D 및 E-H의 결과를 평균낸 후, 공값(열 12)을 빼고, 결과를 비처리 값(열 11)의 %로서 표시하였다. (4 회) 이렇게 유도한 10개 값을 약물 농도의 지수에 대해 플롯팅하고, 4개의 매개변수 로지스틱 식에 대한 비선형 회귀에 의해 분석하고, 조사에 의해 시사된 경우 제한하였다. 이 절차에 의해 얻은 GI₅₀이 포화화 제로 효과 정점 사이의 중간 대조 A₅₄₀ %를 제공하는 약물의 농도이다.
- [1936] 생물학적 결과
- [1937] 상기 기재한 "DELFLIA 키나아제 분석"으로 하기 화합물을 시험하였다: AA-001 내지 AA-056.
- [1938] 하기 화합물은 1.0 μM 미만의 IC₅₀ BRAF를 갖는다:
- [1939] AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-012, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-022, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-030, AA-031, AA-032, AA-034, AA-037, AA-038, AA-039, AA-042, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054, AA-055, AA-056.
- [1940] 또한, 상기 기재한 "DELFLIA 키나아제 분석"으로 하기 화합물을 시험하였다: AA-001 내지 AA-098.
- [1941] 하기 화합물은 0.1 μM 미만의 IC₅₀ BRAF를 갖는다:
- [1942] AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-032, AA-044, AA-045, AA-047, AA-048, AA-050, AA-051, AA-052, AA-054, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-067, AA-069, AA-072, AA-074, AA-075, AA-079, AA-080, AA-086, AA-087, AA-088, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-098.
- [1943] 하기 화합물은 0.1 μM 이상 1.0 μM 미만의 IC₅₀ BRAF를 갖는다:
- [1944] AA-001, AA-012, AA-013, AA-016, AA-022, AA-030, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-042, AA-043, AA-046, AA-049, AA-053, AA-055, AA-056, AA-057, AA-058, AA-059, AA-066, AA-068, AA-071, AA-076, AA-077, AA-078, AA-081, AA-082, AA-083, AA-084, AA-085, AA-089, AA-090, AA-091, AA-092.

- [1945] 하나의 화합물, 화합물 AA-016은 0.252 μM 의 IC_{50} BRAF를 갖는다.
- [1946] 하기 화합물은 상기 기재된 "세포에 기초한 포스포-ERK 분석"으로 시험하였다: AA-001 내지 AA-056.
- [1947] 하기 화합물은 10 μM 미만의 IC_{50} pERK를 갖는다:
- [1948] AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-022, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-036, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054.
- [1949] 또한, 하기 화합물은 상기 기재된 "세포에 기초한 포스포-ERK 분석"으로 시험하였다: AA-001 내지 AA-099.
- [1950] 하기 화합물은 1.0 μM 미만의 IC_{50} pERK를 갖는다:
- [1951] AA-003, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-028, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-036, AA-040, AA-041, AA-051, AA-052, AA-053, AA-057, AA-059, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-066, AA-067, AA-071, AA-072, AA-073, AA-074, AA-075, AA-077, AA-078, AA-079, AA-080, AA-081, AA-084, AA-085, AA-087, AA-088, AA-089, AA-090, AA-091, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-099.
- [1952] 하기 화합물은 1.0 μM 이상 10 μM 미만의 IC_{50} pERK를 갖는다:
- [1953] AA-001, AA-002, AA-004, AA-005, AA-007, AA-013, AA-020, AA-021, AA-022, AA-027, AA-029, AA-037, AA-038, AA-039, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-050, AA-054, AA-058, AA-069, AA-070, AA-076, AA-083, AA-086, AA-092, AA-098.
- [1954] 하나의 화합물, 화합물 AA-016은 0.096 μM 의 IC_{50} ppERK를 갖는다.
- [1955] 하기 화합물은 상기 기재한 "SRB 세포 증식 분석"으로 시험하였다: AA-001 내지 AA-036 및 AA-038 내지 AA-056.
- [1956] 하기 화합물은 10 μM 미만의 GI_{50} SRB를 갖는다:
- [1957] AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-022, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-030, AA-031, AA-032, AA-033, AA-034, AA-035, AA-036, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-042, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054, AA-056.
- [1958] 또한, 하기 화합물은 상기 기재한 "SRB 세포 증식 분석"으로 시험하였다: AA-001 내지 AA-036 및 AA-038 내지 AA-099.
- [1959] 하기 화합물은 1.0 μM 미만의 GI_{50} SRB를 갖는다:
- [1960] AA-005, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-023, AA-024, AA-027, AA-028, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-038, AA-040, AA-041, AA-051, AA-052, AA-053, AA-056, AA-057, AA-059, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-066, AA-067, AA-071, AA-073, AA-074, AA-075, AA-077, AA-078, AA-079, AA-080, AA-081, AA-084, AA-085, AA-087, AA-088, AA-089, AA-090, AA-091.
- [1961] 하기 화합물은 1.0 μM 이상 10 μM 미만의 GI_{50} SRB를 갖는다:
- [1962] AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-007, AA-012, AA-013, AA-020, AA-021, AA-022, AA-025, AA-026, AA-029, AA-030, AA-032, AA-036, AA-039, AA-042, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-054, AA-055, AA-058, AA-068, AA-069, AA-070, AA-072, AA-076, AA-083, AA-086, AA-092, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-098, AA-099.

