



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0037270
(43) 공개일자 2018년04월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 251/22 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 251/22 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7007349
(22) 출원일자(국제) 2016년08월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년03월14일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2016/073879
(87) 국제공개번호 WO 2017/030115
국제공개일자 2017년02월23일
(30) 우선권주장
JP-P-2015-160284 2015년08월17일 일본(JP)

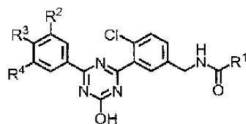
(71) 출원인
니뽀 다바코 산교 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 미나토쿠 도라노몽 2-2-1
(72) 발명자
미타니, 이쿠오
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1
방 1고 니뽀 다바코 산교 가부시키키가이샤 이야쿠
소고 켄큐쇼 내
히로노, 유타로
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1
방 1고 니뽀 다바코 산교 가부시키키가이샤 이야쿠
소고 켄큐쇼 내
야마시타, 마사키
일본 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키쵸 1
방 1고 니뽀 다바코 산교 가부시키키가이샤 이야쿠
소고 켄큐쇼 내
(74) 대리인
장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 18 항

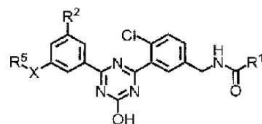
(54) 발명의 명칭 히드록시트리아진 화합물 및 그의 의약 용도

(57) 요약

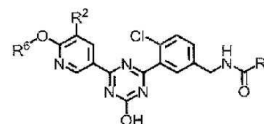
본 발명은 mPGES-1 저해 활성을 갖고, 동통, 류머티즘, 변형성 관절증, 발열, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 동맥 경화, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증 및/또는 대장암을 비롯한 악성 종양의 예방 또는 치료를 위하여 유용한 화합물을 제공한다. 본 발명은 식 [I-a], [I-b] 또는 [I-c]의 화합물, 또는 그의 약학상 허용되는 염에 관한 것이다.



[I-a]



[I-b]



[I-c]

[식 중의 각 기호는 명세서에 기재된 것과 동의이다.]

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 27/06 (2018.01)

A61P 9/10 (2018.01)

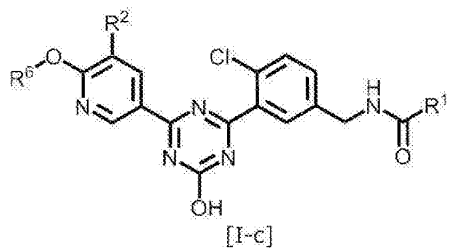
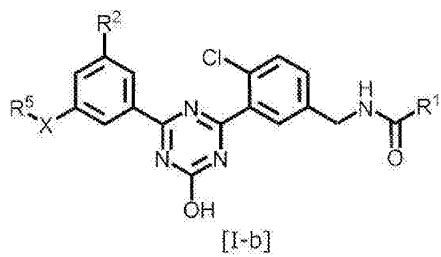
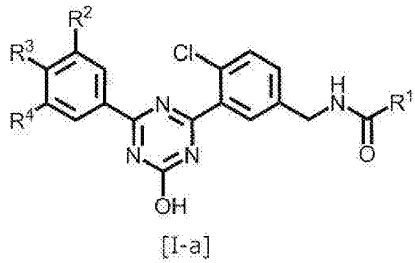
C07D 401/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

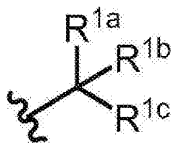
식 [I-a], [I-b] 또는 [I-c]의 화합물, 또는 그의 약학상 허용되는 염:



[식 중,

R¹은,

(1) 식:



(식 중,

R^{1a}는, C₁₋₄ 알킬이며,

R^{1b}는, C₁₋₄ 알킬 또는 트리플루오로메틸이며,

R^{1c}는,

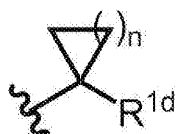
(a) C₁₋₄ 알킬,

(b) C₁₋₄ 플루오로알킬,

(c) C₁₋₄ 알콕시, 또는

(d) C₁₋₄ 알콕시 C₁₋₄ 알킬이다.), 또는

(2) 식:



(식 중,

n은, 1, 2, 3, 4 또는 5이며,

R^{1d}는,

(a) 플루오로,

(b) C₁₋₄ 알킬,

(c) C₁₋₄ 플루오로알킬,

(d) C₁₋₄ 알콕시, 또는

(e) C₁₋₄ 알콕시 C₁₋₄ 알킬이다.)이며,

R²는, 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이며,

R³은,

(1) 수소,

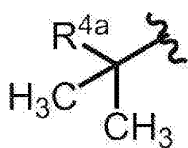
(2) 할로젠,

(3) C₁₋₄ 알킬, 또는

(4) C₁₋₄ 알콕시이며,

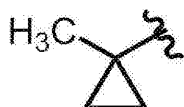
R⁴는,

(1) 식:



(식 중, R^{4a}는 수소, C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄ 알콕시이다.), 또는

(2) 식:



이며,

R⁵는, C₁₋₆ 알킬이며,

R^6 은,

- (1) C_{1-6} 알킬,
- (2) C_{3-5} 시클로알킬, 또는
- (3) C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬이며,

X는 CH_2 또는 0이다.]

단, 식 [I-a]에 있어서 R^2 가 C_{1-4} 알킬인 때, R^3 은 수소이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 식 [I-a]에 있어서,

R^2 및 R^3 이 모두 수소이며, 또한

R^4 가,

- (1) 이소프로필 또는 tert-부틸, 또는
- (2) 식:



인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 식 [I-a]에 있어서,

R^2 가 수소이며,

R^3 이 클로로이며, 또한

R^4 가 이소프로필인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 식 [I-b]에 있어서,

X가 0인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 5

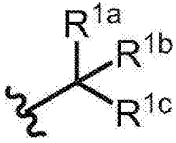
제1항에 있어서, 식 [I-c]에 있어서,

R^2 가 수소이며, 또한

R^6 이 1-메틸부틸 또는 n-헥실인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이, 식:



(식 중,

R^{1a} 가, C_{1-4} 알킬이며,

R^{1b} 가, C_{1-4} 알킬 또는 트리플루오로메틸이며, 또한

R^{1c} 가,

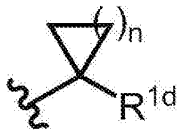
(b) 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸, 또는

(c) 메톡시이다.)

인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이, 식:



(식 중,

n 이, 3, 4 또는 5이며, 또한

R^{1d} 가,

(a) 플루오로,

(c) C_{1-4} 플루오로알킬,

(d) 메톡시, 또는

(e) 메톡시메틸이다.)

인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

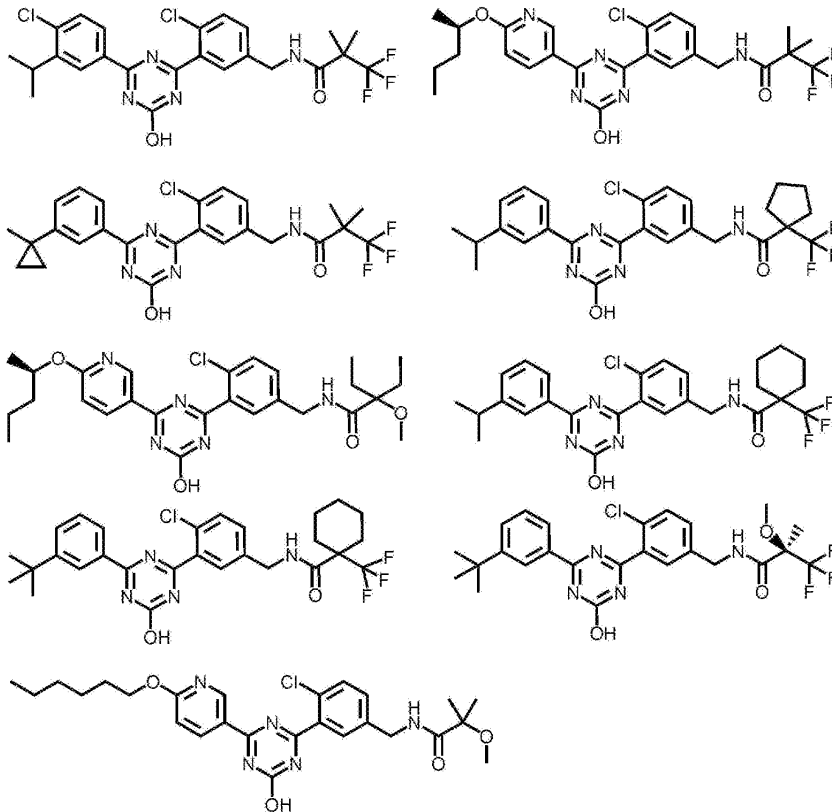
청구항 8

제7항에 있어서, n 이, 3 또는 4이며, 또한

R^{1d} 가, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸인, 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 9

하기 식:



에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 및 약학상 허용되는 담체를 포함하는, 의약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 포함하는, mPGES-1 저해제.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 포함하는, 동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥 경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증 및/또는 악성 종양의 치료제 또는 예방제.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 및 1종류 이상의 다른 녹내장 치료제를 조합하여 이루어지는, 녹내장 및/또는 고안압증의 치료제 또는 예방제.

청구항 14

약학상 유효량의, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, mPGES-1의 저해 방법.

청구항 15

약학상 유효량의, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 인간에게

투여하는 것을 포함하는, 동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥 경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증 및/또는 악성 종양의 치료 방법 또는 예방 방법.

청구항 16

약학상 유효량의, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염 및 1종류 이상의 다른 녹내장 치료제를 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 녹내장 및/또는 고안압증의 치료 방법 또는 예방 방법.

청구항 17

mPGES-1 저해제를 제조하기 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염의 사용.

청구항 18

동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥 경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증 및/또는 악성 종양의 치료제 또는 예방제를 제조하기 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염의 사용.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 microsomal prostaglandin E2 synthase-1(mPGES-1) 저해 활성을 갖는 히드록시트리아진 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 그것을 포함하는 의약 조성물, 및 그의 의약 용도 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 비스테로이드성 항염증약(NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)은 염증, 발열 및 동통을 수반하는 질환, 예를 들어, 류머티즘, 변형성 관절염, 두통 등의 치료에 범용되고 있다. NSAIDs는, cyclooxygenase(COX)를 저해하여 프로스타노이드 산생을 저해함으로써, 항염증 작용, 해열 작용 및 진통 작용을 발휘한다.

[0003] COX에는, 어디에나 분포하고, 항상적으로 발현하는 COX-1과, 다양한 염증 촉진성 자극, 예를 들어 interleukin-1 β (IL-1 β) 등의 사이토카인에 의해 발현 유도되는 COX-2의 2가지의 아이소폼이 존재한다. COX-1 및 COX-2는, 생체막 유래의 아라키돈산을 프로스타노이드의 전구체인 prostaglandin H₂(PGH₂)로 변환하는 효소이다. PGH₂로부터 각 프로스타노이드(prostaglandin E₂(PGE₂), prostaglandin F₂ α (PGF₂ α), prostaglandin I₂(PGI₂), prostaglandin D₂(PGD₂) 및 thromboxane A₂(TXA₂) 등)로의 변환은, 각각에 특이적인 프로스타노이드 합성 효소가 담당하고 있다. 이들 프로스타노이드는 여러 가지 생리 활성, 예를 들어 염증 유발/억제, 혈관 확장/수축, 기관지의 확장/수축, 최면/각성 및 발열 등을 갖고 있다. PGE₂는 생체 내에 가장 많이 존재하는 프로스타글란딘이며, 염증, 동통, 발열에 강하게 관여하는 것이 알려져 있다. 이것으로부터, PGE₂ 산생을 억제하는 것이 NSAIDs의 주된 작용 기제라고 생각되고 있다.

[0004] COX-1 또는 COX-2의 저해는, 그 하류의 모든 프로스타노이드 산생을 억제한다. 이것이 NSAIDs의 부작용의 원인이라고 생각되고 있다. COX를 비선택적으로 저해하는 NSAIDs는 COX-1에 의한 PGE₂ 산생도 억제하고, PGE₂는 위점막 장애에 보호적으로 작용하기 때문에, NSAIDs는 위점막의 분비나 위점막혈류를 억제하고, 위천공이나 출혈 등의 리스크를 증대시킨다고 생각되고 있다. 또한, COX-2 선택적 저해약은, 혈관내피세포에서 혈관 확장 작용 및 혈소판 응집 억제 작용을 갖는 PGI₂의 산생을 억제하지만, 혈소판의 COX-1에 의해 산생되는 혈액 응고 인자인 TXA₂의 산생은 억제하지 않는다. 그로 인해, 혈액 응고계의 밸런스를 무너뜨려서 심혈관 장애 리스크를 증대시킨다고 생각된다.

[0005] microsomal prostaglandin E2 synthase-1(mPGES-1)은 PGE₂ 생합성의 최종 단계를 촉매하는 효소이며, membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism 패밀리(MAPEG family)에 속하는 효소이다. 인간 mPGES-1 유전자는, 1999년에 클로닝되어, 태반, 전립선, 정소 및 유선에서 항상적으로 발현하고 있는 것이 나타났다(비특허문헌 1). 그 외의 장기에서는, 다양한 염증성 자극에 의해, COX-2와 공역하여, 인간 mPGES-1 발현이 유도된다. 예를 들어, 염증성 사이토카인인 IL-1 β 나 Tumor Necrosis Factor- α (TNF α)는 활막 세포, 골아세포, 내피세포, 안와 섬유아세포, 잇몸 세포, 연골 세포, 내피세포, 심근 세포 등의 mPGES-1 발

현을 유도한다. 예를 들어, 박테리아 내독소인 Lipopolysaccharide(LPS)는 마크로파지, 평활근 등의 mPGES-1 발현을 유도한다.

[0006] mPGES-1 저해제는, 염증의 국소 또는 mPGES-1이 발현하고 있는 조직에서만 PGE2 산생을 선택적으로 억제하고, PGE2 이외의 프로스타노이드(PGI2, PGD2, PGF2 α , TXA2 등) 산생은 억제하지 않는다고 생각된다(비특허문헌 2, 3). 그래서, mPGES-1 저해제는 NSAIDs와 동등한 유효성을 갖지만, PGE2 이외의 프로스타노이드 산생 저하에 기인하는 NSAIDs의 부작용을 갖지 않은 약제가 될 것으로 생각된다.

[0007] 또한, 아라키돈산캐스케이드에 있어서 PGH2보다 하류의 대사 경로 일부를 차단하면, PGH2가 차단된 경로 이외의 프로스타노이드로 변환되는 것, 즉 션트(shunt)가 일어나는 것이 알려져 있다. LPS로 자극한 mPGES-1 녹아웃 마우스 유래의 마크로파지에서의 PGE2 산생량은, LPS로 자극한 야생형(WT) 마우스 유래의 마크로파지에서의 PGE2 산생량보다도 저하되지만, LPS로 자극한 mPGES-1 녹아웃 마우스 유래의 마크로파지에서의 TXB2, PGI2, PGD2 및 PGF2 α 산생량은 LPS로 자극한 WT 마우스 유래의 마크로파지에서의 각각의 산생량보다도 증가하는 것이 알려져 있다(비특허문헌 4). mPGES-1 저해제는, PGE2 산생 억제에 따라 다른 프로스타노이드 산생을 증가시키는 점에서, NSAIDs와는 상이한 질환에서도 유효성을 나타낼 것으로 생각된다.

[0008] 이하, mPGES-1 저해제의 용도에 대하여 설명한다.

[0009] (1) 동통

[0010] mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 급성 염증성 동통 모델인 LPS 자극에 의한 통각 반응 평가에 있어서의 복강 내 PGE2 산생량 및 단위 시간당의 통각 반응 횟수가 유의하게 저하된다. 따라서, mPGES-1 저해제는 급성 염증성 동통에 대한 진통약이 될 것으로 생각된다(비특허문헌 3, 6).

[0011] (2) 류머티즘

[0012] 스웨덴인 여성의 mPGES-1 유전자에서, 류머티즘 발병 리스크와 중증도를 상승시키는 몇 가지의 1염기 다형이 존재한다. 중증도를 증가시키는 1염기 다형(Reference SNP ID number: rs23202821)을 갖는 류머티즘 환자의 활막에서는, 변이를 갖지 않은 환자와 비교하여 mPGES-1 발현의 증가가 면역 조직화학적으로 확인된다(비특허문헌 5). mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 류머티즘의 동물 모델인 콜라겐 유발 관절염 모델에 있어서의 관절 내의 염증성 세포침윤, 관절의 파괴 및 사지의 종창이 현저하게 억제된다(비특허문헌 6). 따라서, mPGES-1 저해제는 류머티즘의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0013] (3) 변형성 관절증

[0014] 변형성 관절염증 환자의 반월판 연골 세포에서는 mPGES-1의 mRNA 발현이 증가하였다(비특허문헌 7). mPGES-1 저해제는, WT 마우스와 비교하여, 모노요오도아세트산을 사용한 변형성 관절증 모델의 통각 반응을 경감시킨다(특허문헌 1). 따라서, mPGES-1 저해제는 변형성 관절증의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0015] (4) 발열

[0016] mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, LPS 자극에 의한 체온 상승이 억제된다(비특허문헌 8). 따라서, mPGES-1 저해제는 해열약이 될 것으로 생각된다.

[0017] (5) 알츠하이머병

[0018] NSAIDs를 장기간 사용하면 알츠하이머병의 발병 및 진행을 완화한다. mPGES-1 녹아웃 마우스의 초대 배양 뇌 신경 세포에서는, WT 마우스의 뇌 신경 세포와 비교하여, 아밀로이드 β 펩티드 처리 시의 PGE2 산생이 억제되어, 신경 세포사가 일어나지 않는다(비특허문헌 9). 따라서, mPGES-1 저해제는 알츠하이머병의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0019] (6) 다발성 경화증

[0020] 다발성 경화증 환자의 EP4 유전자에서, 발병 리스크를 상승시키는 몇 가지의 1염기 다형이 존재한다(Reference SNP ID number: rs9292777, rs4613763, rs1044063, rs6896969). 다발성 경화증 환자 뇌실 주위의 탈수초 영역에 존재하는 마크로파지에서는, mPGES-1 단백질의 발현이 확인된다. mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 다발성 경화증의 동물 모델인 실험적 자기 면역성 뇌척수염 모델 마우스의 척수 중 PGE2 산생이 억제되어, 마비의 진행이 억제된다(비특허문헌 10). 따라서, mPGES-1 저해제는 다발성 경화증의 치료약이 될 것으로 생각된다.

- [0021] (7) 동맥 경화
- [0022] mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 아테로마성 동맥경화증 모델인 고지방 사료 부하 저밀도 리포단백질 수용체 결손 마우스의 혈관내피세포로부터의 PGE2 산생이 저하되어, 아테로마 형성이 지연된다. 혈관내피세포로부터는, 혈소판 기능 억제 작용이 알려지는 PGI2의 산생이 증가한다(비특허문헌 11). 따라서, mPGES-1 저해제는 동맥 경화의 예방 또는 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0023] (8) 녹내장, 고안압증
- [0024] 녹내장이란 시신경과 시야에 특징적 변화가 생기는 질환이며, 이 시신경 장애는 통상, 안압을 충분히 하강시킴으로써 개선 또는 억제할 수 있다. 녹내장은 개방 우각 녹내장과 폐색 우각 녹내장으로 분류할 수 있다.
- [0025] mPGES-1 유전자는, 인간 결막에서 항상적으로 고발현하고 있다(GEO accession No: GSE2513(Gene Expression Omnibus: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)). 녹내장 환자의 망막에서는, 건강인과 비교하여 mPGES-1의 발현이 증가하였다. 녹내장 모델인 고안압 개 및 고안압 마우스의 망막에서는, 정상 동물과 비교하여 mPGES-1의 발현이 증가하였다(GEO accession No: 인간 GSE2378, 개 GSE21879, 마우스 GSE3554).
- [0026] 건강인에게 PGE2를 점안하면, 점안 후 2시간에 걸쳐 혈관 확장을 수반하는 안압의 상승이 보인다(비특허문헌 12). PGE2를 토끼 결막 하에 투여하면, 모양체의 종창 및 방수 산생의 증가에 의해 안압이 상승한다(비특허문헌 13). mPGES-1 저해 시에 증가할 수 있는 프로스타글란딘인 PGF2 α 나 PGD2는 토끼의 안압을 저하시킨다(비특허문헌 14). PGF2 α 제제는 안방수 배출을 촉진하여, 안압을 저하시키는 녹내장 치료약으로서 사용되고 있다. PGI2는 토끼 안압에 대하여 명확한 작용을 나타내지 않는다. 즉, mPGES-1 저해에 의한 PGE2 저하가 방수 산생을 억제하기 때문에, 및/또는 설파에 의한 PGD2나 PGF2 α 의 증가는 방수 유출을 촉진하기 때문에, 안압은 저하될 것으로 생각된다. 또한, mPGES-1 저해제를 정상 안압의 필리핀 원숭이(Cynomolgus monkey)에게 점안 투여하면, 안압이 유의하게 저하된다(특허문헌 2).
- [0027] 또한, PGE2는 망막으로부터의 혈관내피세포성장인자(VEGF)의 발현을 항진시킨다(비특허문헌 15). 망막에서 산생된 VEGF가 전안부로 이행함으로써 홍채에서의 혈관 신생이 발생하고, 우각을 폐색함으로써 안압이 상승하는 혈관 신생 녹내장이 발생하기 때문에, mPGES-1 저해제는 혈관 신생 녹내장에 대해서도 개선·예방적 효과를 나타낼 것으로 생각된다. 또한, PGE2 산생이 저해되는 것에 의한 항염증 작용이 생각되기 때문에, 기존의 프로스타글란딘 제제(라타노프로스트 등)에서는 신중 투여로 되는, 안내 염증을 갖는 환자에게도 적용 가능할 것으로 생각된다. 따라서, mPGES-1 저해제는 여러 가지 배경 질환을 갖는 녹내장에도 유효한 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0028] (9) 허혈성 망막 질환
- [0029] 당뇨병 망막증, 당뇨병 황반부종, 망막 정맥 폐색증 등의 허혈성 망막 질환에는 VEGF의 과잉의 분비가 중심적인 역할을 하고 있다. PGE2는 VEGF의 발현을 항진시키는 점에서(비특허문헌 15), mPGES-1 저해제가 이들의 병태를 개선할 것으로 생각된다.
- [0030] (10) 전신성 강피증
- [0031] 전신성 강피증 환자의 피부에서는, 건강인과 비교하여 mPGES-1의 발현이 증가하였다. 마찬가지로, 전신성 강피증 모델인 블레오마이신 유발 강피증 모델 마우스의 피부에서는, 정상 마우스의 피부와 비교하여 mPGES-1의 발현이 증가하였다. mPGES-1 녹아웃 마우스는, WT 마우스와 비교하여, 블레오마이신 유발 강피증 모델 마우스의 병변부의 피부에서의 마크로파지의 집적이 저하되고, 표피의 비후, 세포외 기질의 침착 및 교원섬유량의 증가가 경감했다(비특허문헌 16). 따라서, mPGES-1 저해제는 전신성 강피증의 치료약이 될 것으로 생각된다.
- [0032] (11) 악성 종양
- [0033] mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 대장암의 동물 모델인 azoxymethane 유발 대장암 모델 마우스에 있어서의 폴립수 및 사이즈가 현저하게 억제되었다. mPGES-1 녹아웃 마우스에서는, WT 마우스와 비교하여, 대장종양 조직에서의 PGE2의 산생이 저하되고, 암 세포의 접착을 저해하는 PGI2이나 peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)를 통하여 세포사를 유도하는 PGD2의 산생량이 증가하였다. mPGES-1 녹아웃 마우스의 비장에 대장암 또는 폐암 세포를 이식한 바, WT 마우스와 비교하여, 이식 후의 비장종양 중량과 간장으로의 전이율의 저하가 보였다. mPGES-1 녹아웃 마우스의 골수 유래 마크로파지와 in vitro 공배양계에서 폐암 세포의 증식이 WT 마우스의 골수 유래 마크로파지와 비교하여 저하되어 있어, 숙주 마크로파지 유래의 PGE2가 암 세포의 증식에 관여하는 것이 나타났다(비특허문헌 17). 따라서, mPGES-1

저해제는 대장암을 비롯한 암의 증식 및 전이를 억제하는 항암약이 될 것으로 생각된다.

[0034]

(12) PGE2 산생 억제제가 유효성을 나타내는 질환

[0035]

NSAIDs가 유효성을 나타내는 염증성 증상 및/또는 그 상태와 관련하는 통증으로서, 예를 들어, 관절염, 통풍, 신결석, 요로결석, 두통, 월경통, 치통, 요통증, 근육통, 건관절주위염, 경건완 증후군, 악관절증, 및 수술 후, 외상 후 및 발치 후의 염증·통증을 들 수 있다. 그 외, 눈의 급성 및 만성 비세균성 염증을 들 수 있고, 예를 들어, 포도막염, 알레르기성 결막염 및 내안부 수술에 있어서의 수술 후의 염증·안통을 들 수 있다.

[0036]

NSAIDs가 유효성을 발휘하는 주된 기제는, 염증 촉진성 물질인 PGE2의 산생 억제에 의한 것으로 생각되고 있다. mPGES-1 저해제도 PGE2의 산생 억제 작용을 갖는 점에서, 이들 질환의 치료약이 될 것으로 생각된다.

[0037]

mPGES-1 저해제는, 동통, 류머티즘, 변형성 관절증, 발열, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 동맥 경화, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증, 대장암을 비롯한 악성 종양 및/또는 PGE2 산생 억제제가 유효성을 나타내는 질환의 예방 또는 치료에 유익하다고 생각된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0038]

(특허문헌 0001) 국제 공개 제2012/161965호

(특허문헌 0002) 국제 공개 제2015/125842호

비특허문헌

[0039]

(비특허문헌 0001) JAKOBSSON, PJ et al. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. Proc Natl Acad Sci U S A. Jun 22 1999, Vol. 96, No. 13, pages 7220-7225.

(비특허문헌 0002) SAMUELSSON, B et al. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. Pharmacol Rev. Sep 2007, Vol. 59, No. 3, pages 207-224.

(비특허문헌 0003) KAMEI, D et al. Reduced pain hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin synthase-1. J Biol Chem. Aug 6 2004, Vol. 279, No. 32, pages 33684-33695.

(비특허문헌 0004) TREBINO, CE et al. Redirection of eicosanoid metabolism in mPGES-1-deficient macrophages. J Biol Chem. Apr 29 2005, Vol. 280, No. 17, pages 16579-16585.

(비특허문헌 0005) KOROTKOVA, M et al. Variants of gene for microsomal prostaglandin E2 synthase show association with disease and severe inflammation in rheumatoid arthritis. Eur J Hum Genet. Aug 2011, Vol. 19, No. 8, pages 908-914.

(비특허문헌 0006) TREBINO, CE et al. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. Proc Natl Acad Sci U S A. Jul 22 2003, Vol. 100, No. 15, pages 9044-9049.

(비특허문헌 0007) SUN, Y et al. Analysis of meniscal degeneration and meniscal gene expression. BMC Musculoskelet Disord. 2010, Vol. 11, pages 19.

(비특허문헌 0008) ENGBLOM, D et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis. Nat Neurosci. Nov 2003, Vol. 6, No. 11, pages 1137-1138.

(비특허문헌 0009) KUROKI, Y et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 protects neuronal cells from cytotoxic effects of beta-amyloid peptide fragment 31-35. Biochem Biophys Res Commun. Aug 3 2012, Vol. 424, No. 3, pages 409-413.

(비특허문헌 0010) KIHARA, Y et al. Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. Dec 22 2009, Vol. 106, No. 51, pages 21807-21812.

- (비특허문헌 0011) WANG, M et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. Sep 26 2006, Vol. 103, No. 39, pages 14507-14512.
- (비특허문헌 0012) FLACH, AJ et al. Topical prostaglandin E2 effects on normal human intraocular pressure. J Ocul Pharmacol. Spring 1988, Vol. 4, No. 1, pages 13-18.
- (비특허문헌 0013) NAKAJIMA, T et al. [Effects of prostaglandin E2 on intraocular pressure, anterior chamber depth and blood flow volume of the iris and the ciliary body in rabbit eyes] . Nihon Ganka Gakkai Zasshi. Apr 1992, Vol. 96, No. 4, pages 455-461.
- (비특허문헌 0014) GOH, Y et al. Prostaglandin D2 reduces intraocular pressure. Br J Ophthalmol. Jun 1988, Vol. 72, No. 6, pages 461-464.
- (비특허문헌 0015) YANNI, SE et al. The role of PGE2 receptor EP4 in pathologic ocular angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. Nov 2009, Vol. 50, No. 11, pages 5479-5486.
- (비특허문헌 0016) MCCANN, MR et al. mPGES-1 null mice are resistant to bleomycin-induced skin fibrosis. Arthritis Res Ther. 2011, Vol. 13, No. 1, pages R6.
- (비특허문헌 0017) SASAKI, Y et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is involved in multiple steps of colon carcinogenesis. Oncogene. Jun 14 2012, Vol. 31, No. 24, pages 2943-2952.

