



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005979
(43) 공개일자 2025년01월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/56 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 1/18 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 7/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 213/56 (2013.01)
A61K 31/4418 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7030355
- (22) 출원일자(국제) 2023년04월21일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년09월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2023/015870
- (87) 국제공개번호 WO 2023/204292
국제공개일자 2023년10월26일
- (30) 우선권주장
JP-P-2022-070667 2022년04월22일 일본(JP)

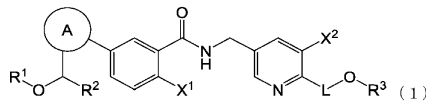
- (71) 출원인
엘커메디신, 인크.
일본 305-0031 이바라키 츠클바시 아즈마 2-5-1
- (72) 발명자
다나카 게이코
일본 3050031 이바라키 츠클바시 아즈마 2-5-1 엘
커메디신, 인크. 나이
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **화합물, 알데히드데히드로게나아제2 활성화제, 의약 조성물, 그리고 치료 및/또는 예방약**

(57) 요약

하기 식 (1):



[식 중, A는 복소환이고, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, R³은 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, L은 존재하지 않거나 또는 알킬렌이고, X¹은 할로젠이고, X²는 수소 또는 할로젠이다]로 표시되는 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

(52) CPC특허분류

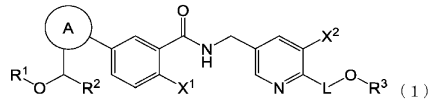
- A61P 1/16* (2018.01)
 - A61P 1/18* (2018.01)
 - A61P 19/10* (2018.01)
 - A61P 25/16* (2018.01)
 - A61P 25/28* (2018.01)
 - A61P 27/02* (2018.01)
 - A61P 35/00* (2018.01)
 - A61P 7/06* (2018.01)
 - A61P 9/00* (2018.01)
-

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식 (1):



[식 중,

A는 복소환이고,

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고,

R³은 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고,

L은 존재하지 않거나 또는 알킬렌이고,

X¹은 할로젠이고,

X²는 수소 또는 할로젠이다]

로 표시되는 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

청구항 2

제1항에 있어서, A가 환원 원자로서 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

청구항 3

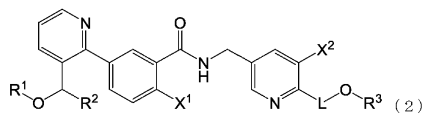
제1항에 있어서, A가 5 또는 6원환인, 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

청구항 4

제1항에 있어서, A가 방향족 복소환인, 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

청구항 5

제1항에 있어서, 식 (1)로 표시되는 화합물이, 하기 식 (2):



[식 중, R¹, R², R³, L, X¹ 및 X²는 상기와 같다]

로 표시되는 화합물인, 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

청구항 6

제1항에 있어서, R¹이 수소인, 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

청구항 7

제1항에 있어서, R²가 수소 또는 알킬인, 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

청구항 8

제1항에 있어서, R³이 알킬인, 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

청구항 9

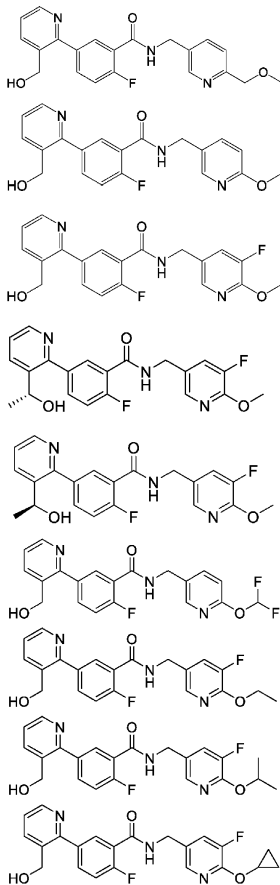
제1항에 있어서, X¹이 불소인, 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

청구항 10

제1항에 있어서, X²가 수소 또는 불소인, 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

청구항 11

제1항에 있어서, 식 (1)로 표시되는 화합물이, 하기 화합물:



으로 이루어지는 군에서 선택되는, 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

청구항 12

제1항에 있어서, R¹이 -CH₂-O-PO₃H₂인, 프로드러그 또는 그 의약상 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서, A가 환원 원자로서 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고, 상기 질소 원자의 적어도 하나가 -CH₂-O-PO₃H₂로 치환되어 있는, 프로드러그 또는 그 의약상 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그를 포함

하는, 알데히드데히드로게나아제2 활성화제.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그를 포함 하는, 의약 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그를 포함 하는, 판코니빈혈, 골다공증, 비알코올성 지방성 간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 간 장애, 췌장염, 허혈재관류 장애, 말초동맥 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 식도암, 두경부암, 동통 및 당뇨병성 망막증으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 및/또는 예방약.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화합물, 알데히드데히드로게나아제2 활성화제, 의약 조성물, 그리고 치료 및/또는 예방약에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 알데히드데히드로게나아제2(ALDH2)는, 아세트알데히드 등의 알데히드류를 분해하는 효소이며, 다양한 질환(예컨대 판코니빈혈, 골다공증, 비알코올성 지방성 간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 간 장애, 췌장염, 허혈재관류 장애, 말초동맥 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 식도암, 두경부암, 동통 및 당뇨병성 망막 증)과의 관계가 보고되어 있다.

[0003] 판코니빈혈(FA)은, 유전성의 골수 부전 질환이며, 재생불량성 빈혈, 백혈병, 암, 기형 등의 증상을 동반하는 것이다. 골수에 있어서 혈액을 만드는 줄기세포에서는, 알데히드를 적절히 분해하여, 손상된 계놈을 수복하는 것이 중요한 바, FA 환자라면 알데히드에 의한 계놈 장애를 수복할 수 없고, 빈혈이 진행된다고 보고되어 있다(예컨대 비특허문헌 1).

[0004] 골다공증과의 관계에 있어서, Aldh2*2(ALDH2 유전자 변이)를 발현하는 트랜스제닉 마우스에서 골다공증 증상이 나타나고, 골밀도가 저하하는 것, 상기 모델 마우스의 골아세포의 분화 형성능이 현저히 저하하는 것, 및 인간에게 있어서도 ALDH2 유전자 변이를 갖는 골아세포의 형성능이 저하하는 것이 보고되어 있다(예컨대 비특허문헌 2).

[0005] NAFLD 및 NASH는, 대사성 질환을 배경으로, 간에 중성지방이 축적함으로써 발증하는 것이고, ALDH2의 저활성 유전자형 인간에게 있어서, NAFLD의 발증율이 높다는 것이 보고되어 있다(예컨대 비특허문헌 3). 또한, 알코올성 간 장애 및 췌장염은, 과잉 음주에 의해서 야기되는 것으로, 에탄올이 생체 내에서 분해되어 생기는 아세트알데히드가 주된 원인이라고 생각되고 있다. 또한, NAFLD, NASH, 알코올성 간 장애 및 췌장염의 병태 모델에 있어서, ALDH2 활성화 화합물 또는 ALDH2 유전자 도입에 의해 병태가 개선되는 것이 보고되어 있다(예컨대 비특허문헌 4, 5 및 6).

[0006] 허혈재관류 장애는, 동맥의 폐색에 의해 장기의 허혈 상태가 계속된 후, 혈액 공급이 재개됨으로써 생기는 조직 장애이다. 허혈재관류 장애에 대한 보호를 위해서, ALDH2 활성화 화합물이 유효하다는 것이 보고되어 있다(예컨대 특허문헌 1). 또한, 말초동맥 질환과 ALDH2의 관련도 시사되어 있다(예컨대 비특허문헌 7).

[0007] 알츠하이머병나 파킨슨병은 원인 불명의 신경변성 질환이지만, 음주나 ALDH2 유전자 변이가 병태의 발증이나 진행에 기여하는 것이 보고되어 있다(예컨대 비특허문헌 8 및 9).

[0008] 식도암의 위험 인자는 흡연, 음주 및 뜨거운 마실것이나 음식물의 과잉 섭취라고 생각되고 있으며, 국제암연구기관(IARC)은 2010년에 알코올 음료를 식도편평상피암의 발암 물질로서 인정하고 있다. 식도암 및 두경부암 환자의 해석으로부터 음주에 의해 식도암의 진전을 억제할 가능성이 시사되어 있는 것이나, 저활성 변이형의 인간 ALDH2 유전자를 노크인한 마우스에게서는 음주에 의해 식도에 있어서의 DNA 장애를 보다 강하게 받는 것이 보고되어 있는 등, 식도암과 음주 및 ALDH2의 관련성이 보고되어 있다(예컨대 비특허문헌 10 및 11). 마찬가지로 두경부암과 ALDH2의 관련성이 보고되어 있다(예컨대 비특허문헌 12).

[0009] 동통으로서는 크게 염증성(침해 수용성), 신경 장애성 및 원인 불명의 동통이 알려져 있지만, 마우스를 이용한 염증성 동통 모델에 있어서, ALDH2 변이형 도입 마우스는, 아픔의 자극을 보다 느끼기 쉽고, ALDH2 활성화 화합물에 의해 해제되는 것이 보고되어 있다(예컨대 비특허문헌 13). 또한, ALDH2 활성화에 의해 당뇨병성 망막증에 대한 약효를 기대할 수 있다는 것이, 래트 모델에 있어서 보고되어 있다(예컨대 비특허문헌 14).

[0010] 상술한 것과 같이 ALDH2와 다양한 질환의 관계가 보고되어 있으므로, ALDH2를 활성화하는 것이 각종 질환의 치료 및/또는 예방에 유효하다고 기대되고 있다. ALDH2의 활성화 작용을 갖는 화합물로서는 예컨대 특허문헌 1~5에 기재된 것이 알려져 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 국제공개 제2008/112164호 공보
 (특허문헌 0002) 특허문헌 2: 국제공개 제2014/160185호 공보
 (특허문헌 0003) 특허문헌 3: 국제공개 제2015/127137호 공보
 (특허문헌 0004) 특허문헌 4: 국제공개 제2019/151241호 공보
 (특허문헌 0005) 특허문헌 5: 중국 특허출원공개 제108864034호 명세서

비특허문헌

[0012] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Blood (2013) 122 (18): 3206-3209
 (비특허문헌 0002) 비특허문헌 2: Journal of Bone and Mineral Research (2012) 27 (9): 2015-2023
 (비특허문헌 0003) 비특허문헌 3: Nutrition & Diabetes (2016) 6, e210
 (비특허문헌 0004) 비특허문헌 4: Redox Biology (2019) 24: 101205
 (비특허문헌 0005) 비특허문헌 5: Journal of Hepatology (2015) 62: 647-656
 (비특허문헌 0006) 비특허문헌 6: Biochemical and Biophysical Research Communications (2020) 522: 518-524
 (비특허문헌 0007) 비특허문헌 7: Pharmacological Research (2017) 115: 96-106
 (비특허문헌 0008) 비특허문헌 8: Biochemical and Biophysical Research Communications (2000) 273: 192-196
 (비특허문헌 0009) 비특허문헌 9: Neurology (2014) 82: 419-426
 (비특허문헌 0010) 비특허문헌 10: Gastroenterology (2016) 151: 860-869
 (비특허문헌 0011) 비특허문헌 11: Carcinogenesis (2020) 41: 194-202
 (비특허문헌 0012) 비특허문헌 12: International Journal of Oncology (2008) 32: 945-973
 (비특허문헌 0013) 비특허문헌 13: Science Translational Medicine (2014) 6: 251 ra118
 (비특허문헌 0014) 비특허문헌 14: Oxidative Medicine and Cellular Longevity (2021) 2021: ID1641717

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은, ALDH2 활성화 작용을 갖는 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 ALDH2 활성화제, 의약 조성물, 또는 치료 혹은 예방약을 제공하는 것을 목적으로 한다.

