(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 241/22
C07D 401/12
A61K 31/00

(11) 공개번호 10-2004-0073566
(43) 공개일자 2004년08월19일

(21) 출원번호 10-2004-7010982
(22) 출원일자 2004년07월15일
번역문 제출일자 2004년07월15일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2003/000041
(87) 국제공개번호 WO 2003/059893
(86) 국제출원출원일자 2003년01월14일
(87) 국제공개일자 2003년07월24일

(30) 우선권주장 0200119-6 2002년01월16일 스웨덴(SE)
0201857-0 2002년06월17일 스웨덴(SE)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 박스터,앤드류
영국 엘이11 5알에이치 레스터셔 러프보로우 베이크웰 로드 아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드

존슨,티모티
영국 엘이11 5알에이치 레스터셔 러프보로우 베이크웰 로드 아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드

킨돈,니콜라스
영국 엘이11 5알에이치 레스터셔 러프보로우 베이크웰 로드 아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드

로버츠,브라이언
영국 엘이11 5알에이치 레스터셔 러프보로우 베이크웰 로드 아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드

스탁스,마이클
영국 엘이11 5알에이치 레스터셔 러프보로우 베이크웰 로드 아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드

(74) 대리인 장수길
김영

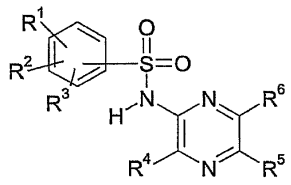
심사청구 : 없음

(54) N-피라지닐-페닐술폰아미드 및 케모킨 매개 질병치료에서의 그의 용도

요약

본 발명은 케모킨 매개 질병, 특히 염증 질병, 예컨대 천식의 치료에 사용하기 위한 하기 화학식 I의 N-피라지닐-페닐술폰아미드를 제공한다.

<화학식 I>



색인어

케모킨, 염증 질병, 천식, N-피라지닐-페닐술폰아미드

명세서

본 발명은 술폰아미드 화합물, 그의 제조 방법 및 제조에 사용되는 중간체, 이들을 함유하는 제약 조성물 및 치료요법에서의 그의 용도에 관한 것이다.

특정 술폰아미드 화합물은 당업계 (예를 들면 GB2295616, US 특허 2002143024, WO 01/44239, EP 749964 및 문헌 [Esche, J; Wojahn, H. Arch. Pharm. (1966), 299 (2), 147-153] 참조)에 공지되어 있다.

케모킨은 천식 및 알레르기성 질병 뿐만 아니라 류마티스성 관절염 및 죽상경화증 등과 같은 자가면역 병리를 포함하는 다양한 질병 및 장애에서의 면역 및 염증 반응에서 중요한 역할을 한다. 이렇게 분비된 작은 분자는 보존된 4개의 시스테인 모티프로 특성화되는 8-14 kDa 단백질의 성장하는 거대족 (superfamily)이다. 현재에, 케모킨 거대족은 특징적인 구조적 모티프를 나타내는 3개의 군인 Cys-X-Cys(C-X-C), Cys-Cys(C-C)및 Cys-X_3-Cys ($C-X_3-C$) 족을 포함한다. C-X-C 및 C-C 족은 서열 유사성을 가지고, 시스테인 잔기의 NH-근위 쌍 사이에 단일 아미노산 삽입을 기준으로 하여 다른 것과 구별된다. $C-X_3-C$ 족은 시스테인 잔기의 NH-근 위 쌍 사이에 3중 아미노산 삽입을 가지는 것을 기준으로 하여 다른 2개의 족과 구별된다.

C-X-C 케모킨은 몇몇 효능있는 화학유인물질 및 인터루킨-8 (IL-8) 및 호중구-활성화 펩티드 2 (NAP-2) 등과 같은 호중구의 활성제를 포함한다.

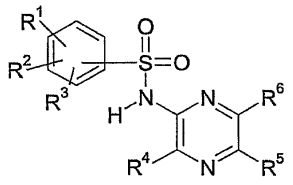
C-C 케모킨은 단핵구 및 림프구의 효능있는 화학유인물질을 포함하지만, 호중구의 화학유인물질을 포함하지는 않는다. 예에는 인간 단핵구 주화성 단백질 1-3 (MCP-1, MCP-2 및 MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), 에오탁신 및 대식세포 염증 단백질 1α 및 1β (MIP-1α 및 MIP-1β), 흉선 및 활성화 조절된 케모킨 (TARC, CCL17)및 대식세포 유래 케모킨 (MDC, CCL22)이 포함된다.

$C-X_3-C$ 케모킨 (프락탈킨 (fractalkine)으로도 공지됨)은 중추신경계 (CNS)에서의 미세아교세포 뿐만 아니라 단핵구, T 세포, NK 세포 및 비만 세포의 효능있는 화학유인물질 및 활성제이다.

연구에서는 케모킨의 활성이 G 단백질-커플링된 수용체의 아족에 의해 매개된다고 증명되어 있으며, 이들 중에는 C-C 족의 경우에 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 및 CCR11; C-X-C 족의 경우에 CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 및 CXCR5; 및 $C-X_3-C$ 족의 경우에 CX_3CR1로 지칭되는 수용체가 있다. 이러한 수용체를 조정하는 작용제가 상기 언급한 것과 같은 장애 및 질병의 치료에 유용할 수 있으므로, 상기 수용체들은 약물 개발을 위한 양호한 표적이다.

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 N-옥시드를 제공한다:

화학식 I



식 중,

R^1, R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, CF_3, OCF_3, OC_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^4 는 할로겐, CO_2R^{12},

C_{1-6} 알콕시 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있거나 또는 1 내지 3개의 불소 원자 또는 1개의 시아노기로 치환될 수 있음);

C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 알키닐옥시 (여기서, 둘 중 하나는 히드록시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 로 임의로 치환될 수 있음);

OC_{1-6} 알킬-X-C_{1-6} 알킬 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있음);

OC_{1-6} 알킬R^{11}, 또는 OC_{2-6} 알킬-X-R^{11} (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있고, 히드록시, 할로겐, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13}, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$ 또는 COR^{13} 으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

OC_{1-6} 알킬R^{16} 이고;

R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 시아노, 할로겐, CO_2R^{12}, $CONR^{14}R^{15}$;

히드록시, $NR^{14}R^{15}$, 또는 1 내지 3개의 불소로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

C_{1-6} 알킬R^{11} 또는 $XCH(R^{11})C_{1-6}$ 알킬 또는 $XCH(R^{16})C_{1-6}$ 알킬 (여기서, 알킬기는 히드록시, 및 $NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환될 수 있음);

$NR^{14}R^{15}$; $N(R^{11})R^{11}$; X-$(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$; $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$; 하나 이상의 히드록시기로 임의로 치환된 $NHC(O)C_{1-6}$ 알킬,

임의로 분지형이고, 히드록시, 시아노, 할로겐 및 =O로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 알키닐 또는 C_{3-6} 알케닐;

R^{11}; X-R^{11}; X-R^{12}; X-C_{1-6} 알킬R^{16}; X-R^{16}; X-$(CH_2)_nCO_2R^{12}$; X-$(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$; X-$(CH_2)_nR^{11}$; X-$(CH_2)_nCN$; X-$(CH_2)_qOR^{12}$; $(CH_2)_nOR^{12}$; $(CH_2)_n$-X-R^{11}; X-$(CH_2)_qNHC(O)NHR^{12}$; X-$(CH_2)_qNHC(O)R^{12}$; X-$(CH_2)_qNHS(O)_2R^{12}$; X-$(CH_2)_qNHS(O)_2R^{11}$; X-C_{3-6} 알케닐; X-C_{3-6} 알키닐이고;

n은 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

q는 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

X는 NR^{13}, O, S, S(O), $S(O)_2$ 이고;

R^{11} 은 아릴기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원의 헤테로방향족 고리이고, 이는 할로겐, $C(O)_nR^{14}R^{15}$; $C(O)OR^{12}$, 히드록시, =O, =S, CN, NO_2, COR^{13}, $NR^{14}R^{15}$, $X(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nOH$, SR^{13}, $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, C_{1-6} 알킬-X-C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 고리를 형성할 수 있거나 또는 히드록시, 할로겐, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13}, $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$ 으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 각각 치환될 수 있고;

R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, 여기서 알킬기는 1 내지 3 개의 불소 원자로 치환될 수 있거나 또는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있고;

R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_qOH$이거나, 또는 R^{14} 및 R^{15} 는 그들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, C

$_{1-6}$ 알킬, C $_{1-6}$ 알킬-OH, 또는 히드록시로 임의로 치환되는 4 내지 8원의 포화된 고리를 형성하고;

R ^{16} 은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 히드록시, 시아노, 할로겐 및 =0로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되는 4 내지 8원의 포화된 고리이되, 단