발명의 내용

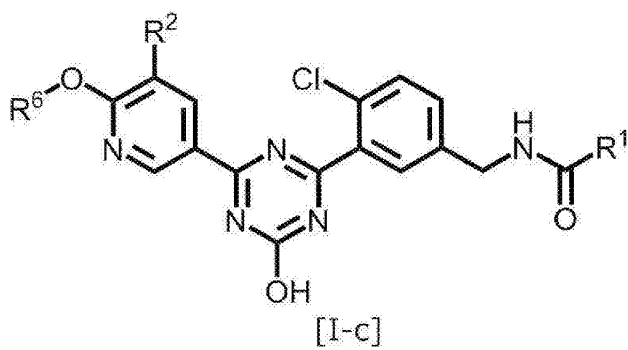
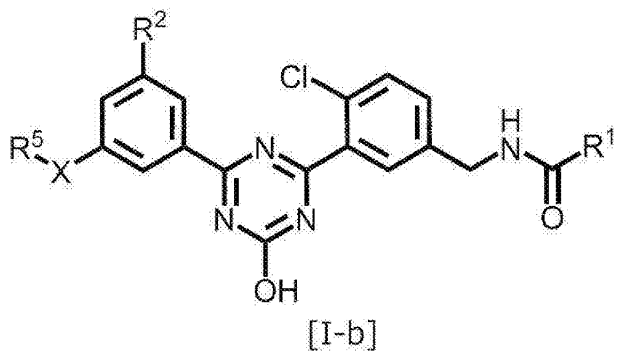
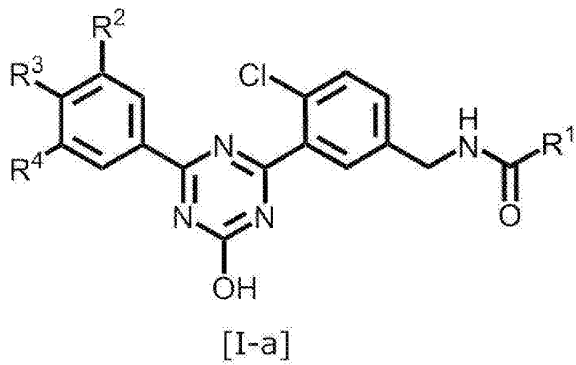
해결하려는 과제

- [0040] 본 발명은 mPGES-1 저해 활성을 갖는 히드록시트리아진 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 그것을 포함하는 의약 조성물, 및 그의 의약 용도 등을 제공하는 것을 목적으로 한다. 대상으로 하는 질환으로서, 예를 들어, 동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥 경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증, 대장암을 비롯한 악성 종양 및 PGE2 산생 억제이 유효성을 나타내는 질환을 들 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0041] 본 발명자들은, 하기 식 [I-a], [I-b] 또는 [I-c]로 표시되는 mPGES-1 저해 활성을 갖는 히드록시트리아진 화합물을 알아내고, 본 발명을 완성시켰다.
- [0042] 즉, 본 발명은 이하와 같다.
- [0043] [1]

[0044] 식 [I-a], [I-b] 또는 [I-c]의 화합물, 또는 그의 약학상 허용되는 염:

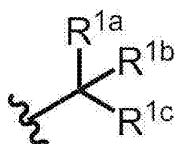


[0045]

[0046] [식 중,

[0047] R¹은,

[0048] (1) 식:



[0049]

[0050] (식 중,

[0051] R^{1a}는, C₁₋₄ 알킬이며,

[0052] R^{1b}는, C₁₋₄ 알킬 또는 트리플루오로메틸이며,

[0053] R^{1c}는,

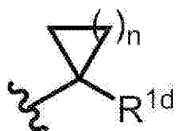
[0054] (a) C₁₋₄ 알킬,

[0055] (b) C₁₋₄ 플루오로알킬,

[0056] (c) C₁₋₄ 알콕시, 또는

[0057] (d) C₁₋₄ 알콕시 C₁₋₄ 알킬이다.), 또는

[0058] (2) 식:



[0059]

[0060] (식 중,

[0061] n은, 1, 2, 3, 4 또는 5이며,

[0062] R^{1d}는,

[0063] (a) 플루오로,

[0064] (b) C₁₋₄ 알킬,

[0065] (c) C₁₋₄ 플루오로알킬,

[0066] (d) C₁₋₄ 알콕시, 또는

[0067] (e) C₁₋₄ 알콕시 C₁₋₄ 알킬이다.)이며,

[0068] R²는, 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이며,

[0069] R³은,

[0070] (1) 수소,

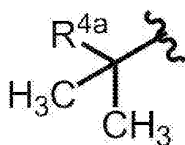
[0071] (2) 할로젠,

[0072] (3) C₁₋₄ 알킬, 또는

[0073] (4) C₁₋₄ 알콕시이며,

[0074] R⁴는,

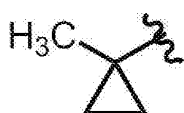
[0075] (1) 식:



[0076]

[0077] (식 중, R^{4a}는 수소, C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄ 알콕시이다.), 또는

[0078] (2) 식:



[0079]

[0080] 이며,

[0081] R^5 는, C_{1-6} 알킬이며,

[0082] R^6 은,

[0083] (1) C_{1-6} 알킬,

[0084] (2) C_{3-5} 시클로알킬, 또는

[0085] (3) C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬이며,

[0086] X는 CH_2 또는 O(산소)이다.]

[0087] 단, 식 [I-a]에 있어서 R^2 가 C_{1-4} 알킬인 때, R^3 은 수소이다.

[0088] [2]

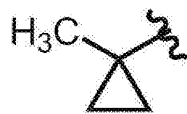
[0089] 식 [I-a]에 있어서,

[0090] R^2 및 R^3 이 모두 수소이며, 또한

[0091] R^4 가,

[0092] (1) 이소프로필 또는 tert-부틸, 또는

[0093] (2) 식:



[0094]

[0095] 인, [1]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0096] [3]

[0097] 식 [I-a]에 있어서,

[0098] R^2 가 수소이며,

[0099] R^3 이 클로로이며, 또한

[0100] R^4 가 이소프로필인, [1]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0101] [4]

[0102] 식 [I-b]에 있어서,

[0103] X가 O(산소)인, [1]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0104] [5]

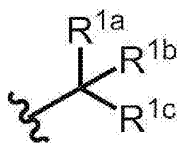
[0105] 식 [I-c]에 있어서,

[0106] R^2 가 수소이며, 또한

[0107] R^6 이 1-메틸부틸 또는 n-헥실인, [1]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0108] [6]

[0109] R^{1a} 이, 식:



[0110]

[0111] (식 중,

[0112] R^{1a} 가, C_{1-4} 알킬이며,

[0113] R^{1b} 가, C_{1-4} 알킬 또는 트리플루오로메틸이며, 또한

[0114] R^{1c} 가,

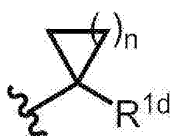
[0115] (b) 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸, 또는

[0116] (c) 메톡시이다.)

[0117] 인, [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0118] [7]

[0119] R^{1a} 이, 식:



[0120]

[0121] (식 중,

[0122] n 이, 3, 4 또는 5이며, 또한

[0123] R^{1d} 가,

[0124] (a) 플루오로,

[0125] (c) C_{1-4} 플루오로알킬,

[0126] (d) 메톡시, 또는

[0127] (e) 메톡시메틸이다.)

[0128] 인, [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

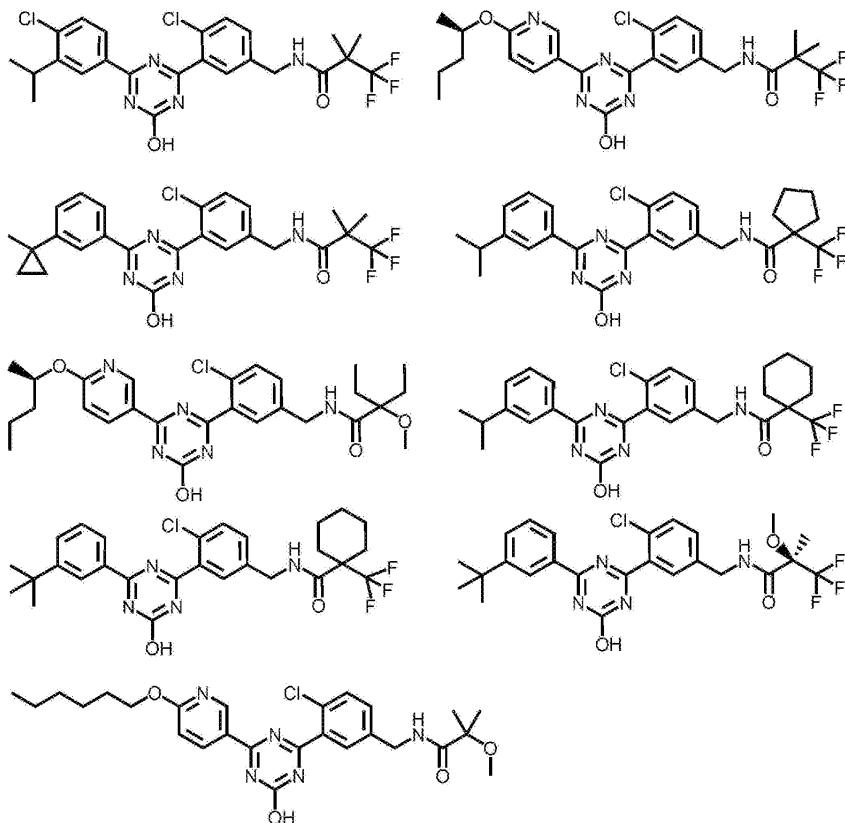
[0129] [8]

[0130] n 이, 3 또는 4이며, 또한

[0131] R^{1d} 가, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸인, [7]에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0132] [9]

[0133] 하기 식:



[0134]

[0135] 에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염.

[0136] [10]

[0137] [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 및 약학상 허용되는 담체를 포함하는, 의약 조성물.

[0138] [11]

[0139] [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 포함하는, mPGES-1 저해제.

[0140] [12]

[0141] [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 포함하는, 동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥 경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증 및/또는 악성 종양의 치료제 또는 예방제.

[0142] [13]

[0143] [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 및 1종류 이상의 다른 녹내장 치료제를 조합하여 이루어지는, 녹내장 및/또는 고안압증의 치료제 또는 예방제.

[0144] [14]

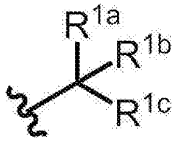
[0145] 약학상 유효량의, [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, mPGES-1의 저해 방법.

[0146] [15]

[0147] 약학상 유효량의, [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥 경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증 및/또는 악성 종양의 치료 방법 또는 예방 방법.

- [0148] [16]
- [0149] 약학상 유효량의, [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염 및 1종류 이상의 다른 녹내장 치료제를 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 녹내장 및/또는 고안압증의 치료 방법 또는 예방 방법.
- [0150] [17]
- [0151] mPGES-1 저해제를 제조하기 위한, [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염의 사용.
- [0152] [18]
- [0153] 동통, 류머티즘, 발열, 변형성 관절증, 동맥 경화, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증 및/또는 악성 종양의 치료제 또는 예방제를 제조하기 위한, [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염의 사용.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0154] 본 발명에 있어서 사용하는 용어의 정의는 이하와 같다.
- [0155] 「할로젠」이란, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드이다.
- [0156] 「C₁₋₄ 알킬」이란, 탄소수 1 내지 4개를 갖는 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬을 의미한다. 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 들 수 있다.
- [0157] 바람직한 「C₁₋₄ 알킬」은, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸이다.
- [0158] 「C₁₋₆ 알킬」이란, 탄소수 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬을 의미한다. 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1-메틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 메틸, 에틸, 프로필, sec-부틸, 펜틸, 헥실, 1-메틸부틸, 2,2-디메틸부틸이다.
- [0159] 「C₁₋₄ 알콕시」란, 알킬 부분이 상기 정의된 「C₁₋₄ 알킬」인 알콕시를 의미한다. 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 메톡시이다.
- [0160] 「C₁₋₄ 플루오로알킬」이란, 불소로 1 내지 3개 치환된, 탄소수 1 내지 4개를 갖는 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬을 의미한다. 예를 들어, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로 에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸이다.
- [0161] 「C₁₋₄ 알콕시 C₁₋₄ 알킬」이란, 상기 정의된 「C₁₋₄ 알콕시」로 치환된 상기 정의된 「C₁₋₄ 알킬」을 의미한다. 예를 들어, 메톡시메틸, 4-메톡시부틸, 3-에톡시프로필, 2-프로폭시에틸 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 4-메톡시부틸, 3-에톡시프로필, 2-프로폭시에틸이다.
- [0162] 「C₃₋₅ 시클로알킬」이란, 3 내지 5원의, 단환의 시클로알킬을 의미한다. 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸을 들 수 있다. 바람직하게는, 시클로부틸이다.
- [0163] 식 [I-a], [I-b] 및 [I-c]의 화합물 중, 바람직한 형태는 식 [I-c]의 화합물이다.
- [0164] 더 바람직한 형태의 하나는, 식 [I-c]의 화합물에 있어서,
- [0165] R¹은,

[0166] (1) 식:



[0167]

[0168] (식 중,

[0169] R^{1a}는, C₁₋₄ 알킬이며,

[0170] R^{1b}는, C₁₋₄ 알킬 또는 트리플루오로메틸이며,

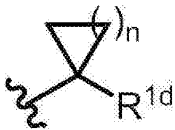
[0171] R^{1c}는,

[0172] (b) C₁₋₄ 플루오로알킬,

[0173] (c) C₁₋₄ 알콕시, 또는

[0174] (d) C₁₋₄ 알콕시 C₁₋₄ 알킬이다.), 또는

[0175] (2) 식:



[0176]

[0177] (식 중,

[0178] n은, 1, 2, 3, 4 또는 5이며,

[0179] R^{1d}는,

[0180] (a) 플루오로,

[0181] (b) C₁₋₄ 알킬,

[0182] (c) C₁₋₄ 플루오로알킬,

[0183] (d) C₁₋₄ 알콕시, 또는

[0184] (e) C₁₋₄ 알콕시 C₁₋₄ 알킬이다.)이며,

[0185] R²는, 수소이며,

[0186] R⁶은,

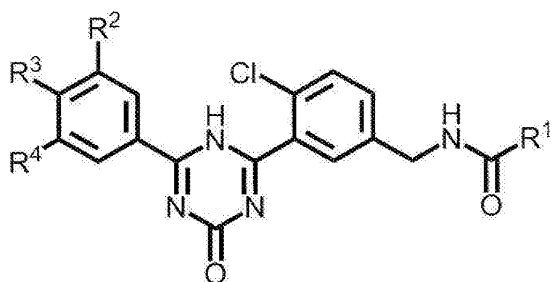
[0187] (1) C₁₋₆ 알킬,

[0188] (2) C₃₋₅ 시클로알킬, 또는

[0189] (3) C₁₋₄ 알콕시 C₁₋₄ 알킬인 화합물이다.

[0190] 식 [I-a], [I-b] 또는 [I-c]의 화합물(이하, 본 발명 화합물이라고도 한다)의 약학상 허용되는 염이란, 본 발명 화합물과 무독한 염을 형성하는 것이기만 하면 어떠한 염이어도 되고, 예를 들어, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염, 아미노산과의 염 등을 들 수 있다.

- [0191] 다양한 형태의 약학상 허용되는 염이 당분야에서 주지이며, 예를 들어 이하의 참고 문헌에 기재되어 있다.
- [0192] (a) Berge 등, J. Pharm. Sci., 66, p 1-19(1977),
- [0193] (b) Stahl 등, 「Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002),
- [0194] (c) Paulekuhn 등, J. Med. Chem., 50, p 6665-6672(2007)
- [0195] 무기산과의 염으로서, 예를 들어, 염산, 질산, 황산, 인산, 브롬화수소산 등과의 염을 들 수 있다.
- [0196] 유기산과의 염으로서, 예를 들어, 옥살산, 말레산, 시트르산, 푸마르산, 락트산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 아스코르브산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염을 들 수 있다.
- [0197] 또한, 유기산과의 염으로서, 예를 들어, 아디프산, 알긴산, 4-아미노살리실산, 안히드로메틸렌시트르산, 벤조산, 에데트산칼슘, 캄포산, 캄포-10-술폰산, 탄산, 에데트산, 에탄-1,2-디술폰산, 도데실황산, 에탄술폰산, 글루코헵톤산, 글루쿠론산, 글리콜릴아르사닐산, 핵실레소르신산, 불화수소산, 요오드화수소산, 히드록시-나프토산, 2-히드록시-1-에탄술폰산, 락토비온산, 만델산, 메틸황산, 메틸질산, 메틸렌비스(살리실산), 갈락타르산, 나프탈렌-2-술폰산, 2-나프토산, 1,5-나프탈렌디술폰산, 올레산, 파모산, 판토텐산, 펙틴산, 피크르산, 프로피온산, 폴리갈락투론산, 살리실산, 스테아르산, 탄닌산, 테오클산, 티오시안산, 또는 운데칸산 등과의 염을 들 수 있다.
- [0198] 무기 염기와의 염으로서, 예를 들어, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염, 암모늄염 등을 들 수 있다.
- [0199] 또한, 무기 염기와의 염으로서, 예를 들어 알루미늄, 바륨, 비스무트, 리튬, 또는 아연과의 염을 들 수 있다.
- [0200] 유기 염기와의 염으로서, 예를 들어, 메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 구아니딘, 피리딘, 피콜린, 콜린, 신코닌, 메글루민 등과의 염을 들 수 있다.
- [0201] 또한, 유기 염기와의 염으로서, 예를 들어, 아레콜린, 베타인, 클레미줄, N-메틸글루카민, N-벤질페네틸아민, 또는 트리스(히드록시메틸)메틸아민과의 염도 들 수 있다.
- [0202] 아미노산과의 염으로서, 예를 들어, 리신, 아르기닌, 아스파라긴산, 글루탐산 등과의 염을 들 수 있다.
- [0203] 상기 염 중, 바람직하게는 염산, 황산 또는 p-톨루엔술폰산과의 염이다.
- [0204] 공지된 방법에 따라서, 본 발명 화합물과, 무기 염기, 유기 염기, 무기산, 유기산, 또는 아미노산을 반응시킴으로써, 각각의 염을 얻을 수 있다.
- [0205] 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염은 용매화물로서 존재하기도 한다. 「용매화물」이란, 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염에, 용매의 분자가 배위한 것이며, 수화물도 포함된다. 용매화물은, 약학상 허용되는 용매화물이 바람직하다. 예를 들어, 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염의 수화물, 에탄올레이트, 디메틸술포시데이트 등을 들 수 있다. 구체적으로는, 본 발명 화합물의 반수화물, 1수화물, 2수화물 또는 1에탄올레이트, 또는 본 발명 화합물의 나트륨염의 1수화물 또는 2염산염의 2/3 에탄올레이트 등을 들 수 있다.
- [0206] 공지된 방법에 따라서, 그의 용매화물을 얻을 수 있다.
- [0207] 또한, 본 발명 화합물은, 동위 원소(예를 들어, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S 등)로 표지되어 있어도 된다.
- [0208] 본 발명 화합물은, 호변 이성체로서 존재하는 경우가 있다. 그 경우, 본 발명 화합물은, 개개의 호변 이성체 또는 호변 이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 식 [I-a]로 표시되는 화합물에는, 하기에 나타내는 호변 이성체



[0209]

가 존재할 수 있는데, 당해 호변 이성체도 식 [I-a]로 표시되는 화합물에 포함된다.

[0210]

[0211]

본 발명 화합물은, 탄소 이중 결합을 갖는 경우가 있다. 그 경우, 본 발명 화합물은, E체, Z체, 또는 E체와 Z체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0212]

본 발명 화합물은, 시스/트랜스 이성체로서 인식해야 할 입체 이성체가 존재하는 경우가 있다. 그 경우, 본 발명 화합물은, 시스체, 트랜스체, 또는 시스체와 트랜스체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0213]

본 발명 화합물은, 1개 또는 그 이상의 비대칭 탄소를 갖는 경우가 있다. 그 경우, 본 발명 화합물은, 단일의 에난티오머, 단일의 디아스테레오머, 에난티오머의 혼합물 또는 디아스테레오머의 혼합물로서 존재하는 경우가 있다.

[0214]

본 발명 화합물은, 아트로프이성체(atropisomer)로서 존재하는 경우가 있다. 그 경우, 본 발명 화합물은, 개개의 아트로프이성체 또는 아트로프이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0215]

본 발명 화합물은, 상기 이성체를 발생시키는 구조 상의 특징을 동시에 복수 포함하는 경우가 있다. 또한, 본 발명 화합물은, 상기 이성체를 모든 비율로 포함할 수 있다.

[0216]

본원 명세서에 입체화학을 특정하지 않고 표기한 식, 화학 구조 또는 화합물명은, 달리 주석 등의 언급이 없는 한, 존재할 수 있는 상기 이성체 모두를 포함한다.

[0217]

디아스테레오머 혼합물은, 크로마토그래피나 결정화 등의 관용되어 있는 방법에 의해, 각각의 디아스테레오머로 분리할 수 있다. 또한, 입체화학적으로 단일인 출발 물질을 사용함으로써, 또는 입체 선택적인 반응을 사용하는 합성 방법에 의해 각각의 디아스테레오머를 만들 수도 있다.

[0218]

에난티오머의 혼합물로부터 각각의 단일의 에난티오머로의 분리는, 당분야에서 잘 알려진 방법으로 행할 수 있다.

[0219]

예를 들어, 디아스테레오머 혼합물은, 에난티오머의 혼합물과, 실질적으로 순수한 에난티오머이며 키랄 보조제(chiral auxiliary)로서 알려져 있는 화합물을 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 당해 디아스테레오머 혼합물은, 상기한 바와 같이 각각의 디아스테레오머로 분리할 수 있다. 분리된 디아스테레오머를, 부가된 키랄 보조제를 개열로 제거함으로써, 목적으로 하는 에난티오머로 변환할 수 있다.

[0220]

또한, 당분야에서 잘 알려진, 키랄 고정상을 사용하는 크로마토그래피법에 의해, 화합물의 에난티오머 혼합물을 직접 분리할 수도 있다.

[0221]

또는, 화합물의 어느 한쪽의 에난티오머를, 실질적으로 순수한 광학 활성 출발 원료를 사용함으로써, 또는 프로키랄(prochiral)한 중간체에 대하여 키랄 보조제나 비대칭 촉매를 사용한 입체 선택적 합성(비대칭 유도)을 행함으로써 얻을 수도 있다.

[0222]

절대 입체 배치는 결정성의 생성물 또는 중간체의 X선 결정 해석에 의해 결정할 수 있다. 그 때, 필요에 따라서는 입체 배치가 기지인 비대칭 중심을 갖는 시약으로 유도화된 결정성의 생성물 또는 중간체를 사용해도 된다.

[0223]

본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염으로서, 실질적으로 정제된, 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, 80% 이상의 순도로 정제된, 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염이다.

[0224]

「의약 조성물」로서는, 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 트로키제, 시럽제, 유제, 현탁제 등의 경구제, 또는 외용제, 좌제, 주사제, 점안제, 경비제, 경폐제 등의 비경구제를 들 수 있다.

- [0225] 본 발명 의약 조성물은, 의약 제제의 기술분야에 있어서 자체 공지된 방법에 따라서, 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물을, 적어도 1종 이상의 약학상 허용되는 담체 등과, 적절히, 적량 혼합하거나 함으로써, 제조된다. 그 의약 조성물 중의 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물의 함량은, 제형, 투여량 등에 따라 상이한데, 예를 들어, 조성물 전체의 0.00001 내지 100중량%이다.
- [0226] 그 「약학상 허용되는 담체」로서는, 제제 소재로서 관용의 각종 유기 또는 무기 담체 물질을 들 수 있고, 예를 들어, 고형 제제에 있어서의 부형제, 붕괴제, 결합제, 유동화제, 활택제 등, 또는 액상 제제에 있어서의 용제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 무통화제, 계면 활성제, pH 조정제, 점조제 등을 들 수 있다. 또한 필요에 따라, 보존제, 향산화제, 착색제, 감미제 등의 첨가물이 사용된다.
- [0227] 「부형제」로서는, 예를 들어, 유당, 백당, D-만니톨, D-소르비톨, 옥수수 전분, 텍스트린, 미결정 셀룰로오스, 결정 셀룰로오스, 카르멜로오스, 카르멜로오스칼슘, 카르복시메틸스타치나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 아라비아 고무 등을 들 수 있다.
- [0228] 「붕괴제」로서는, 예를 들어, 카르멜로오스, 카르멜로오스칼슘, 카르멜로오스나트륨, 카르복시메틸스타치나트륨, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 결정 셀룰로오스 등을 들 수 있다.
- [0229] 「결합제」로서는, 예를 들어, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 포비돈, 결정 셀룰로오스, 백당, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 카르멜로오스나트륨, 아라비아 고무 등을 들 수 있다.
- [0230] 「유동화제」로서는, 예를 들어, 경질 무수 규산, 스테아르산마그네슘 등을 들 수 있다.
- [0231] 「활택제」로서는, 예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 탈크 등을 들 수 있다.
- [0232] 「용제」로서는, 예를 들어, 정제수, 에탄올, 프로필렌글리콜, 매크로골, 참기름, 옥수수유, 올리브유 등을 들 수 있다.
- [0233] 「용해 보조제」로서는, 예를 들어, 프로필렌글리콜, D-만니톨, 벤조산벤질, 에탄올, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 시트르산나트륨 등을 들 수 있다.
- [0234] 「현탁화제」로서는, 예를 들어, 염화벤잘코늄, 카르멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 프로필렌글리콜, 포비돈, 메틸셀룰로오스, 모노스테아르산글리세린 등을 들 수 있다.
- [0235] 「등장화제」로서는, 예를 들어, 포도당, D-소르비톨, 염화나트륨, D-만니톨 등을 들 수 있다.
- [0236] 「완충제」로서는, 예를 들어, 인산수소나트륨, 아세트산나트륨, 탄산나트륨, 시트르산나트륨 등을 들 수 있다.
- [0237] 「무통화제」로서는, 예를 들어, 벤질알코올 등을 들 수 있다.
- [0238] 「계면 활성제」로서는, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60 등의 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 모노스테아르산폴리에틸렌글리콜, 폴리소르베이트80 등의 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산에스테르, 알킬디아미노에틸글리신, 알킬벤젠술폰산염, 염화벤제트늄 등을 들 수 있다.
- [0239] 「pH 조정제」로서는, 예를 들어, 염산, 황산, 인산, 시트르산, 아세트산, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 모노에탄올아민, 트리에탄올아민 등을 들 수 있다.
- [0240] 「점조제」로서는, 예를 들어, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐 중합체, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 텍스트란 등을 들 수 있다.
- [0241] 「보존제」로서는, 예를 들어, 파라옥시벤조산에틸, 클로로부탄올, 벤질알코올, 데히드로아세트산나트륨, 소르브산 등을 들 수 있다.
- [0242] 「향산화제」로서는, 예를 들어, 아황산나트륨, 아스코르브산 등을 들 수 있다.
- [0243] 「착색제」로서는, 예를 들어, 식용 색소(예: 식용 적색 2호 또는 3호, 식용 황색 4호 또는 5호 등), β -카로틴 등을 들 수 있다.
- [0244] 「감미제」로서는, 예를 들어, 사카린나트륨, 글리시리진산2칼륨, 아스파탐 등을 들 수 있다.
- [0245] 본 발명 의약 조성물은, 인간은 물론, 인간 이외의 포유 동물(예: 햄스터, 모르모트, 고양이, 개, 돼지, 소, 말, 양, 원숭이 등)에 대해서도, 경구적 또는 비경구적(예: 국소, 직장, 정맥 투여 등)으로 투여할 수 있다.