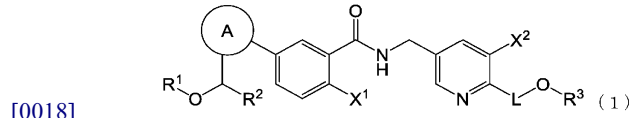
과제의 해결 수단

[0014] 본 발명자들이 예의 검토한 결과, 원하는 구조를 갖는 화합물이 ALDH2 활성화 작용을 갖는다는 것을 알아내어, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0015] 본 발명은 이하의 실시형태를 포함한다.

[0016] [1]

[0017] 하기 식 (1):



[0019] [식 중,

[0020] A는 복소환이고,

[0021] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고,

[0022] R³은 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고,

[0023] L은 존재하지 않거나 또는 알킬렌이고,

[0024] X¹은 할로젠이고,

[0025] X²는 수소 또는 할로젠이다]

[0026] 로 표시되는 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

[0027] [2]

[0028] A가 환원(環員) 원자로서 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, [1]에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

[0029] [3]

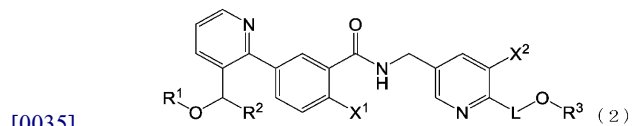
[0030] A가 5 또는 6원환(員環)인, [1] 또는 [2]에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

[0031] [4]

[0032] A가 방향족 복소환인, [1]~[3] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

[0033] [5]

[0034] 식 (1)로 표시되는 화합물이, 하기 식 (2):



[0036] [식 중, R¹, R², R³, L, X¹ 및 X²는 상기와 같다]

[0037] 로 표시되는 화합물인, [1]~[4] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

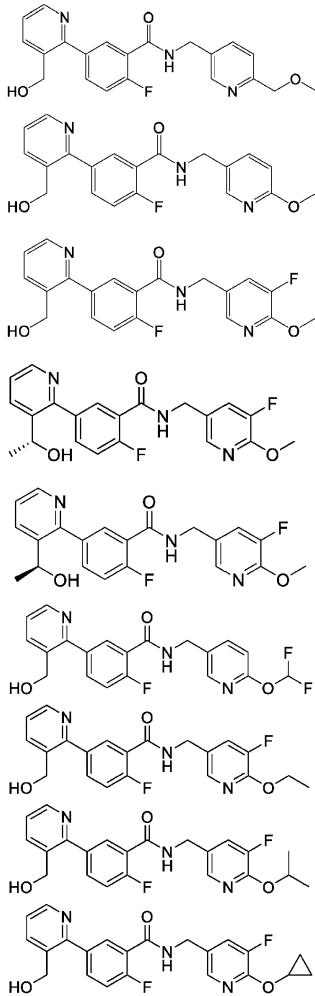
[0038] [6A]

[0039] R¹이 수소 또는 알킬인, [1]~[5] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로

드러그.

- [0040] [6B]
- [0041] R^1 이 수소인, [1]~[6A] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0042] [7A]
- [0043] R^2 가 수소 또는 알킬인, [1]~[6B] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0044] [7B]
- [0045] R^2 가 수소인, [1]~[7A] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0046] [7C]
- [0047] R^2 가 알킬인, [1]~[7A] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0048] [8A]
- [0049] R^3 이 알킬인, [1]~[7C] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0050] [8B]
- [0051] R^3 이 비치환 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬인, [1]~[8A] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0052] [8C]
- [0053] R^3 이 비치환 알킬인, [1]~[8B] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0054] [8D]
- [0055] R^3 이 할로알킬인, [1]~[8B] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0056] [8E]
- [0057] R^3 이 시클로알킬인, [1]~[8B] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0058] [8F]
- [0059] R^3 이 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필 또는 플루오로메틸인, [1]~[8B] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0060] [9]
- [0061] X^1 이 불소인, [1]~[8] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0062] [10]
- [0063] X^2 가 수소 또는 불소인, [1]~[9] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0064] [11]

[0065] 식 (1)로 표시되는 화합물이, 하기 화합물:



[0066]

[0067] 으로 이루어지는 군에서 선택되는, [1]~[10] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.

[0068] [12]

[0069] R¹이 -CH₂-O-PO₃H₂인, [1]~[11] 중 어느 하나에 기재한 프로드러그 또는 그 의약상 허용 가능한 염.

[0070] [13]

[0071] A가 환원 원자로서 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고, 상기 질소 원자의 적어도 하나가 -CH₂-O-PO₃H₂로 치환되어 있는, [1]~[11] 중 어느 하나에 기재한 프로드러그 또는 그 의약상 허용 가능한 염.

[0072] [14]

[0073] [1]~[13] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그를 포함하는, 알데히드데히드로게나아제2 활성화제.

[0074] [15]

[0075] [1]~[13] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그를 포함하는, 의약 조성물.

[0076] [16]

[0077] [1]~[13] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그를 포함하는, 판코니빈혈, 골다공증, 비알코올성 지방성 간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 간 장애, 췌장염,

허혈재관류 장애, 말초동맥 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 식도암, 두경부암, 동통 및 당뇨병성 망막증으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 및/또는 예방약.

- [0078] 또한, 본 발명은 이하의 실시형태도 포함한다.
- [0079] [A1]
- [0080] 알데히드데히드로게나아제2를 활성화하는 방법으로서, 그 필요가 있는 환자에게 유효량의 [1]~[13] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0081] [A2]
- [0082] 판코니빈혈, 골다공증, 비알코올성 지방성 간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 간 장애, 췌장염, 허혈재관류 장애, 말초동맥 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 식도암, 두경부암, 동통 및 당뇨병성 망막증으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 그 필요가 있는 환자에게 유효량의 [1]~[13] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0083] [B1]
- [0084] 알데히드데히드로게나아제2의 활성화에 사용하기 위한, [1]~[13] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0085] [B2]
- [0086] 판코니빈혈, 골다공증, 비알코올성 지방성 간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 간 장애, 췌장염, 허혈재관류 장애, 말초동맥 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 식도암, 두경부암, 동통 및 당뇨병성 망막증으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, [1]~[13] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그.
- [0087] [C1]
- [0088] 알데히드데히드로게나아제2를 활성화하기 위한, [1]~[13] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그의 사용.
- [0089] [C2]
- [0090] 판코니빈혈, 골다공증, 비알코올성 지방성 간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 간 장애, 췌장염, 허혈재관류 장애, 말초동맥 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 식도암, 두경부암, 동통 및 당뇨병성 망막증으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한, [1]~[13] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그의 사용.
- [0091] [D1]
- [0092] 알데히드데히드로게나아제2 활성화제의 제조에 있어서의, [1]~[14] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그의 사용.
- [0093] [D2]
- [0094] 판코니빈혈, 골다공증, 비알코올성 지방성 간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 간 장애, 췌장염, 허혈재관류 장애, 말초동맥 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 식도암, 두경부암, 동통 및 당뇨병성 망막증으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 및/또는 예방약의 제조에 있어서의, [1]~[14] 중 어느 하나에 기재한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그의 사용.

발명의 효과

- [0095] 본 발명에 의하면, ALDH2 활성화 작용을 갖는 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 ALDH2 활성화제, 의약 조성물, 또는 치료 혹은 예방약을 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0096] 이하, 본 발명의 실시형태에 관해서 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니며, 그 요지

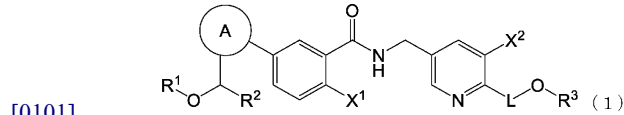
를 일탈하지 않는 범위에서 다양한 변형이 가능하다.

[0097] <정의>

[0098] 본 명세서에서 「포함한다」라는 용어는, 포함되는 것이 명시된 요소에 더하여, 그 이외의 요소를 포함하고 있어도 좋다는 것을 의미한다.

[0099] <화합물>

[0100] 본 발명의 일 실시형태는, 하기 식 (1):



[0102] [식 중,

[0103] A는 복소환이고,

[0104] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고,

[0105] R³은 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고,

[0106] L은 존재하지 않거나 또는 알킬렌이고,

[0107] X¹은 할로젠이고,

[0108] X²는 수소 또는 할로젠이다]

[0109] 로 표시되는 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그에 관한 것이다.

[0110] 식 (1)에 있어서, A는 환원 원자로서 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 것이 바람직하다. A는 5 또는 6원환인 것이 바람직하다. A는 방향족 복소환인 것이 바람직하다. 특별히 한정하는 것이 아니지만, A는 피리딘환인 것이 바람직하다.

[0111] 식 (1)에 있어서, R¹~R³의 알킬, 알케닐 및 알키닐은, 직쇄상이라도 좋고, 분기상이라도 좋고, 환상이라도 좋다. R¹~R³의 알킬, 알케닐 및 알키닐은, 치환기로 치환되어 있어도 좋고, 비치환이라도 좋다. 상기 치환기로서는 예컨대 할로젠(불소, 염소, 브롬 또는 요오드)을 들 수 있다. 치환기를 갖는 경우, 치환기의 수는 예컨대 1개, 2개 또는 3개를 들 수 있다.

[0112] 식 (1)에 있어서, R¹~R³의 알킬은 각각 독립적으로 탄소수 1~6의 알킬인 것이 바람직하며, 탄소수 1~3의 알킬인 것이 보다 바람직하고, 메틸인 것이 더욱 바람직하다. R¹~R³의 알케닐은, 각각 독립적으로 탄소수 2~6의 알케닐인 것이 바람직하며, 탄소수 2~4의 알케닐인 것이 보다 바람직하다. R¹~R³의 알키닐은, 각각 독립적으로 탄소수 2~6의 알키닐인 것이 바람직하며, 탄소수 2~4의 알키닐인 것이 보다 바람직하다.

[0113] 식 (1)에 있어서, R¹은 수소 또는 알킬인 것이 바람직하며, 수소 또는 메틸인 것이 보다 바람직하고, 수소인 것이 더욱 바람직하다.

[0114] 식 (1)에 있어서, R²는 수소 또는 알킬인 것이 바람직하며, 수소 또는 메틸인 것이 보다 바람직하고, 수소인 것이 더욱 바람직하다.

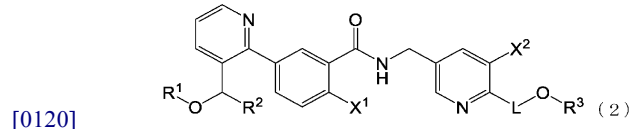
[0115] 식 (1)에 있어서, R³은 알킬인 것이 바람직하며, 비치환 알킬, 할로알킬 또는 시클로알킬인 것이 보다 바람직하고, 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필 또는 플루오로메틸(바람직하게는 디플루오로메틸)인 것이 더욱 바람직하다.

[0116] 식 (1)에 있어서, L은 존재하지 않거나 또는 탄소수 1~3의 알킬렌인 것이 바람직하며, 존재하지 않거나 또는 메틸렌(-CH₂-)인 것이 보다 바람직하다.

[0117] 식 (1)에 있어서, X^1 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드인 것이 바람직하며, 불소 또는 염소인 것이 보다 바람직하고, 불소인 것이 더욱 바람직하다.

[0118] 식 (1)에 있어서, X^2 는 수소, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드인 것이 바람직하며, 수소, 불소 또는 염소인 것이 보다 바람직하고, 수소 또는 불소인 것이 더욱 바람직하다.