· R ^{4} 가 할로겐 또는 C $_{1-4}$ 알콕시이고, R ^{5} 가 수소, 할로겐, C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-2}$ 알콕시, C $_{1-2}$ 알킬티오, 트리플루오로메틸 또는 에티닐이고, R ^{1}, R ^{2} 또는 R ^{3} 중 하나가 C $_{1-6}$ 알킬 또는 C $_{1-6}$ 알콕시이고 술폰아미드기에 대해 메타인 경우에 술폰아미드기 및 C $_{1-6}$ 알킬 또는 C $_{1-6}$ 알콕시기 모두에 대한 오르토기는 수소가 아니고,

· R ^{4} 가 할로겐 또는 C $_{1-4}$ 알콕시이고, R ^{5} 가 수소, 할로겐, C $_{1-4}$ 알킬, C $_{1-2}$ 알콕시, C $_{1-2}$ 알킬티오, 트리플루오로메틸 또는 에티닐이고, R ^{1}, R ^{2} 또는 R ^{3} 중 하나가 C $_{1-6}$ 알킬 또는 C $_{1-6}$ 알콕시이고 술폰아미드기에 대해 오르토인 경우에 C $_{1-6}$ 알킬 또는 C $_{1-6}$ 알콕시에 대해 오르토이고 술폰아미드기에 대해 메타인 기는 수소가 아니고,

· R ^{1}, R ^{2}, R ^{3} 중 둘이 수소이고, 나머지가 술폰아미드에 대해 파라인 메틸기이고, R ^{4} 가 메톡시인 경우에 R ^{5} 는 수소 또는 브로모가 아니고,

· R ^{5} 가 메틸이고, R ^{6} 이 메톡시이고, R ^{1}, R ^{2} 또는 R ^{3} 중 하나가 브로모 또는 요오도이고, 나머지 둘 모두가 수소인 경우에 브로모 또는 요오도기는 술폰아미드기에 대해 오르토가 아니다.

용어 아릴에는 페닐 및 나프틸이 포함된다. 단독 또는 또다른 기의 부분이든 간에 용어 알킬에는 직쇄 및 분지쇄 알킬기가 포함된다. 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원의 헤테로방향족 고리의 예에는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미딜, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴이 포함된다. 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8원의 포화된 고리의 예에는 모르폴린, 피페리딘 및 아제티딘이 포함된다. 임의의 고리 상의 치환체는 질소 원자 상의 적합한 치환체를 포함하는 임의의 적합한 고리 위치에 존재할 수 있다.

화학식 I의 특정 화합물은 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 라세미체를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 모든 기하 및 광학 이성질체 및 그 의 혼합물을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 토오토머 및 그의 혼합물은 또한 본 발명의 한 측면을 형성한다.

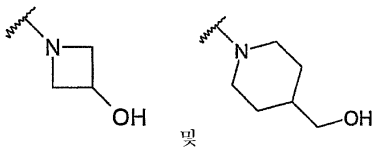
R ^{1}, R ^{2} 및 R ^{3} 에 대한 바람직한 할로겐기는 클로로, 브로모 및 플루오로이다. 바람직하게는 R ^{1}, R ^{2} 및 R ^{3} 중 하나는 수소이고, 나머지는 클로로, 브로모 또는 메틸이다. 더 바람직하게는 R ^{1} 및 R ^{2} 는 페닐 고리의 2- 및 3-위치에서의 클로로이고 R ^{3} 은 수소이거나 (즉, 2,3-디클로로페닐), R ^{1} 및 R ^{3} 은 페닐 고리의 2- 및 4-위치에서의 클로로이고 R ^{2} 는 수소이거나 (즉, 2,4-디클로로페닐), 또는 R ^{1} 은 페닐 고리의 2-위치에서의 클로로이고 R ^{2} 는 페닐 고리의 3-위치에서의 메틸이고 R ^{3} 은 수소이다 (즉, 2-클로로-3-메틸페닐). 가장 바람직하게는 R ^{1} 및 R ^{2} 는 페닐 고리의 2- 및 3-위치에서의 클로로이고, R ^{3} 은 수소이다 (즉, 2,3-디클로로페닐).

본 발명의 추가 측면은 상기 정의되지만, R ^{1} 및 R ^{2} 이 페닐 고리의 2- 및 3-위치에서의 클로로이고 R ^{3} 이 수소이거나 (즉, 2,3-디클로로페닐), R ^{1} 및 R ^{3} 이 페닐 고리의 2- 및 4-위치에서의 클로로이고 R ^{2} 가 수소이거나 (즉, 2,4-디클로로페닐), 또는 R ^{1} 이 페닐 고리의 2-위치에서의 클로로이고 R ^{2} 가 페닐 고리의 3-위치에서의 메틸이고 R ^{3} 이 수소인 (즉, 2-클로로-3-메틸페닐) 단서 없는 화학식 I의 화합물을 제 공한다.

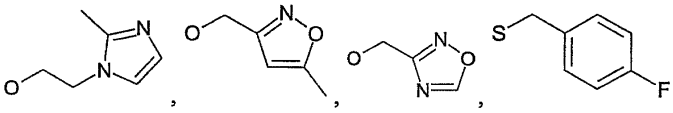
R ^{4} 기의 경우에 C $_{3-6}$ 알케닐옥시의 예에는 OCH $_{2}$ CH=CH $_{2}$ 가 포함되고, C $_{3-6}$ 알키닐옥시의 예에는 OCH $_{2}$ C CH가 포함되고, OC $_{1-6}$ 알킬-O-C $_{1-6}$ 알킬의 예에는 OCH $_{2}$ CH $_{2}$ OMe가 포함되고, OC $_{1-6}$ 알킬R ^{11} 의 예에는 OCH $_{2}$ R ^{11} 이 포함되고, OC $_{1-6}$ 알킬 ^{16} 의 예에는 OCH $_{2}$ 피롤리딘이 포함된다.

R ^{4} 에 대한 바람직한 기에는 C $_{1-6}$ 알콕시, 예컨대 메톡시, 2-푸라닐메톡시, 브로모, 클로로, 2-메톡시에톡시, (5-메틸-3-이속사졸릴)메톡시, 2-, 3- 또는 4-피리딜메톡시, 3-피리다지닐메톡시, 메톡시, 2-(1-이미다졸릴)에톡시, (2-메틸-4-옥사졸릴)메톡시 및 4-메톡시페닐메톡시가 포함된다. 더 바람직하게는 R ^{4} 는 메톡시이다.

R ^{5} 및 R ^{6} 의 경우에 NR ^{14} R ^{15} 의 예에는 모르폴린, 피롤리딘, NMe $_{2}$, NHCH $_{2}$ CH $_{2}$ OMe, NHMe, 및 하기의 기가 포함된다:



X-(CH $_2$) $_q$ NR ^{14} R ^{15} 의 예에는 SCH $_2$ CH $_2$ NH $_2$ 및 SCH $_2$ CH $_2$ NMe $_2$ 가 포함되고, (CH $_2$) $_n$ NR ^{14} R ^{15} 의 예에는 CH $_2$ 모르폴린이 포함되고, X-R ^{12} 의 예에는 SMe, OMe, OEt, OH, SO $_2$ Me가 포함되고, X-C $_{1-6}$ 알킬R ^{16} 의 예에는 OCH $_2$ 피롤리딘이 포함되고, X-(CH $_2$) $_n$ C0 $_2$ R ^{12} 의 예에는 SCH $_2$ CO $_2$ H, SCH $_2$ CO $_2$ Me, SCH $_2$ CH $_2$ CO $_2$ Me가 포함되고, X-(CH $_2$) $_n$ CONR ^{14} R ^{15} 의 예에는 SCH $_2$ CONH $_2$, SCH $_2$ CONHMe, OCH $_2$ CONEt $_2$ 가 포함되고, X-(CH $_2$) $_n$ R ^{11} 의 예에는 하기 기가 포함된다:



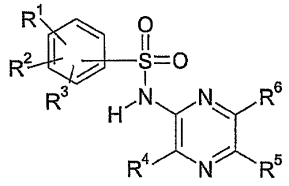
X-(CH $_2$) $_n$ CN의 예에는 SCH $_2$ CN이 포함되고, X-(CH $_2$) $_q$ OR ^{12} 에는 OCH $_2$ CH $_2$ OMe가 포함되고, (CH $_2$) $_n$ OR ^{12} 의 예에는 CH $_2$ OH, CH $_2$ 0Me가 포함되고, X-(CH $_2$) $_q$ NHC(O)NHR ^{12} 의 예에는 SCH $_2$ CH $_2$ NHC(O)NHEt가 포함되고, X-(CH $_2$) $_q$ NHC(O)R ^{12} 의 예에는 NHCH $_2$ CH $_2$ NHC(O)Me가 포함된다. 하나 이상의 히드록시기로 임의로 치환된 NHC(O)C $_{1-6}$ 알킬의 예에는 NHCOCH $_2$ 0H가 포함된다.