[1963] 하나의 화합물, 화합물 AA-016은 0.062 μ M의 GI₅₀ SRB를 갖는다.

[1964] 생체내 연구 1

[1965] AA-018 비확립 5 mg/kg/일 복막내

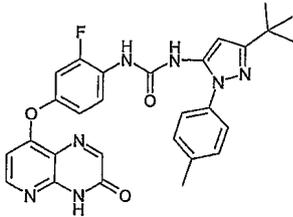


[1966]

[1967] 0.2 ml 현탁액 중 10⁷ A375M 인간 흑색종 세포를 암컷 Cr1:CD1-Foxn1nu 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종 하였다. 다음 날, 시험 화합물로의 치료를 시작하였다. 주입을 위한 DMSO:염수 1:19(v:v) 중 시험 화합물의 현탁액을 10 ml/kg 체중으로 복막내 주입하였다. 24개 용량에 대해 매일 치료를 계속하였다. 결과를 도 1에 도시한다.

[1968] 생체내 연구 2

[1969] AA-018 비확립 10 mg/kg/일 복막내

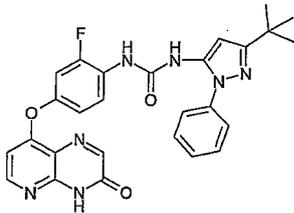


[1970]

[1971] 0.2 ml 현탁액 중 10⁷ A375M 인간 흑색종 세포를 암컷 Cr1:CD1-Foxn1nu 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종 하였다. 다음 날, 시험 화합물로의 치료를 시작하였다. 주입을 위한 DMSO:염수 1:19(v:v) 중 현탁액을 10 ml/kg 체중으로 복막내 주입하였다. 18개 용량에 대해 매일 치료를 계속하였다. 그 다음, 치료 완료 후 동물을 관찰하였다. 결과를 도 2에 도시한다.

[1972] 생체내 연구 3

[1973] AA-019 비확립 5 mg/kg/일 복막내

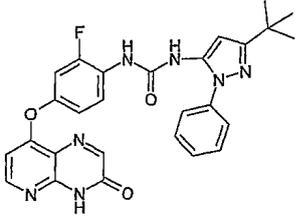


[1974]

[1975] 0.2 ml 현탁액 중 10⁷ A375M 인간 흑색종 세포를 암컷 Cr1:CD1-Foxn1nu 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종 하였다. 다음 날, 시험 화합물로의 치료를 시작하였다. 주입을 위한 DMSO:염수 1:19(v:v) 중 현탁액을 10 ml/kg 체중으로 복막내 주입하였다. 24개 용량에 대해 매일 치료를 계속하였다. 결과를 도 3에 도시한다.

[1976] 생체내 연구 4

[1977] AA-019 비확립 10 mg/kg/일 복막내

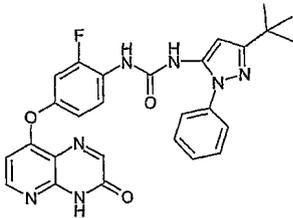


[1978]

[1979] 0.2 ml 현탁액 중 10^7 A375M 인간 흑색종 세포를 암컷 Cr1:CD1-Foxn1nu 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종 하였다. 다음 날, 시험 화합물로의 치료를 시작하였다. 주입을 위한 DMSO:염수 1:19(v:v) 중 현탁액을 10 ml/kg 체중으로 복막내 주입하였다. 18개 용량에 대해 매일 치료를 계속하였다. 그 다음, 치료 완료 후 동물을 관찰하였다. 결과를 도 4에 도시한다.