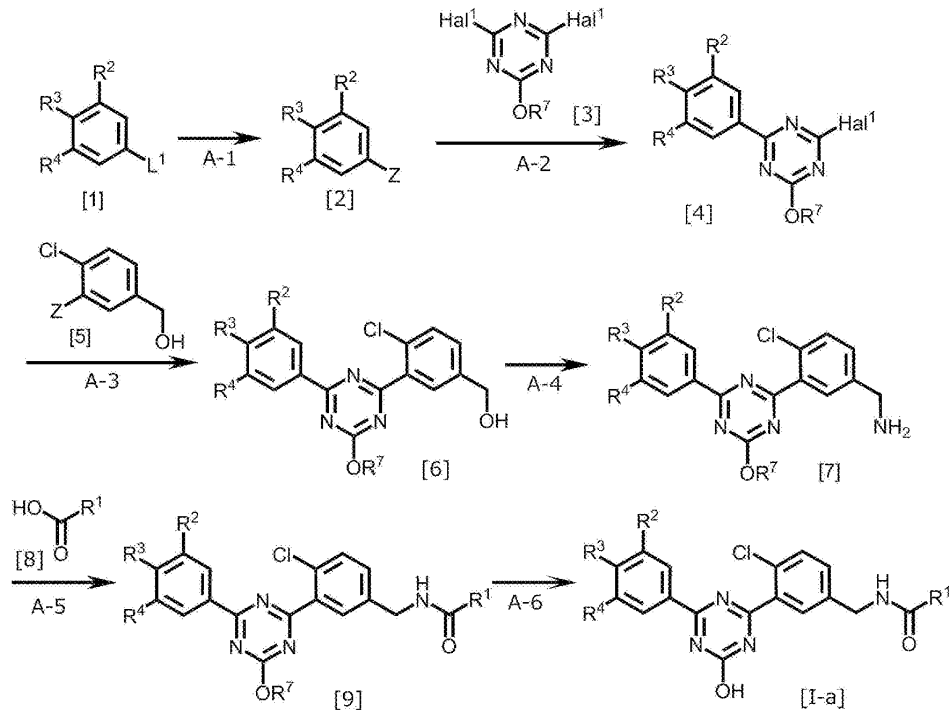
투여량은, 투여 대상, 질환, 증상, 제형, 투여 루트 등에 따라 상이한데, 예를 들어, 성인 환자(체중: 약 60kg)에게 경구 투여하는 경우의 투여량은, 유효 성분인 본 발명 화합물로서, 1일당, 통상 약 $0.1\mu\text{g}$ 내지 10g의 범위이다. 이들 양을 1회 내지 수회로 나누어서 투여할 수 있다.

- [0246] 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물을, 의약 분야에서 행하여지고 있는 일반적인 방법으로, 1제 또는 복수의 다른 약제(이하, 병용 약제라고도 한다)와 조합하여 사용(이하, 병용이라고도 한다)할 수 있다.
- [0247] 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물, 및 병용 약제의 투여 시기는 한정되지 않고, 이들을 투여 대상에 대하여 배합제로서 투여해도 되고, 양쪽 제제를 동시에 또는 일정한 간격을 두고 투여해도 된다. 또한, 본 발명의 의약 조성물 및 병용 약제를 포함하는 키트인 것을 특징으로 하는 의약으로서 사용해도 된다. 병용 약제의 투여량은, 임상상 사용되고 있는 투여량에 준하면 되고, 투여 대상, 질환, 증상, 제형, 투여 루트, 투여 시간, 조합 등에 의해 적절히 선택할 수 있다. 병용 약제의 투여 형태는, 특별히 한정되지 않고 본 발명 화합물 또는 그의 염, 또는 그의 용매화물과 병용 약제가 조합되어 있으면 된다.
- [0248] 병용 약제로서는, 프로스타글란딘 제제, β 차단약, α 수용체 작용약, 교감 신경 자극제, α 차단약, 탄산탈수소효소 저해제, 항콜린에스테라아제제, Rho 키나아제 저해제 등의 녹내장 치료제를 들 수 있다.
- [0249] 프로스타글란딘 제제로서, 예를 들어, 이소프로필우노프로스톤, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 타플루프로스트, 비마토프로스트 등을 들 수 있다.
- [0250] β 차단약으로서, 예를 들어, 말레산티몰롤, 염산베푸놀롤, 염산카르테올롤, 염산베타솔롤, 니프라딜롤, 염산레보부놀롤 등을 들 수 있다.
- [0251] α 수용체 작용약으로서, 예를 들어, 브리모니딘타르타르산염 등을 들 수 있다.
- [0252] 교감 신경 자극제로서, 예를 들어, 염산디피베프린, 염산필로카르핀 등을 들 수 있다.
- [0253] α 차단약으로서, 예를 들어, 염산부나조신 등을 들 수 있다.
- [0254] 탄산탈수소효소 저해제로서, 예를 들어, 염산도르졸라미드, 브린졸라미드 등을 들 수 있다.
- [0255] 항콜린에스테라아제제로서, 예를 들어, 브롬화디스티그민 등을 들 수 있다.
- [0256] Rho 키나아제 저해제로서, 예를 들어, 리파수딜염산염 수화물 등을 들 수 있다.
- [0257] 구체적인 약제의 조합으로서, 예를 들어, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 타플루프로스트, 말레산티몰롤, 염산도르졸라미드, 및 브린졸라미드 중에서 선택되는 하나의 약제와, 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물과의 조합을 들 수 있다.
- [0258] 본 발명 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, mPGES-1 저해 작용을 갖는 점에서, mPGES-1 저해 활성의 조절에 의해 개선이 기대될 수 있는 각종 질환 또는 상태, 예를 들어 동통, 류머티즘, 변형성 관절증, 발열, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 동맥 경화, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 전신성 강피증, 대장암을 비롯한 악성 종양의 치료 및/또는 예방에 유용하다.
- [0259] 본 명세서에 있어서 mPGES-1 저해 활성의 조절에 의해 개선이 기대될 수 있는 각종 질환 또는 상태는, 바람직하게는 녹내장 및 고안압증이다.
- [0260] 본 발명 화합물은 용액 또는 현탁액으로 투여되는 것이 바람직하고, 용액으로 투여되는 것이 보다 바람직하다.
- [0261] 본 발명 화합물은, 점안에 의해 투여되는 것이 바람직하다.
- [0262] 용액을 점안으로 투여하기 위해서, 화합물은 높은 용해도를 갖는 것이 바람직하다. 점안제로서 사용되는 용매에 대하여 용해도가 0.03% 이상인 화합물이 바람직하고, 용해도가 0.07% 이상인 화합물이 보다 바람직하다. 용해도가 0.13% 이상인 화합물이 더욱 바람직하다.
- [0263] 점안제로서 사용되는 용매로서는, 물이 바람직하다. 점안제로서 사용되는 용매는, 폴리소르베이트80, 모노스테아르산폴리에틸렌글리콜, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 등의 첨가제를 함유해도 된다.
- [0264] 점안으로 투여하기 위해서, 화합물의 용액은 pH7.0 내지 8.5인 것이 바람직하다.
- [0265] 화합물의 용해도는, 공지된 방법에 따라서 측정할 수 있다. 예를 들어, 이하의 방법을 들 수 있다.

- [0266] (1) 화합물을 pH7.0 내지 8.0인 완충액(예를 들어 Britton-Robinson buffer등)에 현탁시킨다. 필요에 따라 폴리소르베이트80, 모노스테아르산폴리에틸렌글리콜, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 등의 첨가제를 사용해도 된다.
- [0267] (2) 실온에서 일정 시간 진탕한 후, 현탁액을 멤브레인 필터로 여과한다. 여과액을 적절히 희석하여 시료 용액으로 한다.
- [0268] (3) 화합물의 표준 용액을 제조하고, 액체 크로마토그래피로 측정한다.
- [0269] (4) 시료 용액을 액체 크로마토그래피로 측정하고, 외부 표준법으로 화합물의 용해도를 산출한다.
- [0270] 본 명세서에 있어서, 「mPGES-1을 저해하는」이란, mPGES-1의 기능을 소실 또는 감약시키는 것을 의미하고, 바람직하게는, 후술하는 시험예 1의 조건에 기초하여, 또는 인간의 임상적 적응에서, 인간 mPGES-1의 기능을 소실 또는 감약시킨다.
- [0271] 본 명세서에 있어서, 「치료」란, 증상의 개선, 중증화의 방지, 완화의 유지, 재연의 방지, 나아가 재발의 방지도 포함한다.
- [0272] 본 명세서에 있어서, 「예방」이란, 증상의 발병을 억제하는 것을 의미한다.
- [0273] 본 발명의 다른 형태의 하나는, 본 발명 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 안압을 저하시키는 약제(agent)를 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 형태의 하나는 본 발명 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종류 이상의 다른 녹내장 치료제를 포함하는, 안압을 저하시키는 약제를 제공하는 것이다.
- [0274] 본 발명의 다른 형태의 하나는, 본 발명 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 안압을 저하시키는 방법을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 형태의 하나는, 본 발명 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종류 이상의 다른 녹내장 치료제를 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 안압을 저하시키는 방법을 제공하는 것이다.
- [0275] 본 명세서에 있어서, 「안압을 저하시키는」이란, 안내압(intraocular pressure)을 저하시키는 것을 의미한다.
- [0276] 본 명세서에 있어서, 본 발명의 화합물, 방법, 사용 및 조성물의 바람직한 형태 및 선택지의 제시는, 이들이 조합 가능하며 모순이 없는 한, 바람직한 형태 및 선택지의 조합의 제시도 포함한다.
- [0277] 본 발명 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법을 이하에 설명한다. 그러나, 본 발명 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법은, 이들 제조 방법에 한정되는 것은 아니다. 각 공정에서 얻어지는 화합물은, 필요에 따라, 증류, 재결정, 칼럼 크로마토그래피 등의 공지된 방법으로 단리·정제할 수 있지만, 경우에 따라서는, 단리·정제하지 않고 다음 공정으로 진행할 수 있다.
- [0278] [제조 방법 A]

[0279] 화합물 [I-a]은 제조 방법 A에 의해 얻을 수 있다.

[제조 방법 A]



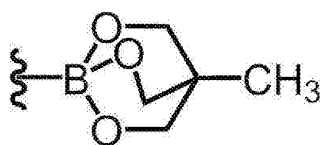
[0280]

[0281] (식 중,

[0282] L^1 은 브로모, 요오드, 트리플루오로메탄술폰닐옥시 등의 탈리기;

[0283] Hal^1 은 클로로 또는 브로모;

[0284] Z는 $-B(OH)_2$, $-B(OR^8)_2$ (여기에서 R^8 은 C_{1-4} 알킬 또는 한쪽의 R^8 이 다른 쪽의 R^8 과 결합하여 환을 형성해도 된다), $-BF_3$, 식



[0285]

[0286] 등의 스즈키 커플링 반응에 사용되는 붕소 치환기;

[0287] R^7 은 메틸, 에틸 등의 C_{1-6} 알킬 또는 벤질이며,

[0288] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기 식 [I-a]에 있어서의 정의와 동의이다.)

[0289] (공정 A-1)

[0290] 화합물 [1]을 붕소화함으로써 화합물 [2]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 용매 중, 가열 하에서 염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하, 화합물 [1]을 붕소 시약과 반응시킴으로써 화합물 [2]를 얻을 수 있다. 필요에 따라 배위자를 첨가해도 된다.

[0291] 반응에 사용하는 붕소 시약으로는, 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란, 5,5,5',5'-테트라메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보롤란, 테트라히드록시디보론, 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 등을 들 수 있다.

[0292] 반응에 사용하는 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어, 아세트산팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐, 비스(트리

페닐포스핀)팔라듐디클로라이드, (비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로라이드-염화메틸렌 착체 등을 들 수 있다.

- [0293] 반응에 사용하는 염기로서는, 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 불화세슘 등의 알칼리 금속염 등의 무기 염기, 트리에틸아민 등의 유기 염기를 들 수 있다.
- [0294] 반응에 사용하는 배위자로서는, 트리페닐포스핀, 트리스클로헥실포스핀, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 등의 유기 인계 배위자 등을 들 수 있다.
- [0295] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸 에테르 등의 에테르계 용매; 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 알코올계 용매; 톨루엔, 크실렌, 헥산 등의 탄화수소계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폰, 아세트니트릴 등의 극성 용매; 그들의 혼합 용매, 및 그들과 물의 혼합 용매를 들 수 있다.
- [0296] 또한, 화합물 [1]에 있어서 L¹이 브로모 또는 요오드일 경우, 화합물 [1]을 용매 중, -78℃ 내지 실온 하에서 유기 금속 시약을 첨가한 후, 생성물을 -78℃ 내지 실온 하에서 붕소 화합물과 반응시킴으로써 화합물 [2]를 얻을 수 있다.
- [0297] 반응에 사용하는 유기 금속 시약으로서, n-부틸리튬, tert-부틸리튬, 이소프로필마그네슘클로라이드 등을 들 수 있다.
- [0298] 반응에 사용하는 붕소 시약으로서, 붕산트리메틸, 붕산트리이소프로필, 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 등을 들 수 있다.
- [0299] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸 에테르 등의 에테르계 용매; 톨루엔, 크실렌, 헥산 등의 탄화수소계 용매, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다.
- [0300] 화합물 [1]은, 5-브로모-2-클로로이소프로필벤젠과 같은 시판품이어도 되거나, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것이어도 된다.
- [0301] (공정 A-2)
- [0302] 화합물 [2]와 화합물 [3]의 스즈키 커플링 반응에 의해, 화합물 [4]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 용매 중, 가열 하에서 염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하, 화합물 [2]를 화합물 [3]과 반응시킴으로써, 화합물 [4]를 얻을 수 있다. 필요에 따라 배위자를 첨가해도 된다. 얻어진 화합물(화합물 [4])의 화합물 [2]의 스즈키 커플링 반응을 방지하기 위해서, 화합물 [2]에 대하여 1.5당량 이상의 화합물 [3]을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0303] 반응에 사용하는 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어, 아세트산팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐디클로라이드, (비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로라이드-염화메틸렌 착체 등을 들 수 있다.
- [0304] 반응에 사용하는 염기로서는, 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 불화세슘 등의 알칼리 금속염 등의 무기 염기, 트리에틸아민 등의 유기 염기를 들 수 있다.
- [0305] 반응에 사용하는 배위자로서는, 트리페닐포스핀, 트리스클로헥실포스핀, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 등의 유기 인계 배위자 등을 들 수 있다.
- [0306] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸 에테르 등의 에테르계 용매; 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 알코올계 용매; 톨루엔, 크실렌, 헥산 등의 탄화수소계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폰, 아세트니트릴 등의 극성 용매; 그들의 혼합 용매, 및 그들과 물의 혼합 용매를 들 수 있다.
- [0307] 화합물 [2]는 3-이소프로필페닐보론산이나 3-tert-부틸페닐보론산 등의 시판품이어도 되거나, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것이어도 된다.
- [0308] 화합물 [3]은 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진과 같은 시판품이어도 되거나, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것이어도 된다.
- [0309] 스즈키 커플링 반응에 대해서는, 예를 들어 다음과 같은 총설이 알려져 있다(SUZUKI, A et al. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. Chem Rev. 1995, Vol. 95, pages 2457-

2483.).

[0310] (공정 A-3)

[0311] 화합물 [4]과 붕소 화합물 [5]의 스즈키 커플링 반응에 의해, 화합물 [6]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 용매 중, 가열 하에서 염기 및 팔라듐 촉매의 존재 하, 화합물 [4]를 붕소 화합물 [5]와 반응시킴으로써 화합물 [6]을 얻을 수 있다. 필요에 따라 배위자를 첨가해도 된다.

[0312] 반응에 사용하는 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어, 아세트산팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐디클로라이드, (비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐디클로라이드-염화메틸렌 착체 등을 들 수 있다.

[0313] 반응에 사용하는 염기로서는, 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 불화세슘 등의 알칼리 금속염 등의 무기 염기, 트리에틸아민 등의 유기 염기를 들 수 있다.

[0314] 반응에 사용하는 배위자로서는, 트리페닐포스핀, 트리스클로헥실포스핀, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 등의 유기 인계 배위자 등을 들 수 있다.

[0315] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸 에테르 등의 에테르계 용매; 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 알코올계 용매; 톨루엔, 크실렌, 헥산 등의 탄화수소계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폰, 아세토니트릴 등의 극성 용매; 그들의 혼합 용매, 및 그들과 물의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0316] 화합물 [5]는 2-클로로-5-히드록시메틸페닐보론산 등의 시판품이어도 되거나, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것이어도 된다.

[0317] (공정 A-4)

[0318] 화합물 [6]의 히드록시기를 아지드화한 후, 환원에 의해 아미노기로 변환함으로써, 화합물 [7]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [6]을 용매 중, 염기의 존재 하, 아지드화제와 반응시킴으로써, 대응하는 아지드를 얻을 수 있다. 얻어진 아지드를 포스핀과 반응시킨 후, 계 중에 물을 첨가하고 가열하여 가수분해함으로써 화합물 [7]을 얻을 수 있다.

[0319] 화합물 [7]은 통상의 방법에 의해, 무기산 또는 유기산과의 염으로서 얻는 것이 바람직하다.

[0320] 반응에 사용하는 아지드화제로서는, 디페닐포스포릴아지드, 비스(p-니트로페닐)아지도포스포네이트 등을 들 수 있다.

[0321] 반응에 사용하는 용매로서는, 테트라히드로푸란, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드 등을 들 수 있다.

[0322] 아지드화에 사용하는 염기로서는, 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데카-7-엔을 들 수 있다.

[0323] 포스핀으로서, 트리페닐포스핀, 트리부틸포스핀 등을 들 수 있다.

[0324] 화합물 [7]의 염 형성에 사용하는 산으로서, 염산을 들 수 있다.

[0325] (공정 A-5)

[0326] 화합물 [7]과 화합물 [8]의 아미드 결합 형성 반응에 의해, 화합물 [9]를 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [7]을 용매 중, 축합제 및 첨가제의 존재 하, 화합물 [8]과 반응시킴으로써, 화합물 [9]를 얻을 수 있다. 필요에 따라 염기를 첨가해도 된다.

[0327] 반응에 사용하는 축합제로서는, 디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염(WSC·HCl), 디이소프로필카르보디이미드, 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(HATU), 헥사플루오로인산(벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄(PyBOP) 또는 디페닐포스포릴아지드 등을 들 수 있다.

[0328] 반응에 사용하는 첨가제로서는, 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt), N-히드록시숙신산이미드(HOSu), 4-디메틸아미노피리딘 등을 들 수 있다.

[0329] 반응에 사용하는 염기로서는, 피리딘, 트리에틸아민 등의 유기 염기를 들 수 있다.

[0330] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸

에테르 등의 에테르계 용매; 톨루엔, 헥산, 크실렌 등의 탄화수소계 용매; 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폰, 아세트니트릴, 피리딘 등의 극성 용매를 들 수 있고, 이들은 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[0331] 화합물 [8]은 3,3,3-트리플루오로메틸-2,2-디메틸프로피온산이나 1-트리플루오로메틸시클로펜탄카르복실산과 같은 시판품이어도 되거나, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것이어도 된다.

[0332] (공정 A-6)

[0333] 화합물 [9]의 알콕시기를 가수분해로 히드록시기로 변환함으로써, 화합물 [I-a]를 얻을 수 있다. 예를 들어, R⁷이 C₁₋₆ 알킬인 경우, 화합물 [9]를 용매 중, 염기의 존재 하, 실온 내지 가열 하에서 반응시킨 후, 얻어진 용액을 중성으로 함으로써 화합물 [I-a]를 얻을 수 있다.

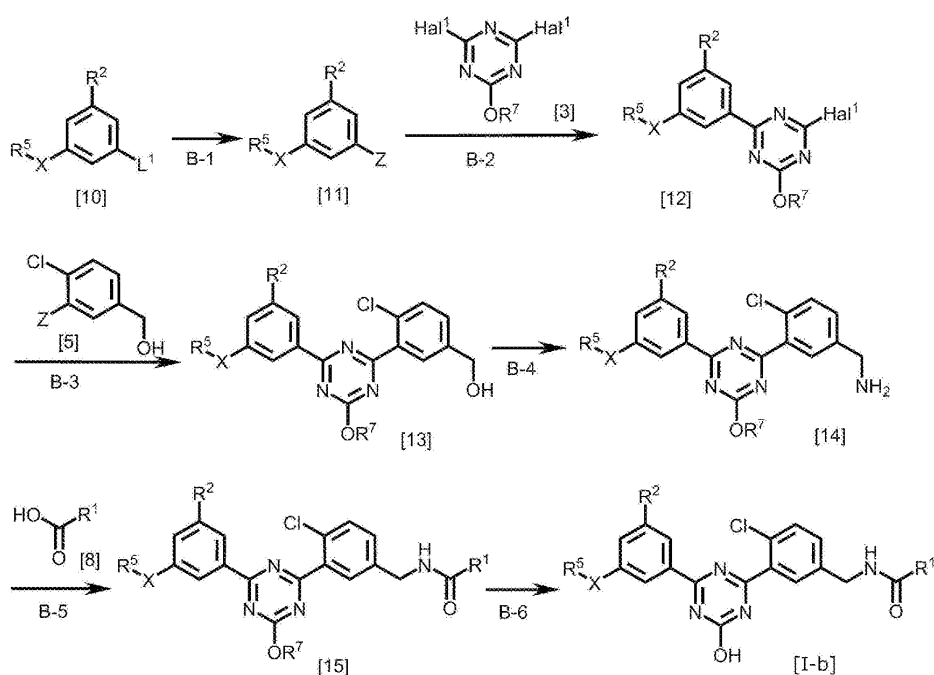
[0334] 반응에 사용하는 염기로서는, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 나트륨메톡시드 등을 들 수 있다.

[0335] 반응에 사용하는 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 알코올계 용매와 물의 혼합 용매; 또는 그들과 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸에테르 등의 에테르계 용매와의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0336] [제조 방법 B]

[0337] 화합물 [I-b]는 제조 방법 B에 의해 얻을 수 있다.

[제조 방법 B]



[0338]

[0339] (식 중, R¹, R², R⁵ 및 X는 상기 식 [I-b]에 있어서의 정의와 동의이며, L¹, Hal¹, Z 및 R⁷은 상기 제조 방법 A에 있어서의 정의와 동의이다.)

[0340] (공정 B-1)

[0341] 제조 방법 A의 공정 A-1과 동일한 방법으로, 화합물 [10]을 붕소화함으로써 화합물 [11]을 얻을 수 있다.

[0342] 화합물 [10]은 3-브로모페닐에틸에테르와 같은 시판품이어도 되거나, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것이어도 된다.

[0343] (공정 B-2)

[0344] 제조 방법 A의 공정 A-2와 동일한 방법으로, 화합물 [11]과 화합물 [3]의 스즈키 커플링 반응에 의해, 화합물

[12]를 얻을 수 있다.

(공정 B-3)

제조 방법 A의 공정 A-3과 동일한 방법으로, 화합물 [12]와 붕소 화합물 [5]의 스즈키 커플링 반응에 의해, 화합물 [13]을 얻을 수 있다.

(공정 B-4)

제조 방법 A의 공정 A-4와 동일한 방법으로, 화합물 [13]의 히드록시기를 아지드화한 후, 환원에 의해 아미노기로 변환함으로써, 화합물 [14]를 얻을 수 있다.

(공정 B-5)

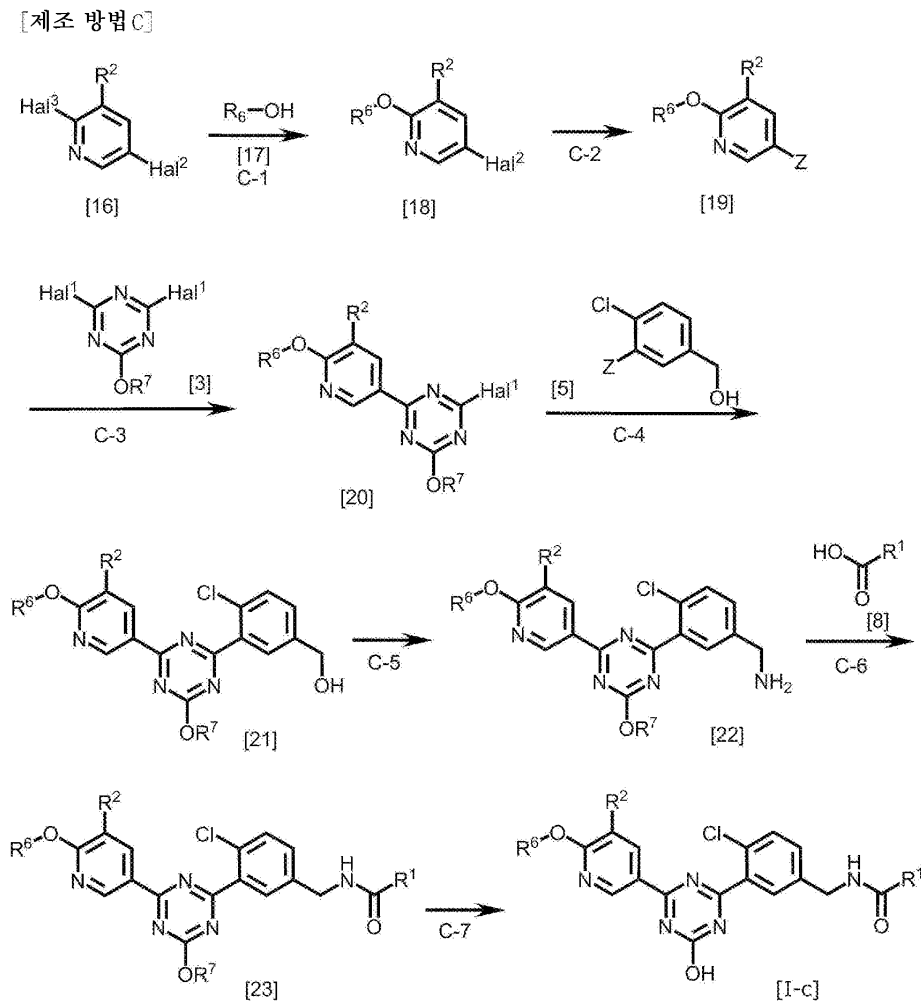
제조 방법 A의 공정 A-5와 동일한 방법으로, 화합물 [14]와 화합물 [8]의 아미드화 반응에 의해, 화합물 [15]를 얻을 수 있다.

(공정 B-6)

제조 방법 A의 공정 A-6과 동일한 방법으로, 화합물 [15]의 알콕시기를 가수분해로 히드록시기로 변환함으로써, 화합물 [I-b]를 얻을 수 있다.

[제조 방법 C]

화합물 [I-c]는 제조 방법 C에 의해 얻을 수 있다.



(식 중,

Hal^2 는 브로모 또는 요오드;

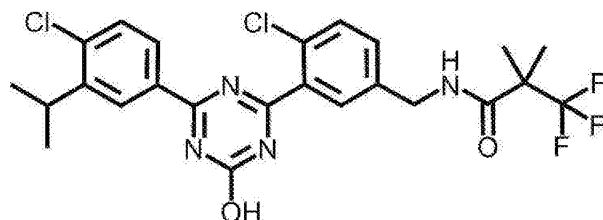
- [0358] Hal³은 플루오로, 클로로 또는 브로모;
- [0359] R¹, R² 및 R⁶은 상기 식 [I-c]에 있어서의 정의와 동의이며, R⁷, Z, Hal¹은 상기 제조 방법 A에 있어서의 정의와 동의이다.)
- [0360] (공정 C-1)
- [0361] 화합물 [16]과 화합물 [17]의 방향족 친핵 치환 반응에 의해, 화합물 [18]을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화합물 [16]을 용매 중, 염기 및 첨가제의 존재 하, 화합물 [17]과 반응시킴으로써, 화합물 [18]을 얻을 수 있다.
- [0362] 화합물 [16]은 5-브로모-2-클로로피리딘과 같은 시판품이어도 되거나, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것이어도 된다.
- [0363] 화합물 [17]은 n-헥산올과 같은 시판품이어도 되거나, 또는 시판품을 적절히 당업자에게 주지인 방법으로 변환하여 얻어지는 것이어도 된다.
- [0364] 반응에 사용하는 용매로서는, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 시클로펜틸메틸 에테르 등의 에테르계 용매; 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸술폰, 아세트니트릴, 피리딘 등의 극성 용매를 들 수 있다.
- [0365] 반응에 사용하는 염기로서는, 수소화나트륨, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 나트륨tert-부톡시드, 칼륨tert-부톡시드, 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 나트륨 등을 들 수 있다.
- [0366] 반응에 사용하는 첨가제로서는, 브롬화테트라-n-부틸암모늄, 18-크라운-6, 요오드화구리 등을 들 수 있다.
- [0367] (공정 C-2)
- [0368] 제조 방법 A의 공정 A-1과 동일한 방법으로, 화합물 [18]을 붕소화합물으로써 화합물 [19]를 얻을 수 있다.
- [0369] (공정 C-3)
- [0370] 제조 방법 A의 공정 A-2와 동일한 방법으로, 화합물 [19]와 화합물 [3]의 스즈키 커플링 반응에 의해, 화합물 [20]을 얻을 수 있다.
- [0371] (공정 C-4)
- [0372] 제조 방법 A의 공정 A-3과 동일한 방법으로, 화합물 [20]과 붕소 화합물 [5]의 스즈키 커플링 반응에 의해, 화합물 [21]을 얻을 수 있다.
- [0373] (공정 C-5)
- [0374] 제조 방법 A의 공정 A-4와 동일한 방법으로, 화합물 [21]의 히드록시기를 아지드화한 후, 환원에 의해 아미노기로 변환함으로써, 화합물 [22]를 얻을 수 있다.
- [0375] (공정 C-6)
- [0376] 제조 방법 A의 공정 A-5와 동일한 방법으로, 화합물 [22]와 화합물 [8]의 아미드화 반응에 의해, 화합물 [23]을 얻을 수 있다.
- [0377] (공정 C-7)
- [0378] 제조 방법 A의 공정 A-6과 동일한 방법으로, 화합물 [23]의 알콕시기를 가수분해로 히드록시기로 변환함으로써, 화합물 [I-c]를 얻을 수 있다.
- [0379] **실시예**
- [0380] 이하에 실시예 및 시험예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 이들은 본 발명을 한정하는 것은 아니다.
- [0381] 또한, 실시예 중, 약호는 이하와 같다.
- [0382] WSC · HCl: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드염산염
- [0383] HOBt · H₂O: 1-히드록시-1H-벤조트리아졸1수화물

[0384] DMSO: 디메틸설폭시드

[0385] M: mol/L

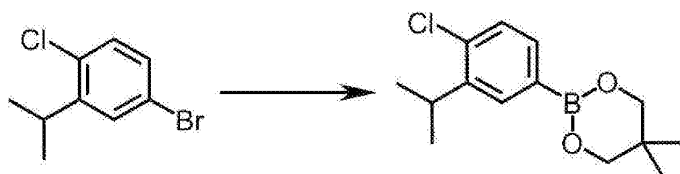
[0386] N: 노르말 농도(normality)

[0387] [제조예 1]: N-{4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드의 합성(실시예 번호 48)



[0388]

[0389] (1) 2-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난

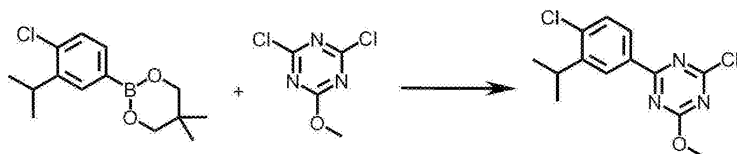


[0390]

[0391] 아르곤 분위기 하에서, 4-브로모-1-클로로-2-이소프로필벤젠(0.50g), 5,5,5',5'-테트라메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보리난(0.77g), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.087g) 및 아세트산칼륨(0.63g)의 1,2-디메톡시에탄(5.0ml) 현탁액을 85℃에서, 16시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 아세트산에틸(10ml)을 첨가하였다. 이 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 용출하였다. 여과액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.53g, 수율 93%)을 얻었다.