R ^{5} 에 대한 바람직한 기에는 수소, 할로겐, 예컨대 브로모 및 클로로, 페닐, C $_{1-6}$ 알킬, 예컨대 메틸, CH $_2$ 0H, 시아노 및 2-아미노탄티올이 포함된다. 더 바람직 하게는 R ^{5} 는 수소, 메틸, CH $_2$ 0H 또는 할로겐, 예컨대 브로모 또는 클로로이다.

R ^{6} 에 대한 바람직한 기에는 수소, C $_{1-6}$ 알킬, CH $_2$ OH 및 할로겐이며, 더 바람직하게는 수소, 메틸, CH $_2$ 0H 또는 클로로이다.

본 발명의 추가 측면은 하기 화학식 IA의 화합물을 제공한다:

화학식 IA



식 중,

R ^{1} , R ^{2} 및 R ^{3} 은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, CF $_3$, OCF $_3$, C $_{1-6}$ 알케닐 또는 C $_{1-6}$ 알킬이고;

R ^{4} 는 할로겐, C $_{1-6}$ 알콕시 또는 OR ^{9} 이고;

R ^{5} 및 R ^{6} 은 독립적으로 수소, 할로겐, C $_{1-6}$ 알콕시, C $_{1-6}$ 알킬티오, 시아노, R ^{9} , OR ^{9} , NR ^{9} R ^{10} , SR ^{9} , S(CH $_2$) $_n$ CO $_2$ H, S(CH $_2$) $_n$ CO $_2$ R ^{12} , S(CH $_2$) $_n$ CONR ^{12} R ^{13} , S(CH $_2$) $_n$ R ^{11} 또는 5 내지 7원의 헤테로방향족 또는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 고리이고;

n은 1, 2 또는 3이고;

R ^{9} 및 R ^{10} 은 독립적으로 수소, 히드록시, C $_{1-6}$ 알콕시 또는 NHCOC $_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 C $_{1-6}$ 알킬이거나, 또는 R ^{9} 및 R ^{10} 은 임의로 치환된 아릴, C $_{1-6}$ 알킬-아릴 또는 C $_{1}$ $_{-6}$ 알킬-R ^{11} 이거나, 또는 R ^{9} 및 R ^{10} 은 그들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, C $_{1-6}$ 알킬 또는 C $_{1-6}$ 알킬-OH로 임의로 치환된 4 내지 8원의 포화된 고리를 형성하고,

R^{11} 은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 5 내지 7원의 헤테로방향족 고리이고;

R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

화학식 IA의 화합물의 경우에 R^1, R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, CF_3, OCF_3, C_{1-6} 알케닐 또는 C_{1-6} 알킬이고, 바람직한 할로겐기는 클로로이다. 바람직하게는 R^1, R^2 및 R^3 중 하나는 메틸, 에테닐, 시아노, 클로로, 플루오로, 요오도이거나 또는 둘이 클로로이거나, 또는 셋 모두가 플루오로이다. R^1-R^3 이 그들이 부착되는 있는 페닐기와 함께 3-클로로-2-메틸페닐 또는 2,3-디클로로페닐 기를 형성하는 화합물이 더 바람직하다.

화학식 IA의 화합물의 경우에 R^4 에 대한 바람직한 기에는 할로겐, 예컨대 브로모 및 클로로, C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시 및 에톡시, C_{1-6} 알킬 또는 OR^9 (여기서, R^9 는 R^{11} 이 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로방향족 고리인 CH_2R^{11} 임)가 포함된다.

더 바람직하게는 R^4 는 메톡시, 할로겐, 예컨대 클로로, 또는 OR^9 (여기서, R^9 는 R^{11} 이 메틸, 피리다지닐, 피라지닐, 1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-3-피리디닐로 임의로 치환된 푸라닐, 5-메틸-3-이속사졸릴, 피리딜인 CH_2R^{11} 임)가 포함된다.

화학식 IA의 화합물의 경우에 바람직하게는 R^5 는 수소, 메틸, 브로모, 클로로, 메톡시, 모르폴리닐, 피롤리닐, 디메틸아미노, 히드록시, 2-메톡시에톡시, 피라지닐, 피리미디닐, O-Ph-CO_2H, 2-히드록시에틸아미노, 2-메톡시에틸아미노, $NHCH_2CH_2NHCOMe$, 시아노, 4-히드록시메틸-1-피페리디닐, SMe, NHMe, 또는 2,4-디플루오로페닐이다.

화학식 IA의 화합물의 경우에 바람직하게는 R^6 은 수소 또는 클로로이다.

바람직한 화학식 I/IA의 화합물에는 유리 염기 형태 및 제약상 허용되는 염 모두로서 본원에 예시된 것이 포함된다.

본 발명은 또한

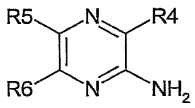
하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계, 및 그 후에 임의로

· 임의의 보호기를 제거하는 단계,

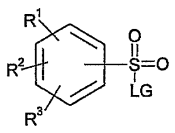
· 제약상 허용되는 염을 형성시키는 단계

를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

화학식 II



화학식 III



식 중,

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 화학식 I에 정의된 바와 같거나 또는 그의 보호된 유도체이고,

LG는 이탈기이다.

바람직한 이탈기 LG에는 할로겐, 예컨대 클로로가 포함된다. 바람직하게는 화학식 II 및 III의 화합물 간의 반응은 화학식 II의 화합물을 염기, 예컨대 수산 화나트륨 또는 칼륨 tert-부톡시드와 적합한 용매, 예컨대 1,2-디메톡시에탄 또는 테트라히드로푸란에서 처리함으로써 수행된다.

R^4가 C_{1-6} 알콕시 (여기서, 알킬기가 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있거나 또는 1 내지 3개의 불소 원자 또는 1개의 시아노기로 치환될 수 있음);

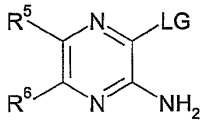
C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 알키닐옥시 (여기서, 둘 중 하나는 히드록시 또는 $NR^{14}R^{15}$로 임의로 치환될 수 있음);

OC_{1-6} 알킬-X-C_{1-6} 알킬 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있음);

OC_{1-6} 알킬R^{11}, 또는 OC_{2-6} 알킬-X-R^{11} (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있고, 히드록시, 할로겐, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13}, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨); 또는

OC_{1-6} 알킬R^{16}인 경우에, 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물로 적합한 용매 (예컨대, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란)에서 적합한 염기, 예컨대 수산화나트륨 또는 칼륨 tert-부톡시드와 함께 적합한 온도, 예컨대 25 ℃ 내지 60 ℃에서 처리함으로써 제조할 수 있다.

화학식 IV



화학식 V

R^4-H

식 중,

LG는 이탈기 (예컨대, 염소 또는 브롬)이다.

R^4가 C_{1-6} 알콕시 (여기서, 알킬기가 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있거나 또는 1 내지 3개의 불소 원자 또는 1개의 시아노기로 치환될 수 있음);

C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 알키닐옥시 (여기서, 둘 중 하나는 히드록시 또는 $NR^{14}R^{15}$로 임의로 치환될 수 있음);

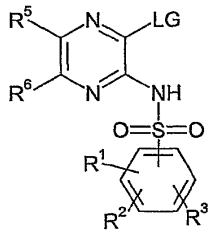
OC_{1-6} 알킬-X-C_{1-6} 알킬 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있음);

OC_{1-6} 알킬R^{11}, 또는 OC_{2-6} 알킬-X-R^{11} (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있고, 히드록시, 할로겐, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13}, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨); 또는

OC_{1-6} 알킬R^{16}인 경우에, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물을 화학식 V의 화합물로 적합한 용매 (예컨대, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란)에서 적합한 염기, 예컨대 수산화나트륨 또

는 칼륨 tert-부톡시드와 함께 적합한 온도, 예컨대 25 ℃ 내지 60 ℃에서 처리함으로써 제조할 수 있다.

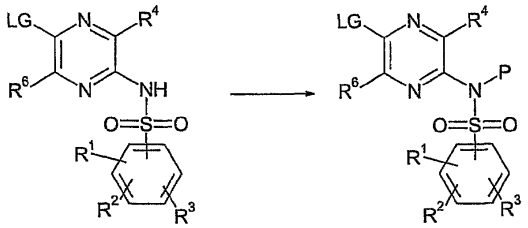
화학식 VI



식 중,

LG는 이탈기 (예컨대, 염소 또는 브롬)이다.