[1980] 생체내 연구 5

[1981] AA-019 비확립 15 mg/kg/일 경구

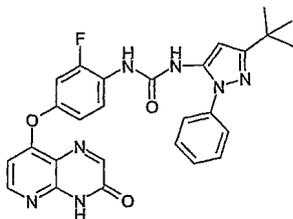


[1982]

[1983] 0.2 ml 현탁액 중 10^7 A375M 인간 흑색종 세포를 암컷 Cr1:CD1-Foxn1nu 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종 하였다. 다음 날, 시험 화합물로의 치료를 시작하였다. DMSO:물 1:19(v:v) 중 현탁액을 10 ml/kg 체중으로 섭취에 의해 투여하였다. 24개 용량에 대해 매일 치료를 계속하였다. 결과를 도 5에 도시한다.

[1984] 생체내 연구 6

[1985] AA-019 확립 10/5 mg/kg/일 복막내

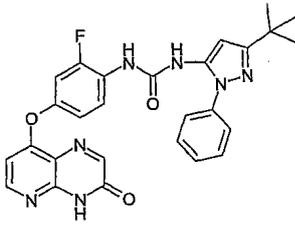


[1986]

[1987] 0.2 ml 현탁액 중 10^7 A375M 인간 흑색종 세포를 암컷 Cr1:CD1-Foxn1nu 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종 하였다. 중간 범위의 종양 크기로부터 취한 8개 군에게 종양 부피에 대한 층화 배당(stratified allocation)에 의해 치료를 할당하였다. 세포 제공 후 12 일째에 10 mg/kg에서의 시험 화합물로의 치료를 시작하였다. 주입을 위한 DMSO:염수 1:19(v:v) 중 현탁액을 10 ml/kg 체중으로 복막내 주입하였다. 10개 용량 후, 용량을 5 mg/kg/일로 감소시켰다. 24개 용량에 대해 매일 치료를 계속하였다. 결과를 도 6에 도시한다.

[1988] 생체내 연구 7

[1989] AA-019 확립 15 mg/kg/일 경구

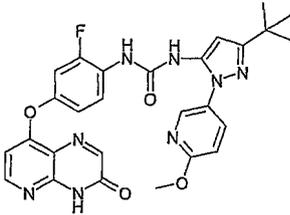


[1990]

[1991] 0.2 ml 현탁액 중 10^7 A375M 인간 흑색종 세포를 암컷 Cr1:CD1-Foxn1nu 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종 하였다. 중간 범위의 종양 크기로부터 취한 8개 군에게 종양 부피에 대한 증화 배당에 의해 치료를 할당하였다. 세포 제공 후 12 일째에 시험 화합물의 치료를 시작하였다. DMSO:물 1:19(v:v) 중 현탁액을 10 ml/kg 체중으로 섭식에 의해 투여하였다. 24개 용량에 대해 매일 치료를 계속하였다. 결과를 도 7에 도시한다.

[1992] 생체내 연구 8

[1993] AA-062 확립 50 mg/kg/일 경구

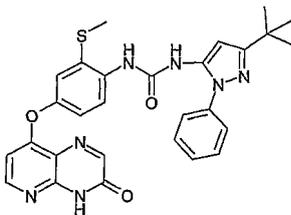


[1994]

[1995] 0.2 ml 현탁액 중 10^7 A375M 인간 흑색종 세포를 암컷 Cr1:CD1-Foxn1nu 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종 하였다. 중간 범위의 종양 크기로부터 취한 8개 군에게 종양 부피에 대한 증화 배당에 의해 치료를 할당하였다. 세포 제공 후 13 일째에 시험 화합물의 치료를 시작하였다. DMSO:물 1:19(v:v) 중 현탁액을 10 ml/kg 체중으로 섭식에 의해 투여하였다. 24개 용량에 대해 매일 치료를 계속하였다. 결과를 도 8에 도시한다.