[0392] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.02(6H, s), 1.27(6H, d, J =6.9 Hz), 3.35-3.46(1H, m), 3.76(4H, s), 7.31(1H, d, J =7.9 Hz), 7.53(1H, dd, J =7.9, 1.5 Hz), 7.72(1H, d, J =1.5 Hz).

[0393] (2) 2-클로로-4-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진

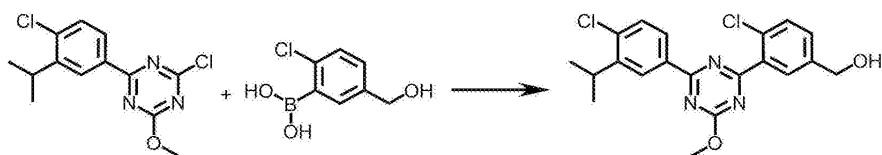


[0394]

[0395] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난(0.53g), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(1.1g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.23g) 및 인산 3칼륨(2.1g)의 1,2-디메톡시에탄(8.6ml) 및 증류수(3.2ml) 현탁액을 85℃에서, 2.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)에 걸므로써 표제 화합물을 포함하는 조생성물(0.36g)을 얻었다.

[0396] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32(6H, d, J =6.7 Hz), 3.41-3.51(1H, m), 4.17(3H, s), 7.47(1H, d, J =8.3 Hz), 8.25(1H, dd, J =8.3, 2.3 Hz), 8.43(1H, d, J =2.3 Hz).

[0397] (3) {4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올

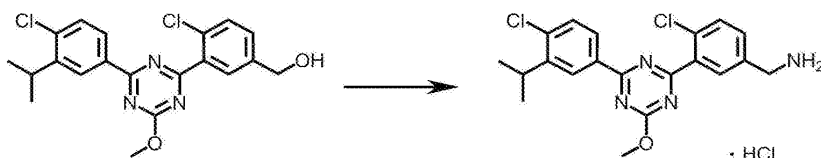


[0398]

[0399] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 2-클로로-4-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진의 조생성물(0.36g), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐보론산(0.27g), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.050g) 및 인산3칼륨(0.78g)의 아세트니트릴(3.6ml) 및 증류수(1.8ml)의 현탁액을 85℃에서, 1.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액하였다. 그 후, 유기층을 물, 계속하여 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.29g, 수율 35%(2 steps))을 얻었다.

[0400] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(6H, d, J =6.7 Hz), 1.76(1H, t, J =6.0 Hz), 3.42-3.53(1H, m), 4.22(3H, s), 4.78(2H, d, J =6.0 Hz), 7.46-7.50(2H, m), 7.55(1H, d, J =8.3 Hz), 8.05(1H, d, J =1.8 Hz), 8.35(1H, dd, J =8.3, 2.3 Hz), 8.58(1H, d, J =2.3 Hz).

[0401] (4) 4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민 염산염

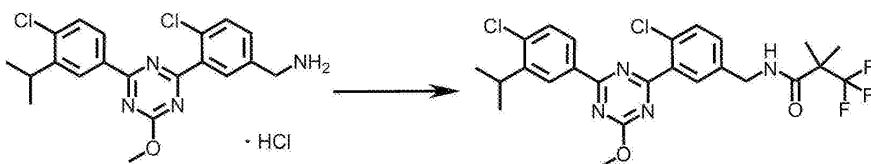


[0402]

[0403] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(0.29g)의 톨루엔(1.2ml) 용액에, 빙냉 하에서, 디페닐포스포릴아지드(0.18ml) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-온데센(0.13ml)을 첨가하였다. 이 반응액을 실온에서 15시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 포화 증조수(0.35ml) 및 증류수(0.35ml)를 첨가하고, 1분간 교반하였다. 이 반응액의 수층을 제거하고, 증류수(0.70ml)를 첨가하고, 1분간 교반하였다. 이 반응액의 수층을 제거하고, 증류수(0.70ml)를 첨가하였다. 이 반응액을, 1분간 교반한 후, 수층을 제거하였다. 이 반응액에 실온에서 트리페닐포스핀(0.24g) 및 증류수(0.029ml)를 첨가하였다. 이 반응액을, 64℃에서, 1시간 교반하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 아세트니트릴(1.2ml) 및 농염산(0.075ml)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 이 현탁액으로부터 고체를 여과 취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.27g, 수율 87%)을 얻었다.

[0404] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.30(6H, d, J =6.9 Hz), 3.36-3.44(1H, m), 4.16(2H, s), 4.17(3H, s), 7.67(1H, d, J =8.3 Hz), 7.71(1H, dd, J =8.3, 2.1 Hz), 7.76(1H, d, J =8.3 Hz), 8.17(1H, d, J =2.1 Hz), 8.29(3H, br s), 8.34(1H, dd, J =8.3, 2.1 Hz), 8.52(1H, d, J =2.1 Hz).

[0405] (5) N-{4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드



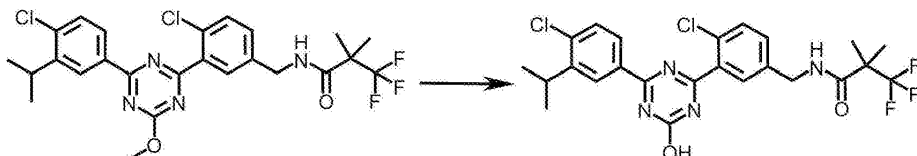
[0406]

[0407] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민 염산염(0.080g), 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.042g), HOBt · H₂O(0.042g) 및 WSC · HCl(0.052g)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0ml) 용액에 실온에서 트리에틸아민(0.076ml)을 첨가하고, 16시간

교반하였다. 이 반응액에 포화 중조수 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.089g, 수율 90%)을 얻었다.

[0408] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(6H, d, J =6.7 Hz), 1.44(6H, s), 3.43-3.52(1H, m), 4.21(3H, s), 4.55(2H, d, J =5.8 Hz), 6.23(1H, br s), 7.36(1H, dd, J =8.3, 2.3 Hz), 7.48(1H, d, J =8.3 Hz), 7.53(1H, d, J =8.3 Hz), 7.94(1H, d, J =2.3 Hz), 8.34(1H, dd, J =8.3, 2.2 Hz), 8.57(1H, d, J =2.2 Hz).

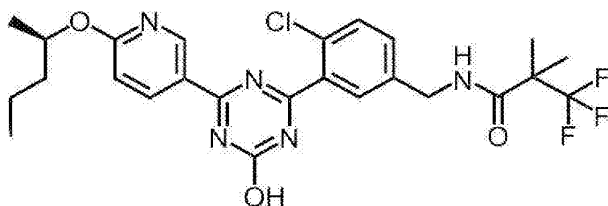
[0409] (6) N-{4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아מיד



[0410]

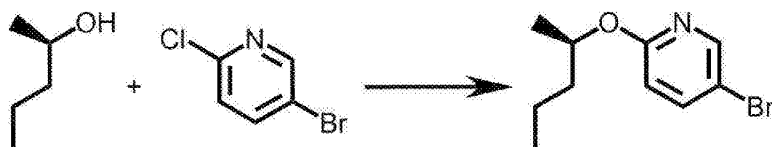
[0411] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(4-클로로-3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아מיד(0.089g)의 메탄올(1.4ml) 용액에 실온에서 4M 수산화나트륨 수용액(0.25ml)을 첨가하고, 65℃에서, 2.5시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 2N 염산(0.49ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.075g, 수율 86%)을 얻었다.

[0412] [제조예 2]: N-(4-클로로-3-[4-히드록시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일]벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드의 합성(실시예 번호 25)



[0413]

[0414] (1) 5-브로모-2-((R)-1-메틸부톡시)피리딘

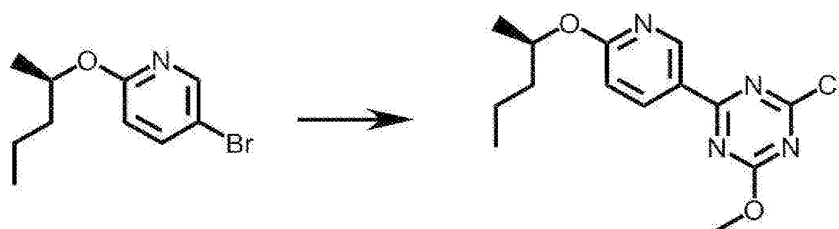


[0415]

[0416] 아르곤 분위기 하에서, 5-브로모-2-클로로피리딘(1.0g) 및 (R)-펜탄-2-올(0.69g)의 테트라히드로푸란(10ml) 용액에 실온에서 수소화나트륨(0.31g, 60중량% 오일 디스퍼전)을 첨가하고, 10분간 교반하였다. 80℃에서, 1시간 교반 후, 실온에서 이 반응액에 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)에 걸트으로써 표제 화합물(1.3g, 정량적(quant.))을 얻었다.

[0417] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.92(3H, t, J =7.3 Hz), 1.29(3H, d, J =6.2 Hz), 1.33-1.48(2H, m), 1.50-1.59(1H, m), 1.66-1.75(1H, m), 5.10-5.18(1H, m), 6.59(1H, d, J =8.8 Hz), 7.60(1H, dd, J =8.8, 2.4 Hz), 8.16(1H, d, J =2.4 Hz).

[0418] (2) 2-클로로-4-메톡시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진

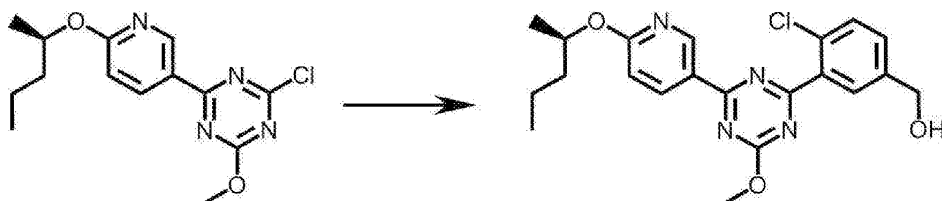


[0419]

[0420] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 5-브로모-2-((R)-1-메틸부톡시)피리딘(1.3g)의 톨루엔(8.5ml) 및 테트라히드로푸란(2.0ml)의 혼합 용액에, -78℃에서, n-부틸리튬(1.6M n-헥산 용액, 4.4ml)을 적하하였다. 15분 교반 후, 붕산트리이소프로필(1.6ml)을 2회로 나누어서 첨가하였다. 실온으로 승온하고, 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액을 첨가하고, 10분간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 아세트산에틸을 첨가하고, 분출하였다. 그 후, 유기층을 물, 계속하여 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이 얻어진 잔사에 1,2-디메톡시에탄(28ml) 및 증류수(14ml) 혼합 용액에, 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(2.8g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.21g) 및 인산3칼륨(3.9g)을 첨가하고, 90℃에서, 1.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분출한 후, 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)에 걸므로써 표제 화합물을 포함하는 조생성물(1.1g, 수율 약 60%)을 얻었다.

[0421] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.94(3H, t, J =7.4 Hz), 1.35(3H, d, J =6.2 Hz), 1.38-1.50(2H, m), 1.53-1.64(1H, m), 1.72-1.81(1H, m), 4.15(3H, s), 5.31-5.40(1H, m), 6.76(1H, d, J =8.8 Hz), 8.54(1H, dd, J =8.8, 2.1 Hz), 9.27(1H, d, J =2.1 Hz).

[0422] (3) (4-클로로-3-{4-메톡시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}페닐)메탄올

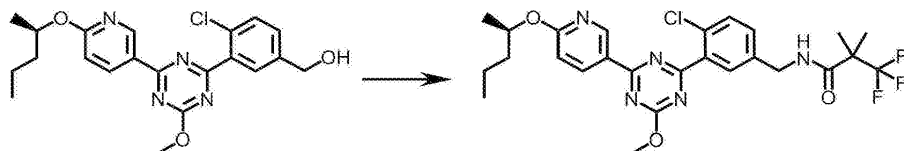


[0423]

[0424] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 2-클로로-4-메톡시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진의 조생성물(1.1g), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐보론산(0.76g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.14g) 및 인산3칼륨(2.2g)의 아세트니트릴(11ml) 및 증류수(6.0ml)의 현탁액을 80℃에서, 1.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분출한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.89g, 수율 64%)을 얻었다.

[0425] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.94(3H, t, J =7.3 Hz), 1.35(3H, d, J =6.2 Hz), 1.39-1.50(2H, m), 1.57-1.64(1H, m), 1.73-1.81(2H, m), 4.19(3H, s), 4.77(2H, d, J =6.0 Hz), 5.31-5.40(1H, m), 6.78(1H, d, J =8.8 Hz), 7.47(1H, dd, J =8.2, 2.2 Hz), 7.54(1H, d, J =8.2 Hz), 8.03(1H, d, J =2.2 Hz), 8.66(1H, dd, J =8.9, 2.1 Hz), 9.39(1H, d, J =2.1 Hz).

[0426] (4) N-(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드



[0427]

[0428]

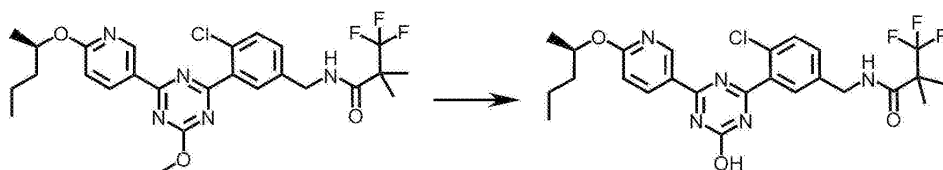
아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}페닐)메탄올(0.16g)의 테트라히드로푸란(1.6ml) 용액에 실온에서 디페닐포스포릴아지드(0.12ml)를 첨가하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.080ml)을 첨가하고, 15분간 교반하였다. 이 반응액을, 60℃에서, 20분간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 트리페닐포스핀(0.22g) 및 증류수(0.080ml)를 첨가하고, 60℃에서, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(1.6ml), 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산의 N,N-디메틸포름아미드 용액(1.9M, 0.30ml), HOBt·H₂O(0.12g) 및 WSC·HCl(0.15g)을 첨가하고, 15분간 교반하였다. 이 반응액을, 실온에서, 15시간 정치하였다. 이 반응액에, 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분층하였다. 그 후, 유기층을 물, 계속하여 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이 잔사를 정제용 박층 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.19g, 수율 91%)을 얻었다.

[0429]

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 0.95(3H, t, J =7.3 Hz), 1.35(3H, d, J =6.2 Hz), 1.39-1.51(2H, m), 1.55-1.64(1H, m), 1.73-1.82(1H, m), 4.19(3H, s), 4.54(2H, d, J =5.8 Hz), 5.32-5.40(1H, m), 6.22(1H, br), 6.78(1H, d, J =8.8 Hz), 7.35(1H, dd, J =8.3, 2.3 Hz), 7.52(1H, d, J =8.3 Hz), 7.93(1H, d, J =2.3 Hz), 8.65(1H, dd, J =8.8, 2.4 Hz), 9.38(1H, d, J =2.4 Hz).

[0430]

(5) N-(4-클로로-3-{4-히드록시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드



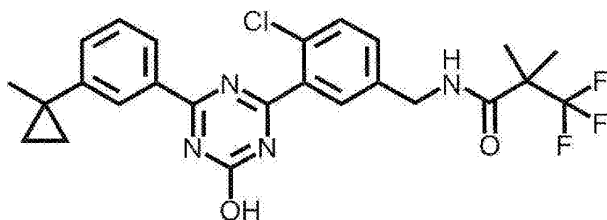
[0431]

[0432]

아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 N-(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.19g)의 메탄올(2.0ml) 용액에 실온에서 4M 수산화나트륨 수용액(0.35ml)을 첨가하고, 65℃에서, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 2N 염산(0.70ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.14g, 수율 77%)을 얻었다.

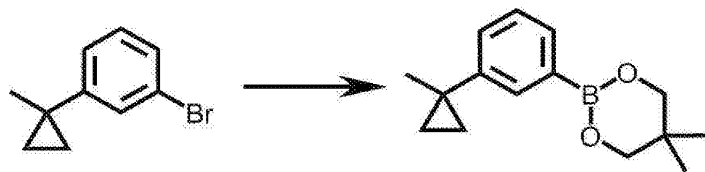
[0433]

[제조예 3]: N-(4-클로로-3-{4-히드록시-6-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드의 합성(실시예 번호 49)



[0434]

[0435] (1) 5,5-디메틸-2-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,2-디옥사보리난

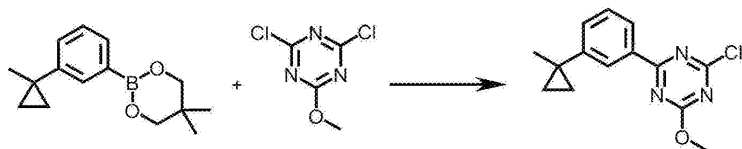


[0436]

[0437] 아르곤 분위기 하에서, 1-브로모-3-(1-메틸시클로프로필)벤젠(0.50g), 5,5,5',5'-테트라메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보리난(0.85g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.096g) 및 아세트산칼륨(0.70g)의 1,2-디메톡시에탄(5.0ml) 현탁액을 85℃에서, 15시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 아세트산에틸(10ml)을 첨가하였다. 이 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 용출하였다. 여과액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.56g, 수율 95%)을 얻었다.

[0438] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.68-0.71(2H, m), 0.86-0.89(2H, m), 1.02(6H, s), 1.41(3H, s), 3.77(4H, s), 7.27(1H, td, $J = 7.5, 0.5$ Hz), 7.32-7.35(1H, m), 7.60(1H, dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.70-7.72(1H, m).

[0439] (2) 2-클로로-4-메톡시-6-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,5-트리아진

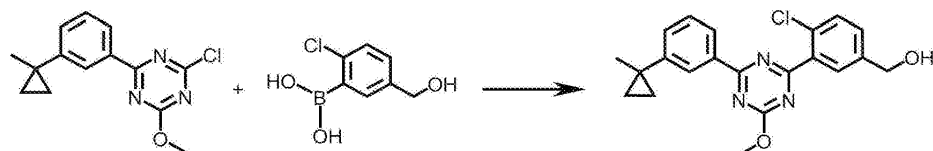


[0440]

[0441] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 5,5-디메틸-2-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,2-디옥사보리난(0.56g), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(1.1g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.26g) 및 인산 3칼륨(2.4g)의 1,2-디메톡시에탄(9.8ml) 및 증류수(3.7ml) 현탁액을, 85℃에서, 2.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)에 걸므로써 표제 화합물을 포함하는 조생성물(0.47g)을 얻었다.

[0442] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.77-0.81(2H, m), 0.91-0.95(2H, m), 1.46(3H, s), 4.17(3H, s), 7.41(1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.51(1H, dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz), 8.29(1H, dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz), 8.38(1H, t, $J = 1.6$ Hz).

[0443] (3) (4-클로로-3-{4-메톡시-6-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}페닐)메탄올



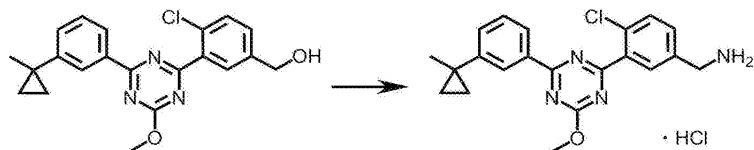
[0444]

[0445] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 2-클로로-4-메톡시-6-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,5-트리아진의 조생성물(0.47g), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐보론산(0.38g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.069g) 및 인산 3칼륨(1.1g)의 아세트니트릴(4.7ml) 및 증류수(2.3ml)의 현탁액을, 85℃에서, 1.5시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.42g, 수율 48%(2 steps))을 얻었다.

[0446] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.77-0.81(2H, m), 0.93-0.97(2H, m), 1.47(3H, s), 1.80(1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.22(3H, s),

4.78(2H, d, J =6.0 Hz), 7.42(1H, td, J =7.7, 0.5 Hz), 7.46-7.50(2H, m), 7.54(1H, d, J =8.3 Hz), 8.03(1H, d, J =2.3 Hz), 8.40(1H, dt, J =7.7, 1.6 Hz), 8.50(1H, t, J =1.6 Hz).

[0447] (4) 4-클로로-3-{4-메톡시-6-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질아민 염산염

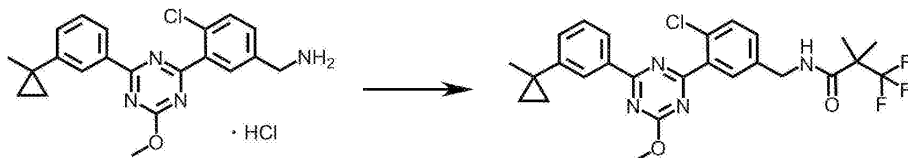


[0448]

[0449] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 4-클로로-3-{4-메톡시-6-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}페닐)메탄올(0.42g)의 톨루엔(1.9ml) 용액에, 빙냉 하에서, 디페닐포스포릴아지드(0.29ml) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(0.20ml)을 첨가하였다. 이 반응액을, 실온에서, 15시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서, 포화 중조수(0.50ml) 및 증류수(0.50ml)를 첨가하고, 1분간 교반하였다. 이 반응액의 수층을 제거하고, 증류수(1.0ml)를 첨가하고, 1분간 교반하였다. 이 반응액의 수층을 제거하고, 증류수(1.0ml)를 첨가하였다. 이 반응액을, 1분간 교반한 후, 수층을 제거하였다. 이 반응액에 실온에서 트리페닐포스핀(0.38g) 및 증류수(0.042ml)를 첨가하였다. 이 반응액을, 64℃에서, 1시간 교반하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 아세트오닐트릴(1.7ml) 및 농염산(0.12ml)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 이 현탁액으로부터 고체를 여과 취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(0.41g, 수율 88%)을 얻었다.

[0450] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 0.83-0.88(2H, m), 0.89-0.94(2H, m), 1.45(3H, s), 4.16(2H, s), 4.16(3H, s), 7.49-7.56(2H, m), 7.71(1H, dd, J =8.3, 2.3 Hz), 7.75(1H, d, J =8.3 Hz), 8.15(1H, d, J =2.3 Hz), 8.27-8.34(4H, m), 8.38-8.40(1H, m).

[0451] (5) N-(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드

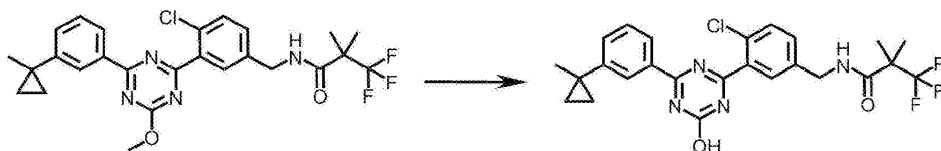


[0452]

[0453] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 4-클로로-3-{4-메톡시-6-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질아민 염산염(0.080g), 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산(0.045g), HOBt · H₂O(0.044g) 및 WSC · HCl(0.055g)의 N,N-디메틸포름아미드(1.0ml) 용액에 실온에서 트리에틸아민(0.080ml)을 첨가하고, 16시간 교반하였다. 이 반응액에 포화 중조수 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.093g, 수율 93%)을 얻었다.

[0454] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.77-0.81(2H, m), 0.93-0.96(2H, m), 1.44(6H, s), 1.47(3H, s), 4.21(3H, s), 4.55(2H, d, J =5.8 Hz), 6.18-6.26(1H, m), 7.35(1H, dd, J =8.3, 2.3 Hz), 7.42(1H, t, J =7.7 Hz), 7.49(1H, dt, J =7.7, 1.6 Hz), 7.53(1H, d, J =8.3 Hz), 7.93(1H, d, J =2.3 Hz), 8.39(1H, dt, J =7.7, 1.6 Hz), 8.49(1H, t, J =1.6 Hz).

[0455] (6) N-(4-클로로-3-{4-히드록시-6-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드



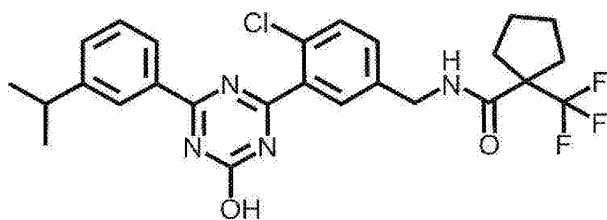
[0456]

[0457]

아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 N-(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[3-(1-메틸시클로프로필)페닐]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온아미드(0.093g)의 메탄올(1.5ml) 용액에 실온에서 4M 수산화나트륨 수용액(0.27ml)을 첨가하고, 65℃에서, 2.5시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 2N 염산(0.54ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과 추출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.086g, 수율 94%)을 얻었다.

[0458]

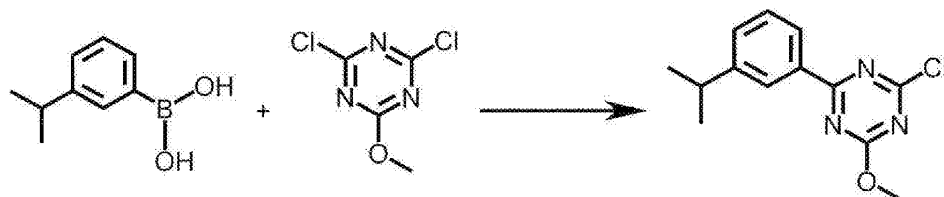
[제조예 4]: 1-트리플루오로메틸시클로펜타카르복실산 4-클로로-3-[4-히드록시-6-(3-이소프로필페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드의 합성(실시예 번호 52)



[0459]

[0460]

(1) 2-클로로-4-(3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진



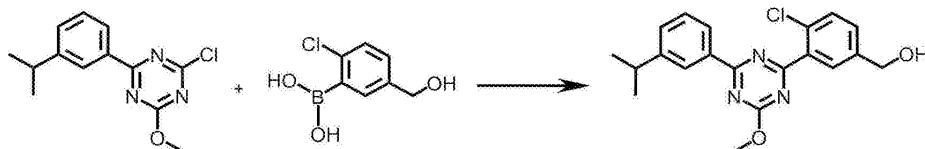
[0461]

[0462]

아르곤 분위기 하에서, 3-이소프로필페닐보론산(6.1g), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(10g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(1.7g) 및 탄산나트륨(12g)의 톨루엔(60ml) 및 증류수(60ml) 현탁액을, 80℃에서, 3시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액을 여과하고, n-헥산:아세트산에틸=1:1의 혼합 용매 및 물로 세정하였다. 이 여과액에, n-헥산:아세트산에틸=1:1의 혼합 용매를 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하였다. 이 여과액을 감압 농축함으로써 표제 화합물을 포함하는 혼합물(11g)을 얻었다.