하기 화학식 VIII의 화합물은 표준 문헌 방법 (예컨대, 트리메틸실리에톡시메틸 에테르 (SEM)-클로라이드 또는 메톡시메틸 에테르 (MOM)-클로라이드)에 의해 하기 화학식 VII의 화합물을 예를 들면 SEM 또는 MOM로서 적합한 염기 (예컨대, 트리에틸아민)를 갖는 적합한 용매 (예컨대, 테트라히드로푸란) 중에서 적합한 온도 (예컨대, 0 내지 20 ℃)에서 취하여 하기 화학식 VIII의 화합물을 수득함으로써 제 조할 수 있다:



(VII) (VIII)

식 중,

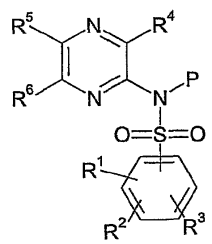
LG는 이탈기 (예컨대, 염소 또는 브롬)이고, 술폰아미드를 보호한다.

화학식 VIII의 화합물을 이어서 하기 화학식 IX의 화합물로 적합한 용매 (예컨대, 테트라히드로푸란 또는 아세토니트릴) 중에서 적합한 염기 (예컨대, 수산화나트륨, 탄산세슘 또는 트리에틸아민)의 존재 또는 부재하에 25 내지 85 ℃의 적합한 온도 범위에서 처리하여 하기 화학식 X의 화합물을 수득할 수 있다.

화학식 IX

R^5-H

화학식 X

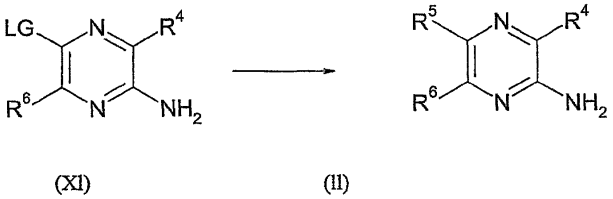


식 중,

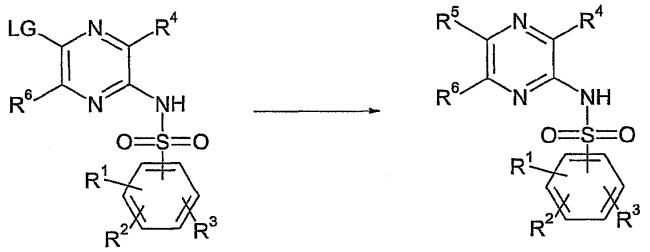
R ^{5} -H는 상기 정의된 1급 또는 2급 아민, 티올 또는 알콜 (즉, R ^{5} 는 X가 NR ^{13} , O 또는 S인 X 잔기를 함유하는 기임)이다.

보호기 P는 이어서 표준 방법으로 제거하여 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다.

화학식 II 또는 I의 화합물 (여기서, R ^{5} 는 청구의 범위에 정의된 바와 같이 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 고리임)은 화학식 XI 또는 VII의 화합물 (여기서, LG는 적합한 이탈기, 예컨대 브롬, 염소 또는 요오드임)을 취하고, 아릴 또는 헤테로아릴 보론산, 예컨대 페닐 보론산, 팔라듐 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 클로라이드와 적합한 염기, 예컨대 불화세슘, 아세트산나트륨 또는 탄산세슘 및 적합한 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중에서 반응시키고, 40 내지 80 ℃에서 가열함으로써 제조될 수 있다.



(XI) (II)



(VII) (I)

화학식 II 및 I의 화합물 (여기서, R ^{5} 또는 R ^{6} 은 CO $_{2}$ R ^{13} 임)은 화학식 II 또는 I의 화합물 (여기서, R ^{5} 또는 R ^{6} 은 브롬 또는 요오드)을 적합한 용매, 예컨대 R ^{13} OH 또는 R ^{13} OH를 함유하는 디옥산, 적합한 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민, 적합한 팔라듐 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 클로라이드 중에서 보통 2 내지 10 바아, 이상적으로는 4 내지 6 바아의 일산화탄소의 대기 하에 70 내지 120 ℃의 온도에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 II 및 I의 화합물 (여기서, R ^{5} 또는 R ^{6} 은 CONR ^{14} R ^{15} 임)은 화학식 II 또는 I의 화합물 (여기서, R ^{5} 또는 R ^{6} 은 브롬 또는 요오드임)을 적합한 용매, 예컨대 NHR ^{14} R ^{15} 를 함유하는 디옥산, 적합한 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민, 적합한 팔라듐 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 클로라이드 중에서 보통 2 내지 10 바아, 이상적으로는 4 내지 6 바아의 일산화탄소 대기 하에 70 내지 120 ℃의 온도에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물 (여기서, R ^{5} 또는 R ^{6} 은 CH $_{2}$ OH임)은 적합한 환원제, 예컨대 리튬 트리에틸보로히드라이드를 적합한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 0 내지 10 ℃의 온도에서 사용하여 환원시킴으로써 화학식 I의 화합물 (여기서, R ^{5} 또는 R ^{6} 은 CO $_{2}$ R ^{13} 임)로부터 제조될 수 있다.

화학식 I의 화합물 (여기서, R ^{5} 또는 R ^{6} 은 CHO임)은 적합한 산화제, 예컨대 이산화망간 또는 피리디늄 클로로크로메이트 (PCC)를 적합한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디클로로메탄 중에서 0 내지 50 ℃의 온도에서 사용하여 산화시킴으로써 화학식 I의 화합물 (여기서, R ^{5} 또는 R ^{6} 은 CH $_{2}$ OH임)로부터 제조될 수 있다.

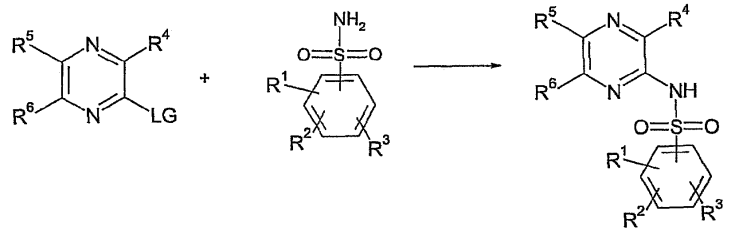
화학식 I의 화합물 (여기서, R ^{5} 또는 R ^{6} 은 CH(OH)R ^{11} 또는 CH(OH)(C1-5)알킬임)은 화학식 XII의 화합물과 적합한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르 중에서 0 내지 10 ℃의 온도에서 반응시킴으로써 화학식 I의 화합물 (여기서, R ^{5} 또는 R ^{6} 은 CHO임)로부터 제조될 수 있다.

화학식 XII

C $_{1-5}$ 알킬M 또는 R ^{11} M

식 중,

M은 금속, 예컨대 마그네슘 또는 리튬이다.



(XIII) (XIV) (XV)

화학식 XV의 화합물은 화학식 XIII의 화합물 (여기서, R 4 는 바람직하게는 클로로, 브로모 또는 알콕시이고, LG는 적합한 이탈기, 예컨대 클로로 또는 브로모 임)을 화학식 (XIV)의 화합물과 적합한 염기, 예컨대 탄산칼륨 또는 탄산세슘을 사용하여 적합한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 중에서 40 내지 90 ℃의 온도에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 II 및 III의 중간체 화합물은 표준 화학으로 제조할 수 있거나 또는 시판 입수가능하다.

당업자는 본 발명의 방법에서 출발 시약 또는 중간체 화합물의 특정 관능기, 예컨대 히드록실 또는 아미노기가 보호기로 보호될 필요가 있을 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 제조는 적절한 단계에서 하나 이상의 보호기의 제거를 수반할 수 있다. 관능기의 보호 및 탈보호는 문헌 ['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973)] 및 ['Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene amp; P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)]에 충분히 기재되어 있다.

상기 화학식 I의 화합물은 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 바람직하게는 염기 부가 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬, 마그네슘, 아연, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에탄올아민, 에틸디아민, 메글루민, 트로메트아민 또는 프로카인, 또는 산 부가 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트로 전환될 수 있다.

화학식 II 및 III의 특정 화합물은 본 발명의 신규 측면이고, 추가 측면을 형성한다고 여겨진다.

상기 화학식 I의 화합물은 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 바람직하게는 염기 부가 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬, 마그네슘, 아연, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에탄올아민, 에틸디아민, 메글루민, 트로메트아민 또는 프로카인, 또는 산 부가 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트로 전환될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 제약, 특히 케모킨 수용체 (특히, CCR4) 활성의 조절자로서 활성을 가지고, 인간 및 비-인간 동물에서의 악화되거나 또는 과잉 또는 비조절된 생산의 케모킨에 의해 발생된 증상/질병의 처치 (치료 또는 예방)에 사용될 수 있다.