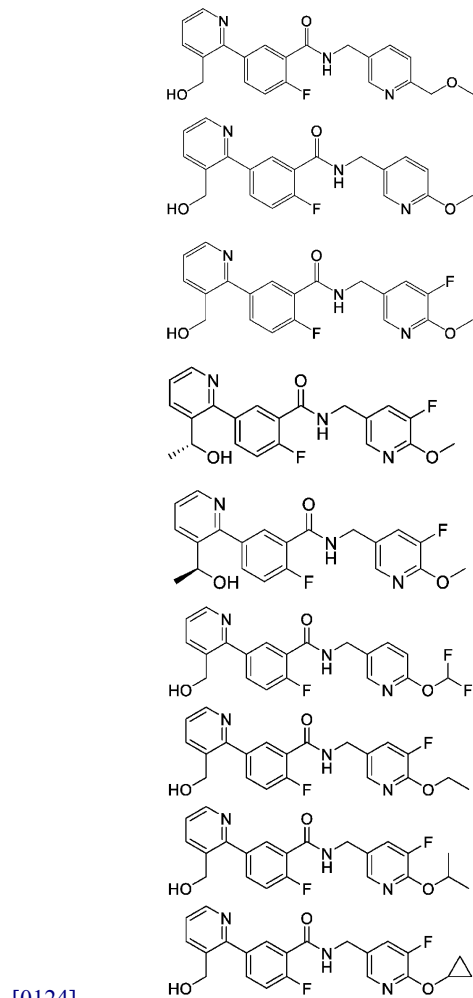
[0119] 식 (1)로 표시되는 화합물은, 특별히 한정하는 것은 아니지만, 하기 식 (2):



[0121] [식 중, R^1 , R^2 , R^3 , L, X^1 및 X^2 는 상기와 같다]

[0122] 로 표시되는 화합물인 것이 바람직하다.

[0123] 식 (1)로 표시되는 화합물은, 특별히 한정하는 것이 아니지만, 하기 화합물인 것이 바람직하다.



[0125] 상기한 화합물의 프로드러그로서는, 예컨대 인산화 프로드러그, 보다 구체적으로는 R^1 이 $-CH_2-O-PO_3H_2$ 인 것, 및 A의 환원 원자인 질소 원자의 적어도 하나가 $-CH_2-O-PO_3H_2$ 로 치환되어 있는 것을 들 수 있다.

[0126] 상기한 화합물 또는 프로드러그의 의약상 허용 가능한 염은, 의약으로서 사용가능한 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 예컨대 염산염, 황산염, 질산염, 인산염, 브롬화수소산염 등의 무기산염; 푸마르산염, 말레산염, 사과산염, 타르타르산염, 숙신산염, 시트르산염, 메탄술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 아세트산염, 젖산염, 팔미틴산염 등의 유기산염; 알칼리 금속염; 및 알칼리 토류 금속염을 들 수 있다.

[0127] 상기한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그는 수화물 등의 용매화물을 형성하고 있어도 좋다. 본 명세서에 있어서 용매화물은, 상기한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그에 포함되는 것으로 한다.

[0128] 상기한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그에 입체 이성체(예컨대 에난티오머, 디아스테레오머)가 존재하는 경우, 개개의 입체 이성체 및 이들의 혼합물(예컨대 라세미체)는, 상기한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그에 포함되는 것으로 한다.

[0129] <알데히드데히드로게나아제2 활성화제>

[0130] 본 발명의 일 실시형태는, 상기한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그를 포함하는, ALDH2 활성화제에 관한 것이다. 본 실시형태의 ALDH2 활성화제는, ALDH2 활성화 작용이 우수할 뿐만 아니라, 더욱 우수한 성질(예컨대 우수한 대사 안정성, 반응성 대사물의 생성 억제)을 갖고 있다.

[0131] 본 실시형태의 ALDH2 활성화제를 사용함으로써, ALDH2가 관련된 질환을 치료 및/또는 예방할 수 있다.

[0132] <의약 조성물 그리고 치료 및/또는 예방약>

[0133] 본 발명의 일 실시형태는, 상기한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그를 포함하는, 의약 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 일 실시형태는, 상기한 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그를 포함하는, 치료 및/또는 예방약에 관한 것이다.

[0134] 본 실시형태의 의약 조성물 그리고 치료 및/또는 예방약이 대상으로 하는 질환으로서는, 예컨대 판코니빈혈, 골다공증, 비알코올성 지방성 간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 간 장애, 췌장염, 허혈재관류 장애, 말초동맥 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 식도암, 두경부암, 동통 및 당뇨병성 망막증 등을 들 수 있다.

[0135] 본 실시형태의 의약 조성물 그리고 치료 및/또는 예방약은 경구적 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 경구 투여용 제형으로서는 예컨대 정제, 환제, 과립제, 산제, 캡슐제, 시럽제, 유제 및 현탁제를 들 수 있다. 비경구 투여용의 제형으로서는 예컨대 주사제, 주입제, 점적제, 점안제 및 좌제를 들 수 있다.

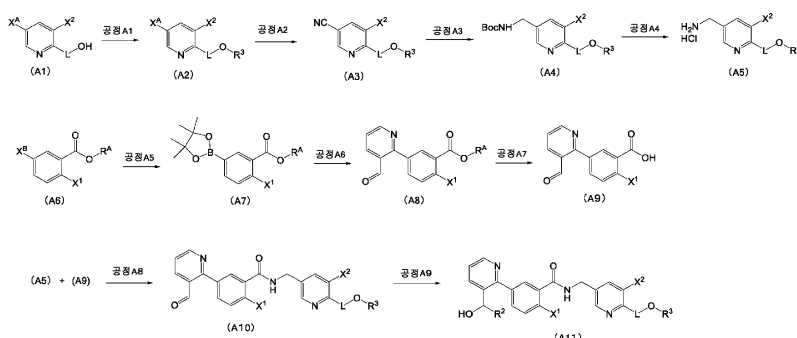
[0136] 본 실시형태의 의약 조성물 그리고 치료 및/또는 예방약은, 필요에 따라서 부형제, 결합제, 활택제, 붕괴제, 감미제, 계면활성제, 현탁화제, 유화제, 착색제, 보존제, 방향제, 교미제, 안정제, 점조제 등을 포함하고 있어도 좋다.

[0137] 본 실시형태의 의약 조성물 그리고 치료 및/또는 예방약의 투여량(유효 성분기준)은, 환자의 상태나 체중, 화합물의 종류, 질환의 종류, 투여 경로 등에 따라 다르지만, 적절한 양을 의사가 결정할 수 있다. 일례로서 판코니빈혈, 골다공증, 비알코올성 지방성 간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 간 장애, 췌장염, 허혈재관류 장애, 말초동맥 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 식도암, 두경부암, 동통 및 당뇨병성 망막증 등을 치료하는 경우, 성인(체중 약 60 kg)에 대하여, 경구 투여의 경우에는 1~2000(mg), 비경구 투여의 경우에는 0.01~2000(mg) 투여하여도 좋다.

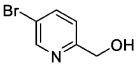
[0138] <화합물의 제조 방법>

[0139] 상기한 화합물 또는 그 의약상 허용 가능한 염은, 공지된 방법을 적절하게 이용하여 합성할 수 있다. 합성 방법의 일례로서 하기 스킴 A를 들 수 있다.

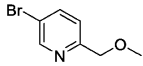
[0140] <스킴 A>



[0141]

- [0142] [R^2 , R^3 , L, X^1 및 X^2 는 상기한 것과 같고, X^A 및 X^B 는 각각 독립적으로 할로젠이며, R^A 는 알킬이다.]
- [0143] 이하, 스킴 A의 각 공정에 관해서 설명하지만, 각 공정에서의 구체적인 조건에 관해서는, 하기 실시예의 내용에 기초하여 당업자가 적절하게 설정하면 된다.
- [0144] 공정 A1에서는, 화합물(A1)을 강염기(예컨대 수소화나트륨)와 반응시킨 후, R^3 을 부여하는 할로겐화물(예컨대 요오도메탄)과 반응시켜, 화합물(A2)을 얻는다.
- [0145] 공정 A2에서는, 화합물(A2)을 시아노화제(예컨대 시안화아연)를 이용하여 시아노화하여, 화합물(A3)을 얻는다.
- [0146] 공정 A3에서는, 화합물(A3)의 시아노기를 환원제(예컨대 수소화붕소나트륨)를 이용하여 환원하고, Boc기로 보호하여, 화합물(A4)을 얻는다.
- [0147] 공정 A4에서는, 화합물(A4)을 탈보호하여, 화합물(A5)을 얻는다.
- [0148] 공정 A5에서는, 화합물(A6)을 비스(피나콜레이트)디보론과 반응시켜, 화합물(A7)을 얻는다.
- [0149] 공정 A6에서는, 화합물(A7)을 2-브로모니코틴알데히드와 반응시켜, 화합물(A8)을 얻는다.
- [0150] 공정 A7에서는, 화합물(A8)의 에스테르기를 가수분해하여, 화합물(A9)을 얻는다.
- [0151] 공정 A8에서는, 화합물(A5)과 화합물(A9)을 반응시켜, 화합물(A10)을 얻는다.
- [0152] 공정 A9에서는, 화합물(A10)을 환원제(예컨대 수소화붕소나트륨) 또는 R^2 를 부여하는 그리냐르 시약과 반응시켜, 화합물(A11)을 얻는다.
- [0153] 상기한 화합물 또는 그 의약상 허용 가능한 염의 합성 방법은, 상기 스킴 A에 한정되는 것은 아니며, 최종 화합물의 구조에 따라서, 적절한 합성 루트 및 반응 조건을 당업자가 적절하게 설정할 수 있다.
- [0154] 상기한 화합물 또는 그 의약상 허용 가능한 염의 프로드러그는, 예컨대 인산기를 공지된 방법으로 도입하여 합성하면 된다.
- [0155] 식 (1)로 표시되는 화합물, 그 의약상 허용 가능한 염 또는 이들의 프로드러그에 입체 이성체가 존재하는 경우, 각 이성체를 공지된 방법으로 분할할 수 있다. 공지된 방법으로는 예컨대 크로마토그래피법, 효소법 및 결정화법을 들 수 있다.
- [0156] 실시예
- [0157] 이하, 실시예 및 비교예를 이용하여 본 발명을 보다 상세히 설명하지만, 본 발명의 기술적 범위는 이것에 한정되는 것은 아니다.
- [0158] [제조예 1-1]
- [0159] (5-브로모피리딘-2-일)메탄올
- [0160] 
- [0161] 메틸 5-브로모피리딘네이트(5.0 g, 23.2 mmol)와 메탄올(50 mL)의 혼합물에, 수소화붕소나트륨(1.76 g, 46.5 mmol)을 가하여, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 얼음냉수를 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거(留去)하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(3.20 g)을 얻었다.
- [0162] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.60(s, 1H), 7.81(dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.71(s, 2H), 3.36(bs, 1H).
- [0163] [제조예 1-2]

[0164] 5-브로모-2-(메톡시메틸)피리딘



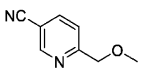
[0165]

[0166] (5-브로모피리딘-2-일)메탄올(3.20 g, 17.1 mmol)과 DMF(35 mL)의 혼합물에, 50% 수소화나트륨(25 g, 0.12 mmol)을 0°C에서 천천히 가하여, 같은 온도에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 실온에서 요오도메탄(3.64 g, 25.6 mmol)을 가하여, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 얼음냉수를 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(2.10 g)을 얻었다.

[0167] ¹H-NMR(400MHz, CDC13) δ 8.61(d, J=2.0Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.33(d, J=8.0Hz, 1H), 4.53(s, 2H), 3.47(s, 3H).

[0168] [제조예 1-3]

[0169] 6-(메톡시메틸)니코티노니트릴



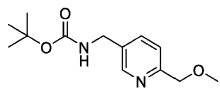
[0170]

[0171] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-2-(메톡시메틸)피리딘(1.0 g, 4.97 mmol), 아연(분말, 0.34 g, 5.22 mmol), 시안화아연(0.87 g, 7.46 mmol) 및 DMF(10 mL)의 혼합물에, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(227 mg, 0.24 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(137 mg, 0.24 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.45 g)을 얻었다.

[0172] ¹H-NMR(400MHz, CDC13) δ 8.80(d, J=1.2Hz, 1H), 7.97(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.58(d, J=8.0Hz, 1H), 4.62(s, 2H), 3.50(s, 3H).