[0463]

(2) {4-클로로-3-[4-(3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올



[0464]

[0465]

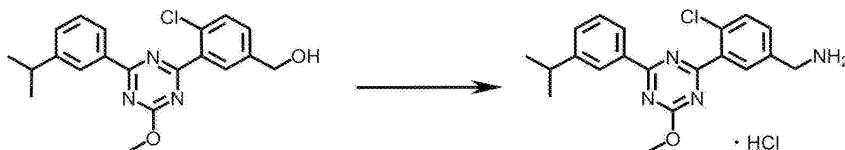
아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-4-(3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진의 혼합물(14g), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐보론산(12g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(1.3g) 및 인산3칼륨(23g)의 아세트니트릴(98ml) 및 증류수(42ml)의 현탁액을, 80℃에서, 3시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 포화 식염수 및 n-헥산:아세트산에틸=1:1의 혼합 용매를 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸, 및 클로로포름/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(9.2g, 수율 약 47%(2 steps))을 얻었다.

[0466]

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.32(6H, d, J =6.9 Hz), 2.04(1H, t, J =6.0 Hz), 2.98-3.08(1H, m), 4.21(3H, s),

4.75(2H, d, J =5.6 Hz), 7.41-7.48(3H, m), 7.53(1H, d, J =8.1 Hz), 8.01(1H, d, J =2.4 Hz), 8.40-8.44(1H, m), 8.46-8.47(1H, m).

[0467] (3) 4-클로로-3-[4-(3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민 염산염

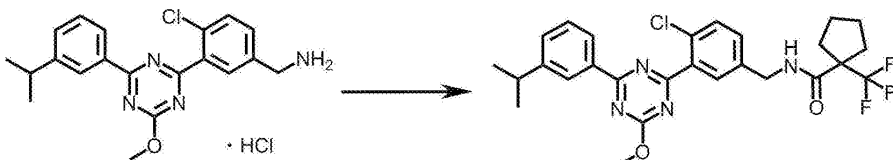


[0468]

[0469] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(9.2g)의 톨루엔(37ml) 용액에, 빙냉 하에서, 디페닐포스포릴아지드(6.4ml) 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]-7-운데센(4.5ml)을 첨가하였다. 이 반응액을, 실온에서, 15시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서, 포화 중조수(18ml) 및 증류수(18ml)를 첨가하고, 1분간 교반하였다. 이 반응액의 수층을 제거하고, 증류수(36ml)를 첨가하고, 1분간 교반하였다. 이 반응액의 수층을 제거하고, 증류수(36ml)를 첨가하였다. 이 반응액을, 1분간 교반한 후, 수층을 제거하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 트리페닐포스핀(8.5g)을 첨가하고, 15분간 교반하였다. 이 반응액을, 실온에서, 15분간 교반 후, 증류수(0.92ml)를 첨가하였다. 이 반응액을, 60℃에서, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 아세트니트릴(37ml) 및 농염산(2.6ml)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 현탁액으로부터 고체를 여과 취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(8.4g, 수율 83%)을 얻었다.

[0470] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.27(6H, d, J =6.9 Hz), 3.00-3.09(1H, m), 4.15(2H, br s), 4.16(3H, s), 7.54(1H, t, J =7.7 Hz), 7.58-7.60(1H, m), 7.72-7.76(2H, m), 8.16(1H, br s), 8.35(1H, dt, J =7.7, 1.6 Hz), 8.39(1H, br s), 8.48(3H, br s).

[0471] (4) 1-트리플루오로메틸시클로펜탄카르복실산 4-클로로-3-[4-(3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드

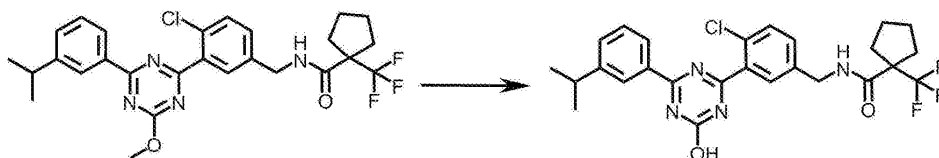


[0472]

[0473] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민 염산염(0.080g), 1-(트리플루오로메틸)시클로펜탄카르복실산(0.047g), HOBt · H₂O(0.045g) 및 WSC · HCl(0.057g)의 N,N-디메틸포름아미드(0.70ml) 용액에 실온에서 트리에틸아민(0.082ml)을 첨가하고, 18시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 n-헥산:아세트산에틸=1:1의 혼합 용매를 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.094g, 수율 90%)을 얻었다.

[0474] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32(6H, d, J =6.9 Hz), 1.71-1.75(4H, m), 1.96-2.06(2H, m), 2.28-2.35(2H, m), 2.99-3.08(1H, m), 4.21(3H, s), 4.56(2H, d, J =5.6 Hz), 6.23(1H, br s), 7.35(1H, dd, J =8.1, 2.4 Hz), 7.42-7.49(2H, m), 7.52(1H, d, J =8.5 Hz), 7.93(1H, d, J =2.4 Hz), 8.40-8.43(1H, m), 8.46(1H, br s).

[0475] (5) 1-트리플루오로메틸시클로펜탄카르복실산 4-클로로-3-[4-히드록시-6-(3-이소프로필페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드



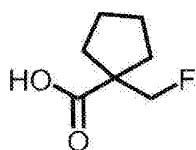
[0476]

[0477]

아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 1-트리플루오로메틸시클로펜탄카르복실산 4-클로로-3-[4-(3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드(0.093g)의 메탄올(0.80ml) 용액에 실온에서 4M 수산화나트륨 수용액(0.13ml)을 첨가하고, 60℃에서, 3시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 2N 염산(0.26ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과 추출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.083g, 수율 92%)을 얻었다.

[0478]

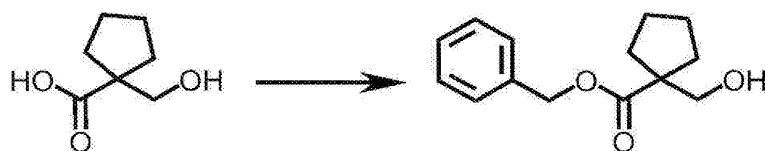
[제조예 5]: 1-플루오로메틸시클로펜탄카르복실산의 합성



[0479]

[0480]

(1) 1-히드록시메틸시클로펜탄카르복실산 벤질에스테르



[0481]

[0482]

아르곤 분위기 하에서, 1-히드록시메틸시클로펜탄카르복실산(1.1g)의 N,N-디메틸포름아미드(5.0ml) 용액에 실온에서 벤질브로마이드(0.94ml)를 첨가하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 탄산칼륨(1.3g)을 첨가하고, 실온에서, 3시간 교반하였다. 이 반응액을 20시간 정치하였다. 이 반응액에, 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하였다. 이 여과액을, 감압 농축함으로써 표제 화합물을 포함하는 혼합물(2.0g)을 얻었다.

[0483]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.60-1.80(6H, m), 1.95-2.03(2H, m), 2.45-2.50(1H, m), 3.59(2H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.16(2H, s), 7.30-7.39(5H, m).

[0484]

(2) 1-트리플루오로메탄술폰닐옥시메틸시클로펜탄카르복실산 벤질에스테르



[0485]

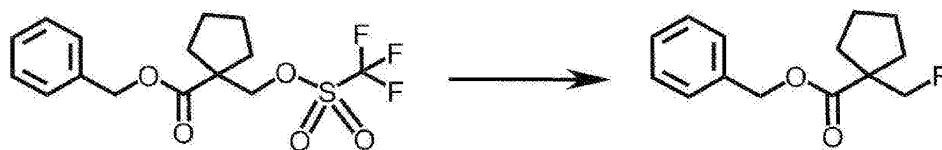
[0486]

아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 1-히드록시메틸시클로펜탄카르복실산 벤질에스테르를 포함하는 혼합물(0.70g)의 클로로포름(3.5ml) 용액에, 빙냉 하에서, 2,6-루티딘(0.47ml) 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물(0.50ml)을 첨가하였다. 이 반응액을, 실온에서, 10분간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 물, 10% 시트르산 수용액 및 클로로포름을 첨가하고, 분액하였다. 이 유기층을 2% 시트르산 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하였다. 이 여과액을, 감압 농축함으로써 표제 화합물을 포함하는 혼합물(1.0g)을 얻었다.

[0487]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.64-1.88(6H, m), 2.05-2.23(2H, m), 4.58(2H, s), 5.17(2H, s), 7.29-7.40(5H, m).

[0488] (3) 1-플루오로메틸시클로펜탄카르복실산 벤질에스테르

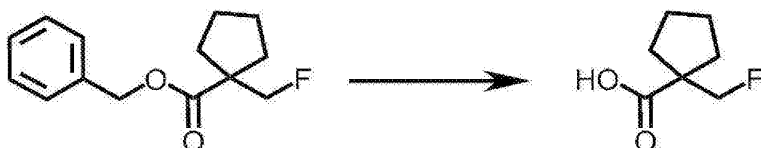


[0489]

[0490] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 1-트리플루오로메탄술폰닐옥시메틸시클로펜탄카르복실산 벤질에스테르를 포함하는 혼합물(1.1g)의 테트라히드로푸란(5.0ml) 용액에, 빙냉 하에서, 테트라부틸암모늄플루오라이드 (약 1mol/L의 테트라히드로푸란 용액, 3.0ml)를 첨가하였다. 이 반응액을, 63시간, 정치 후, 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분층하였다. 이 유기층을 물, 계속하여 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하였다. 이 여과액을, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 (전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.39g, 수율 62%(3 steps))을 얻었다.

[0491] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.60-1.82(6H, m), 2.06-2.16(2H, m), 4.47(2H, d, J =47.4 Hz), 5.17(2H, s), 7.28-7.40(5H, m).

[0492] (4) 1-플루오로메틸시클로펜탄카르복실산

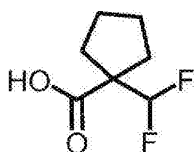


[0493]

[0494] 질소 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 1-플루오로메틸시클로펜탄카르복실산 벤질에스테르(0.39g)의 테트라히드로푸란(4.0ml) 용액에 실온에서 ASCA-2(활성탄 담지의 4.5% 팔라듐-0.5% 백금 촉매(N·E 캠퍼스(주)제, 파인케미칼 2002년 10월 1일호, 5-14페이지 참조), 0.12g)를 첨가하였다. 1기압 수소 하에서, 5시간 교반하였다. 질소 분위기 하에서, ASCA-2(0.20g)를 첨가하였다. 1기압 수소 하에서, 15시간 교반하였다. 질소 분위기 하에서, 이 반응액을 셀라이트 여과하고, 테트라히드로푸란으로 용출하였다. 여과액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물을 포함하는 혼합물(0.35g)을 얻었다.

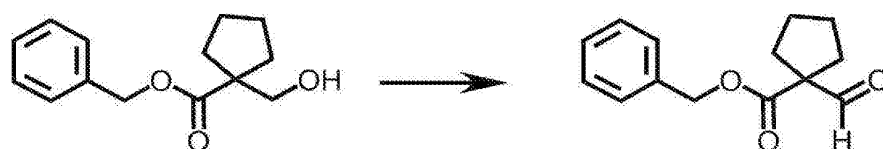
[0495] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.62-1.81(6H, m), 2.07-2.14(2H, m), 4.46(2H, d, J =47.2 Hz).

[0496] [제조예 6]: 1-디플루오로메틸시클로펜탄카르복실산의 합성



[0497]

[0498] (1) 1-포르말-시클로펜탄카르복실산 벤질에스테르



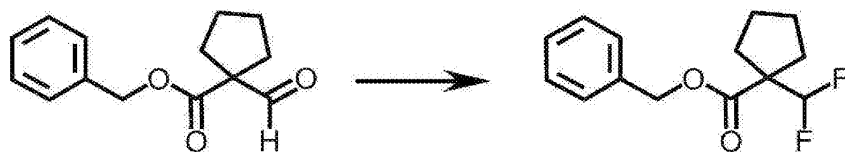
[0499]

[0500] 아르곤 분위기 하에서, 상기 제조예 5의 (1)에서 얻어진 1-히드록시메틸시클로펜탄카르복실산 벤질에스테르를 포함하는 혼합물(0.70g)의 클로로포름(3.5ml) 및 디메틸설폭시드(7.0ml) 혼합 용액에, 트리에틸아민(1.5ml)을 첨가하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 삼산화황-피리딘 착체(1.3g)를 첨가하였다. 이 반응액을, 실온에서, 1시간 교반 후, 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분층하였다. 이 유기층을 2% 시트르산 수용액, 다음으로 약 2% 차아염소산나트륨 수용액, 계속하여 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하였다. 이 여과액을, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥

산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.58g, 수율 약 93%)을 얻었다.

[0501] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.57-1.79(4H, m), 2.05-2.20(4H, m), 5.19(2H, s), 7.30-7.41(5H, m), 9.68(1H, s).

[0502] (2) 1-디플루오로메틸시클로펜탄카르복실산 벤질에스테르

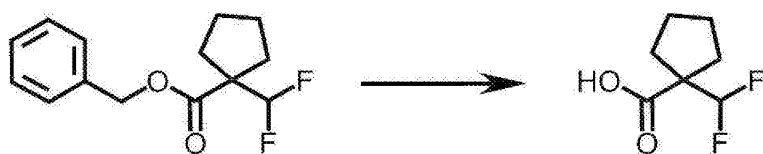


[0503]

[0504] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 1-포르말-시클로펜탄카르복실산 벤질에스테르(0.10g)의 테트라히드로푸란(1.0ml) 용액에 실온에서 비스(2-메톡시에틸)아미노황트리플루오라이드(0.32ml)를 첨가하였다. 이 반응액을, 14시간 교반 후, 물에 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 이 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하였다. 이 여과액을, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(0.094g, 수율 86%)을 얻었다.

[0505] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.64-1.79(4H, m), 1.87-2.13(4H, m), 5.17(2H, s), 6.14(1H, t, J =56.8 Hz), 7.29-7.41(5H, m).

[0506] (3) 1-디플루오로메틸시클로펜탄카르복실산

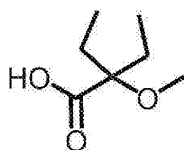


[0507]

[0508] 질소 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 1-디플루오로메틸시클로펜탄카르복실산 벤질에스테르(0.094g)의 테트라히드로푸란(1.0ml) 용액에 실온에서 ASCA-2(0.094g)를 첨가하였다. 1기압 수소 하에서, 4시간 교반하였다. 질소 분위기 하에서, 이 반응액을 셀라이트 여과하고, 테트라히드로푸란으로 용출하였다. 여과액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물을 포함하는 혼합물(0.046g, 수율 약 75%)을 얻었다.

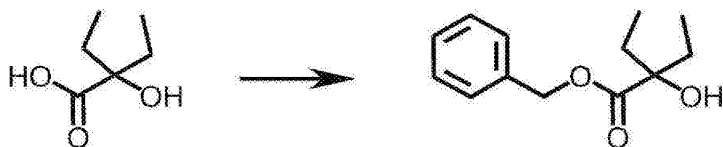
[0509] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.65-1.79(4H, m), 1.92-2.01(2H, m), 2.04-2.18(2H, m), 6.13(1H, t, J =56.5 Hz).

[0510] [제조예 7]: 2-에틸-2-메톡시부티르산의 합성



[0511]

[0512] (1) 2-에틸-2-히드록시부티르산 벤질에스테르



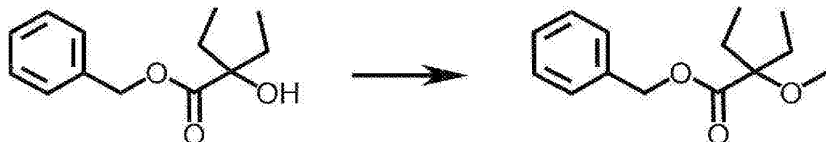
[0513]

[0514] 아르곤 분위기 하에서, 2-에틸-2-히드록시부티르산(1.0g)의 테트라히드로푸란(5.0ml) 및 톨루엔(5.0ml) 혼합 용액에, 트리페닐포스핀(3.4g)을 첨가하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 벤질알코올(0.78ml) 및 아조디카르복실산비스(2-메톡시에틸)에스테르(2.1g)를 첨가하였다. 이 반응액을, 실온에서, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 빙수 및 n-헥산:아세트산에틸=1:1의 혼합 용매를 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 물로 세정하였다. 이 유기층

을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(1.6g, 수율 93%)을 얻었다.

[0515] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.82(6H, t, J =7.5 Hz), 1.62-1.84(4H, m), 3.16(1H, s), 5.21(2H, s), 7.32-7.40(5H, m).

[0516] (2) 2-에틸-2-메톡시부티르산 벤질에스테르

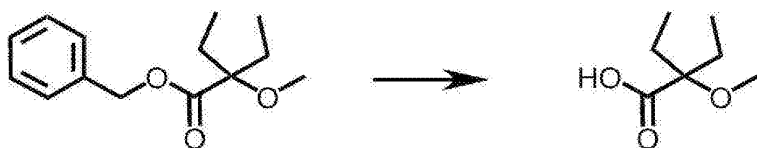


[0517]

[0518] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 2-에틸-2-히드록시부티르산 벤질에스테르(1.6g)의 N,N-디메틸포름아미드(11ml) 용액에, 빙냉 하에서, 요오드메탄(0.48ml) 및 수소화나트륨(0.31g, 60중량% 오일 디스퍼전)을 첨가하였다. 이 반응액을, 실온에서, 1시간 교반하였다. 이 반응액을, 빙수 및 n-헥산:아세트산에틸=1:1의 혼합용매를 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 물로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(1.4g, 수율 81%)을 얻었다.

[0519] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.81(6H, t, J =7.5 Hz), 1.80(4H, q, J =7.5 Hz), 3.22(3H, s), 5.19(2H, s), 7.29-7.38(5H, m).

[0520] (3) 2-에틸-2-메톡시부티르산

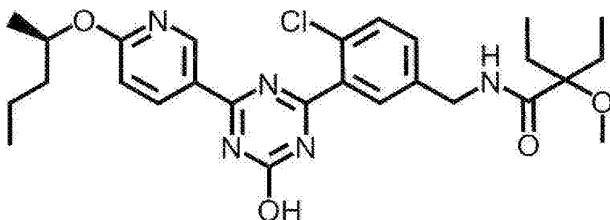


[0521]

[0522] 질소 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 2-에틸-2-메톡시부티르산 벤질에스테르(1.4g)의 테트라히드로푸란(10ml) 용액에 실온에서 ASCA-2(0.14g)를 첨가하였다. 1기압 수소 하에서, 4시간 교반하였다. 질소 분위기 하에서, 이 반응액을 셀라이트 여과하고, 테트라히드로푸란으로 용출하였다. 여과액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물을 포함하는 혼합물(0.83g)을 얻었다.

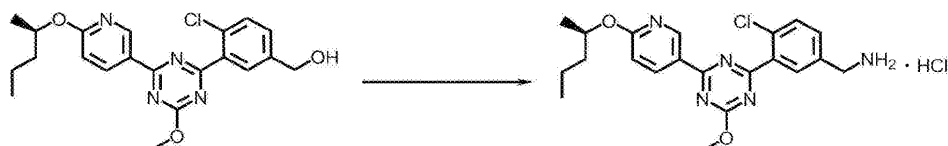
[0523] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.85(6H, t, J =7.5 Hz), 1.72-1.89(4H, m), 3.29(3H, s).

[0524] [제조예 8]: 2-에틸-N-(4-클로로-3-{4-히드록시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-2-메톡시부탄아미드의 합성(실시예 번호 79)



[0525]

[0526] (1) N-(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)아민 염산염



[0527]

[0528]

아르곤 분위기 하에서, 제조예 2의 (3)에서 얻어진(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)메탄올(84.0g)의 1,2-디메톡시에탄(420ml) 용액에, 빙냉 하에서, 디페닐포스포릴 아지드(52.4ml)를 적하하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(36.3ml)을 적하하였다. 실온으로 승온 후, 15시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 톨루엔(210ml) 및 5% 탄산수소나트륨 수용액(84ml)을 첨가하고, 10분간 교반하였다. 이 반응액의 수층을 제외하고, 유기층에 증류수(168ml)를 첨가하고, 10분간 교반하였다. 이 반응액의 수층을 제외하고, 수냉 하에서, 트리페닐포스핀(69.0g)의 1,2-디메톡시에탄(220ml) 용액을 30분에 걸쳐 적하하였다. 2시간 교반 후, 내온 61℃(배스 온도 70℃)로 승온하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 농염산(18.6ml)을 적하하였다. 실온에서, 이 반응액을 1시간 정도 교반하였다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 1,2-디메톡시에탄으로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(77.6g, 수율 85%)을 얻었다. 표제 화합물은 정제하지 않고 다음 공정에 사용하였다.

[0529]

(2) N-(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-2-에틸-2-메톡시부탄아미드



[0530]

[0531]

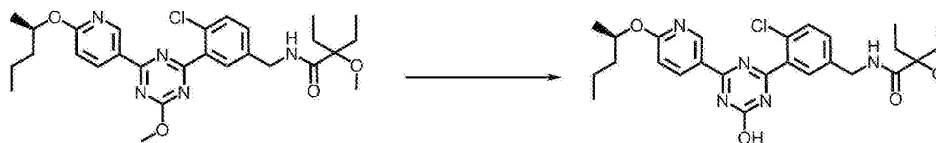
아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 N-(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)아민 염산염(3.5g)의 N,N-디메틸포름아미드(21ml) 현탁액에 실온에서 2-에틸-2-메톡시부탄아미드(1.32g), 디이소프로필에틸아민(1.62ml), HOBt·H₂O(0.60g) 및 WSC·HCl(1.78g)을 첨가하고, 16시간 교반하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 증류수(7.0ml) 및 아세트산에틸/n-헥산=1/1 혼합 용매(35ml)를 첨가하고, 분층하였다. 얻어진 수층을 아세트산에틸/n-헥산=1/1 혼합 용매(10ml)로 추출하였다. 유기층을 합치고, 증류수 세정을 2회, 계속하여 포화 중성수 세정을 1회, 포화 식염수 세정을 1회 행하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(4.1g, 수율 97%)을 얻었다.

[0532]

¹H-NMR(CDC₃) δ: 0.77(6H, t, J =7.4 Hz), 0.94(3H, t, J =7.4 Hz), 1.35(3H, d, J =6.2 Hz), 1.39-1.50(2H, m), 1.57-1.90(6H, m), 3.19(3H, s), 4.18(3H, s), 4.52(2H, d, J =6.0 Hz), 5.32-5.40(1H, m), 6.77(1H, d, J =8.8 Hz), 7.28(1H, m), 7.40(1H, dd, J =8.2, 2.2 Hz), 7.50(1H, d, J =8.2 Hz), 7.96(1H, d, J =2.2 Hz), 8.65(1H, dd, J =8.8, 2.5 Hz), 9.38(1H, m).

[0533]

(3) 2-에틸-N-(4-클로로-3-{4-히드록시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-2-메톡시부탄아미드



[0534]

[0535]

아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 N-(4-클로로-3-{4-메톡시-6-[6-((R)-1-메틸부톡시)피리딘-3-일]-1,3,5-트리아진-2-일}벤질)-2-에틸-2-메톡시부탄아미드(4.1g)의 메탄올(16ml) 및 THF(8ml) 혼합 용액에 실온에서 4M 수산화나트륨 수용액(7.77ml)을 첨가하고, 19시간 교반하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 2N 염산(15.5ml) 및 아세트산에틸(20ml)을 첨가하고, 교반하였다. 분층 후, 수층을 아세트산에틸(16ml)로 추출하였다. 유기층을 합치고, 증류수 세정을 2회, 계속하여 포화 식염수 세정을 1회 행하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축함으로써 표제 화합물(4.06g, 99%)을 얻었다. 표제 화합물(3.4g)의 아세트산에틸(6.8ml) 용액을, 80℃에서 교반 후, n-헥산(32ml)을 첨가하였다. 이 현탁액을, 80℃에서, 3시간 교반 후, 실온에서 4시간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 취출하고, 건조함으로써, 표제 화합물의 결정(3.2g)을 얻었다.

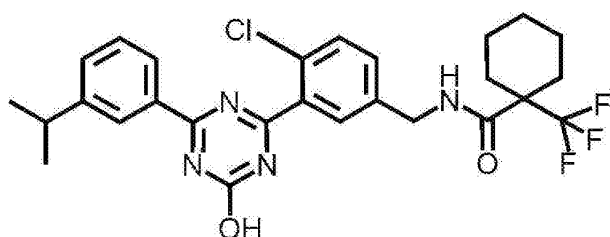
[0536]

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.66(6H, t, J =7.4 Hz), 0.89(3H, t, J =7.3 Hz), 1.29(3H, d, J =6.2 Hz), 1.33-

1.45(2H, m), 1.54-1.75(6H, m), 3.14(3H, s), 4.34(2H, d, J =6.4 Hz), 5.27-5.35(1H, m), 6.91(1H, d, J =8.8 Hz), 7.45-7.53(1H, m), 7.56-7.76(2H, m), 8.36(1H, t, J =6.4 Hz), 8.48(1H, dd, J =8.8, 2.3 Hz), 9.08(1H, d, J =2.3 Hz), 13.28(1H, br s).

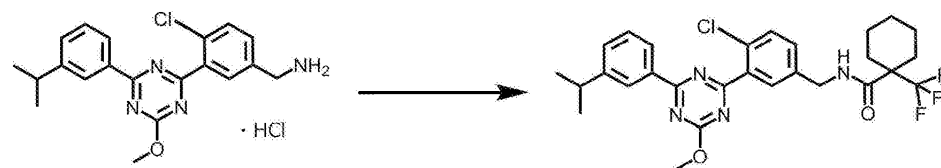
[0537] 표제 화합물(1.0g)의 증류수(20ml) 및 아세트니트릴(2.0ml)의 현탁액을, 실온에서 18시간 교반하였다. 이 현탁액에, 증류수/아세트니트릴(10/1) 혼합 용매(10ml)를 첨가하고, 실온에서 5일간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 추출하고, 실온에서 건조하여, 표제 화합물의 1수화물의 결정(1.0g)을 얻었다. 이하의 분석으로부터, 얻어진 결정이 1수화물이라고 추정하였다. 분말 X선 회절 스펙트럼으로부터 상기에서 얻어진 결정과 동일한 결정형이라고 보여지는 결정이, 열중량·시차열 동시 측정(TG/DTA)에서 실온으로부터 50℃로의 온도 상승에 의해 약 3.2%의 급격한 중량 감소를 나타내고, 또한 25℃에서의 수분 흡탈착 측정에서 20%로부터 5%로의 상대 습도의 저하에 의해 약 3.3%의 급격한 중량 감소를 나타냈다. 이들 결과는 측정된 결정이 1수화물인 것을 지지하였다.

[0538] [제조예 9]: 1-트리플루오로메틸시클로헥산카르복실산 4-클로로-3-[4-(3-이소프로필페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드의 합성(실시예 번호 71)



[0539]

[0540] (1) 1-트리플루오로메틸시클로헥산카르복실산 4-클로로-3-[4-(3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드

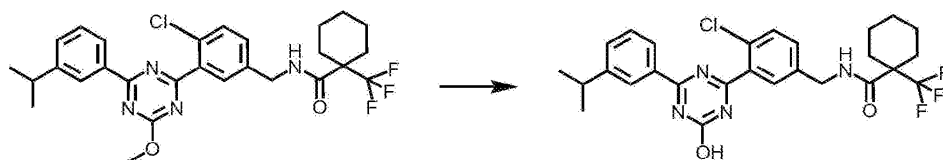


[0541]

[0542] 아르곤 분위기 하에서, 제조예 4의 (3)에서 얻어진 4-클로로-3-[4-(3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아민 염산염(6.00g)의 N,N-디메틸포름아미드(60ml) 현탁액에 실온에서 1-(트리플루오로메틸)시클로헥산-1-카르복실산(4.35g), tri에틸아민(6.19ml), HOBt·H₂O(3.40g) 및 WSC·HCl(4.25g)을 첨가하고, 15시간 교반하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 포화 중조수(60ml) 및 아세트산에틸(100ml)을 첨가하고, 분층하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 3회 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(7.65g, 수율 94%)을 얻었다.