이러한 증상/질병의 예에는 하기의 것이 포함된다:

(1) **(기도)** 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)을 포함하는 폐쇄성 기도 질병; 천식, 예를 들어 기관지성, 알레르기성, 내인성, 외인성 및 먼지 천식, 특히 만성 또는 난치성 천식 (예를 들어, 후발 천식 및 기도 과반응성); 기관지염; 급성, 알레르기성, 위축성 비염 및 만성 비염 (건락성 비염, 비후성 비염, 화농성 비염, 건성 비염 및 약물성 비염을 포함); 크루프성, 섬유소성 및 가막성 비염 및 선병성 비염 을 포함하는 막성 비염; 신경성 비염 (고초열) 및 혈관운동성 비염을 포함하는 계절성 비염; 유육종증, 농부 폐 및 관련 질병, 섬유양 폐 및 특발성 간질성 폐렴;

(2) **(뼈 및 관절)** 통풍, 류마티스성 관절염, 혈청음성 척추관절병증 (강직성 척추염, 건선 관절염 및 라이터 병을 포함), 베체트병, 쇼그렌 증후군 및 전신성 경화증;

(3) **(피부)** 소양증, 경피증, 이염, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 및 기타 습진성 피부염, 지루성 피부염, 편평태선, 천포창, 수포성 천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관피부염, 혈관염, 홍반, 피부점막 호산구증가증, 포도막염, 원형 탈모증 및 봄철 결막염, 낭창;

(4) **(위장관)** 복강 질환, 직장염, 호산구성 위-소장염, 비만 세포증, 염증성 장 질병, 예컨대 크론병, 궤양성 결장염, 회장염 및 장염, 소화관에서 먼 곳에 영향을 주는 식품-관련 알레르기, 예를 들어 편두통, 비염 및 습진;

(5) **(중추 및 말초 신경계)** 퇴행성 신경 질병 및 치매 장애, 예컨대, 알츠하이머병, 근위측성 측삭 경화증 및 기타 운동 신경세포병, 크로이츠펠트-야콥병 및 다른 프리온 질병, HIV 뇌병증 (AIDS 치매 콤플렉스), 헌팅턴병, 이마관자성 치매, 루이 소체성 치매 및 혈관성 치매; 다발신경병증, 예컨대 길리안-바레 증후군, 만성 염증 탈수초성 다발신경근병증, 다초점 운동 신경병증, 신경총병증; CNS 탈수초증, 예컨대 다발성 경화증, 급성 파종/출혈 뇌척수염, 및 아급성 경화성 범뇌염; 신경근육 장애, 예컨대 중증근육무력증 및 람버트-이튼 (Lambert-Eaton) 증후군; 척수 장애, 예컨대 열대 경직 대부전마비, 및 근육강직 증후군: 부신생물 증후군, 예컨대 소뇌 변성 및 뇌척수염; CNS 외상; 편두통; 발작 및 코렉툼 (correctum) 질병, 예컨대 수막염;

(6) **(다른 조직 및 전신성 질병)** 간염, 맥관염, 척축관절병증, 질염, 사구체 신염, 근육염, 죽상경화증, 후천성 면역결핍증 (AIDS), 홍반성 루푸스, 전신성 루푸스, 홍반성, 하시모토 갑상선염 (Hashimoto's thyroiditis), I형 당뇨병, 신증후군, 호산구증가 근막염, 과IgE 증후군, 나종성 나병, 및 특발성 혈소판 감소성 자반증; 수술후 유착, 및 패혈증.

(7) **(동종이식 및 이종이식 거부반응)** 예를 들어 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 및 각막 이식 후의 급성 및 만성 거부반응; 및 숙주에 대한 만성 이식 질병;

(8) 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선 및 피부의 암, 암종 및 종양 전이를 포함하는 암, 암종 및 종양 전이, 특히 비-소세포 폐암 (NSCLC), 악성 흑색종, 전립선 암 및 편평세포 육종. 급성 림프구 백혈병, B 세포 림프종 및 버킷 (Burkett) 림프종, 호지킨 (Hodgkin) 림프종, 급성 림프성 백혈병을 포함하는 림프 계열의 조혈세포 종양. 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전골수구성 백혈병을 포함하는 골수 계열의 조혈세포 종양. 섬유육종 및 횡문근육종을 포함하는 중간엽세포 기원의 종양, 및 흑색종, 정상피종, 기형암종, 신경모세포종 및 신경아교종을 포함하는 기타 종양.

(9) 면역계의 일반 불균형으로부터 발생되고, 증가된 아토피 염증 반응을 발생시키는 모든 질병.

(10) 낭포성 섬유종, 심장, 뇌, 말초 사지 및 기타 기관에서의 재관류 손상.

(11) 화상 및 만성 피부 궤양.

(12) 생식성 질병 (예컨대, 배란, 월경 및 착상, 조산, 자궁내막증의 장애).

(13) 혈전증.

(14) 감염성 질병, 예컨대 HIV 감염 및 기타 바이러스 감염, 박테리아 감염.

따라서, 본 발명은 치료요법에 사용하기 위한 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

바람직하게는, 본 발명의 화합물은 케모킨 수용체가 CC 케모킨 수용체 아족에 속하는, 더 바람직하게는 표적 케모킨 수용체가 CCR4 수용체인 질병의 치료에 사용된다.

본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 특정 증상은 천식, 비염 및 염증 피부 장애, TARC, MDC 또는 CCR4 수준이 증가된 질병이다. 본 발명의 화합물이 천식 및 비염, 특히 천식의 치료에 사용되는 것이 바람직하다.

본 발명의 추가 측면은 치료요법에 사용하기 위한 의약의 제조에서 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

또한, 본 발명의 추가 측면은 케모킨 수용체 활성, 특히 CCR4 활성의 조정이 유익한 인간 질병 또는 증상을 치료하기 위한 의약의 제조에서 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

본 명세서의 경우에, '치료요법'이라는 용어는 반대로 나타내지 않으면 '예방'도 포함한다. '치료상' 및 '치료적'이라는 용어도 이에 따라 해석되어야 한다.

또한, 본 발명은 환자에게 치료 유효량의 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 케모킨이 케모킨 (특히, CCR4) 수용체에 결합하는 케모킨 매개 질병의 치료 방법을 제

공한 다.

또한, 본 발명은 호흡기 질병, 예컨대 천식 및 비염, 특히 천식을 앓고 있거나 또는 그의 위험이 있는 환자에게 치료 유효량의 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 상기 질병의 치료 방법을 제공한다.

상기 치료적 용도에 대해, 투여량은 물론 사용되는 화합물, 투여 방식, 목적하는 치료 및 진단된 장애에 따라 달라질 것이다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물은 단독으로 사용될 수 있지만, 통상적으로는 화학식 I의 화합물/염/용매화물 (활성 성분)이 제약상 허용되는 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 함께 존재하는 제약 조성물의 형태로 투여될 것이다. 투여 방식에 따라서, 제약 조성물은 0.05 내지 99 %w (중량%), 더 바람직하게는 0.05 내지 80 %w, 더욱 바람직하게는 0.10 내지 70 %w, 더욱 더 바람직하게는 0.10 내지 50 %w의 활성 성분을 포함할 수 있고, 모든 중량 %는 총 조성물을 기준으로 한다.

본 발명은 또한 제약상 허용되는 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 함께, 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 제약상 허용되는 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 함께, 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 혼합시키는 것을 포함하는 본 발명의 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

제약 조성물은 용액제, 현탁액제, 헵타플루오로알칸 에어로졸제 및 건조 분말 제제의 형태로 국소적으로 (예를 들어, 폐 및(또는) 기도 또는 피부로); 또는 정제, 캡슐제, 시럽제, 산제 또는 과립제의 형태로 전신적으로, 예를 들어 경구 투여로; 또는 용액제 또는 현탁액제의 형태로 비경구 투여로; 또는 피하 투여로; 또는 좌약의 형태로 직장 투여로; 또는 경피로 투여될 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 화합물은 경구 투여된다.

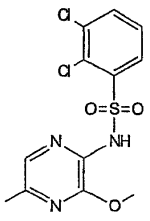
본 발명의 측면은 천식 및 비염의 치료에 사용되는 약제 (예컨대, 흡입 및 경구 스테로이드, 흡입 β2-수용체 아고니스트 및 경구 류코트리엔 수용체 안타고니스트)와 병용하여 치료요법에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

하기 실시예는 본 발명을 설명한다.