[0173] [제조예 1-4]

[0174] tert-부틸 ((6-(메톡시메틸)피리딘-3-일)메틸)카르바메이트



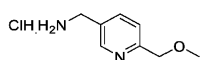
[0175]

[0176] 6-(메톡시메틸)니코티노니트릴(0.50 g, 3.37 mmol)과 메탄올(10 mL)의 혼합물에, 0°C에서 염화니켈(II)(1.08 g, 8.44 mmol), 수소화붕소나트륨(0.32 g, 8.44 mmol)을 가하여, 같은 온도에서 15분간 교반한 후, 이탄산di-tert-부틸(2.20 g, 10.0 mmol)을 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 얼음냉수를 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.26 g)을 얻었다.

[0177] ESI-MS: m/z 253.23 [M+1]+.

[0178] [제조예 1-5]

[0179] (6-(메톡시메틸)피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드



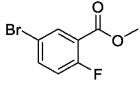
[0180]

[0181] tert-부틸 ((6-(메톡시메틸)피리딘-3-일)메틸)카르바메이트(0.26 g, 1.03 mmol)와 디클로로메탄(3.0 mL)의 혼합물에, 0°C에서 4M 염산-1,4-디옥산 용액(1.0 mL)을 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 용매 유거하여, 표기 화합물(0.13 g)을 얻었다.

[0182] ESI-MS: m/z 153.11 [M+1]+.

[0183] [제조예 1-6]

[0184] 메틸 5-브로모-2-플루오로벤조에이트



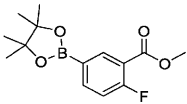
[0185]

[0186] 5-브로모-2-플루오로안식향산(5.0 g, 22.8 mmol)과 메탄올(50 mL)의 혼합물에, 염화티오닐(8.28 mL, 114 mmol)을 천천히 가하여, 70℃에서 8시간 교반했다. 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하고, 잔사에 얼음냉수를 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(3.80 g)을 얻었다.

[0187] ¹H-NMR(400MHz, CDC13) δ 8.06(dd, J=6.4, 2.4Hz, 1H), 7.59-7.63(m, 1H), 7.04(t, J=9.6Hz, 1H), 3.93(s, 3H).

[0188] [제조예 1-7]

[0189] 메틸 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤조에이트



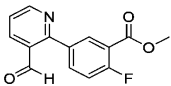
[0190]

[0191] 아르곤 분위기 하에, 메틸 5-브로모-2-플루오로벤조에이트(3.80 g, 16.3 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론(6.21 g, 24.4 mmol), 아세트산칼륨(3.19 g, 32.6 mmol) 및 1,4-디옥산(40 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.665 g, 0.81 mmol)을 가하여, 100℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 셀라이트를 이용하여 여과하여, 여과액을 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(2.40 g)을 얻었다.

[0192] ESI-MS: m/z 281.38 [M+1]+.

[0193] [제조예 1-8]

[0194] 메틸 2-플루오로-5-(3-포르밀피리딘-2-일)벤조에이트



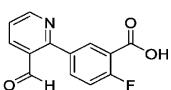
[0195]

[0196] 아르곤 분위기 하에, 메틸 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤조에이트(2.40 g, 8.57 mmol), 2-브로모니코틴알데히드(1.58 g, 8.57 mmol), 탄산칼륨(2.36 g, 17.1 mmol), 1,4-디옥산(24 mL) 및 물(6 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.34 g, 0.42 mmol)을 가하여, 100℃에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(1.10 g)을 얻었다.

[0197] ESI-MS: m/z 260.28 [M+1]+.

[0198] [제조예 1-9]

[0199] 2-플루오로-5-(3-포르밀피리딘-2-일)안식향산



[0200]

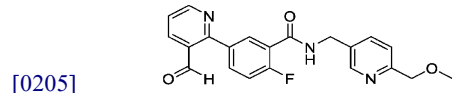
[0201] 메틸 2-플루오로-5-(3-포르밀피리딘-2-일)벤조에이트(1.10 g, 4.23 mmol), 테트라히드로푸란(5 mL), 메탄올(5 mL), 물(5 mL)의 혼합물에, 수산화리튬(0.304 g, 12.6 mmol)을 0℃에서 가하여, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 얼음냉수를 가하여, 아세트산에틸로 세정했다. 물층을 1 mol/L 염산으로 중화하여, 아세트산에틸로 추

출했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 용매 유거하여, 표기 화합물(0.70 g)을 얻었다.

[0202] ESI-MS: m/z 246.24 [M+1].

[0203] [제조예 1-10]

[0204] 2-플루오로-5-(3-포르밀피리딘-2-일)-N-((6-(메톡시메틸)피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드

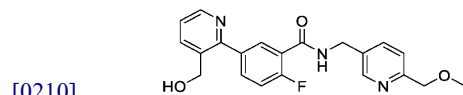


[0206] 2-플루오로-5-(3-포르밀피리딘-2-일)안식향산(0.40 g, 1.63 mmol), (6-(메톡시메틸)피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드(0.30 g, 1.63 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.84 g, 6.53 mmol) 및 디클로로메탄(10 mL)의 혼합물에, 50% 프로필포스폰산무수물·아세트산에틸 용액(3.10 g, 4.89 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1 mol/L 염산, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화식염수로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.23 g)을 얻었다.

[0207] ESI-MS: m/z 380.39 [M+1].

[0208] [실시에 1]

[0209] 2-플루오로-5-(3-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-N-((6-(메톡시메틸)피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드



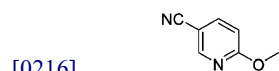
[0211] 2-플루오로-5-(3-포르밀피리딘-2-일)-N-((6-(메톡시메틸)피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드(0.23 g, 0.60 mmol)와 메탄올(5.0 mL)의 혼합물에, 수소화붕소나트륨(0.057 g, 1.51 mmol)을 0℃에서 가하여, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 고속 액체 크로마토그래피(X-Bridge C18(19×250)10 μ, 5 mM 탄산수소암모늄 수용액)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.042 g)을 얻었다.

[0212] ESI-MS: m/z 382.18 [M+1].

[0213] 1H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 9.03(t, J=5.6Hz, 1H), 8.56(dd, J=4.8, 1.2Hz, 1H), 8.56(d, J=1.6Hz, 1H), 7.96(d, J=7.6Hz, 1H), 7.86(dd, J=6.8, 2.0Hz, 1H), 7.80-7.74(m, 2H), 7.44-7.37(m, 3H), 5.45(t, J=5.2Hz, 1H), 4.50-4.47(m, 6H), 3.34(s, 3H).

[0214] [제조예 2-1]

[0215] 6-메톡시니코티노니트릴

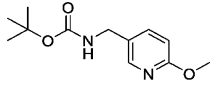


[0217] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-2-메톡시피리딘(5.0 g, 26.7 mmol), 아연(분말, 1.82 g, 28.0 mmol), 시안화아연(4.70 g, 41.0 mmol) 및 DMF(10 mL)의 혼합물에, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(1.22 g, 1.3 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(740 mg, 1.3 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 얼음냉수를 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(2.40 g)을 얻었다.

[0218] 1H-NMR(400Hz, DMSO-d6) δ 8.49(d, J=2.0Hz, 1H), 7.76(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 6.81(d, J=8.8Hz, 1H), 3.91(s, 3H).

[0219] [제조예 2-2]

[0220] tert-부틸 ((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)카르바메이트



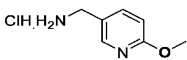
[0221]

[0222] 6-메톡시니코티노니트릴(2.40 g, 17.9 mmol)과 메탄올(30 mL)의 혼합물에, 0℃에서 염화니켈(II)(5.79 g, 44.7 mmol), 수소화붕소나트륨(1.70 g, 44.7 mmol)을 가하여, 같은 온도에서 15분간 교반한 후, 이탄산디-tert-부틸(11.7 g, 53.7 mmol)을 가하여, 0℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 얼음냉수를 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(1.40 g)을 얻었다.

[0223] ESI-MS: m/z 239.36 [M+1]+.

[0224] [제조예 2-3]

[0225] (6-메톡시피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드



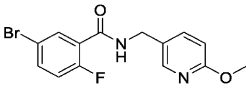
[0226]

[0227] tert-부틸 ((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)카르바메이트(1.20 g, 5.04 mmol)와 디클로로메탄(15.0 mL)의 혼합물에, 0℃에서 4M 염산-1,4-디옥산 용액(10.0 mL)을 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 용매 유거하여, 표기 화합물(0.85 g)을 얻었다.

[0228] 1H-NMR(400Hz, DMSO-d6) δ 8.47(bs, 2H), 8.26(d, J=2.0Hz, 1H), 7.87(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 1H), 3.96(q, J=5.6Hz, 2H), 3.85(s, 3H).

[0229] [제조예 2-4]

[0230] 5-브로모-2-플루오로-N-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드



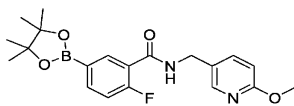
[0231]

[0232] 5-브로모-2-플루오로안식향산(1.18 g, 5.43 mmol), (6-메톡시피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드(0.75 g, 5.43 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(2.79 g, 21.7 mmol) 및 디클로로메탄(20 mL)의 혼합물에, 50% 프로필포스폰산무수물·아세트산에틸 용액(10.36 g, 16.2 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하여, 1 mol/L 염산, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화식염수로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.60 g)을 얻었다.

[0233] ESI-MS: m/z 339.25 [M+1]+.

[0234] [제조예 2-5]

[0235] 2-플루오로-N-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드



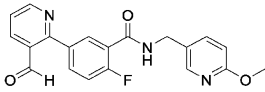
[0236]

[0237] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-2-플루오로-N-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드(0.60 g, 1.77 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론(0.67 g, 2.66 mmol), 아세트산칼륨(0.34 g, 3.54 mmol) 및 1,4-디옥산(10 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.071 g, 0.088 mmol)을 가하여, 100℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 셀라이트를 이용하여 여과하여, 여과액을 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.55 g)을 얻었다.

[0238] ESI-MS: m/z 387.32 [M+1]+.

[0239] [제조예 2-6]

[0240] 2-플루오로-5-(3-포르밀피리딘-2-일)-N-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드



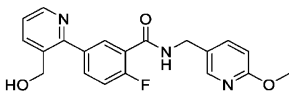
[0241]

[0242] 아르곤 분위기 하에, 2-플루오로-N-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드(0.55 g, 1.42 mmol), 2-브로모니코틴알데히드(0.26 g, 1.42 mmol), 탄산칼륨(0.39 g, 2.84 mmol), 1,4-디옥산(4.5 mL) 및 물(0.5 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.057 g, 0.071 mmol)을 가하여, 100℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.28 g)을 얻었다.

[0243] ESI-MS: m/z 366.37 [M+1]+.

[0244] [실시예 2]

[0245] 2-플루오로-5-(3-(히드록시메틸)피리딘-2-일)-N-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드



[0246]

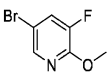
[0247] 2-플루오로-5-(3-포르밀피리딘-2-일)-N-((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드(0.20 g, 0.54 mmol)와 메탄올(3.0 mL)의 혼합물에, 수소화붕소나트륨(0.052 g, 1.36 mmol)을 0℃에서 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.109 g)을 얻었다.

[0248] ESI-MS: m/z 368.16 [M+1]+.

[0249] ¹H-NMR(400Hz, DMSO-d₆) δ 8.95(t, J=5.2Hz, 1H), 8.56(dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 8.13(d, J=2.0Hz, 1H), 7.96(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.84-7.82(m, 1H), 7.79-7.75(m, 1H), 7.68(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.44-7.36(m, 2H), 6.80(d, J=8.4Hz, 1H), 5.45(t, J=5.6Hz, 1H), 4.47(d, J=5.2Hz, 2H), 4.40(d, J=6.0Hz, 2H), 3.82(s, 3H).