[0543] ¹H-NMR(CDC₃) δ: 1.14-1.27(1H, m), 1.32(6H, d, J =6.9 Hz), 1.34-1.47(2H, m), 1.57-1.77(5H, m), 2.19-2.27(2H, m), 2.98-3.09(1H, m), 4.21(3H, s), 4.60(2H, d, J =5.8 Hz), 6.19-6.27(1H, m), 7.37(1H, dd, J =8.3, 2.3 Hz), 7.42-7.49(2H, m), 7.53(1H, d, J =8.3 Hz), 7.95(1H, d, J =2.3 Hz), 8.40-8.43(1H, m), 8.45-8.47(1H, m).

[0544] (2) 1-트리플루오로메틸시클로헥산카르복실산 4-클로로-3-[4-(3-이소프로필페닐)-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드



[0545]

[0546]

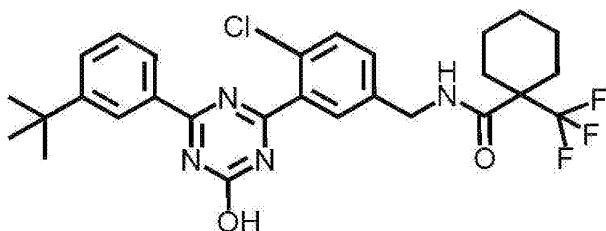
아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 1-트리플루오로메틸시클로헥산카르복실산 4-클로로-3-[4-(3-이소프로필페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질아미드(7.55g)의 메탄올(69ml) 용액에 실온에서 4M 수산화나트륨 수용액(13.8ml)을 첨가하고, 64℃에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 2N 염산(27.6ml) 및 물(100ml)을 첨가하고, 3시간 교반하였다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(7.05g, 수율 95%)을 얻었다. 표제 화합물(1.0g)의 아세톤(2.0ml) 현탁액에 실온에서 n-헥산(8.0ml)을 첨가하고, 60℃에서, 20시간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 취출하고, 건조함으로써, 표제 화합물의 결정(0.813g)을 얻었다.

[0547]

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.08-1.26(3H, m), 1.25(6H, d, J =8.0 Hz), 1.41-1.64(5H, m), 2.35(2H, d, J =12.5 Hz), 2.96-3.03(1H, m), 4.42(2H, d, J =5.9 Hz), 7.42-7.51(2H, m), 7.56(1H, d, J =7.7 Hz), 7.62(1H, d, J =8.5 Hz), 7.67(1H, br s), 8.15(1H, d, J =7.7 Hz), 8.22(1H, br s), 8.78(1H, t, J =5.9 Hz).

[0548]

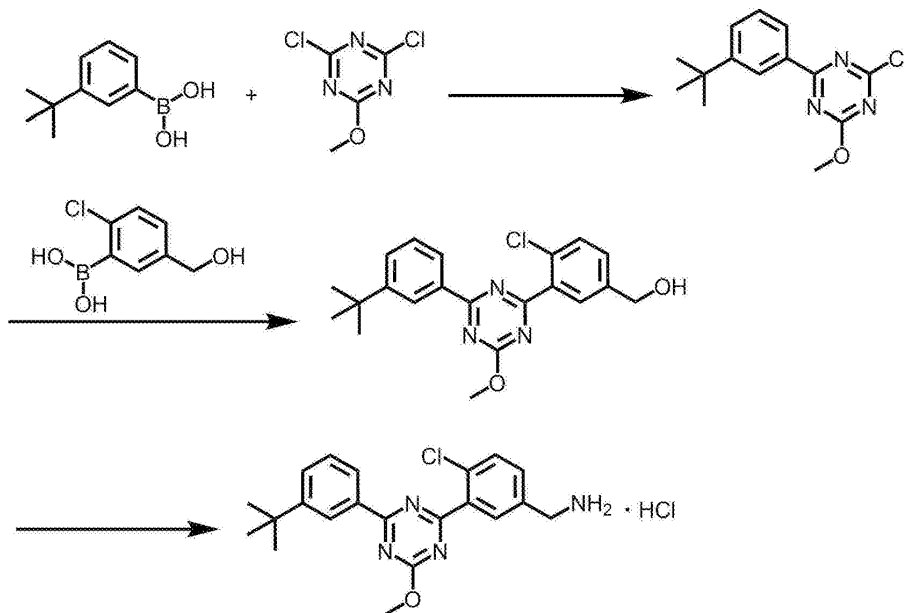
[제조예 10]: 1-트리플루오로메틸시클로헥산카르복실산 3-[4-(3-tert-부틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질아미드의 합성(실시예 번호 107)



[0549]

[0550]

(1) 3-[4-(3-tert-부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질아민 염산염



[0551]

[0552]

아르곤 분위기 하에서, 3-tert-부틸페닐보론산(6.6g), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(10.0g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.86g) 및 탄산나트륨(11.8g)의 톨루엔(66ml) 및 증류수(66ml) 현탁액을, 80℃에서, 4시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에, n-헥산:아세트산에틸=1:1의 혼합 용매 및 물을 첨가하고, 분층하였다. 이 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하였다. 이 여과액을 감압 농축하고, 아세트니트릴(70ml) 및 증류수(30ml)를 첨가하였다. 이 현탁액에, 2-클로로-5-히드록시메틸페닐보론산(8.3g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가물(0.91g) 및 인산3칼륨(15.7g)을 첨가하고, 80℃에서, 3시간 교반하였다. 실온에서, 이 반응액에 포화 식염수 및 n-헥산:아세트산에틸=1:1의 혼합 용매를 첨가하고, 분액하였다. 이 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제하고, 감압 농축하였다.

이 얻어진 잔사에, 아르곤 분위기 하에서, 톨루엔(57ml)을 첨가하였다. 이 용액에, 빙냉 하에서, 디페닐포스포릴아지드(8.0ml) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센(5.5ml)을 첨가하였다. 이 반응액을, 실온에서, 18시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 포화 중조수(15ml) 및 증류수(15ml)를 첨가하고, 1분간 교반하였다. 이 반응액의 수층을 제거하고, 증류수(30ml)를 첨가하고, 1분간 교반하였다. 이 반응액의 수층을 제거하고, 증류수(30ml)를 첨가하였다. 이 반응액을, 1분간 교반한 후, 수층을 제거하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 트리페닐포스핀(10.7g)을 첨가하고, 5분간 교반하였다. 이 반응액을, 실온에서, 30분간 교반 후, 증류수(2.8ml)를 첨가하였다. 이 반응액을 30분 교반 후, 60℃에서 1시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 아세트니트릴(57ml) 및 농염산(3.3ml)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 현탁액으로부터 고체를 여과 취출하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물(11.3g, 수율 73%(3steps))을 얻었다. 표제 화합물은 정제하지 않고 다음 공정에 사용하였다.

[0553] (2) 1-트리플루오로메틸시클로헥산카르복실산3-[4-(3-tert-부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질아미드

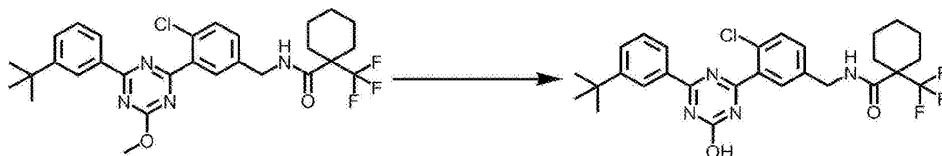


[0554]

[0555] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 3-[4-(3-tert-부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질아민 염산염(5.0g), 1-(트리플루오로메틸)시클로헥산카르복실산(3.50g), HOBT · H₂O(2.74g) 및 WSC · HCl(3.43g)의 N,N-디메틸포름아미드(50ml) 용액에 실온에서 트리에틸아민(4.99ml)을 첨가하고, 18시간 교반하였다. 이 반응액에 포화 중조수(50ml) 및 아세트산에틸(80ml)을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(6.31g, 수율 94%)을 얻었다.

[0556] ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.14-1.26(1H, m), 1.34-1.47(2H, m), 1.40(9H, s), 1.55-1.76(5H, m), 2.19-2.26(2H, m), 4.21(3H, s), 4.60(2H, d, J =5.8 Hz), 6.17-6.27(1H, m), 7.37(1H, dd, J =8.3, 2.3 Hz), 7.45(1H, t, J =7.7 Hz), 7.53(1H, d, J =8.3 Hz), 7.62-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, J =2.3 Hz), 8.39-8.43(1H, m), 8.66(1H, t, J =1.8 Hz).

[0557] (3) 1-트리플루오로메틸시클로헥산카르복실산 3-[4-(3-tert-부틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질아미드

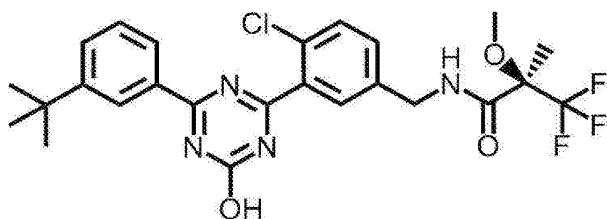


[0558]

[0559] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 1-트리플루오로메틸시클로헥산카르복실산 3-[4-(3-tert-부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질아미드(6.21g)의 메탄올(55ml) 용액에 실온에서 4M 수산화나트륨 수용액(11.1ml)을 첨가하고, 64℃에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 2N 염산(22.1ml) 및 물(80ml)을 적하하고, 실온에서, 3시간 교반하였다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(5.84g, 수율 96%)을 얻었다. 표제 화합물(1.0g)의 에탄올(4.0ml) 용액에 실온에서 n-헥산(40ml)을 천천히 첨가하였다. 얻어진 고체를 여과 취출하고, 건조함으로써, 표제 화합물의 결정(0.78g)을 얻었다.

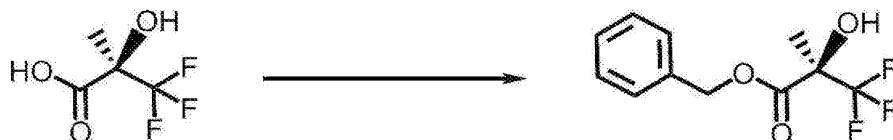
[0560] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.11-1.63(8H, m), 1.34(9H, s), 2.35(2H, d, J =13.7 Hz), 4.42(2H, d, J =6.0 Hz), 7.42-7.50(2H, m), 7.60(1H, d, J =8.5 Hz), 7.66-7.72(2H, m), 8.15(1H, d, J =8.1 Hz), 8.38(1H, br s), 8.78(1H, t, J =5.8 Hz), 13.36(1H, br s).

[0561] [제조예 11]: (R)-N-{3-[4-(3-tert-부틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드의 합성(실시에 번호 66)



[0562]

[0563] (1) (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로피온산벤질

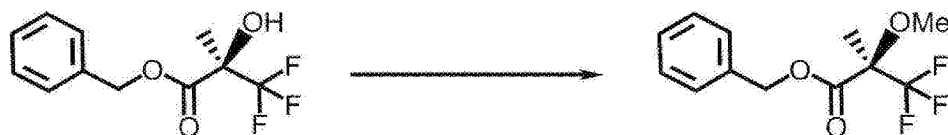


[0564]

[0565] 아르곤 분위기 하에서, (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로피온산(2.2g, 14mmol) 및 탄산칼륨(2.3g, 16mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(30ml) 현탁액에 실온에서 벤질브로마이드(1.8ml, 15mmol)를 첨가하고, 4시간 교반하였다. 이 반응액에 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=6/1)로 정제함으로써 표제 화합물(3.0g, 수율 90%)을 얻었다.

[0566] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.60(3H, s), 3.78(1H, s), 5.31(2H, s), 7.33-7.42(5H, m).

[0567] (2) (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온산벤질

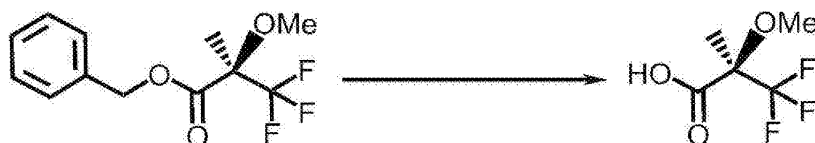


[0568]

[0569] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로피온산벤질(3.4g, 14mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(40ml) 용액에, 빙냉 하에서, 수소화나트륨(0.60g, 60중량% 오일 디스퍼전)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액에, 요오드화메틸(1.3ml, 20mmol)을 첨가하고, 실온에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=15/1)로 정제함으로써 표제 화합물(2.8g, 수율 78%)을 얻었다.

[0570] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.59(3H, s), 3.40(3H, s), 5.26(2H, s), 7.31-7.37(5H, m).

[0571] (3) (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온산



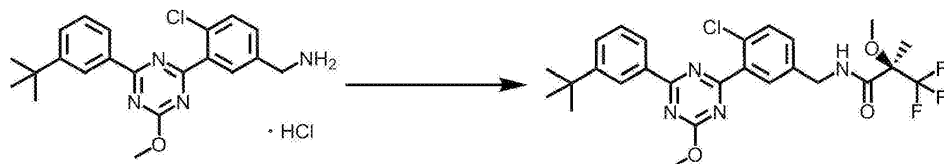
[0572]

[0573] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온산벤질(2.8g, 11mmol)의 아세트산에틸(50ml) 용액에 실온에서 10중량% 팔라듐탄소(0.23g)를 첨가하고, 1 기압 수소 분위기 하에서, 5시간 교반하였다. 질소 분위기 하에서, 이 반응액을 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 용출하였다.

여과액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물(1.4g, 수율 78%)을 얻었다.

[0574] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.68(3H, s), 3.54(3H, s).

[0575] (4) (R)-N-{3-[4-(3-tert-부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드

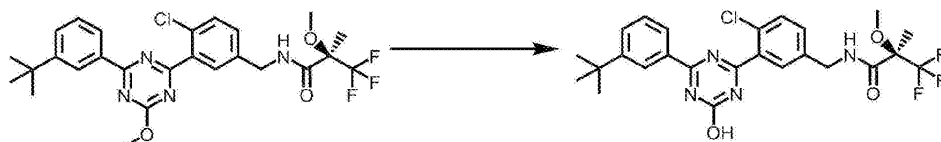


[0576]

[0577] 아르곤 분위기 하에서, 상기 제조예 10의 (1)에서 얻어진 3-[4-(3-tert-부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질아민 염산염(5.2g), 상기 (3)에서 얻어진 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온산(3.2g), HOBT · H₂O(2.85g) 및 WSC · HCl(3.56g)의 N,N-디메틸포름아미드(52ml) 용액에 실온에서 트리에틸아민(5.18ml)을 첨가하고, 16시간 교반하였다. 이 반응액에 포화 중조수(50ml) 및 아세트산에틸(80ml)을 첨가하고, 분층하였다. 이 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(6.55g, 수율 98%)을 얻었다.

[0578] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.40(9H, s), 1.65-1.67(3H, m), 3.44-3.45(3H, m), 4.21(3H, s), 4.47-4.63(2H, m), 7.10-7.19(1H, m), 7.37(1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.45(1H, t, J = 7.7 Hz), 7.53(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62-7.65(1H, m), 7.96(1H, d, J = 2.3 Hz), 8.39-8.43(1H, m), 8.66(1H, t, J = 1.8 Hz).

[0579] (5) (R)-N-{3-[4-(3-tert-부틸페닐)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드

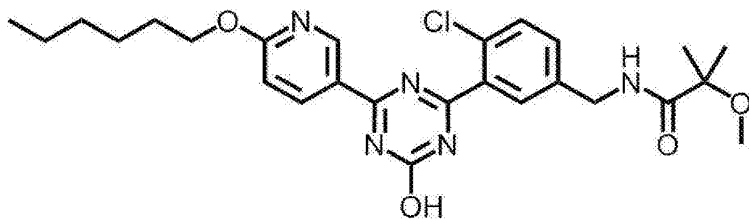


[0580]

[0581] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 (R)-N-{3-[4-(3-tert-부틸페닐)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]-4-클로로벤질}-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드(6.29g)의 메탄올(58ml) 용액에 실온에서 4M 수산화나트륨 수용액(11.7ml)을 첨가하고, 64°C에서, 3시간 교반하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 2N 염산(23.4ml) 및 물(80ml)을 적하하고, 교반하였다. 이 반응액에, 아세트산에틸(200ml) 및 포화 식염수를 첨가하고, 분층하였다. 이 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(약 6.4g)을 얻었다. 이 표제 화합물(6.15g)의 아세트산에틸(50ml) 및 n-헥산(50ml)의 혼합 용액에 실온에서 n-헥산(100ml)을 20분간에 걸쳐 적하하였다. 이 현탁액을, 실온에서, 1.5시간 교반 후, n-헥산(100ml)을 20분간에 걸쳐 적하하였다. 이 현탁액을, 실온에서, 16시간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 추출하고, 건조함으로써, 표제 화합물의 결정(5.51g, 수율 90%)을 얻었다.

[0582] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.34(9H, s), 1.54(3H, s), 3.36(3H, s), 4.33-4.45(2H, m), 7.46(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67-7.72(1H, m), 7.72(1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16(1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38(1H, s), 9.02(1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34(1H, br s).

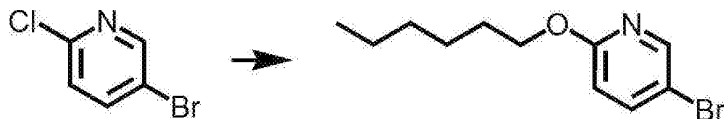
[0583] [제조예 12]: N-{4-클로로-3-[4-(6-헥시록시피리딘-3-일)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드의 합성(실시예 번호 81)



[0584]

[0585]

(1) 5-브로모-2-헥시록시피리딘



[0586]

[0587]

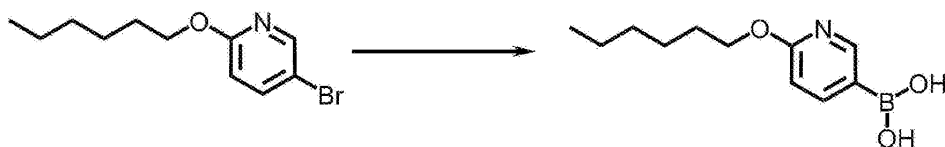
아르곤 분위기 하에서, 5-브로모-2-클로로피리딘(15g) 및 n-헥산올(11.7ml)의 N,N-디메틸포름아미드(60ml) 용액에, 빙냉 하에서, 칼륨tert-부톡시드(13.1g)를 첨가하고, 30분간 교반하였다. 이 반응액을, 실온에서, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에, 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분층하였다. 이 수층을 n-헥산:아세트산에틸=1:1의 혼합 용매로 추출하였다. 유기층을 합치고, 물 및 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(18.8g, 94%)을 얻었다.

[0588]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.88-0.92(3H, m), 1.29-1.37(4H, m), 1.39-1.47(2H, m), 1.71-1.79(2H, m), 4.24(2H, t, J =6.7 Hz), 6.64(1H, dd, J =8.7, 0.6 Hz), 7.62(1H, dd, J =8.7, 2.6 Hz), 8.17(1H, dd, J =2.6, 0.6 Hz).

[0589]

(2) [6-(헥시록시)피리딘-3-일]보론산



[0590]

[0591]

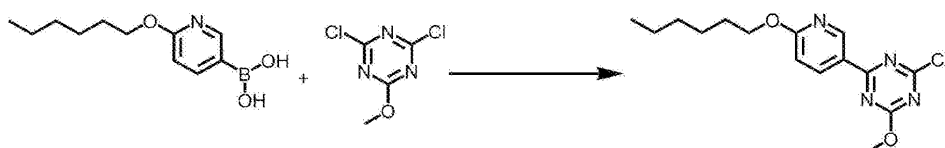
아르곤 분위기 하에서, 상기 (1)에서 얻어진 5-브로모-2-헥시록시피리딘(18.8g)의 톨루엔(124ml), 테트라히드로푸란(30ml) 및 붕산트리이소프로필(21.7ml)의 혼합 용액에, -73℃에서, n-부틸리튬(1.55M n-헥산 용액, 61.2ml)을 적하하였다. 이 반응액을, 10분 교반 후, 실온으로 승온하고, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액에, 빙냉 하에서, 17% 시트르산 수용액(168g)을 적하하였다. 이 반응액을, 실온에서, 30분간 교반하였다. 이 반응액에, n-헥산(124ml)을 첨가하고, 분층하였다. 이 유기층을 물(30ml)로 2회 추출하였다. 수층을 합치고, 4N 수산화나트륨 수용액(73ml)을 첨가하고, 교반했다(pH=7). 얻어진 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물을 포함하는 혼합물(18.1g)을 얻었다.

[0592]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 0.87(3H, t, J =6.7 Hz), 1.25-1.33(4H, m), 1.35-1.45(2H, m), 1.65-1.73(2H, m), 4.25(2H, t, J =6.7 Hz), 6.73(1H, d, J =8.2 Hz), 7.98(1H, dd, J =8.2, 1.8 Hz), 8.08(2H, s), 8.49(1H, br).

[0593]

(3) 2-클로로-4-(6-헥시록시피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3,5-트리아진



[0594]

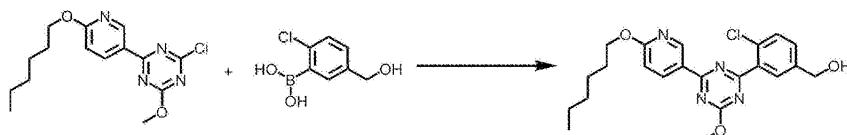
[0595]

아르곤 분위기 하에서, 상기 (2)에서 얻어진 [6-(헥시록시)피리딘-3-일]보론산의 혼합물(9.07g), 2,4-디클로로-6-메톡시-1,3,5-트리아진(13.1g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 부가

물(0.745g) 및 인산칼륨(23.2g)의 1,2-디메톡시에탄(131ml) 현탁액에, 증류수(65.6ml)를 실온에서 첨가하였다. 90℃에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액을 실온에서 분층하고, 수층을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(8.37g, 71%)을 얻었다.

[0596] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.91(3H, t, J =7.2 Hz), 1.30-1.39(4H, m), 1.43-1.51(2H, m), 1.76-1.83(2H, m), 4.15(3H, s), 4.40(2H, t, J =6.7 Hz), 6.81(1H, dd, J =8.8, 0.7 Hz), 8.56(1H, dd, J =8.8, 2.4 Hz), 9.28(1H, dd, J =2.4, 0.7 Hz).

[0597] (4) {4-클로로-3-[4-(6-헥시록시피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올

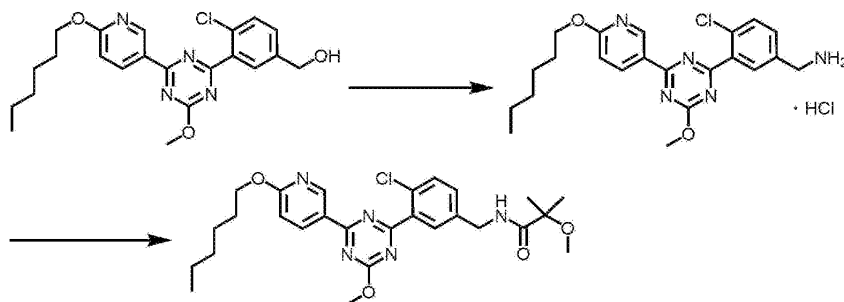


[0598]

[0599] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 2-클로로-4-(6-헥시록시피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3,5-트리아진 (8.37g), 2-클로로-5-히드록시메틸페닐보론산(5.79g), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 부가물(0.529g) 및 인산3칼륨(8.25g)의 아세트니트릴(59ml) 및 증류수(25ml)의 현탁액을, 90℃에서, 1.5시간 교반하였다. 이 반응액을 실온에서 분층하였다. 얻어진 수층을, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제 후, 감압 농축하였다. 이 잔사에, 실온에서, n-헥산:아세트산에틸=1:1의 혼합 용매(20ml)를 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 현탁액에, 실온에서 n-헥산(80ml)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과 취출하고, 건조함으로써, 표제 화합물(7.26g, 수율 65%)을 얻었다.

[0600] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.89-0.93(3H, m), 1.31-1.40(4H, m), 1.43-1.52(2H, m), 1.77-1.84(3H, m), 4.19(3H, s), 4.40(2H, t, J =6.7 Hz), 4.77(2H, d, J =5.4 Hz), 6.83(1H, dd, J =8.7, 0.6 Hz), 7.47(1H, dd, J =8.2, 2.2 Hz), 7.54(1H, d, J =8.2 Hz), 8.03(1H, d, J =2.2 Hz), 8.67(1H, dd, J =8.7, 2.3 Hz), 9.40(1H, dd, J =2.3, 0.6 Hz).

[0601] (5) N-{4-클로로-3-[4-(6-헥시록시피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-2-메톡시-2-메틸프로피온아미드



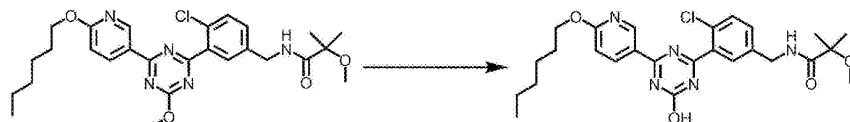
[0602]

[0603] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (4)에서 얻어진 {4-클로로-3-[4-(6-헥시록시피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]페닐}메탄올(7.16g)의 톨루엔(36ml) 및 THF(7ml) 용액에, 빙냉 하에서, 디페닐포스포릴아지드(4.32ml) 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]-7-운데센(3.0ml)을 첨가하였다. 이 반응액을, 30분간 교반 후, 실온에서 14시간 교반하였다. 이 반응액을, 60℃에서, 1시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 트리페닐포스핀(5.69g) 및 물(1.43ml)을 첨가하고, 5분간 교반하였다. 이 반응액을, 60℃에서, 3시간 교반하고, 실온에서, 감압 농축하였다. 이 잔사에, 톨루엔을 첨가하고, 다시 감압 농축하였다. 이 잔사의 N,N-디메틸포름아미드(21ml) 용액에 실온에서 2-메톡시-2-메틸프로피온산(2.17g), HOBt · H₂O(3.07g) 및 WSC · HCl(4.80g)을 첨가하고, 18시간 교반하였다. 이 반응액에, 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액한 후, 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하

였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물(8.28g, 수율 94%)을 얻었다.

[0604] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.91(3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.32-1.38(4H, m), 1.41(6H, s), 1.43-1.51(2H, m), 1.77-1.84(2H, m), 3.27(3H, s), 4.19(3H, s), 4.40(2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.50(2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.82(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08-7.11(1H, m), 7.37(1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.50(1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.95(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.67(1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 9.39(1H, d, $J = 2.2$ Hz).

[0605] (6) N-{4-클로로-3-[4-(6-헥시록시피리딘-3-일)-6-히드록시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-2-메톡시-2-메틸프로피온아מיד

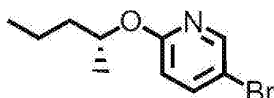


[0606]

[0607] 아르곤 분위기 하에서, 상기 (5)에서 얻어진 N-{4-클로로-3-[4-(6-헥시록시피리딘-3-일)-6-메톡시-1,3,5-트리아진-2-일]벤질}-2-메톡시-2-메틸프로피온아מיד(0.11g)의 메탄올(1.0ml) 용액에 실온에서 4M 수산화나트륨 수용액(0.21ml)을 첨가하고, 65°C에서, 2시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 1N 염산(0.84ml) 및 물을 첨가하고, 교반하였다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 물로 세정하고, 감압 건조함으로써, 표제 화합물(0.091g, 수율 84%)을 얻었다.

[0608] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 0.88(3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.27(6H, s), 1.28-1.35(4H, m), 1.37-1.48(2H, m), 1.68-1.75(2H, m), 3.15(3H, s), 4.30(4H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.81(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.40(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.54(1H, s), 8.39-8.45(2H, m), 8.99(1H, s).

[0609] [제조예 13]: 5-브로모-2-((R)-1-메틸부톡시)피리딘의 합성



[0610]

[0611] (1) n-옥탄산(R)-1-메틸부틸에스테르



[0612]

[0613] 2-펜탄올(927g), n-옥탄산(910g), 분자체(molecular sieve) 4Å(464g), 노보자임 435(9.27g)를 혼합하고, 내온 41°C(배스 온도 45°C)에서 7.5시간 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 셀라이트(232g)를 첨가하고, 1시간 교반하였다. 이 반응액을 셀라이트 여과하고, 톨루엔으로 세정하였다. 여과액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 톨루엔(1000mL)을 첨가하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 톨루엔(1000mL)을 첨가하고, 감압 농축함으로써 표제 화합물(795g, 수율 35%) 및 n-옥탄산(309g)을 포함하는 잔사(1.15kg)를 얻었다. 이것을 그대로 다음 반응에 사용하였다.