실시예

실시예 1

2,3-디클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)-벤젠술폰아미드

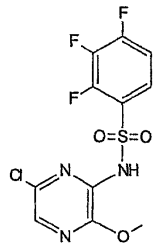


수소화나트륨 (60%, 0.1 g)을 1,2-디메톡시에탄 (3 mL) 중의 3-메톡시-5-메 틸-2-피라진아민 (0.07 g)에 질소 하에 실온에서 첨가하였다. 50 ℃에서 1 시간 후에, 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.15 g)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후에, 5% 수성 시트르산을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (×3)로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 증발시켰다. 디클로로메탄/메탄올 혼합물로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물 (0.08 g)로서 수득하였다.

m/e 346/8/350 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.27 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.60-7.55 (1H, br s), 7.58 (1H, t), 3.87 (3H, s), 2.28 (3H, s).

실시예 2

N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3,4-트리플루오로벤젠술폰아미드

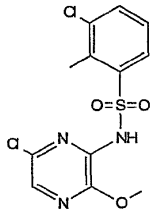


6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.16 g) 및 2,3,4-트리플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (0.25 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.08 g.

m/e 352/4 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 7.93-7.80 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.60-7.50 (1H, m), 3.91 (3H, s).

실시예 3

3-클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2-메틸벤젠술폰아미드



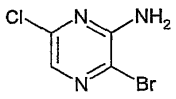
6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.16 g) 및 3-클로로-2-메틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.23 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.15 g.

m/e 346/8/50 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.05 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.47 (1H, t), 3.92 (3H, s),
2.66 (3H, s).

실시예 4

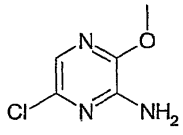
2,3-디클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

a) 3-브로모-6-클로로-2-피라진아민



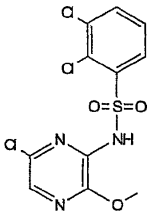
N-브로모숙신아미드 (6.9 g)를 환류 하에 가열된 클로로포름 (200 mL) 중의 6-클로로-2-피라진아민 (5.0 g)의 교반 용액에 0.5 시간에 걸쳐 분할 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 세척하고, 증발시켜 5-브로모-6-클로로-2-피라진아민 및 부제 화합물의 혼합물 (3:1)을 수득하고, 디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 분리하였다. 수율 2.0 g. 바로 사용하였다.

b) 6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 및 3-브로모-6-메톡시-2-피라진아민



3-브로모-6-클로로-2-피라진아민 (1.0 g), 소듐 메톡시드 (메탄올 중의 25% 용액의 3 mL) 및 메탄올 (10 mL)을 환류에서 3 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 및 염수에 용해시켰다. 유기층을 분리 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 증발시켜 부제 화합물의 혼합물 (비율 10:1)을 수득하였다. 디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.5 g. 바로 사용하였다.

c) 2,3-디클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

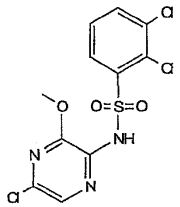


6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.24 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로 라이드 (0.32 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.24 g.

m/e 366/8/370/2 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.14 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.62 (1H, t), 3.91 (3H, s).

실시예 5

2,3-디클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

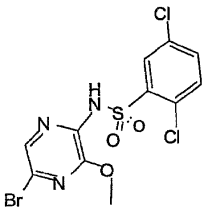


5-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.15 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.05 g.

m/e 366/8/370/2 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.15 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.58 (1H, t), 3.93 (3H, s).

실시예 6

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드

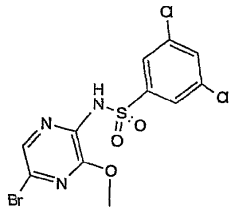


5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 (0.2 g) 및 2,5-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.24 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.14 g.

m/e 410/2/4/6 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.04 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 3.91 (3H, s).

실시예 7

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-3,5-디클로로벤젠술폰아미드



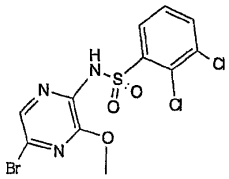
5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 (0.2 g) 및 3,5-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.24 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하 였다. 수율 0.012 g.

m/e 410/2/4/6 ($M-1^+$, 100%)

^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 7.96-7.91 (4H, m), 3.93 (3H, s).

실시예 8

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



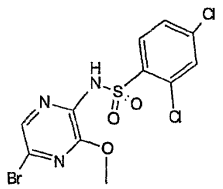
5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.2 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.045 g.

m/e 410/2/4/6 ($M-1^+$, 100%)

^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.06 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 7.82 (1H, s), 7.57 (1H, t), 3.92 (3H, s).

실시예 9

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,4-디클로로벤젠술폰아미드



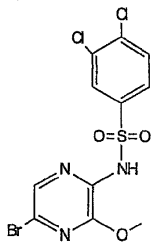
5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 (0.2 g) 및 2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.24 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.059 g.

m/e 410/2/4/6 ($M-1^+$, 100%)

^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.07 (1H, d), 7.85 (2H, d), 7.64 (1H, dd), 3.92 (3H, s).

실시예 10

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-3,4-디클로로벤젠술폰아미드

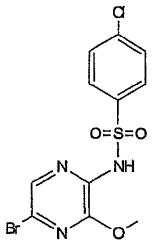


5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 (0.15 g) 및 3,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.15 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.09 g.

m/e 410/2/4/6 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.14 (1H, s), 8.00-7.85 (3H, m), 3.94 (3H, s).

실시예 11

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-4-클로로벤젠술폰아미드

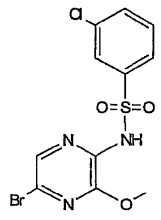


5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 4-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.13 g.

m/e 376/8/380 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.3 (1H, br s), 7.97 (2H, d), 7.91 (1H, s), 7.66 (2H, d), 3.93 (3H, s).

실시예 12

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-3-클로로벤젠술폰아미드

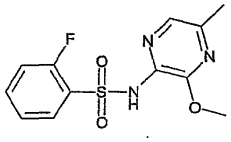


5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 3-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.14 g.

m/e 376/8/380 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.00-7.90 (3H, m), 7.75 (1H, d), 7.64 (1H, t), 3.94 (3H, s).

실시예 13

N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)-2-플루오로벤젠술폰아미드

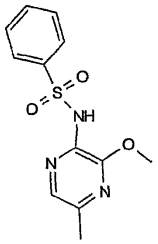


3-메톡시-5-메틸-2-피라진아민 및 2-플루오로벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다.

m/e 298 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.05 (1H, br s), 7.85-7.95 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.30 (3H, s).
MP 150-152°C

실시예 14

N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

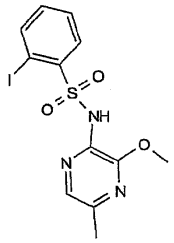


3-메톡시-5-메틸-2-피라진아민 및 벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다.

MP 138-139 °C

실시예 15

N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)-2-요오도벤젠술폰아미드

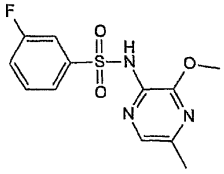


3-메톡시-5-메틸-2-피라진아민 및 2-요오도벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다.

^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.75 (1H, br s), 8.05-8.15 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.30 (1H, dt), 3.90 (3H, s), 2.30 (3H, s).
MP 140-141°C

실시예 16

N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드

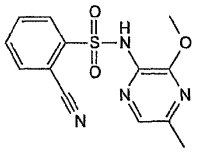


3-메톡시-5-메틸-2-피라진아민 및 3-플루오로벤젠술포닐 클로라이드를 사용 하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다.

MP 95-97 ℃

실시예 17

2-[[(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)아미노]술포닐]벤조니트릴

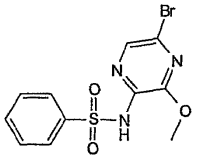


3-메톡시-5-메틸-2-피라진아민 및 2-시아노벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다.

m/e 305 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.15 (1H, dd), 8.05 (1H, dd), 7.85 (1H, dt), 7.80 (1H, dt), 7.60 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.30 (3H, s).

실시예 18

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

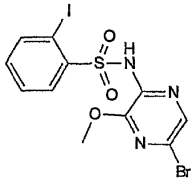


5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 및 벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다.

m/e 344 ($M+1^+$, 100%)

실시예 19

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2-요오도벤젠술폰아미드



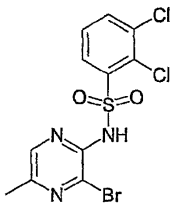
5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 및 2-요오도벤젠술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다.

m/e 470 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.30 (1H, br s), 8.0-8.1 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.60 (1H, dt), 7.30 (1H, dt), 3.95 (3H, s).