[0250] [제조예 3-1]

[0251] 5-브로모-3-플루오로-2-메톡시피리딘



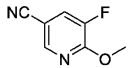
[0252]

[0253] 5-브로모-2,3-디플루오로피리딘(5.00 g, 25.9 mmol)과 메탄올(50 mL)의 혼합물에, 나트륨메톡사이드(6.99 g, 129.5 mmol)를 0℃에서 가하여, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(4.00 g)을 얻었다.

[0254] ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) δ 7.99(d, J=2.0Hz, 1H), 7.47(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 4.00(s, 3H).

[0255] [제조예 3-2]

[0256] 5-플루오로-6-메톡시니코티노니트릴



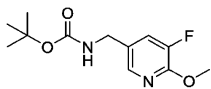
[0257]

[0258] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-3-플루오로-2-메톡시피리딘(3.0 g, 14.6 mmol), 아연(분말, 0.99 g, 15.3 mmol), 시안화아연(2.56 g, 21.9 mmol) 및 DMF(30 mL)의 혼합물에, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.668 g, 0.73 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센(0.40 g, 0.73 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 110°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(1.40 g)을 얻었다.

[0259] ¹H-NMR(400Hz, CDC13) δ 8.27(d, J=2.0Hz, 1H), 7.53(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 4.09(s, 3H).

[0260] [제조예 3-3]

[0261] tert-부틸 ((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)카르바메이트



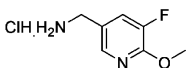
[0262]

[0263] 5-플루오로-6-메톡시니코티노니트릴(1.40 g, 9.21 mmol)과 메탄올(20 mL)의 혼합물에, 0°C에서 염화니켈(II)(2.97 g, 23.0 mmol), 수소화붕소나트륨(0.87 g, 23.0 mmol)을 가하여, 같은 온도에서 15분간 교반한 후, 이탄산디-tert-부틸(6.05 g, 27.6 mmol)을 가하여, 0°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 얼음냉수를 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(1.40 g)을 얻었다.

[0264] ESI-MS: m/z 257.33 [M+1]+.

[0265] [제조예 3-4]

[0266] (5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드



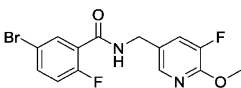
[0267]

[0268] tert-부틸 ((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)카르바메이트(0.85 g, 3.32 mmol)와 디클로로메탄(10.0 mL)의 혼합물에, 0°C에서 4M 염산-1,4-디옥산 용액(5.0 mL)을 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 용매 유거하여, 표기 화합물(0.65 g)을 얻었다.

[0269] ESI-MS: m/z 157.13 [M+1]+.

[0270] [제조예 3-5]

[0271] 5-브로모-2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드



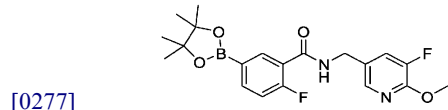
[0272]

[0273] 5-브로모-2-플루오로-안식향산(0.91 g, 4.18 mmol), (5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드(0.80 g, 4.18 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(2.15 g, 16.7 mmol) 및 디클로로메탄(15 mL)의 혼합물에, 50% 프로필포스폰산무수물·아세트산에틸 용액(7.97 g, 12.5 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하여, 1 mol/L 염산, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화식염수로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.50 g)을 얻었다.

[0274] ESI-MS: m/z 359.25 [M+3]+.

[0275] [제조예 3-6]

[0276] 2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드

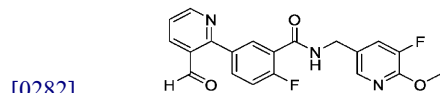


[0278] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드(0.50 g, 1.40 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론(0.53 g, 2.10 mmol), 아세트산갈륨(0.27 g, 2.80 mmol) 및 1,4-디옥산(10 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.057 g, 0.070 mmol)을 가하여, 100℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 셀라이트를 이용하여 여과하여, 여과액을 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.45 g)을 얻었다.

[0279] ESI-MS: m/z 405.29 [M+1]+.

[0280] [제조예 3-7]

[0281] 2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(3-포르밀피리딘-2-일)벤즈아미드

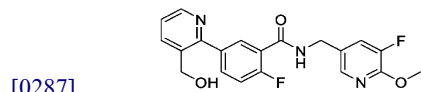


[0283] 아르곤 분위기 하에, 2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드(0.45 g, 1.11 mmol), 2-브로모니코틴알데히드(0.20 g, 1.11 mmol), 탄산갈륨(0.30 g, 2.22 mmol), 1,4-디옥산(4.5 mL) 및 물(0.5 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.045 g, 0.050 mmol)을 가하여, 100℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.32 g)을 얻었다.

[0284] ESI-MS: m/z 382.46 [M-1]-.

[0285] [실시예 3]

[0286] 2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(3-(히드록시메틸)피리딘-2-일)벤즈아미드



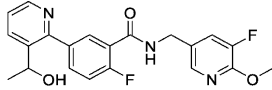
[0288] 2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(3-포르밀피리딘-2-일)벤즈아미드(0.32 g, 0.83 mmol)와 메탄올(4.0 mL)의 혼합물에, 수소화붕소나트륨(0.079 g, 2.08 mmol)을 0℃에서 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.109 g)을 얻었다.

[0289] ESI-MS: m/z 386.15 [M+1]+.

[0290] ¹H NMR(400Hz, DMSO-d₆) δ 8.97(t, J=5.2Hz, 1H), 8.56(d, J=3.2Hz, 1H), 7.97-7.95(m, 2H), 7.86(dd, J=6.8, 2.0Hz, 1H), 7.79-7.76(m, 1H), 7.63(dd, J=11.6, 1.6Hz, 1H), 7.44-7.37(m, 2H), 5.44(t, J=5.6Hz, 1H), 4.47(d, J=5.2Hz, 2H), 5.40(d, J=6.0Hz, 2H), 3.92(s, 3H).

[0291] [제조예 4-1]

[0292] 2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(3-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일)벤즈아미드

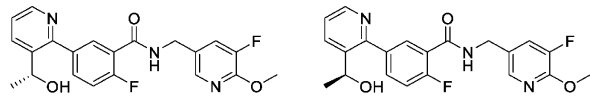


[0293]

[0294] 2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(3-포르밀피리딘-2-일)벤즈아미드(0.50 g, 1.3 mmol)와 테트라히드로푸란(6 mL)의 혼합물에, 0°C에서 메틸마그네슘브로마이드(3M 디에틸에테르 용액, 1.3 mL, 3.9 mmol)를 가하여, 실온에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(230 mg)을 얻었다.

[0295] [실시예 4 및 5]

[0296] (R)-2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(3-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일)벤즈아미드 및 (S)-2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(3-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일)벤즈아미드



[0297]

[0298] 라세미체의 2-플루오로-N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)메틸)-5-(3-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일)벤즈아미드(230 mg)를 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)(Lux Cellulose-2(250x21 mm) 5 μm, 0.2% 수산화암모늄-메탄올 용액/이산화탄소)를 이용하여 거울상 이성체를 분리했다. 빠르게 용출된 거울상 이성체(52 mg, 실시예 4)와 느리게 용출된 거울상 이성체(62 mg, 실시예 5)를 얻었다.

[0299] [빠르게 용출된 거울상 이성체]

[0300] ESI-MS: m/z 400.18 [M+1]+.

[0301] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98(bs, 1H), 8.53(dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.97(d, J=1.6Hz, 1H), 7.72(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 7.67-7.62(m, 2H), 7.46-7.38(m, 2H), 5.30(bs, 1H), 4.78(q, J=6.4Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 3.92(s, 3H), 1.27(d, J=6.4Hz, 3H).

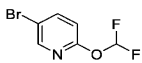
[0302] [느리게 용출된 거울상 이성체]

[0303] ESI-MS: m/z 400.18 [M+1]+.

[0304] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98(t, J=5.6Hz, 1H), 8.53(dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.97(d, J=1.6Hz, 1H), 7.73(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 7.67-7.62(m, 2H), 7.46-7.38(m, 2H), 5.29(bs, 1H), 4.79(q, J=6.4Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 3.92(s, 3H), 1.27(d, J=6.4Hz, 3H).

[0305] [제조예 6-1]

[0306] 5-브로모-2-(디플루오로메톡시)피리딘



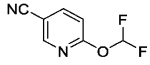
[0307]

[0308] 5-브로모피리딘-2-올(5.0 g, 28.7 mmol)과 N,N-디메틸포름아미드(10 mL)의 혼합물에, 60% 수소화나트륨(1.72 g, 43.1 mmol)을 0°C에서 천천히 가하여, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세트산(7.67 g, 43.1 mmol)을 천천히 가하여, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 얼음냉수를 가하여, 아세트산에틸로 세정했다. 물층에 2N 염산을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(2.4 g)을 얻었다.

[0309] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.42(d, J=2.4Hz, 1H), 8.15(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.6(t, J=72.4Hz, 1H), 7.11(d, J=8.4Hz, 1H).

[0310] [제조예 6-2]

[0311] 6-(디플루오로메톡시)니코티노니트릴



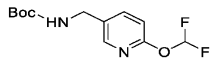
[0312]

[0313] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-2-(디플루오로메톡시)피리딘(2.4 g, 10.7 mmol), 아연(분말, 0.70 g, 10.7 mmol), 시안화아연(1.88 g, 16.1 mmol) 및 DMF(25 mL)의 혼합물에, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.48 g, 0.53 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센(0.29 g, 0.53 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 얼음냉수를 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(1.0 g)을 얻었다.

[0314] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.52(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.99(dd, $J=8.4$, 2.4Hz, 1H), 7.5(t, $J=71.6\text{Hz}$, 1H), 7.11(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H).

[0315] [제조예 6-3]

[0316] tert-부틸((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)메틸)카르바메이트



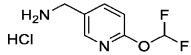
[0317]

[0318] 6-(디플루오로메톡시)니코티노니트릴(1.0 g, 5.88 mmol)과 메탄올(10 mL)의 혼합물에, 0°C에서 염화니켈(II)(1.90 g, 14.7 mmol), 수소화붕소나트륨(0.44 g, 11.8 mmol)을 가하여, 같은 온도에서 15분간 교반한 후, 이탄산디-tert-부틸(3.20 g, 14.7 mmol)을 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 얼음냉수를 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.76 g)을 얻었다.

[0319] ESI-MS: m/z 275.18 $[\text{M}+1]^+$.

[0320] [제조예 6-4]

[0321] (6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드



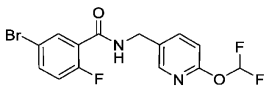
[0322]

[0323] tert-부틸((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)메틸)카르바메이트(0.75 g, 2.73 mmol)와 디클로로메탄(10 mL)의 혼합물에, 0°C에서 4M 염산-1,4-디옥산 용액(5 mL)을 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 용매 유거하여, 표기 화합물(0.60 g)을 얻었다.

[0324] ESI-MS: m/z 175.16 $[\text{M}+1]^+$.

[0325] [제조예 6-5]

[0326] 5-브로모-2-(플루오로-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로벤즈아미드



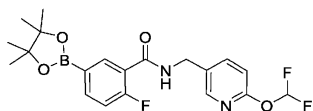
[0327]

[0328] 5-브로모-2-플루오로-안식향산(0.62 g, 2.84 mmol), (6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드(0.60 g, 2.84 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(1.47 g, 11.4 mmol) 및 디클로로메탄(10 mL)의 혼합물에, 50% 프로필포스포산무수물·아세트산에틸 용액(2.71 g, 8.52 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하여, 1 mol/L 염산, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화식염수로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.50 g)을 얻었다.

[0329] ESI-MS: m/z 374.97 $[\text{M}+1]^+$.

[0330] [제조예 6-6]

[0331] N-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드



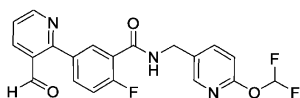
[0332]

[0333] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-N-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로벤즈아미드(0.50 g, 1.33 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론(0.50 g, 2.00 mmol), 아세트산칼륨(0.26 g, 2.66 mmol) 및 1,4-디옥산(5 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.055 g, 0.066 mmol)을 가하여, 100℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 셀라이트를 이용하여 여과하여, 여과액을 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.45 g)을 얻었다.