[0614] (2) (R)-펜탄-2-올



[0615]

[0616] 상기 (1)에서 얻어진 옥탄산(R)-1-메틸부틸에스테르(795g)를 포함하는 잔사(1.15kg)에, 4M 수산화나트륨 수용액(2.39L)을 실온에서 첨가했다(내온 39°C까지 상승했다). 이 반응 용액을, 내온 41°C(배스 온도 70°C)에서 1시간 교반한 후, 내온 75°C(배스 온도 95°C)에서 16.5시간 교반하였다. 빙냉 하에서, 농염산(797mL)을 적하하였

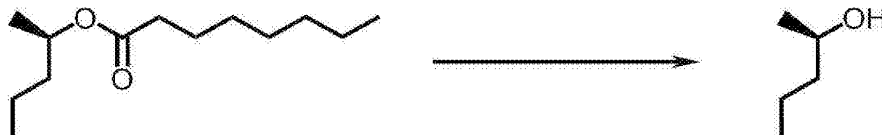
다. 톨루엔(200mL)을 첨가하여 분액한 후, 수층을 톨루엔(200mL)으로 1회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 2회 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 얻어진 용액을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물(297g, 수율 91%) 및 n-옥탄산(876g)을 포함하는 잔사(1.76kg)를 얻었다. 이것을 그대로 다음 반응에 사용하였다.

[0617] (3) n-옥탄산(R)-1-메틸부틸에스테르



[0618] 상기 (2)에서 얻어진 (R)-펜탄-2-올(297g) 및 n-옥탄산(876g)을 포함하는 잔사(1.76kg)에, 분자칼리시브 4Å (149g), 노보자임435(2.97g)를 첨가하고, 내온 40℃(배스 온도 45℃)에서 7시간 교반하였다. 노보자임 435(2.97g)를 첨가하고, 또한 2시간 교반하였다. 셀라이트(50g)를 첨가하고, 실온까지 방냉한 후, 셀라이트 여과를 행하고, 톨루엔으로 세정하였다. 여과액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 톨루엔(700mL)을 첨가하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 톨루엔(500mL)을 첨가하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 톨루엔(500mL)을 첨가하고, 감압 농축함으로써, 표제 화합물(612g, 수율 85%) 및 n-옥탄산(449g)을 포함하는 잔사(1.09kg)를 얻었다. 이것을 그대로 다음 반응에 사용하였다.

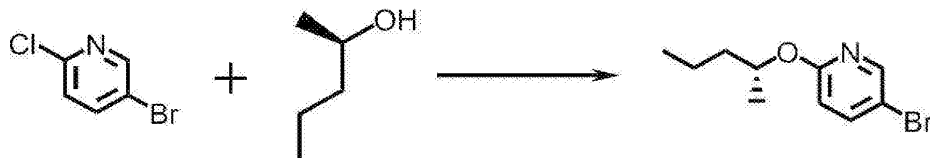
[0620] (4) (R)-펜탄-2-올



[0621] 상기 (3)에서 얻어진 옥탄산(R)-1-메틸부틸에스테르(612g)를 포함하는 잔사(1.09kg)에, 4M 수산화나트륨 수용액(2.20L)을 실온에서 첨가했다(내온 41℃까지 상승했다). 이 반응 용액을, 내온 70℃(배스 온도 95℃)에서 16시간 교반하였다. 실온에서 방냉 후, 빙냉 하에서, 농염산(530mL)을 적하하였다. 반응 용액을 내온 98℃(배스 온도 158℃)에서 상압 증류하여, 표제 화합물과 물을 포함하는 혼합물(약 600mL)을 얻었다. 이 혼합물은 정치에 의해 분층하였다. 분액하고, 수층을 디이소프로필에테르(20mL)로 1회 추출하였다. 유기층을 합치고, 1% 탄산수소나트륨 수용액(44mL)으로 세정하고, 계속하여 포화 식염수(약 40mL)로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘(20g)으로 건조하고, 셀라이트 여과를 행하고, 디이소프로필에테르로 세정하였다. 여과액을 조심스럽게 감압 농축하여, 표제 화합물(186g, 수율 74%)을 포함하는 톨루엔 용액(272g)을 얻었다.

[0623] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.90-0.96(3H, m), 1.19(3H, d, J = 6.2 Hz), 1.28-1.52(4H, m), 3.77-3.86(1H, m).

[0624] (5) 5-브로모-2-((R)-1-메틸부톡시)피리딘



[0625] 아르곤 분위기 하에서, 5-브로모-2-클로로피리딘(22g) 및 상기 (4)에서 얻어진 (R)-펜탄-2-올(12.1g)의 N,N-디메틸포름아미드(88mL) 용액에, 빙냉 하에서, 칼륨tert-부톡시드(16.7g)를 첨가하고, 30분간 교반하였다. 이 반응 용액을, 실온에서, 3시간 교반하였다. 이 반응 용액에, 빙냉 하에서, 칼륨tert-부톡시드(1.67g)를 첨가하고, 실온에서, 30분간 교반하였다. 이 반응 용액에, 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분층하였다. 이 수층을 n-헥산:아세트산에틸=1:1의 혼합 용매로 추출하였다. 유기층을 합치고, 물 및 포화 식염수로 세정하였다. 이 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과에 의해 황산나트륨을 제거하고, 감압 농축하였다. 이 잔사의 일부를 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: n-헥산/아세트산에틸)로 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다.

[0627] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.92(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29(3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.48(2H, m), 1.50-1.59(1H, m),

1.66-1.75(1H, m), 5.10-5.18(1H, m), 6.59(1H, d, J =8.8 Hz), 7.60(1H, dd, J =8.8, 2.4 Hz), 8.16(1H, d, J =2.4 Hz).

[0628] 키랄 컬럼을 사용하여 분석한 바, 얻어진 표제 화합물의 유지 시간은 약 10분이며, 이때의 광학 순도는, 99.0% ee 이상이였다. 키랄 컬럼을 사용한 분석 조건은, 이하와 같다.

[0629] 측정 기기; HPLC 시스템 시마즈 세이사쿠쇼 고속 액체 크로마토그램 Prominence

[0630] 칼럼; 다이셀 CHIRALCEL AS 0.46cmφ × 15cm(10μm)

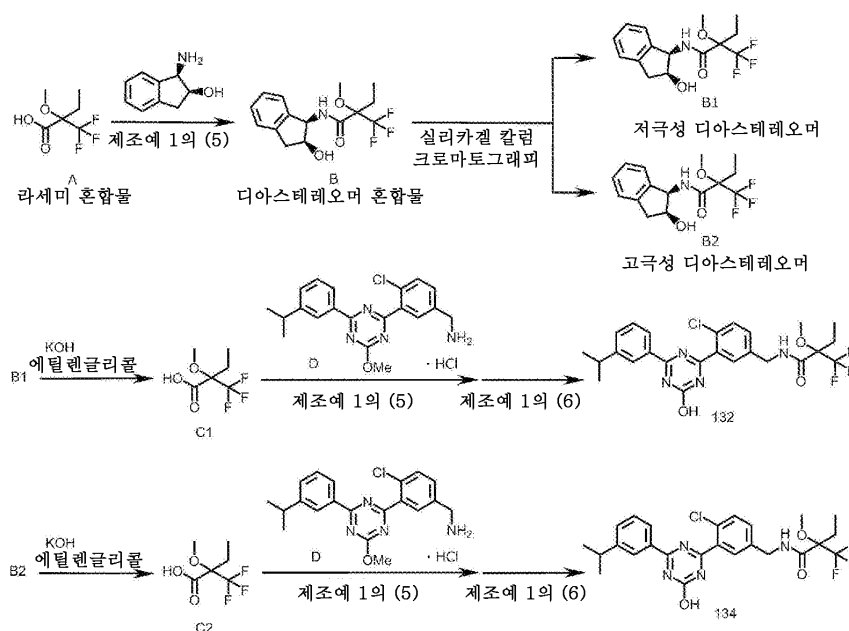
[0631] 칼럼 온도; 25℃

[0632] 이동상; n-헥산

[0633] 유속; 1mL/5206

[0634] 검출; UV(220nm)

[0635] 상기 제법에 준하여 실시예 번호 1 내지 145의 화합물을 얻었다. 표 1-1 내지 표 1-19에 실시예 화합물의 구조식 및 MS 데이터 및 NMR 데이터를 나타낸다. 표 중, 주석 1 및 2는 이하의 내용을 나타낸다.



[0636]

[0637] 2-에틸-2-히드록시부티르산으로 바꾸어서 2-히드록시-2-트리플루오로메틸부티르산을 사용하여, 제조예 7의 (1), (2) 및 (3)과 동법의 방법으로 라세미 혼합물 A를 얻었다.

[0638] 라세미 혼합물 A와 (1R, 2S)-(+)-1-아미노-2-인다놀을 사용하여, 제조예 1의 (5)와 동일한 방법으로 아마이드화를 행하여, 디아스테레오머 혼합물 B를 얻었다.

[0639] 디아스테레오머 혼합물 B를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(머크(Merck) TLC Silica gel 60G F254 25 Glassplates, 전개 용매: n-헥산/아세트산에틸=1/2)로 정제함으로써, 저극성 디아스테레오머의 화합물 B1과 고극성 디아스테레오머의 화합물 B2를 얻었다.

[0640] 단일의 디아스테레오머의 화합물 B1을 에틸렌글리콜 중에서 가열 하에서, KOH로 가수분해함으로써, 화합물 C1을 얻었다.

[0641] 화합물 C1과 화합물 D를 사용하여, 제조예 1의 (5)와 동일한 방법으로 아마이드화를 행한 후, 제조예 1의 (6)과 동일한 방법으로 가수분해를 행하여, 실시예 화합물 132를 얻었다.

[0642] 화합물 B1의 가수분해와 동일한 방법으로, 단일의 디아스테레오머의 화합물 B2를 가수분해하여, 화합물 C2를 얻었다. 화합물 C2와 화합물 D를 사용하여, 제조예 1의 (5)와 동일한 방법으로 아마이드화를 행한 후, 제조예 1의 (6)과 동일한 방법으로 가수분해를 행하여, 실시예 화합물 134를 얻었다.

[0643] 실시예 화합물 132 및 134는 각각 단일의 디아스테레오머인데, 아마이드의 α 탄소의 절대 입체 배치는 미결정인

다. 표 중, 실시예 화합물 132, 133, 138, 139, 143 및 145에서의 주석 1은 그 화합물이 저극성 디아스테레오머 B1을 사용하여 얻어진 것을 나타내고, 실시예 화합물 134, 135, 136, 137, 142 및 144에서의 주석 2는 그 화합물이 고극성 디아스테레오머 B2를 사용하여 얻어진 것을 나타낸다.

[표 1-1]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	주석
1		509	507	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37-7.51 (2H, m), 7.55-7.73 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.34 (1H, br s).	
2		510	508	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.38-7.49 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.31 (1H, br s).	
3		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.37 (6H, s), 1.42-1.49 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 4.03 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.55-7.71 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, br s).	
4		551	549	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 3.23-3.32 (1H, m), 4.06 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37-7.48 (1H, m), 7.54-7.70 (2H, m), 8.18-8.25 (2H, m), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.13 (1H, br s).	
5		507	505	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27-1.36 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.55-1.63 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.41-7.52 (3H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 8.13-8.18 (2H, m), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.31 (1H, br s).	
6		453	451	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.73 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.08 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.95-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.70 (5H, m), 8.10-8.25 (3H, m), 13.32 (1H, br s).	
7		467	465	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08-1.16 (2H, m), 1.09 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.40-1.47 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.67 (5H, m), 8.11-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, br s).	
8		451	499	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.51-0.55 (2H, m), 0.87-0.95 (5H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.55-1.62 (2H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.70 (5H, m), 8.10-8.25 (3H, m), 13.32 (1H, br s).	

[0645]

[0646] [표 1-2]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR	주석
9		495	493	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.38 (6H, s), 4.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.39-7.50 (2H, m), 7.57-7.71 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.89-7.97 (1H, m), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.34 (1H, br s).	
10		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 (6H, s), 1.70-1.79 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.06 (1H, s), 7.39-7.49 (1H, m), 7.55-7.70 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.31 (1H, br s).	
11		521	519	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.33 (9H, s), 1.38 (6H, s), 2.39 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.36-7.74 (4H, m), 7.94-8.01 (1H, m), 8.15-8.21 (1H, m), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.30 (1H, br s).	
12		469	467	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.31 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.54-7.66 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.21 (1H, s), 13.35 (1H, br s).	
13		467	465	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.68 (2H, q, J = 3.5 Hz), 1.00 (2H, q, J = 3.4 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.48 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.54-7.70 (3H, m), 8.09-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, br s).	
14		524	522	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.40-1.48 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 4.32-4.40 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.57-7.72 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.31 (1H, br s).	
15		467	465	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.71 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.02 (3H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.35 (2H, td, J = 14.3, 7.3 Hz), 1.61 (2H, td, J = 14.3, 7.3 Hz), 2.97-3.03 (1H, m), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.71 (5H, m), 8.10-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, br s).	
16		479	477	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.07 (3H, s), 1.15-1.50 (8H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.92-2.00 (2H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.68 (5H, m), 8.14-8.21 (3H, m), 13.32 (1H, br s).	

[0647]

[0648] [표 1-3]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	주석
17		469	467	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.28 (6H, s), 2.96-3.03 (1H, m), 3.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.40-7.72 (5H, m), 8.10-8.24 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.32 (1H, br s).	
18		535	533	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.24 (12H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 2.92-3.03 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.36-7.50 (2H, m), 7.54-7.74 (2H, m), 8.04 (2H, s), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.30 (1H, s).	
19		538	536	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.01 (9H, s), 1.38 (6H, s), 4.07 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.32 (1H, br s).	
20		563	561	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.34 (18H, s), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.37-7.50 (1H, m), 7.57-7.77 (3H, m), 8.21 (2H, s), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.34 (1H, s).	
21		538	536	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30-1.43 (4H, m), 1.38 (6H, s), 1.71-1.78 (2H, m), 4.33-4.38 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.57-7.71 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).	
22		495	493	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.34 (9H, s), 1.57-1.67 (4H, m), 1.77-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.45-7.53 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.65-7.73 (2H, m), 8.12-8.18 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.58 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.33 (1H, br s).	
23		552	550	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26-1.34 (4H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.37 (6H, s), 1.69-1.76 (2H, m), 4.28-4.36 (4H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.59 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.01 (1H, d, J = 2.1 Hz).	
24		509	507	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.12-1.29 (1H, m), 1.34 (9H, s), 1.37-1.56 (5H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 3.10 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.53 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.32 (1H, br s).	

[0649]

[0650] [표 1-4]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR	주석
25		538	536	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.54-1.74 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.58-7.71 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
26		482	480	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.38 (6H, s), 3.96 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 8.52 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).	
27		496	494	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s).	
28		484	482	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.15-1.25 (1H, m), 1.37-1.57 (3H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.56-7.71 (2H, m), 8.51 (2H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.54 (2H, t, J = 8.3 Hz), 9.11 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s).	
29		508	506	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.51-1.70 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.32 (1H, br s).	
30		522	520	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09-1.27 (3H, m), 1.41-1.48 (2H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.60-1.85 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.61-7.71 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.33 (1H, br s).	
31		498	496	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.14-1.25 (1H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40-1.57 (5H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 3.10 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.54 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.28 (1H, br s).	
32		522	520	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51-1.69 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 4.37-4.45 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.31 (1H, br s).	

[0651]

[0652] [표 1-5]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	주석
33		536	534	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09-1.27 (3H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.59-1.66 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 4.39-4.45 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.32 (1H, br s).	
34		470	468	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.60-1.67 (4H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57-7.74 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.56 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.30 (1H, br s).	
35		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 3.24-3.31 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.08-7.18 (1H, m), 7.37-7.48 (1H, m), 7.53-7.76 (2H, m), 8.21-8.25 (2H, m), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.12 (1H, br s).	
36		537	535	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.36-1.39 (15H, m), 3.92 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 8.24 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 8.27-8.31 (1H, m), 8.62 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.14 (1H, br s).	
37		484	482	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.58-1.66 (4H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.57-7.73 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.56 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	
38		441	439	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.17-1.35 (4H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.47-7.77 (5H, m), 8.13-8.19 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.06 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.32 (1H, br s).	
39		483	481	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.19-1.30 (1H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.40-1.53 (2H, m), 1.58-1.65 (3H, m), 1.70-1.89 (4H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.74-8.78 (1H, m), 13.31 (1H, br s).	
40		510	508	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.32-5.42 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	

[0653]

[0654] [표 1-6]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR	주석
41		469	467	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.69-1.80 (4H, m), 1.85-2.15 (4H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.48 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.54-7.71 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.84-8.88 (1H, m), 13.31 (1H, br s).	
42		524	522	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.38 (6H, s), 1.59-1.77 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.19-5.26 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.80-7.70 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s).	
43		521	519	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.64 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.30 (6H, s), 1.38 (6H, s), 1.67 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.33 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).	
44		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (6H, s), 1.50 (6H, s), 3.01 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.36 (1H, br s).	
45		536	534	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.51-1.69 (4H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s).	
46		550	548	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.08-1.27 (4H, m), 1.39-1.50 (2H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.33-2.36 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80-7.89 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).	
47		498	496	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.74 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.03-1.20 (4H, m), 1.08 (6H, s), 1.42-1.47 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 4.30-4.34 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57-7.66 (2H, m), 8.14 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.31 (1H, br s).	
48		527	525	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 3.34-3.42 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s).	

[0655]

[0656] [표 1-7]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	주석
49		505	503	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.38 (6H, s), 1.43 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.66 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.20 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).	
50		508	506	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.71-0.76 (2H, m), 0.78-0.85 (2H, m), 1.38 (6H, s), 4.32-4.36 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59-7.68 (2H, m), 8.54 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.13 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.33 (1H, br s).	
51		484	482	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.75 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.02-1.18 (4H, m), 1.08 (6H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.42-1.46 (2H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.58-7.67 (2H, m), 8.14 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.31 (1H, br s).	
52		519	517	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50-1.70 (4H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 4.39 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.39-7.70 (5H, m), 8.11-8.24 (2H, m), 8.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.32 (1H, br s).	
53		507	505	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.14-3.22 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.24 (1H, br s).	
54		521	519	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (6H, s), 1.42 (9H, s), 2.59 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.37 (1H, s), 8.62 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.26 (1H, br s).	
55		553	551	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50-1.70 (4H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.70 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.41 (1H, br s).	
56		543	541	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.54 (3H, s), 3.34-3.42 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.32-4.44 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.69 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s).	

[0657]

[0658] [표 1-8]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	주석
57		529	527	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.13-1.25 (1H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.36-1.67 (7H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.33-3.41 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.52 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s).	
58		524	522	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (6H, s), 3.10-3.21 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.49 (1H, m), 7.57-7.75 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	
59		522	520	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (6H, s), 1.60-1.73 (1H, m), 1.77-1.84 (1H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.40-2.47 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.20-5.28 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57-7.70 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s).	
60		562	560	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.07-1.28 (3H, m), 1.40-1.55 (3H, m), 1.59-1.73 (3H, m), 1.76-1.85 (1H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.20-5.27 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.60-7.71 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.31 (1H, br s).	
61		554	552	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (6H, s), 1.60-1.67 (2H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.37 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.36-4.40 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.59-7.72 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s).	
62		564	562	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.12-1.27 (2H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.41-1.64 (6H, m), 2.30-2.37 (2H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.68 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.77 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.32 (1H, br s).	
63		531	529	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.50-1.70 (4H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.29-2.39 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.19 (1H, s), 8.70 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.34 (1H, br s).	
64		545	543	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.10-1.28 (3H, m), 1.39-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.50-1.56 (1H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 8.77 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).	

[0659]

[0660] [표 1-9]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR	주석
65		521	519	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80-0.94 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.66-7.71 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 9.02 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).	
66		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.34 (9H, s), 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 9.02 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).	
67		525	523	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (9H, s), 1.39 (9H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 12.4, 8.3 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, s), 8.22-8.27 (1H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.36 (1H, br s).	
68		594	592	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.07-1.26 (3H, m), 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.64 (5H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.35 (2H, d, J = 13.4 Hz), 3.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.40-4.43 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41-7.50 (1H, m), 7.57-7.75 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.7 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).	
69		594	592	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.08-1.28 (3H, m), 1.41-1.54 (5H, m), 1.63 (2H, d, J = 11.8 Hz), 2.35 (2H, d, J = 12.9 Hz), 3.40 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.49 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43-7.49 (1H, m), 7.61-7.75 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.6 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).	
70		457	455	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 1.8 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.95-3.05 (1H, m), 4.30-4.47 (4H, m), 7.37-7.72 (5H, m), 8.10-8.24 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).	
71		533	531	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08-1.26 (3H, m), 1.25 (6H, d, J = 8.0 Hz), 1.41-1.64 (5H, m), 2.35 (2H, d, J = 12.5 Hz), 2.96-3.03 (1H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz).	
72		578	576	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12-1.26 (3H, m), 1.32-1.38 (3H, m), 1.39-1.67 (7H, m), 2.32-2.38 (2H, m), 2.56 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.41-4.48 (4H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.31-8.34 (1H, m), 8.78 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).	

[0661]

[0662] [표 1-10]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR	주석
73		538	536	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.38 (6H, s), 1.54-1.67 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.27 (1H, br s).	
74		509	507	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.54 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.70 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.22 (1H, s), 9.03 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).	
75		483	481	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.66 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.56-1.71 (4H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.14 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.31 (1H, br s).	
76		507	505	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.24 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.59 (2H, q, J = 12.0 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.31 (1H, br s).	
77		475	473	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.14 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.41-7.71 (5H, m), 8.12-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).	
78		500	498	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28 (6H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.51-1.76 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.51 (1H, m), 7.57-7.73 (2H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.27 (1H, br s).	
79		528	526	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.66 (6H, t, J = 7.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.54-1.75 (6H, m), 3.14 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).	
80		554	552	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.32-1.46 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.55-1.74 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.44 (2H, m), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.59-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).	

[0663]

[0664]

[표 1-11]

실시예 번호	구조식	MS (M+H) ⁺	MS (M+H) ⁺	NMR	주석
81		514	512	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.27 (6H, s), 1.28-1.35 (4H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 3.15 (3H, s), 4.30 (4H, t, J = 6.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (1H, s), 8.39-8.45 (2H, m), 8.99 (1H, s).	
82		542	540	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.66 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.27-1.45 (6H, m), 1.58-1.67 (3H, m), 1.69-1.76 (3H, m), 3.14 (3H, s), 4.29-4.36 (4H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, s), 8.29-8.36 (1H, m), 8.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.0 Hz).	
83		568	566	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.29-1.35 (4H, m), 1.37-1.45 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.70-1.77 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.41 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.30 (1H, br s).	
84		516	514	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.15 (6H, d, J = 1.6 Hz), 1.26-1.44 (6H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 4.32-4.45 (6H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.30-8.34 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s).	
85		534	532	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.21 (6H, s), 1.26-1.46 (6H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 4.33-4.37 (4H, m), 6.14 (1H, t, J = 56.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.43 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.45-8.51 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.30 (1H, br s).	
86		538	536	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.54-1.74 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.58-7.71 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
87		541	539	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38 (6H, s), 1.50 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.6 Hz), 8.48 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.42 (1H, br s).	
88		581	579	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.74 (3H, s), 3.34-3.41 (1H, m), 4.43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.41 (1H, br s).	

[0665]

[0666] [표 1-12]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR	주석
89		559	557	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.74 (3H, s), 4.44 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 9.10 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.34 (1H, br s).	
90		547	545	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.74 (3H, s), 2.96-3.04 (1H, m), 4.44 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.22 (1H, s), 9.11 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).	
91		561	559	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.34 (9H, s), 1.74 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 9.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.36 (1H, br s).	
92		483	481	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.51-1.60 (6H, m), 1.99 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.96-3.03 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.47 (2H, d, J = 47.8 Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.36 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.32 (1H, br s).	
93		497	495	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.34 (9H, s), 1.49-1.59 (6H, m), 1.98 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.58-7.72 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34-8.38 (2H, m), 13.33 (1H, br s).	
94		495	493	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80-0.83 (2H, m), 0.87-0.97 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.52-1.59 (6H, m), 1.98 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.47 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7.45-7.67 (5H, m), 8.08-8.21 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).	
95		517	515	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.51-1.59 (6H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (2H, d, J = 47.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55-7.62 (3H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.34-8.37 (2H, m), 13.42 (1H, br s).	
96		501	499	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.54-1.62 (4H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.26 (1H, t, J = 56.8 Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, br s).	

[0667]

[0668] [표 1-13]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	주석
97		535	533	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.52-1.62 (4H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.26 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59-7.65 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.41 (1H, br s).	
98		497	495	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.18-1.36 (5H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.41-1.55 (3H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44-7.73 (5H, m), 8.13-8.18 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.31 (1H, br s).	
99		511	509	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.17-1.36 (5H, m), 1.34 (9H, s), 1.43-1.53 (3H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.43-7.76 (5H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.34-8.38 (2H, m), 13.33 (1H, br s).	
100		509	507	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.79-0.82 (2H, m), 0.89-0.91 (2H, m), 1.16-1.36 (5H, m), 1.41-1.52 (6H, m), 1.42 (3H, s), 1.97-2.01 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.39-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.63 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.34 (1H, br s).	
101		531	529	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.17-1.39 (5H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.41-1.54 (3H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, s), 8.15-8.18 (1H, m), 8.35-8.38 (2H, m), 13.40 (1H, br s).	
102		500	498	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (6H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.53-1.74 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.57-7.73 (2H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.27 (1H, br s).	
103		528	526	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.66 (6H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.54-1.75 (6H, m), 3.14 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	
104		554	552	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.51-1.63 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.65-1.75 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.44 (2H, m), 5.26-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.44-7.49 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66-7.73 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s).	

[0669]

[0670] [표 1-14]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	주석
105		502	500	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.15 (6H, d, J = 1.2 Hz), 1.26-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.40 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s).	
106		542	540	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.63 (11H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.8 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.35 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s).	
107		547	545	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.11-1.63 (8H, m), 1.34 (9H, s), 2.35 (2H, d, J = 13.7 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.38 (1H, br s), 8.78 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.36 (1H, br s).	
108		549	547	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.10-1.36 (4H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.48-1.59 (4H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 4.39 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.87 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.50 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.39 (1H, br s).	
109		560	558	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.05-1.44 (7H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.76 (5H, m), 2.14 (2H, d, J = 12.3 Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.25-5.37 (1H, m), 5.88 (1H, t, J = 56.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.52 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 13.30 (1H, br s).	
110		546	544	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.50-1.64 (9H, m), 1.64-1.85 (3H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.27 (1H, t, J = 56.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.56-7.71 (2H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).	
111		511	509	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38-1.51 (10H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.94-3.05 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 47.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.40-7.49 (2H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.29 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.30 (1H, br s).	
112		525	523	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.34 (9H, s), 1.40-1.52 (10H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 47.8 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 7.70-7.74 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.29 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.38 (1H, s), 13.34 (1H, br s).	

[0671]

[0672] [표 1-15]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	주석
113		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80-0.86 (2H, m), 0.87-0.92 (2H, m), 1.39-1.52 (10H, m), 1.43 (3H, s), 1.94-2.02 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 47.8 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.42-7.52 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.34 (1H, br s).	
114		545	543	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.39-1.51 (10H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.37 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.57-7.65 (3H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 8.29 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.41 (1H, br s).	
115		519	517	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.76 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.49-1.64 (4H, m), 3.34-3.43 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.50 (2H, d, J = 47.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.34-8.37 (2H, m), 13.41 (1H, br s).	
116		503	501	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.71 (4H, q, J = 7.5 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.45-7.50 (2H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.32 (1H, br s).	
117		517	515	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (9H, s), 1.71 (4H, q, J = 7.4 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.38-8.43 (2H, m), 13.34 (1H, br s).	
118		515	513	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.82-0.85 (6H, m), 0.91 (2H, br s), 1.43 (3H, s), 1.71 (4H, q, J = 7.5 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.60-7.73 (2H, m), 8.12-8.21 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).	
119		537	535	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.71 (4H, q, J = 7.4 Hz), 3.34-3.43 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.42 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.41 (1H, s).	
120		529	527	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.35-1.47 (6H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 14.6, 8.8 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 56.3 Hz), 7.41-7.44 (1H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.52-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.63 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, br s).	