[1996] 생체내 연구 9

[1997] AA-067 확립 10 mg/kg/일 경구

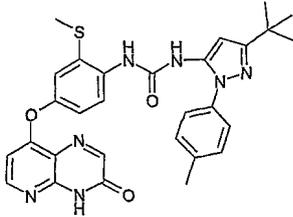


[1998]

[1999] 0.2 ml 현탁액 중 10^7 A375M 인간 흑색종 세포를 암컷 Cr1:CD1-Foxn1nu 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종 하였다. 중간 범위의 종양 크기로부터 취한 8개 군에게 종양 부피에 대한 증화 배당에 의해 치료를 할당하였다. 세포 제공 후 14 일째에 시험 화합물의 치료를 시작하였다. DMSO:물 1:19(v:v) 중 현탁액을 10 ml/kg 체중으로 섭식에 의해 투여하였다. 24개 용량에 대해 매일 치료를 계속하였다. 결과를 도 9에 도시한다.

[2000] 생체내 연구 10

[2001] AA-017 확립 20 mg/kg/일 경구



[2002]

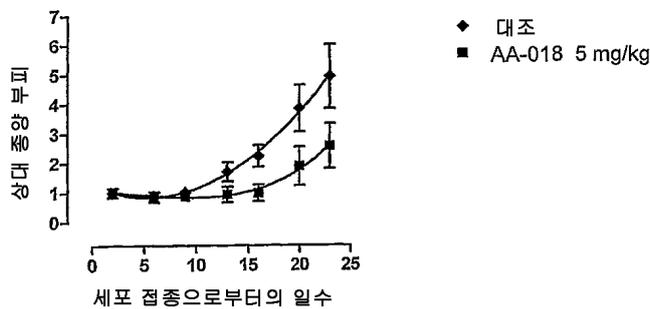
[2003] 0.2 ml 현탁액 중 10^7 A375M 인간 흑색종 세포를 암컷 Cr1:CD1-Foxn1nu 누드 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종하였다. 중간 범위의 종양 크기로부터 취한 8개 군에게 종양 부피에 대한 증화 배당에 의해 치료를 할당하였다. 세포 제공 후 14 일째에 시험 화합물의 치료를 시작하였다. DMSO:물 1:19(v:v) 중 현탁액을 10 ml/kg 체중으로 섭식에 의해 투여하였다. 24개 용량에 대해 매일 치료를 계속하였다(처음 16 일에 대한 데이터를 제공함). 결과를 도 10에 도시한다.

[2004] 상기는 본 발명의 원리, 바람직한 구체에 및 조작 양식을 설명하였다. 그러나, 본 발명은 논의된 특정 구체에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 대신에, 상기 설명한 구체에는 제한적인 것보다는 예시적인 것으로 간주되어야 하며, 본 발명의 범위에서 벗어나지 않고 당업자가 이들 구체예를 변경할 수 있음을 이해해야 한다.