[0334] ESI-MS: m/z 423.10 [M+1]+.

[0335] [제조예 6-7]

[0336] N-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-(3-포르밀피리딘-2-일)벤즈아미드



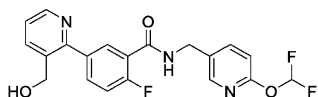
[0337]

[0338] 아르곤 분위기 하에, N-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드(0.45 g, 1.06 mmol), 2-브로모니코틴알데히드(0.20 g, 1.06 mmol), 탄산칼륨(0.29 g, 2.12 mmol), 1,4-디옥산(4.5 mL) 및 물(0.5 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.04 g, 0.05 mmol)을 가하여, 100℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.22 g)을 얻었다.

[0339] ESI-MS: m/z 402.3 [M+1]+.

[0340] [실시예 6]

[0341] N-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-(3-(히드록시메틸)피리딘-2-일)벤즈아미드



[0342]

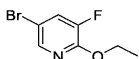
[0343] N-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-(3-포르밀피리딘-2-일)벤즈아미드(0.3 g, 0.75 mmol)와 메탄올(5 mL)의 혼합물에, 수소화붕소나트륨(0.04 g, 1.1 mmol)을 0℃에서 가하여, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.065 g)을 얻었다.

[0344] ESI-MS: m/z 404.15 [M+1]+.

[0345] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02(t, J=5.4Hz, 1H), 8.56(d, J=7.6Hz, 1H), 8.23(d, J=2.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.0Hz, 1H), 7.90-7.51(m, 4H), 7.44-7.37(m, 2H), 7.08(d, J=8.4Hz, 1H), 5.44(t, J=5.0Hz, 1H), 4.48-4.73(m, 4H).

[0346] [제조예 7-1]

[0347] 5-브로모-2-에톡시-3-플루오로피리딘



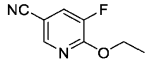
[0348]

[0349] 5-브로모-2,3-디플루오로피리딘(7.2 g, 37.2 mmol)과 디메틸술폭시드(120 mL)의 혼합물에, 탄산세슘(36.3 g, 111 mmol), 에탄올(8 mL, 137 mmol)을 가하여, 80°C에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 셀라이트를 이용하여 에테르로 세정하면서 여과했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(3.5 g)을 얻었다.

[0350] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12(s, 1H), 8.07(d, J=11.2Hz, 1H), 4.37(q, J=7.2Hz, 2H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H).

[0351] [제조예 7-2]

[0352] 6-에톡시-5-플루오로니코티노니트릴

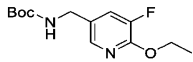


[0353] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-2-에톡시-3-플루오로피리딘(3.0 g, 13.6 mmol), 아연(분말, 0.93 g, 14.3 mmol), 시안화아연(1.60 g, 13.6 mmol) 및 DMF(25 mL)의 혼합물에, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.62 g, 0.68 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(0.38 g, 0.68 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(1.20 g)을 얻었다.

[0355] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.52(d, J=2.0Hz, 1H), 8.27(dd, J=12.4Hz, 2.0Hz, 1H), 4.46(q, J=7.2Hz, 2H), 1.36(t, J=7.2Hz, 3H).

[0356] [제조예 7-3]

[0357] tert-부틸 ((6-에톡시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)카르바메이트

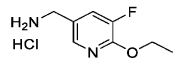


[0358] 6-에톡시-5-플루오로니코티노니트릴(1.20 g, 7.22 mmol)과 메탄올(20 mL)의 혼합물에, 0°C에서 염화니켈(II)(1.40 g, 10.8 mmol), 수소화붕소나트륨(0.68 g, 18.1 mmol)을 가하여, 같은 온도에서 15분간 교반한 후, 이탄산디-tert-부틸(6.30 g, 28.9 mmol)을 가하여, 0°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 얼음냉수를 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.80 g)을 얻었다.

[0360] ESI-MS: m/z 271.13 [M+1]⁺.

[0361] [제조예 7-4]

[0362] (6-에톡시-5-플루오로피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드

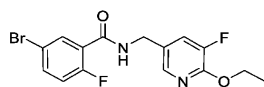


[0363] tert-부틸 ((6-에톡시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)카르바메이트(0.85 g, 3.14 mmol)와 디클로로메탄(10.0 mL)의 혼합물에, 0°C에서 4M 염산-1,4-디옥산 용액(5.0 mL)을 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 용매 유거하고, 잔사를 에테르로 세정하여, 표기 화합물(0.60 g)을 얻었다.

[0365] ESI-MS: m/z 171.15 [M+1]⁺.

[0366] [제조예 7-5]

[0367] 5-브로모-N-((6-에톡시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로벤즈아미드



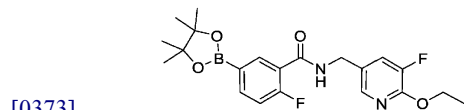
[0368]

[0369] 5-브로모-2-플루오로-안식향산(0.58 g, 2.67 mmol), (6-에톡시-5-플루오로피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드 (0.55 g, 2.67 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(1.38 g, 10.7 mmol) 및 디클로로메탄(15 mL)의 혼합물에, 50% 프로필포스포산무수물·아세트산에틸 용액(5.1 g, 8.0 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하여, 1 mol/L 염산, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.40 g)을 얻었다.

[0370] ESI-MS: m/z 370.99 [M+1]+.

[0371] [제조예 7-6]

[0372] N-((6-에톡시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드

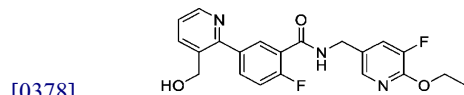


[0374] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-N-((6-에톡시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로벤즈아미드(0.40 g, 1.08 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론(0.41 g, 1.62 mmol), 아세트산칼륨(0.212 g, 2.16 mmol) 및 1,4-디옥산(10 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.044 g, 0.050 mmol)을 가하여, 100℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 셀라이트를 이용하여 여과하여, 여과액을 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.30 g)을 얻었다.

[0375] ESI-MS: m/z 419.13 [M+1]+.

[0376] [실시에 7]

[0377] N-((6-에톡시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-(3-(히드록시메틸)피리딘-2-일)벤즈아미드



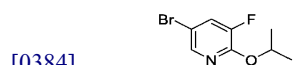
[0379] 아르곤 분위기 하에, N-((6-에톡시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드(0.25 g, 0.59 mmol), (2-브로모피리딘-3-일)메탄올(0.11 g, 0.59 mmol), 탄산칼륨(0.16 g, 1.18 mmol), 1,4-디옥산(4.5 mL) 및 물(0.5 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.024 g, 0.030 mmol)을 가하여, 100℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.064 g)을 얻었다.

[0380] ESI-MS: m/z 400.4 [M+1]+.

[0381] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.96(t, J=5.6Hz, 1H), 8.56(d, J=4.8Hz, 1H), 7.97-7.95(m, 2H), 7.86(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 7.79-7.76(m, 1H), 7.62(dd, J=11.6, 2.0Hz, 1H), 7.45-7.37(m, 2H), 5.43(t, J=5.6Hz, 1H), 4.48(d, J=5.2Hz, 2H), 4.43(d, J=5.6Hz, 2H), 4.37(q, J=7.2Hz, 2H), 3.92(t, J=7.2Hz, 3H).

[0382] [제조예 8-1]

[0383] 5-브로모-3-플루오로-2-이소프로폭시피리딘



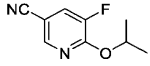
[0385] 5-브로모-2,3-디플루오로피리딘(5.0 g, 25.9 mmol)과 디메틸술폭시드(75 mL)의 혼합물에, 탄산세슘(25.1 g, 77.7 mmol), 2-프로판올(5.9 mL, 77.7 mmol)을 가하여, 80℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 셀라이트를 이용하여 에테르로 세정하면서 여과했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여,

표기 화합물(3.6 g)을 얻었다.

[0386] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ 8.11(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.06(d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H, 1H), 5.26(m, 1H), 1.30(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H).

[0387] [제조예 8-2]

[0388] 5-플루오로-6-이소프로폭시니코티노니트릴



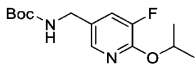
[0389]

[0390] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-3-플루오로-2-이소프로폭시피리딘(3.6 g, 15.4 mmol), 아연(분말, 1.11 g, 16.9 mmol), 시안화아연(2.72 g, 23.1 mmol) 및 DMF(45 mL)의 혼합물에, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.70 g, 0.77 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(0.42 g, 0.77 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 100°C에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 셀라이트를 이용하여 여과하여, 여과액을 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(1.90 g)을 얻었다.

[0391] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ 8.50(dd, $J=7.8\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 8.26(dd, $J=10.8\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 5.38(m, 1H), 1.34(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H).

[0392] [제조예 8-3]

[0393] tert-부틸 ((5-플루오로-6-이소프로폭시피리딘-3-일)메틸)카르바메이트



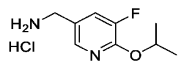
[0394]

[0395] 5-플루오로-6-이소프로폭시니코티노니트릴(1.90 g, 10.6 mmol)과 메탄올(30 mL)의 혼합물에, 0°C에서 염화니켈(II)(1.36 g, 15.8 mmol), 수소화붕소나트륨(0.99 g, 26.3 mmol)을 가하여, 같은 온도에서 15분간 교반한 후, 이탄산디-tert-부틸(2.30 g, 42.2 mmol)을 가하여, 0°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 얼음냉수를 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.95 g)을 얻었다.

[0396] ESI-MS: m/z 285.14 $[M+1]^+$.

[0397] [제조예 8-4]

[0398] (5-플루오로-6-이소프로폭시피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드



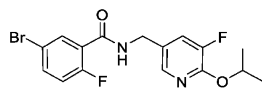
[0399]

[0400] tert-부틸 ((5-플루오로-6-이소프로폭시피리딘-3-일)메틸)카르바메이트(1.10 g, 3.87 mmol)와 디클로로메탄(10 mL)의 혼합물에, 0°C에서 4M 염산-1,4-디옥산 용액(8 mL)을 가하여, 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 용매 유거하고, 잔사를 에테르로 세정하여, 표기 화합물(0.80 g)을 얻었다.

[0401] ESI-MS: m/z 185.16 $[M+1]^+$.

[0402] [제조예 8-5]

[0403] 5-브로모-2-플루오로-N-((5-플루오로-6-이소프로폭시피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드



[0404]

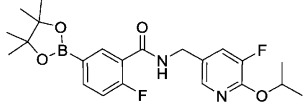
[0405] 5-브로모-2-플루오로-안식향산(0.69 g, 3.18 mmol), (5-플루오로-6-이소프로폭시피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드(0.70 g, 3.18 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(1.64 g, 12.7 mmol) 및 디클로로메탄(10 mL)의 혼합물에, 50% 프로필포스폰산무수물·아세트산에틸 용액(3.63 g, 9.54 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 실온에서 16시

간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 펜탄으로 분쇄 세정하여, 표기 화합물(0.40 g)을 얻었다.

[0406] ESI-MS: m/z 385.02 [M+1]+.

[0407] [제조예 8-6]

[0408] 2-플루오로-N-((5-플루오로-6-이소프로폭시피리딘-3-일)메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드



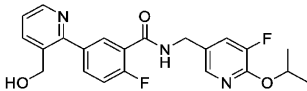
[0409]

[0410] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-2-플루오로-N-((5-플루오로-6-이소프로폭시피리딘-3-일)메틸)벤즈아미드(0.45 g, 1.17 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론(0.44 g, 1.75 mmol), 아세트산칼륨(0.230 g, 2.34 mmol) 및 1,4-디옥산(8 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.048 g, 0.05 mmol)을 가하여, 100°C에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 셀라이트를 이용하여 여과하여, 여과액을 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.30 g)을 얻었다.