[0673]

[0674] [표 1-16]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	주석
121		543	541	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.34 (9H, s), 1.37-1.47 (6H, m), 1.51-1.62 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 14.7, 8.9 Hz), 4.38 (2H, d, J = 14.8, 8.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.42-7.52 (2H, m), 7.59-7.74 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.38-8.42 (2H, m), 13.34 (1H, br s).	
122		541	539	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80-0.83 (2H, m), 0.91 (2H, br s), 1.36-1.46 (6H, m), 1.43 (3H, s), 1.53-1.59 (2H, m), 1.66-1.71 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 14.8, 8.8 Hz), 4.39 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.41-7.71 (5H, m), 8.10-8.22 (2H, m), 8.41 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).	
123		548	546	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.7 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.54-1.63 (1H, m), 1.65-1.74 (5H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.25-5.36 (1H, m), 6.21 (1H, t, J = 55.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.54-7.73 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
124		530	528	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.78 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.47-1.75 (6H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.50 (2H, d, J = 47.9 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.55-7.73 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
125		564	562	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.39-7.49 (1H, m), 7.52-7.72 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	
126		546	544	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.51-1.64 (5H, m), 1.64-1.84 (3H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.26 (1H, t, J = 56.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.56-7.71 (2H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
127		560	558	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.05-1.44 (7H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.76 (5H, m), 2.14 (2H, d, J = 12.3 Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.25-5.37 (1H, m), 5.88 (1H, t, J = 56.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.52 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 13.30 (1H, br s).	
128		542	540	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.63 (11H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.35 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	

[0675]

[0676]

[표 1-17]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR	주석
129		556	554	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.24-1.51 (12H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 4.7, 8 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.87-6.95 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.55-7.72 (2H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
130		548	546	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.7 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.54-1.63 (1H, m), 1.65-1.74 (5H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.25-5.36 (1H, m), 6.21 (1H, t, J = 55.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.54-7.73 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
131		530	528	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.76 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.47-1.74 (6H, m), 4.35 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.50 (2H, d, J = 4.7, 7 Hz), 5.26-5.37 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.53-7.75 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).	
132		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.42-7.71 (5H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.32 (1H, br s).	1
133		537	535	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.34 (9H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.42-7.75 (5H, m), 8.16 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.38 (1H, br s), 8.94 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.35 (1H, br s).	1
134		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.32 (1H, br s).	2
135		537	535	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34 (9H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.66-7.71 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.94 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).	2
136		535	533	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.78-0.94 (7H, m), 1.43 (3H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).	2

[0677]

[0678] [표 1-18]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	주석
137		557	555	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.41 (1H, br s).	2
138		535	533	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78-0.94 (7H, m), 1.43 (3H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).	1
139		557	555	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.41 (1H, br s).	1
140		564	562	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.47 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39-7.49 (1H, m), 7.52-7.72 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).	
141		556	554	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.24-1.51 (12H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.87-6.95 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.55-7.72 (2H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
142		568	566	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.53-1.75 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	2
143		568	566	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.54-1.75 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	1
144		568	566	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.54-1.75 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.27-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).	2

[0679]

[0680] [표 1-19]

실시예 번호	구조식	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	주석
145		568	566	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.53-1.75 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).	1

[0681]

[0682] 시험예 1: 인간 mPGES-1 효소 저해 활성의 평가

[0683] 피검 물질의 인간 mPGES-1 효소 저해 활성은, Xu 등의 보고에 준하여 평가했다(XU, D et al. MF63 [2-(6-chloro-1H-phenanthro[9, 10-d]imidazol-2-yl)-isophthalonitrile], a selective microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor, relieves pyresis and pain in preclinical models of inflammation. J Pharmacol Exp Ther. Sep 2008, Vol. 326, No. 3, pages 754-763.). 즉, 피검 물질 존재 하에서 인간 mPGES-1에 의해 생성되는 PGE2량을, HTRF(homogeneous time resolved fluorescence)법으로 측정함으로써, 피검 물질의 인간 mPGES-1 효소 저해 활성을 구하였다.

[0684] 1) 인간 mPGES-1 발현 세포의 마이크로솜 분획의 제조

[0685] PCR(Polymerase Chain Reaction)법에 의해, 자사에서 제조한 인간 mPGES-1 발현 플라스미드 DNA(pME-18S/iPGES-1)를 주형으로 하여, 번역 개시 코돈의 직전에 BamHI 인식 절단 서열을, 번역 종지 코돈의 바로 아래에 EcoRI 인식 절단 서열을 부가한 인간 mPGES-1을 포함하는 DNA 단편을 증폭하였다. 정제한 DNA 단편을 BamHI 및 EcoRI로 소화하고, 마찬가지로 BamHI 및 EcoRI로 소화한 pcDNA 3.1(+)(Invitrogen, 형식 번호 V790-20)에 DNA Ligation kit ver. 2.1(다카라 바이오, 형식 번호 6022)을 사용하여 연결하였다. 얻어진 Ligation 산물로 형질 전환한 대장균 DH5 α(TOYOBO, 형식 번호 DNA-903)로부터, 인간 mPGES-1 발현 플라스미드 DNA를 단리하였다. 벡터로 클로닝한 인간 mPGES-1의 염기 서열을, BigDye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit(Applied Biosystems, 제품 번호 4337455)를 사용한 Dye Terminator법에 의해 결정하였다. 결정된 배열은

NCBI Reference Database에 등록되어 있는 인간 mPGES-1(Accession numberNM_004878)의 단백질 번역 영역의 배열과 동일하였다.

[0686] 인간 mPGES-1 발현 플라스미드 DNA를, 유전자 도입 시약(FreeStyle MAX Reagent(Invitrogen, 제품 번호 16447-100))를 사용하여 차이니스 햄스터 난소 유래 세포(FreeStyle CHO-S Cell, Invitrogen, 제품 번호 R800-07)로 트랜스фек션 하고, 8mmol/L L-글루타민을 포함하는 배지(GIBCO FreeStyle CHO Expression Medium, Invitrogen, 제품 번호 12651-022)에서 48시간 진탕 배양했다(8% CO₂, 37℃).

[0687] CHO-S 세포를 Homogenate Buffer(100mmol/L 인산칼륨(pH7.4), 250mmol/L Sucrose, 100mmol/L EDTA, 컴플리트 EDTA free(Roche, 제품 번호 1873580))에 현탁하였다. Ultrasonic disruptor UD-201(토미 셰이코)을 사용하여, output: 3, duty cycle: 50으로 30초간, 현탁한 세포를 파쇄하였다. 원심 분리(1,000×g, 5분, 4℃)로 침전을 제거한 후, 상청을 원심 분리(5,000×g, 10분, 4℃)하였다. 그 상청에 대하여 추가로 원심 분리(105,000×g, 60분, 4℃)를 행하였다. 얻어진 침전을 Resuspension Buffer(100mmol/L 인산칼륨(pH7.4), 250mmol/L 수크로오스, 100mmol/L EDTA, 10% 글리세롤)로 현탁하고, 마이크로솜 분획으로 하였다.

[0688] 마이크로솜 분획의 단백질 농도는, Bradford법(Protein Assay Kit, Bio-Rad)으로 측정하였다. 마이크로솜 분획은, 액체 질소를 사용하여 급속 동결한 후, -80℃에서 보존하였다. 래빗 항mPGES-1 폴리클로날 항체(ThermoFisher Scientific, 제품 번호 PA1-10264)를 사용한 Western Blot에 의해, 마이크로솜 분획의 인간 mPGES-1을 검출하였다.

[0689] 2) 인간 mPGES-1 효소 저해 활성의 평가

[0690] 96구멍 V 바닥 플레이트(Corning, 제품 번호 3363)에, 0.1 mol/L 인산칼륨, pH7.4(이하 KPB라고 기재한다)로 희석한 피검 물질 용액 또는 DMSO(나카라이테스크, 제품 번호 13407-45)를 5 μL/well씩 첨가하였다. 반응 시에서의 최종 DMSO 농도는 2%(v/v)로 하였다. 또한, 환원형 GSH(12.5mmol/L KPB 용액, SIGMA, 제품 번호 G6529-25G)로, 단백 농도가 5 μg/mL로 되도록 희석한, 인간 mPGES-1을 발현시킨 CHO-S 세포의 마이크로솜 분획을 20 μL/well씩 첨가하였다. 사용한 마이크로솜 분획량은, 이하에 나타내는 반응 조건 하에서 생성되는 PGE₂량과 사용하는 마이크로솜 분획량이 직선성을 나타내는 범위 내의 마이크로솜 분획량이다. 블랭크에는, 환원형 GSH(12.5mmol/L KPB 용액)를 20 μL/well씩 첨가하였다. 실온에서 10분간 정치한 후, PGH2(냉각한 아세톤으로 100 μg/mL로 용해한 PGH2를, 10 μg/mL로 되도록 D-PBS(-)(닛켄 세부츠 이가쿠 겐큐쇼, 제품 번호 CM6201)로 희석한 것, Cayman Chemical, 제품 번호 17020)를 25 μL/well씩 첨가하고, 실온에서 45초간 정치하였다. 염화 주석(II)2수화물(2mg/mL 10mmol/L 시트르산 용액, 와코 준야꾸 고교, 제품 번호 204-01562)을 50 μL/well씩 첨가하고, 플레이트를 가볍게 진탕하여, 효소 반응을 정지시켰다.

[0691] 상기 효소 반응액 내의 PGE₂ 농도를, Prostaglandin E2 assay(CISbio Bioassays, 제품 번호 62P2APEC)를 사용하여, 취급 설명서에 따라서, 측정하였다. 검량선용 표준은, PGE₂(Cayman Chemical, 제품 번호 14010)를 사용하였다. EnVision2104(PerkinElmer)를 사용하여, 337nm의 여기광에 대한 620nm과 665nm의 시간 분해 형광을 측정하였다. PGE₂ 농도는 PGE₂ 검량선으로부터 외삽하였다. 각 처치를 한 웰의 PGE₂ 농도의 평균값을 데이터로 하였다.

[0692] 피검 물질의 mPGES-1 효소 저해 활성(%)은 하기 식 1에 따라서 산출하였다.

[0693] [식 1]

[0694] mPGES-1 효소 저해 활성(%)=(PGE_{2A}-PGE_{2X})/(PGE_{2A}-PGE_{2B})×100

[0695] PGE_{2A}: 매체 용액 처리 웰의 PGE₂ 농도

[0696] PGE_{2B}: 블랭크 웰의 PGE₂ 농도

[0697] PGE_{2X}: 피검 물질 처리 웰의 PGE₂ 농도

[0698] 피검 물질의 IC₅₀값(50% 저해 농도)은 하기 식 2에 따라서 산출하였다.

[0699] [식 2]

[0700] $IC_{50}값 = 10^{\frac{\{ \log_{10}(D/E) \times (50-G) / (F-G) + \log_{10}(E) \}}{1}}$

- [0701] D: 50% 저해를 사이에 둔 2점 중, 50% 이상의 저해 활성을 나타낸 피검 물질 농도
- [0702] E: 50% 저해를 사이에 둔 2점 중, 50% 이하의 저해 활성을 나타낸 피검 물질 농도
- [0703] F: 피검 물질 농도가 D인 때의 mPGES-1 효소 저해 활성(%)
- [0704] G: 피검 물질 농도가 E인 때의 mPGES-1 효소 저해 활성(%)
- [0705] 결과를 표 2-1 내지 표 2-5에 나타내었다.
- [0706] [표 2-1]

실시에 번호	인간 mPGES-1 효소 저해 활성(nM)
1	0.9
2	1.1
3	2.1
4	12
5	1.1
6	0.4
7	1.0
8	0.7
9	0.7
10	1.7
11	0.2
12	3.2
13	21
14	1.2
15	0.5
16	0.4
17	67
18	5.3
19	3.3
20	30
21	3.9
22	0.9
23	7.2
24	1.6
25	3.1
26	0.7
27	0.7
28	1.8
29	0.8
30	0.8

[0707]

[0708] [표 2-2]

실시예 번호	인간 mPGES-1 효소 저해 활성(nM)
31	1.0
32	0.7
33	0.8
34	1.6
35	2.0
36	5.8
37	3.0
38	2.9
39	3.9
40	0.8
41	1.3
42	1.3
43	3.5
44	3.6
45	1.3
46	3.2
47	2.1
48	0.5
49	0.5
50	0.5
51	0.6
52	1.1
53	0.4
54	0.5
55	1.9
56	0.7
57	2.9
58	1.0
59	0.3
60	0.4

[0709]

[0710] [표 2-3]

실시에 번호	인간 mPGES-1 효소 저해 활성 (nM)
61	0.5
62	1.0
63	1.7
64	1.6
65	1.1
66	0.7
67	2.8
68	0.6
69	2.3
70	1.5
71	0.7
72	5.3
73	4.2
74	1.3
75	1.8
76	1.3
77	0.8
78	1.2
79	4.6
80	2.7
81	2.1
82	7.2
83	5.0
84	2.0
85	4.9
86	1.8
87	5.2
88	19
89	3.7
90	2.1

[0711]

[0712] [표 2-4]

실시예 번호	인간 mPGES-1 효소 저해 활성 (nM)
91	4.6
92	0.5
93	1.3
94	1.0
95	1.9
96	0.8
97	3.8
98	1.2
99	1.7
100	0.9
101	2.1
102	1.1
103	2.4
104	5.4
105	1.5
106	3.6
107	2.6
108	2.4
109	3.2
110	3.7
111	1.5
112	3.3
113	1.8
114	3.1
115	1.3
116	1.2
117	1.6
118	0.4
119	1.8
120	1.8

[0713]

[0714] [표 2-5]

실시에 번호	인간 mPGES-1 효소 저해 활성(nM)
121	3.3
122	1.8
123	4.0
124	2.6
125	6.0
126	3.1
127	2.4
128	2.2
129	5.7
130	3.8
131	2.9
132	0.8
133	1.4
134	1.7
135	2.0
136	1.2
137	4.7
138	1.5
139	5.4
140	10
141	14
142	7.7
143	3.9
144	3.9
145	4.5

[0715]

[0716] 시험예 2: A549 세포를 사용한 PGE2 산생 저해 작용의 평가

[0717] 인간 폐암 유래 세포주인 A549 세포(재단법인 휴먼 사이언스 진흥 재단·연구 자원 뱅크)를 분석용 배지(2% FBS(Hyclone Laboratories, 제품 번호 SH 30910.03), 100 units/mL penicillin 및 100 μ g/mL streptomycin(Invitrogen, 제품 번호 15140-122)을 포함하는 Ham's F-12K(와코 준야꾸 고교, 제품 번호 080-08565))에 현탁하고, 96 well 평저 플레이트(Corning, 제품 번호 353072)에 2.5×10^4 cells/100 μ L/well로 파종하여 37°C 설정 CO₂ 인큐베이터 내에서 20시간 정치하였다. 피검 물질은 DMSO(나카라이테스크, 제품 번호 13407-45)로 단계 희석한 후에 분석용 배지로 20배 희석하여, 최종 농도로 10배 농도의 피검 물질 적용액을 제조하였다. 반응 시에서의 최종 DMSO 농도는 0.5%(v/v)로 하였다. 세포를 파종한 플레이트로부터 배지를 제거한 후에 새로운 분석용 배지를 160 μ L/well 첨가하고, CO₂ 인큐베이터 내에 10분간 정치하였다. 계속하여 피검 물질 적용액을 20 μ L/well 첨가하고, CO₂ 인큐베이터 내에 30분간 정치하였다. 또한, mPGES-1의 mRNA 발현의 증가에 의해 PGE2 산생을 향진시키는 자극제로서 리콴비넨트 인간 IL-1 β (R&D Systems, 제품 번호 201-LB)를 20 μ L/well(최종 농도로 1 ng/mL) 첨가하여 CO₂ 인큐베이터 내에 18시간 정치하였다. 상청을 180 μ L/well씩 회수하고, PGE2 농도를, Prostaglandin E2 assay(CISbio Bioassays, 제품 번호 62P2APEC)를 사용하여, 취급 설명서에 따라서, 측정하였다. 검량선용 표준은, PGE2(Cayman Chemical, 제품 번호 14010)를 사용하였다. EnVision2104(PerkinElmer)를 사용하여, 337nm의 여기광에 대한 620nm과 665nm의 시간 분해 형광을 측정하였다. PGE2 농도는 PGE2 검량선으로부터 외삽하였다. 각 처치를 한 웰의 PGE2 농도의 평균값을 데이터로 하였다.

- [0718] 피검 물질의 PGE2 산생 저해 활성(%)은 하기 식 3에 따라서 산출하였다.
- [0719] [식 3]
- [0720]
$$\text{PGE2 산생 저해 활성}(\%) = (\text{PGE2}_A - \text{PGE2}_X) / (\text{PGE2}_A - \text{PGE2}_B) \times 100$$
- [0721] PGE2_A: 매체 용액 처리 웰의 PGE2 농도
- [0722] PGE2_B: 블랭크 웰(리콤비넨트 인간 IL-1 β 미첨가)의 PGE2 농도
- [0723] PGE2_X: 피검 물질 처리 웰의 PGE2 농도
- [0724] 피검 물질의 IC₅₀값(50% 저해 농도)은 하기 식 4에 따라서 산출하였다.
- [0725] [식 4]
- [0726]
$$\text{IC}_{50}\text{값} = 10^{\{\log_{10}(D/E) \times (50-G) / (F-G) + \log_{10}(E)\}}$$
- [0727] D: 50% 저해를 사이에 둔 2점 중, 50% 이상의 저해 활성을 나타낸 피검 물질 농도
- [0728] E: 50% 저해를 사이에 둔 2점 중, 50% 이하의 저해 활성을 나타낸 피검 물질 농도
- [0729] F: 피검 물질 농도가 D인 때의 PGE2 산생 저해 활성(%)
- [0730] G: 피검 물질 농도가 E인 때의 PGE2 산생 저해 활성(%)
- [0731] 결과를 표 3-1 내지 표 3-5에 나타내었다.

[0732] [표 3-1]

실시에 번호	세포 PGE2 산생 저해 활성 (μ M)
1	0.027
2	0.0086
3	0.027
4	0.0029
5	0.030
6	0.023
7	0.068
8	0.014
9	0.037
10	0.049
11	0.017
12	0.35
13	1.0
14	0.0047
15	0.12
16	0.034
17	1.3
18	0.26
19	0.0017
20	0.15
21	0.0022
22	0.016
23	0.0024
24	0.0082
25	0.0029
26	0.26
27	0.079
28	0.1
29	0.069
30	0.033

[0733]

[0734] [표 3-2]

실시예 번호	세포 PGE2 산생 저해 활성 (μ M)
31	0.086
32	0.040
33	0.011
34	1.0
35	0.014
36	0.010
37	0.17
38	0.13
39	0.057
40	0.045
41	0.023
42	0.0079
43	0.0065
44	0.026
45	0.0080
46	0.0041
47	0.10
48	0.0027
49	0.0073
50	0.17
51	0.41
52	0.0060
53	0.0037
54	0.0029
55	0.0026
56	0.0026
57	0.0045
58	0.15
59	0.053
60	0.0083

[0735]

[0736] [표 3-3]

실시예 번호	세포 PGE2 산생 저해 활성 (μ M)
61	0.079
62	0.050
63	0.014
64	0.0053
65	0.0097
66	0.0038
67	0.0039
68	0.011
69	0.0081
70	0.056
71	0.0034
72	0.0059
73	>0.03 (47%)
74	0.029
75	0.032
76	0.088
77	0.044
78	0.0092
79	0.0026
80	0.0020
81	0.0050
82	0.0022
83	0.0027
84	0.0060
85	0.0035
86	0.0021
87	0.0029
88	0.0016
89	0.0025
90	0.0039

[0737]

[0738] [표 3-4]

실시예 번호	세포 PGE2 산생 저해 활성 (μ M)
91	0.0040
92	0.090
93	0.030
94	0.059
95	0.017
96	0.061
97	0.0090
98	0.043
99	0.011
100	0.043
101	0.0079
102	0.025
103	0.0065
104	0.0049
105	0.015
106	0.0050
107	0.0021
108	0.0024
109	0.0018
110	0.0027
111	0.054
112	0.024
113	0.095
114	0.013
115	0.0066
116	0.0072
117	0.0042
118	0.017
119	0.0030
120	>0.03 (43%)

[0739]

[0740] [표 3-5]

실시에 번호	세포 PGE2 생성 저해 활성 (μM)
121	0.0079
122	0.019
123	0.0015
124	0.0025
125	0.0016
126	0.0025
127	0.0009
128	0.0013
129	0.0022
130	0.0012
131	0.0019
132	0.0048
133	0.0024
134	0.019
135	0.0054
136	0.010
137	0.0026
138	0.0084
139	0.0021
140	0.0008
141	0.0038
142	0.0021
143	0.0016
144	0.0016
145	0.0017

[0741]

[0742] 시험예 3: 필리핀 원숭이 방수 중 프로스타글란딘 조성에 대한 작용 평가

[0743] 피검 물질을 0.5% 폴리소르베이트80(플루카)을 함유한 생리 식염수에 용해하여, 점안 용액(pH7.0 내지 8.0)을 제조한다. 점안 용액 점안 전에 양성 필리핀 원숭이를 에스카인(등록 상표) 흡입 마취약(화이자사, 일반명: 이소플루란)으로 마취하고, 양안의 각막을 실리콘 카테터 튜브에 접속한 30G의 주사 바늘로 천자하여 방수를 채취한다. 방수 채취 직후에 마이크로 피펫을 사용하여 매체 또는 피검 물질의 점안 용액을 1회(일안당 30 μL) 점안하고, 약 15초간 하안검을 가볍게 눌러서 눈물 주머니부를 가볍게 고정한다. 그 5분 후에 전방 내에 Lipopolysaccharide(LPS)를 투여한 후, 마취 하에서 방수를 채취한다. 반대쪽 눈도 마찬가지로 처리한다. 방수 중의 프로스타글란딘류의 농도를 LC/MS/MS 시스템(초고속 액체 크로마토그래프: 가부시키가이샤 시마즈 세이사쿠쇼사제 Nexera(등록 상표), 질량 분석계: AB SCIEX사제 QTRAP(등록 상표)5500)로 측정하고, 전체 프로스타글란딘의 농도의 합에 대한 각 프로스타글란딘의 농도비를 산출한다.

[0744] 시험예 4: mPGES-1 저해제의 필리핀 원숭이의 정상 안압에 대한 작용 평가

[0745] 본 시험은, 양성 필리핀 원숭이를 사용하여 행한다.

[0746] 잔류한 피검 물질의 영향을 배제하기 위해서, 각 시험의 사이에 1주일의 워셔아웃 기간을 설정한다. 시험일의 먹이 공급(사료 공급)은 최종 측정 후에 행한다.

[0747] 피검 물질을, 0.5% 폴리소르베이트80(플루카)을 함유한 생리 식염수에 용해하여, 점안 용액을 제조한다. 대조 물질군에는, 피검 물질과 동일한 방법으로 매체(0.5% 폴리소르베이트 함유 생리 식염수)를 투여한다. 양성 대조 물질로서 잘라탄(등록 상표) 점안액 0.005%(화이자사, 일반명: 라타노프로스트)를 사용한다. 피검 물질은,

마이크로 피펫을 사용하여 일안당 30 μ L을 1회 투여한다. 매체 군 및 양성 대조 물질군은 각각을 1회 투여한다. 점안 후, 약 15초간 하안검을 가볍게 눌러서 눈물 주머니부를 가볍게 고정한다. 반대쪽 눈도 마찬가지로 처리한다. 안압 측정은, 투여 직전, 투여 2, 4, 8, 12 및 24시간 후에 실시한다. 안압 측정 전에는, 동물을 몽키 চে어에 고정하고, 안과용 표면 마취제(베녹실(등록 상표) 점안액 0.4%, 산텐 세이야꾸 가부시키가이샤, 일반명: 옥시부프로카인염산염)를 점안 투여하여 국소마취한다. 개검기(가부시키가이샤 한다야)를 장착 후, 공압 압평식 안압계(Model30 Classic, 라이커트사)를 사용하여 양안의 안압을 측정한다.

[0748] 측정 눈마다, 각 측정 시점에 있어서의 투여 직전값으로부터의 안압차(Δ mmHg; 소수점 첫째자리까지)를 구한 후, 좌우안의 평균값을 산출하여 그 개체의 평가 데이터로 한다. 군마다 안압차의 평균값 및 표준 편차(소수점 둘째자리까지)를 산출한다.

[0749] 시험예 5: 용해도의 측정

[0750] (1) pH8.5 Britton-Robinson 완충액의 포화 용액

[0751] 피검 물질을 유리제 마이크로 튜브에 칭량하고, 1.5mL의 pH8.5 Britton-Robinson 완충액을 첨가하여 분산시켜서, 현탁액을 제조하고, 20℃에서 18시간 진탕하였다. 이어서, 현탁액을 멤브레인 필터(0.45 μ m)로 여과하고, 여과액을 샘플로서 사용하였다.

[0752] (2) 0.5W/V% 폴리소르베이트80 함유 pH8.5 Britton-Robinson 완충액

[0753] 피검 물질을 유리제 마이크로 튜브에 칭량하고, 1.5mL의 0.5W/V% 폴리소르베이트80 함유 pH8.5 Britton-Robinson 완충액을 첨가하여 분산시켜서, 현탁액을 제조하고, 20℃에서 18시간 진탕하였다. 이어서, 현탁액을 멤브레인 필터(0.45 μ m)로 여과하고, 여과액을 샘플로서 사용하였다.

[0754] (3) 표준 용액 및 시료 용액의 제조와 용해도 측정

[0755] 시료 용액은 샘플을 적절히, 물/아세트니트릴 혼합액(1:1)으로 희석하여 제조하였다. 표준 용액은 피검 물질을 정밀하게 칭량하고, 물/아세트니트릴 혼합액(1:1)으로 희석하여 제조하였다.

[0756] 표준 용액 및 시료 용액을 액체 크로마토그래피에 의해 측정하고, 외부 표준법으로 샘플 중의 피검 물질 함량을 산출하고, 용해도를 구하였다.

[0757] 결과를 표 4에 나타내었다.

[0758] [표 4]

실시에 번호	0.5% 폴리소르베이트80 pH 8.5 용해도 (%)
66	0.136
71	0.057
79	0.157
81	0.071
107	0.032
131	0.109

[0759]

[0760] 본 발명의 제제에로서는, 예를 들어 하기의 제제를 들 수 있다. 그러나, 본 발명은 이들 제제에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0761] 제제예 1(캡슐의 제조)

[0762] 1) 실시에 번호 48의 화합물 30mg

[0763] 2) 미결정 셀룰로오스 10mg

[0764] 3) 유당 19mg

[0765] 4) 스테아르산마그네슘 1mg

[0766] 1), 2), 3) 및 4)를 혼합하여, 젤라틴 캡슐에 충전한다.

- [0767] 제제예 2(정제의 제조)
- [0768] 1) 실시예 번호 48의 화합물 10g
- [0769] 2) 유당 50g
- [0770] 3) 옥수수 전분 15g
- [0771] 4) 카르멜로오스칼슘 44g
- [0772] 5) 스테아르산마그네슘 1g
- [0773] 1), 2), 3)의 전량 및 30g의 4)를 물로 반죽하고, 진공 건조 후, 정립을 행한다. 이 정립말에 14g의 4) 및 1g의 5)를 혼합하고, 타정기에 의해 타정한다. 이와 같이 하여, 1정 실시예 번호 48의 화합물 10mg를 함유하는 정제 1000정을 얻는다.
- [0774] 제제예 3(점안제의 제조)
- [0775] 점안제 100mL 중
- [0776] 1) 실시예 번호 48의 화합물 100mg
- [0777] 2) 폴리소르베이트80 500mg
- [0778] 3) 염화나트륨 900mg
- [0779] 4) 수산화나트륨 적량
- [0780] 5) 멸균 정제수 적량
- [0781] 이상의 성분을 무균적으로 혼화하여 pH7.9 내지 8.1로 하여, 점안제로 한다.
- [0782] 제제예 4(점안제의 제조)
- [0783] 점안제 100mL 중
- [0784] 1) 실시예 번호 48의 화합물 100mg
- [0785] 2) 폴리소르베이트80 100mg
- [0786] 3) 인산2수소나트륨2수화물 100mg
- [0787] 4) 염화나트륨 900mg
- [0788] 5) 염화벤잘코늄 5mg
- [0789] 6) 수산화나트륨 적량
- [0790] 7) 멸균 정제수 적량
- [0791] 이상의 성분을 무균적으로 혼화하여 pH7.9 내지 8.1로 하여, 점안제로 한다.
- [0792] 제제예 5(점안제의 제조)
- [0793] 점안제 100mL 중
- [0794] 1) 실시예 번호 48의 화합물 100mg
- [0795] 2) 붕산 700mg
- [0796] 3) 붕사 적량
- [0797] 4) 염화나트륨 500mg
- [0798] 5) 에테트산나트륨 0.05mg
- [0799] 6) 염화벤잘코늄 0.0005mg
- [0800] 7) 멸균 정제수 적량

[0801] 이상의 성분을 무균적으로 혼화하여 pH7.9 내지 8.1로 하여, 점안제로 한다.

산업상 이용가능성

[0802] 본 발명 화합물 또는 그의 약학상 허용되는 염은, mPGES-1 저해 활성을 갖기 때문에, 동통, 류머티즘, 변형성 관절증, 발열, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 동맥 경화, 녹내장, 고안압증, 허혈성 망막 질환, 진신성 강피증, 대장암을 비롯한 악성 종양 및/또는 PGE2 산생 억제이 유효성을 나타내는 질환의 예방 또는 치료를 위하여 유효한 약제가 될 수 있다.