도면

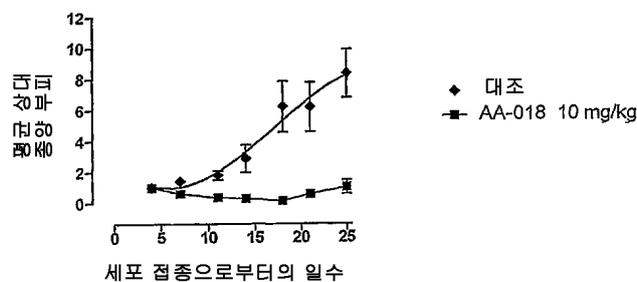
도면1

A375M 비확립 복막내

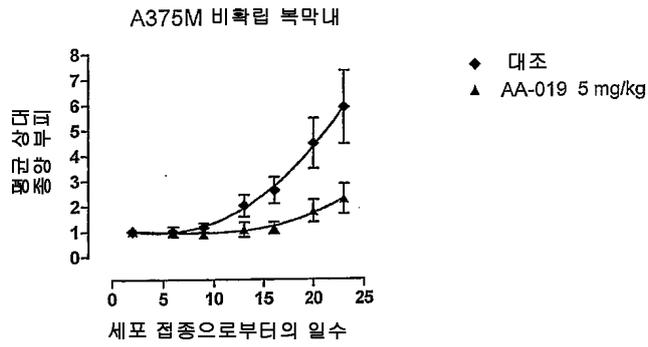


도면2

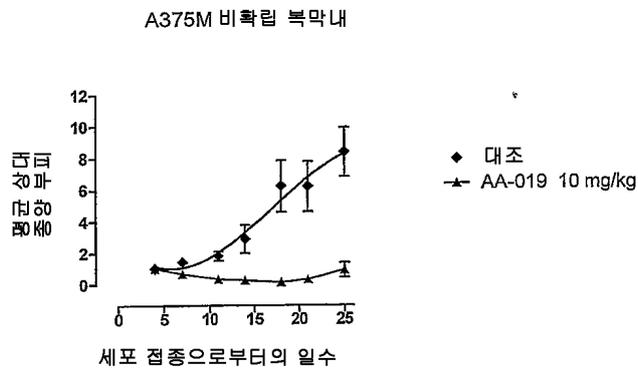
A375M 비확립 복막내



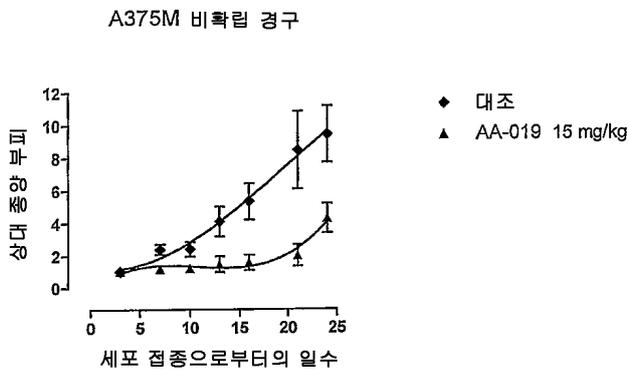
도면3



도면4

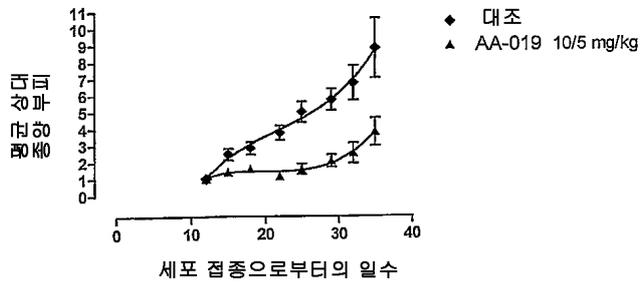


도면5



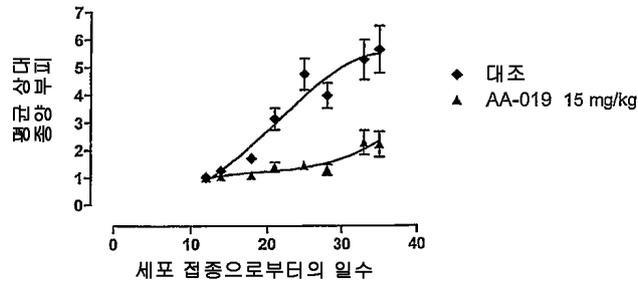
도면6

A375M 확립 복막내



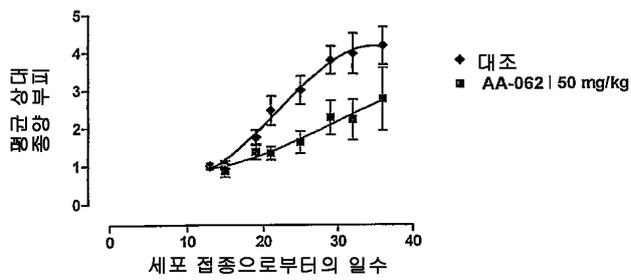
도면7

A375M 확립 경구



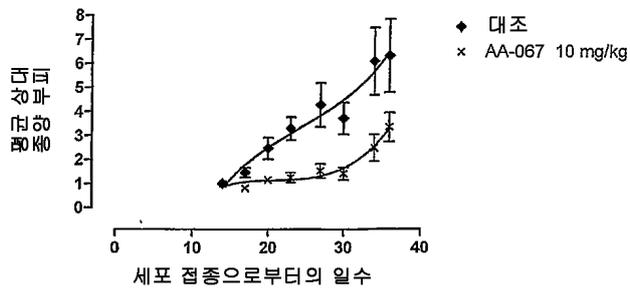
도면8

A375M 확립 경구



도면9

A375M 확립 경구



도면10

A375M 확립 경구