실시예 20

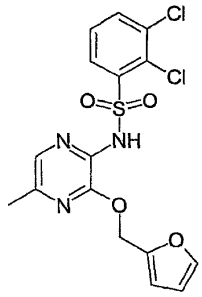
2,3-디클로로-N-[3-(2-푸라닐메톡시)-5-메틸-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

a) N-(3-브로모-5-메틸-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



3-브로모-5-메틸-2-피라진아민 (0.84 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라 이드 (1.1 g)를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다. 수율 0.92 g.

b) 2,3-디클로로-N-[3-(2-푸라닐메톡시)-5-메틸-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

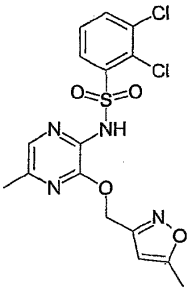


수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.04 g)을 1,2-디메톡시에탄 (1 mL) 중의 푸르푸릴알콜 (0.034 g)에 첨가하였다. 5 분 후에 N-(3-브로모-5-메틸-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 20a)(0.1 g)를 첨가하고, 혼합물을 40 °C에서 가열하였다. 16 시간 후에, 5% 수성 시트르산 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매 증발시켰다. 디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물 (0.02 g)로서 수득하였다.

m/e 412 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.33 (1H, br s), 8.01 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.62 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 6.61-6.58 (1H, m), 6.50-6.45 (1H, m), 5.33 (2H, s), 2.32 (3H, s)
MP 127-129°C

실시예 21

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(5-메틸-3-이속사졸릴메톡시)-2-피라지닐]벤젠술 폰아미드

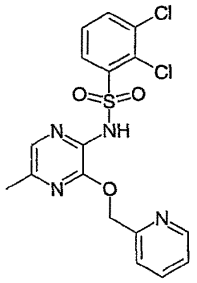


(5-메틸-3-이속사졸릴)메탄올 (0.05 g) 및 N-(3-브로모-5-메틸-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 20의 방법으로 제조하였다. 수율 0.05 g.

m/e 429 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.39 (1H, br s), 8.03 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.64 (1H, br s), 7.47 (1H, t), 6.33 (1H, s), 5.37 (2H, s), 2.41 (3H, s), 2.29 (3H, s)
MP 155-156°C

실시예 22

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

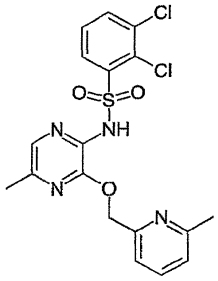


피리딘-2-메탄올 (0.05 g) 및 N-(3-브로모-5-메틸-2-피라지닐)-2,3-디클로로 벤젠술폰아미드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 20의 방법으로 제조하였다. 수율 0.07 g.

m/e 425 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.57-8.54 (1H, m), 8.05 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.83 (1H, dt), 7.65-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, t), 7.35-7.30 (1H, m), 5.44 (2H, s), 2.26 (3H, s)

실시예 23

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(6-메틸-2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

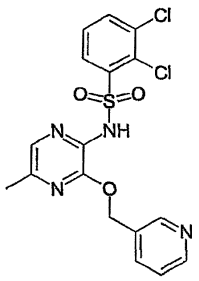


6-메틸피리딘-2-메탄올 (0.05 g) 및 N-(3-브로모-5-메틸-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 20의 방법으로 제조하였다. 수율 0.023 g.

m/e 439 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.05 (1H, dd), 7.89 (1H, dd), 7.70 (1H, t), 7.59 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.19 (1H, d), 5.39 (2H, s), 2.47 (3H, s), 2.26 (3H, s)
MP 164-165°C

실시예 24

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

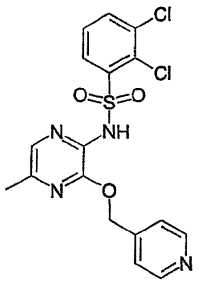


피리딘-3-메탄올 (0.05 g) 및 N-(3-브로모-5-메틸-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 20의 방법으로 제조하였다. 수율 0.023 g.

m/e 425 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.74 (1H, d), 8.55 (1H, dd), 8.03 (1H, dd), 7.95-7.85 (2H, m), 7.59 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 7.42 (1H, dd), 5.41 (2H, s), 2.29 (3H, s)
MP 160-161°C

실시예 25

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(4-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

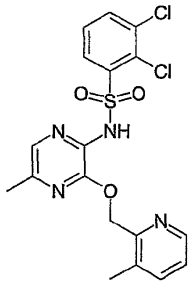


피리딘-4-메탄올 (0.05 g) 및 N-(3-브로모-5-메틸-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 20의 방법으로 제조하였다. 수율 0.009 g.

m/e 425 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.57 (2H, d), 8.05 (1H, dd), 7.89 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.50 (2H, d), 5.43 (2H, s), 2.26 (3H, s)
MP 183-184°C

실시예 26

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(3-메틸-2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

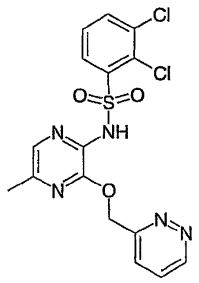


3-메틸피리딘-2-메탄올 (0.05 g) 및 N-(3-브로모-5-메틸-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 20의 방법으로 제조하였다. 수율 0.021 g.

m/e 439 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.36 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.60 (1H, br s), 7.49 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 5.40 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.29 (3H, s)
MP 137-138°C

실시예 27

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(3-피리다지닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드



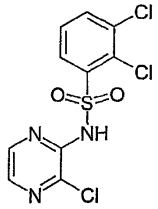
피리다진-3-메탄올 (0.1 g) 및 N-(3-브로모-5-메틸-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (0.15 g)를 사용하여 실시예 20의 방법으로 제조하였다. 수율 0.038 g.

m/e 424 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.47 (1H, br s), 9.21 (1H, dd), 8.05 (1H, dd), 8.00-7.95 (1H, m), 7.88 (1H, d), 7.80-7.75 (1H, m), 7.62 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 5.65 (2H, s), 2.27 (3H, s)
MP 119-124°C

실시예 28

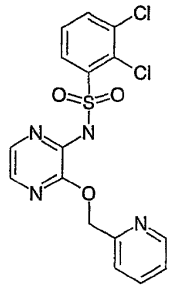
2,3-디클로로-N-[3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

a) 2,3-디클로로-N-(3-클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드



N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중의 2,3-디클로로피라진 (2.6 g), 2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (4.0 g) 및 탄산칼륨 (10.0 g)을 75 ℃에서 가열하였다. 16 시간 후에, 5% 수성 시트르산 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.5 g).

b) 2,3-디클로로-N-[3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

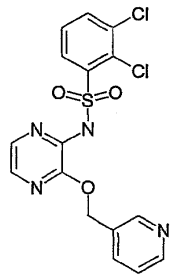


수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.05 g)을 1,2-디메톡시에탄 (3.0 mL) 중의 피리딘-2-메탄올 (0.088 g)에 첨가하였다. 5 분 후에, 2,3-디클로로-N-(3-클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (0.1 g)를 첨가하고, 혼합물을 70 ℃에서 가열하였다. 4 시간 후에, 5% 수성 시트르산 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.06 g).

m/e 411 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.57 (1H, d), 8.13 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.90-7.75 (2H, m), 7.75-7.65 (1H, m), 7.65-7.55 (2H, m), 7.40-7.30 (1H, m), 5.49 (2H, s)
MP 167-168°C

실시예 29

2,3-디클로로-N-[3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

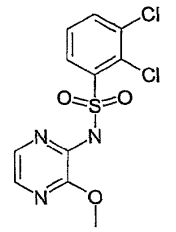


피리딘-3-메탄올 (0.09 g) 및 2,3-디클로로-N-(3-클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 28의 방법으로 제조하였다. 수율 0.042 g.

m/e 409 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.70 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.70-7.67 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.40-7.35 (2H, m), 5.45 (2H, s)
MP 138-139°C

실시예 30

2,3-디클로로-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드



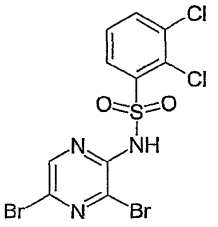
메탄올 (10 mL) 중의 10% 소듐 메톡시드 중의 2,3-디클로로-N-(3-클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 28a)(0.2 g)를 85 °C에서 가열하였다. 4 시간 후에, 5% 수성 시트르산 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.12 g).

m/e 334 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.54 (1H, br s), 8.10 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.85-7.75 (1H, m), 7.70-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, t), 3.90 (3H, s)
MP 183-184°C

실시예 31

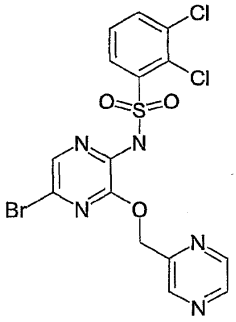
N-[5-브로모-3-(2-피라지닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

a) 2,3-디클로로-N-(3,5-디브로모-2-피라지닐)벤젠술폰아미드



3,5-디브로모-2-피라진아민 (2.9 g) 및 2,3-디클로로 벤젠술포닐 클로라이드 (2.8 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 4.4 g.