[0411] ESI-MS: m/z 433.20 [M+1]+.

[0412] [실시예 8]

[0413] 2-플루오로-N-((5-플루오로-6-이소프로폭시피리딘-3-일)메틸)-5-(3-(히드록시메틸)피리딘-2-일)벤즈아미드



[0414]

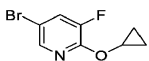
[0415] 아르곤 분위기 하에, 2-플루오로-N-((5-플루오로-6-이소프로폭시피리딘-3-일)메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드(0.25 g, 0.58 mmol), (2-브로모피리딘-3-일)메탄올(0.11 g, 0.58 mmol), 탄산칼륨(0.16 g, 1.16 mmol), 1,4-디옥산(3.6 mL) 및 물(0.4 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.024 g, 0.03 mmol)을 가하여, 100°C에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.04 g)을 얻었다.

[0416] ESI-MS: m/z 414.4 [M+1]+.

[0417] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.95(t, J=5.6Hz, 1H), 8.56(dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 7.97-7.94(m, 2H), 7.85(dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 7.79-7.75(m, 1H), 7.60(dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 7.44-7.37(m, 2H), 5.43(t, J=5.2Hz, 1H), 5.32-5.26(m, 1H), 4.48(d, J=5.2Hz, 2H), 4.42(d, J=5.6Hz, 2H), 1.31(d, J=6.4Hz, 6H).

[0418] [제조예 9-1]

[0419] 5-브로모-2-시클로프로폭시-3-플루오로피리딘



[0420]

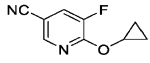
[0421] 5-브로모-2,3-디플루오로피리딘(6.0 g, 30.9 mmol)과 디메틸술폭시드(70 mL)의 혼합물에, 탄산세슘(30.2 g, 92.8 mmol), 시클로프로판올(5.38 g, 92.8 mmol)을 가하여, 80°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 셀라이트를 이용하여 에테르로 세정하면서 여과했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(3.2 g)을 얻었다.

[0422] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.18(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(dd, J=10.0, 2.4Hz, 1H), 4.32-4.28(m, 1H), 0.84-

0.72(m, 4H).

[0423] [제조예 9-2]

[0424] 6-시클로프로폭시-5-플루오로니코티노니트릴



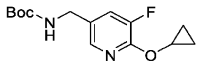
[0425]

[0426] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-2-시클로프로폭시-3-플루오로피리딘(3.2 g, 13.8 mmol), 아연(분말, 0.95 g, 14.5 mmol), 시안화아연(1.62 g, 13.8 mmol) 및 DMF(30 mL)의 혼합물에, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.64 g, 0.70 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(0.46 g, 0.70 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(1.70 g)을 얻었다.

[0427] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.58(d, J=2.0Hz, 1H), 8.30(dd, J=10.4, 2.0Hz, 1H), 4.32-4.28(m, 1H), 0.84-0.72(m, 4H).

[0428] [제조예 9-3]

[0429] tert-부틸 ((6-시클로프로폭시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)카르바메이트



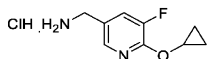
[0430]

[0431] 6-시클로프로폭시-5-플루오로니코티노니트릴(1.50 g, 8.42 mmol)과 메탄올(20 mL)의 혼합물에, 0°C에서 염화니켈(II)(1.63 g, 12.6 mmol), 수소화붕소나트륨(0.80 g, 21.0 mmol)을 가하여, 같은 온도에서 15분간 교반한 후, 이탄산디-tert-부틸(7.35 g, 33.7 mmol)을 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 얼음냉수를 가하고, 반응 혼합물 내 메탄올을 감압 하에 유거하여, 잔사를 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.90 g)을 얻었다.

[0432] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.81(d, J=1.2Hz, 1H), 7.46(dd, J=11.2, 2.0Hz, 1H), 5.32-4.23(m, 1H), 4.06(d, J=6.0Hz, 2H), 1.34(s, 9 H), 1.29-1.15(m, 4H).

[0433] [제조예 9-4]

[0434] (6-시클로프로폭시-5-플루오로피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드



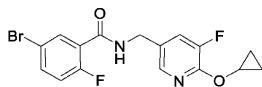
[0435]

[0436] tert-부틸 ((6-시클로프로폭시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)카르바메이트(0.90 g, 3.18 mmol)와 디클로로메탄(10.0 mL)의 혼합물에, 0°C에서 4M 염산-1,4-디옥산 용액(5.0 mL)을 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 용매 유거하고, 잔사를 에테르로 세정하여, 표기 화합물(0.70 g)을 얻었다.

[0437] ¹H-NMR(400MHz, DMSO) δ 8.55(bs, 1H), 8.17(d, J=1.6Hz, 1H), 7.90(dd, J=11.6, 2.0Hz, 1H), 5.91(bs, 1H), 4.34(m, 1H), 4.01(dd, J=11.2, 5.6Hz, 1H), 0.81-0.76(m, 4H).

[0438] [제조예 9-5]

[0439] 5-브로모-2-플루오로-N-((6-시클로프로폭시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로벤즈아미드



[0440]

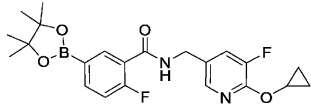
[0441] 5-브로모-2-플루오로-안식향산(0.65 g, 2.97 mmol), (6-시클로프로폭시-5-플루오로피리딘-3-일)메탄아민 히드로클로리드(0.65 g, 2.97 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(1.15 g, 8.94 mmol) 및 디클로로메탄(10 mL)의 혼합물에, 50% 프로필포스폰산무수물·아세트산에틸 용액(3.77 g, 11.9 mmol)을 가하여, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하여, 1 mol/L 염산, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및

포화식염수로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.37 g)을 얻었다.

[0442] ESI-MS: m/z 383.13 [M+1].⁺

[0443] [제조예 9-6]

[0444] N-((6-시클로프로폭시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드



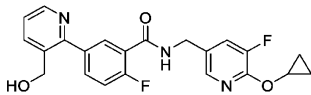
[0445]

[0446] 아르곤 분위기 하에, 5-브로모-N-((6-시클로프로폭시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로벤즈아미드(0.37 g, 0.97 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론(0.37 g, 1.45 mmol), 아세트산칼륨(0.19 g, 1.94 mmol) 및 1,4-디옥산(5 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.04 g, 0.05 mmol)을 가하여, 100°C에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 셀라이트를 이용하여 여과하여, 여과액을 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.27 g)을 얻었다.

[0447] ESI-MS: m/z 431.34 [M+1].⁺

[0448] [실시예 9]

[0449] N-((6-시클로프로폭시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-(3-(히드록시메틸)피리딘-2-일)벤즈아미드



[0450]

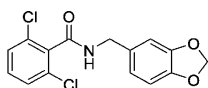
[0451] 아르곤 분위기 하에, N-((6-시클로프로폭시-5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤즈아미드(0.22 g, 0.51 mmol), (2-브로모피리딘-3-일)메탄올(0.095 g, 0.51 mmol), 탄산칼륨(0.14 g, 1.02 mmol), 1,4-디옥산(4.5 mL) 및 물(0.5 mL)의 혼합물에, 디클로로(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로로메탄 부가물(0.021 g, 0.025 mmol)을 가하여, 100°C에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 물을 가하여, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 용매 유거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸)에 의해 정제하여, 표기 화합물(0.083 g)을 얻었다.

[0452] ESI-MS: m/z 412.3 [M+1].⁺

[0453] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.97(t, J=5.0Hz, 1H), 8.55(d, J=4.0Hz, 1H), 8.05(brs, 1H), 9.96(d, J=7.6Hz, 1H), 7.85(dd, J=6.8, 2.0Hz, 1H), 7.79-7.78(m, 1H), 7.62(d, J=11.2Hz, 1H), 7.44-7.37(m, 2H), 5.44(t, J=5.2Hz, 1H), 4.48(d, J=5.2Hz, 2H), 4.44(d, J=6.0Hz, 2H), 4.34-4.30(m, 1H), 0.80-0.65(m, 4H).

[0454] [비교예 1]

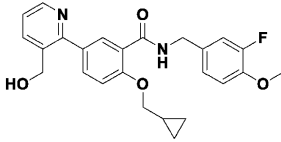
[0455] 시판품인 하기 화합물을 비교예 1로서 사용했다. 또한, 하기 화합물은 국제공개 제2008/112164호 공보에 기재한 화합물이다.



[0456]

[0457] [비교예 2]

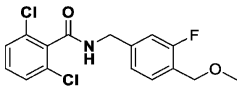
[0458] 국제공개 제2015/127137호 공보에 기재된 방법에 따라서 하기 화합물을 합성하여, 비교예 2로서 사용했다.



[0459]

[0460] [비교예 3]

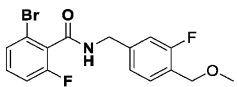
[0461] 국제공개 제2019/151241호 공보에 기재된 방법에 따라서 하기 화합물을 합성하여, 비교예 3으로서 사용했다.



[0462]

[0463] [비교예 4]

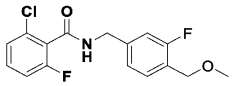
[0464] 국제공개 제2019/151241호 공보에 기재된 방법에 따라서 하기 화합물을 합성하여, 비교예 4로서 사용했다.



[0465]

[0466] [비교예 5]

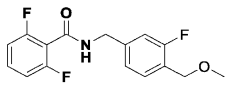
[0467] 국제공개 제2019/151241호 공보에 기재된 방법에 따라서 하기 화합물을 합성하여, 비교예 5로서 사용했다.



[0468]

[0469] [비교예 6]

[0470] 국제공개 제2019/151241호 공보에 기재된 방법에 따라서 하기 화합물을 합성하여, 비교예 6으로서 사용했다.



[0471]

[0472] [시험예 1-1: ALDH2 활성화 작용]

[0473] ALDH2에 의한 아세트알데히드의 산화 속도에 대한 시험 화합물의 활성화 작용을 이하의 방법에 의해 측정했다. 시판되는 PicoProbe™ Aldehyde dehydrogenase Activity Assay Kit(BioVision Inc. 제조)를 이용하고, 상품의 취급설명서를 참고하여 이하의 조건으로 시험을 실시했다. 384-웰 플레이트의 각 웰에, 이하의 (1)부터 (3)을 순차 피펫에 의해 첨가했다.

[0474] (1) 인간 리콥비넨트 ALDH2 효소(Abcam 제품 번호 ab87415)를 ALDH assay Buffer로 용해, 희석한 용액 10 μL (중농도 2 μg/mL).

[0475] (2) ALDH assay Buffer를 이용하여 조제한 30 μM 또는 90 μM의 시험 화합물 용액 10 μL(3% DMSO를 포함한다).

[0476] (3) ALDH assay Buffer 8.6 μL, PicoProbe 0.6 μL, Substrate Mix 0.3 μL 및 Acetaldehyde 1.5 μL의 비율로 구성되는 Reaction mix 10 μL.

[0477] 상기 (3)의 첨가 전에, 5분간 실온에서 인큐베이션했다. 또한, (3)을 첨가한 후에 EnSight(PerkinElmer Inc. 제조)를 이용하여, 실온에서 180분간 형광 강도를 2.5분마다 측정하여 산화 속도를 산출했다. 형광 강도는 여기(excitation)가 535 nm, 방출(emission)이 587 nm인 파장을 이용했다.

[0478] 시험 화합물을 첨가하지 않는 경우의 아세트알데히드의 산화 속도를 100%로 했을 때의, 시험 화합물을 첨가한 경우의 산화 속도를 표 1에 나타낸다. 표 1의 결과로부터 실시예 1~3의 화합물이 ALDH2 활성화 작용을 갖는 것이 확인되었다.

표 1

표 1

	시험 화합물 농도	
	10 μ M	30 μ M
실시예 1	123	130
실시예 2	150	180
실시예 3	188	226
비교예 1	199	225

[0479]

[0480]

[시험예 1-2: ALDH2 활성화 작용]

[0481]

ALDH2에 의한 아세트알데히드의 산화 속도에 대한 시험 화합물의 활성화 작용을 이하의 방법에 의해 측정했다. 시판되는 PicoProbe™ Aldehyde dehydrogenase Activity Assay Kit(Abcam 제조)를 이용하고, 상품의 취급 설명서를 참고하여 이하의 조건으로 시험을 실시했다. 384-웰 플레이트의 각 웰에, 이하의 (1)부터 (3)을 순차 피펫에 의해 첨가했다.

[0482]

(1) 인간 리콥비넨트 ALDH2 효소(Abcam 제품 번호 ab87415)를 ALDH assay Buffer로 용해, 희석한 용액 10 μ L (중농도 1 μ g/mL).

[0483]

(2) ALDH assay Buffer를 이용하여 조제한 30 μ M 또는 90 μ M의 시험 화합물 용액 10 μ L(3% DMSO를 포함한다).

[0484]

(3) ALDH assay Buffer 7.3 μ L, PicoProbe 0.6 μ L, Substrate Mix 0.6 μ L 및 Acetaldehyde 1.5 μ L의 비율로 구성되는 Reaction mix 10 μ L.

[0485]

상기 (3)의 첨가 전에, 5분간 실온에서 인큐베이션했다. 또한, (3)을 첨가한 후에 EnVision(PerkinElmer Inc. 제조)을 이용하고, 실온에서 60분간 형광 강도를 2.5분마다 측정하여 산화 속도를 산출했다. 형광 강도는, 여기가 535 nm, 방출이 587 nm인 파장을 이용했다.

[0486]

시험 화합물을 첨가하지 않는 경우의 아세트알데히드의 산화 속도를 100%로 했을 때의, 시험 화합물을 첨가한 경우의 산화 속도를 표 2에 나타낸다. 표 2의 결과로부터 실시예 4~9의 화합물이 ALDH2 활성화 작용을 갖는 것이 확인되었다.

표 2

표 2

	시험 화합물 농도	
	10 μ M	30 μ M
실시예 4	133	155
실시예 5	122	170
실시예 6	125	139
실시예 7	331	415
실시예 8	154	224
실시예 9	182	283
비교예 1	220	275

[0487]

[0488]

[시험예 2: 마우스 간 마이크로솜을 이용한 대사 안정성]

[0489]

마우스 간 마이크로솜에 있어서의 대사 안정성을 이하의 방법에 의해 평가했다.

[0490]

1. 재료

[0491]

(1) 마우스 간 마이크로솜: 20 mg/mL

[0492]

(2) 시험 화합물: 1.1 mM DMSO 용액

[0493]

(3) 인산칼륨 완충액: 66.7 mM(pH 7.4)

[0494] (4) NADPH 용액: 인산칼륨 완충액 중 10 mM

[0495] (5) 켄칭 용액: 내부 표준 물질로서 와파린에 들어간 0.5% 포름산-아세트니트릴 용액

[0496] 2. 방법

[0497] 프로필렌 튜브 내에 971.5 μ L의 인산칼륨 완충액과 27.5 μ L의 마우스 간 마이크로솜을 넣어 현탁시켰다. 여기에 1 μ L의 시험 화합물을 가하여, 이 혼합물 중 180 μ L를 다른 튜브로 옮겼다. 혼합물을 37 $^{\circ}$ C에서 5분간 프리 인큐베이션하고, 그 후, 20 μ L의 NADPH 용액(인큐베이션 시간 30분인 경우) 또는 20 μ L의 인산칼륨 완충액(인큐베이션 시간 0분인 경우)을 가했다. 인큐베이션 후에, 200 μ L의 켄칭 용액을 가하여, 반응을 정지시켰다. 이어서, 3220 \times g로 20분간 원심 분리하여, 200 μ L의 상청 내 시험 화합물의 미변화체 농도를 LC-MS/MS로 측정했다. 얻어진 미변화체의 피크 면적에 기초하여, 인큐베이션 시간 0분을 100%로 하여 미변화체의 잔존율(%)을 산출했다.

[0498] 3. 결과

[0499] 30분 후의 미변화체의 잔존율(%)을 표 3에 나타낸다. 실시예 1~9의 화합물이, 종래의 ALDH2 활성화제와 비교하여, 마우스 간 마이크로솜에 있어서의 대사 안정성이 우수하다는 것이 확인되었다.

표 3

표 3	
	잔존율 (%)
실시예 1	91
실시예 2	89
실시예 3	93
실시예 4	93
실시예 5	95
실시예 6	>99
실시예 7	96
실시예 8	90
실시예 9	92
비교예 1	<1
비교예 2	6
비교예 3	1
비교예 4	<1
비교예 5	<1
비교예 6	1

[0500]

[0501] [시험예 3: 인간 간 마이크로솜을 이용한 대사 안정성]

[0502] 마우스 간 마이크로솜 시험에서 안정성이 확인된 실시예 1~9의 화합물에 관해서, 인간 간 마이크로솜을 이용한 대사 안정성을 측정했다. 구체적인 방법은 이하와 같다.

[0503] (1) β -NADPH 용액으로 희석한 0.2 μ mol/L 시험 화합물을 50 μ L씩 분취했다.

[0504] (2) 0.2 mg 단백질/mL 인간 간 마이크로솜 용액을 50 μ L씩 첨가했다(반응 시간 0분의 시료를 제외한다).

[0505] (3) 37 $^{\circ}$ C에서 30분 진탕하면서 인큐베이션했다(반응 시료 내 농도: 0.1 μ mol/L 시험 화합물, 0.1 mg 단백질/mL 인간 간 마이크로솜)

[0506] (4) 인큐베이션 후, 메탄올 400 μ L를 첨가하여 반응을 정지시켰다.

[0507] (5) 반응 시간 0분의 시료에 0.2 mg 단백질/mL 간 마이크로솜 용액 50 μ L를 첨가했다.

[0508] (6) 상기 (4) 및 (5)의 시료를 -20 $^{\circ}$ C에서 30분 이상 정치한 후, 4 $^{\circ}$ C, 3,000 rpm으로 약 10분간 원심 분리했다.

[0509] (7) 상청을 LC/MS/MS로 측정하고, 얻어진 미변화체의 피크 면적에 기초하여, 인큐베이션 시간 0분을 100%로 하여 미변화체의 잔존율(%)을 산출했다.

[0510] 30분 후의 미변화체의 잔존율(%)을 표 4에 나타낸다.

표 4

표 4

	잔존율 (%)
실시예 1	96
실시예 2	>99
실시예 3	93
실시예 4	>99
실시예 5	92
실시예 6	47
실시예 7	89
실시예 8	>99
실시예 9	93

[0511]

[0512] [시험예 4: 반응성 대사물]

[0513] 인간 간 마이크로솜 존재 하에서 글루타치온 결합체의 산생을 LC-MS/MS에 의해 측정함으로써, 시험 화합물의 반응성 대사물 산생 리스크를 검토했다. 구체적인 방법은 이하와 같다.

[0514] 1. 방법

[0515] (1) 폴리프로필렌 튜브에, 20 mg/mL의 인간 간 마이크로솜을 55 μ L, 66.7 mM의 인산칼륨 완충액(pH 7.4)을 395 μ L, 10 mM의 글루타치온 수용액을 550 μ L 첨가했다.

[0516] (2) 20 mM의 시험 화합물 또는 양성 컨트롤(클로자핀, 레록시펜, 디크로페낙)을 0.55 μ L 첨가했다.

[0517] (3) 180 μ L씩 4 라인의 튜브로 소분하고, 2 라인에 T0, 2 라인에 T60으로 라벨하여, 37 \pm 1 $^{\circ}$ C에서 5분간 프리인큐베이션했다.

[0518] (4) 10 mM의 NADPH 용액 20 μ L를 T60 튜브에, 인산칼륨 완충액 20 μ L를 T0 튜브에 가했다.

[0519] (5) 60분 후, 10% 트리클로로아세트산아세트니트릴 용액을 200 μ L씩 가하여, 반응을 정지시켰다.

[0520] (6) 원심 분리 장치(5810-R, Eppendorf)로 3220 \times g, 20분간 원심 분리하여, 상청 200 μ L를 LC-MS/MS(LC: SIL-HTC, Shimazu, Mass: API-4000 Qtrap, MDS sciex)로 GSH 결합체를 측정했다.

[0521] (7) 시험 화합물에서 인정된 GSH 결합체의 영역/클로자핀에서 인정된 GSH 결합체의 영역의 비(%)를 산출했다.

[0522] 2. 결과

[0523] 결과를 표 5에 나타낸다. 이들 결과로부터, 실시예 1~9의 화합물은 클로자핀과 비교하여 반응성 대사물의 생성량이 작다는 것이 확인되었다.

표 5

표 5

	반응성 대사물의 생성량 (클로자핀에 대한 %)
실시예 1	<1
실시예 2	<1
실시예 3	3
실시예 4	<1
실시예 5	<1
실시예 6	<1
실시예 7	<1
실시예 8	<1
실시예 9	<1

[0524]

[0525] [시험예 5: 카라게닌에 의해 유발되는 동통의 억제 효과]

[0526] 본 실험은 Science Translational Medicine 6, 2 51ra118 (2014)를 참고하여 실시했다. 동물은 수컷 C57BL/6J 마우스(잭슨라보라토리지팬) 7주령을 사용했다. 족저부에 기계 자극 알로디니아를 유발하기 위해서, 카라게닌을

마우스의 좌측 후지 족저에 피하 투여했다. 유발 180분 후의 기계적 자극에 대한 도피 반응을, 좌측 후지의 족저면에의 상행 굽힘력(0.16 그램)의 von Frey 필라멘트를 이용하여 측정했다. 필라멘트가 구부러질 때까지 수직으로 6초간 마우스를 자극하여, 마우스의 도피 반응을 3 단계 스코어화(0: 무반응 또는 경약 반응(발을 끌어 올리지 않고 옮긴다), 1: 발을 들어 올린다, 2: 발을 핥거나 또는 흔든다)했다. 자극은 10회 행하여, 10회의 스코어의 합계치(도피 스코어)를 산출했다.

[0527] 화합물(실시예 3)을 DMSO/PEG400(1:1의 체적비)에 용해하여, 2, 6 또는 20 mg/kg의 화합물을(비히클군은 화합물 포함하지 않는다) 5 mL/kg의 투여액량으로 카라게닌을 주입하기 15분 전, 카라게닌을 주입하고 나서 30분 및 150분 후의 계 3회 동량을 경배부(頸背部) 피하에 투여했다. 카라게닌은 생리식염액을 이용하여 1.5% 용액을 조제하고, 좌측 후지 족저에 7 µL/바디로 피하 투여했다.

[0528] 유의차 검정은, 비히클군과 실시예 3군의 비교를 Steel의 검정으로 다중 비교를 행하여, 유의 수준은 5%로 하고, 5% 미만($p < 0.05$)과 1% 미만($P < 0.01$)으로 나눠 산출했다. 유의차 검정에는, 시판되는 통계 프로그램 SAS SYSTEM(SAS Institute Japan Ltd)을 사용했다.

[0529] 표 6에 나타내는 것과 같이, 본 발명에 따른 화합물이 카라게닌에 의해 유발되는 동통을 억제하는 것이 드러났다.

표 6

군	비히클	실시예 3 2 mg/kg	실시예 3 6 mg/kg	실시예 3 20 mg/kg
동물수	8	8	8	8
동통 관련 토달 스코어 카라게닌 유발 후의 시간(분)				
Pre	1.8±0.4	1.8±0.5	1.8±0.5	1.8±0.4
180	9.4±0.5	5.3±0.3**	4.6±0.3**	3.9±0.3**

각 값은 평균±S E를 나타낸다.

Pre : 유발 전

비히클군과의 유의차 (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)

[0530]