b) N-[5-브로모-3-(2-피라지닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

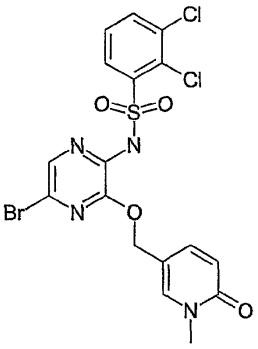


수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.05 g)을 1,2-디메톡시에탄 (3 mL) 중의 피라진-2-메탄올 (0.04 g)에 첨가하였다. 5 분 후에, 2,3-디클로로-N-(3,5-디브로모-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (0.12 g)를 첨가하였다. 0.5 시간 후에, 5% 수성 시트르산 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.06 g).

m/e 489 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 9.00 (1H, s), 8.66 (2H, s), 8.08 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.91 (1H, s), 7.56 (1H, t), 5.53 (2H, s)
MP 207-209°C

실시예 32

N-[5-브로모-3-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

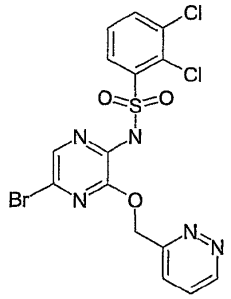


5-히드록시메틸-1-메틸-1H-피리딘-2-온 (0.1 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디브로모-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (0.16 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.035 g.

m/e 521 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.04 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.90-7.87 (2H, m), 7.60-7.50 (2H, m), 6.42 (1H, d), 5.10 (2H, s), 3.41 (3H, s)
MP 169-170°C

실시예 33

N-[5-브로모-3-(3-피리다지닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

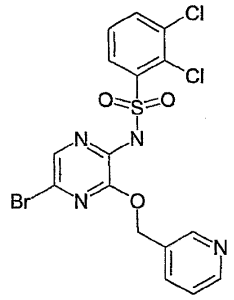


피리다진-3-메탄올 (0.07 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디브로모-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (0.15 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.06 g.

m/e 489 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 9.23 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.99 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.91 (1H, s), 7.80 (1H, dd), 7.56 (1H, t), 5.67 (2H, s)
MP 115-120°C

실시예 34

N-[5-브로모-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

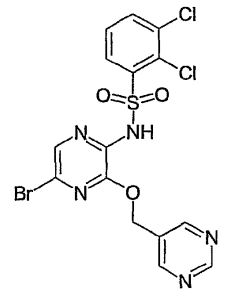


피리딘-3-메탄올 (0.44 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디브로모-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (1.0 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.6 g.

m/e 491 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.78 (1H, d), 8.58 (1H, dd), 8.06 (1H, d), 7.99 (1H, dt), 7.91 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.55-7.50 (1H, m), 5.44 (2H, s)
MP 204-206°C

실시예 35

N-[5-브로모-3-(5-피리미디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

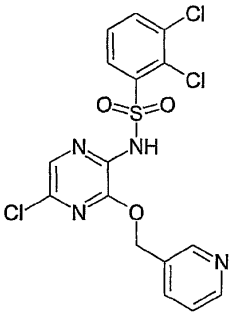


피리미딘-5-메탄올 (0.035 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디브로모-2-피라지닐) 벤젠술폰아미드 (0.16 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.028 g.

m/e 490 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 9.21 (1H, s), 9.02 (2H, s), 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.91 (1H, s), 7.56 (1H, t), 5.45 (2H, s)
MP 208-209°C

실시예 36

N-[5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

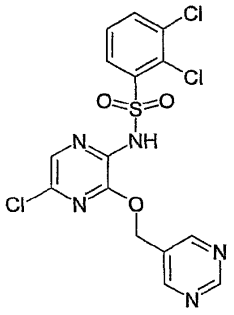


피리딘-3-메탄올 (0.13 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.3 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.19 g.

m/e 447 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.78 (1H, s), 8.59 (1H, dd), 8.06 (1H, dd), 7.96 (1H, dt), 7.91 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.47 (1H, dd), 5.44 (2H, s)
MP 200-204°C

실시예 37

N-[5-클로로-3-(5-피리미디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

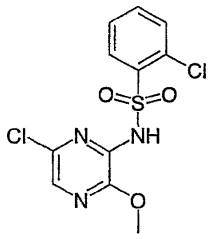


피리미딘-5-메탄올 (0.035 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.07 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.015 g.

m/e 448 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 9.21 (1H, s), 9.02 (2H, s), 8.08 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 7.56 (1H, t), 5.46 (2H, s)
MP 205-206°C

실시예 38

2-클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

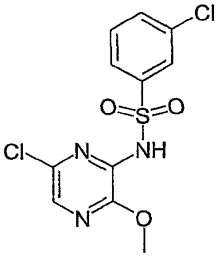


6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 2-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.11 g.

m/e 332 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.15 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.70-7.50 (3H, m), 3.91 (3H, s)
MP 172-173°C

실시예 39

3-클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

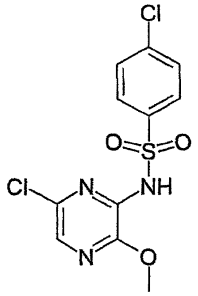


6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 3-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.14 g.

m/e 332 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.05 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 7.90 (1H, s), 7.76 (1H, dd), 7.65 (1H, t) 3.92 (3H, s)
MP 126-127°C

실시예 40

4-클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

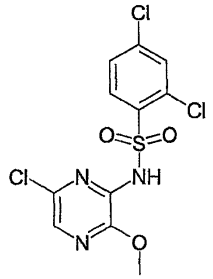


6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 4-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.13 g.

m/e 332 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 7.99 (2H, dt), 7.89 (1H, s), 7.70 (2H, dt), 3.92 (3H, s)
MP 174-175°C

실시예 41

N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2,4-디클로로벤젠술폰아미드

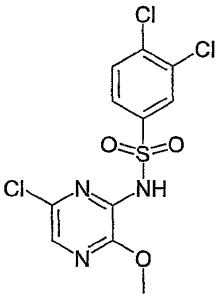


6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.05 g) 및 2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하 였다. 수율 0.07 g.

m/e 368 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.13 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 3.91 (3H, s)
MP 189-190°C

실시예 42

N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-3,4-디클로로벤젠술폰아미드

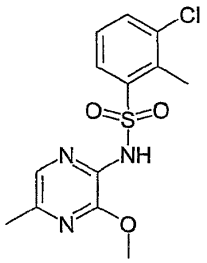


6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.05 g) 및 3,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.09 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.08 g.

m/e 368 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.21 (1H, s), 7.93-7.90 (3H, m), 3.92 (3H, s)
MP 176-177°C

실시예 43

3-클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)-2-메틸벤젠술폰아미드

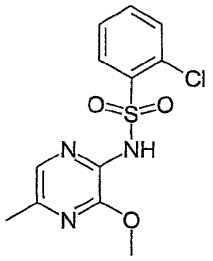


3-메톡시-5-메틸-2-피라진아민 (0.1 g) 및 3-클로로-2-메틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.19 g)를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다. 수율 0.08 g.

m/e 328 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.09 (1H, br s), 7.95 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.54 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 3.88 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.27 (3H, s)
MP 133-135°C

실시예 44

2-클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

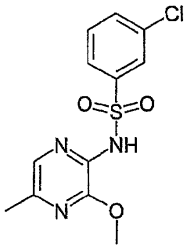


3-메톡시-5-메틸-2-피라진아민 (0.1 g) 및 2-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.15 g)를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다. 수율 0.06 g.

m/e 314 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.07 (1H, br s), 8.06 (1H, d), 7.69-7.46 (4H, m), 3.90 (3H, s), 2.24 (3H, s)

실시예 45

3-클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

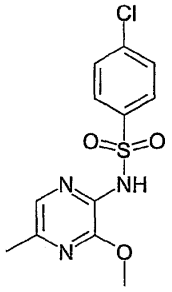


3-메톡시-5-메틸-2-피라진아민 (0.1 g) 및 3-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.18 g)를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다. 수율 0.042 g.

m/e 314 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.89 (1H, br s), 7.97 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.65-7.58 (2H, m), 3.90 (3H, s), 2.29 (3H, s)
MP 123-125°C

실시예 46

4-클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

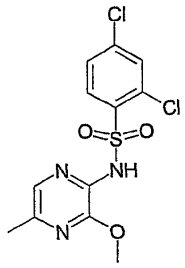


3-메톡시-5-메틸-2-피라진아민 (0.1 g) 및 4-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.18 g)를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다. 수율 0.06 g.

m/e 314 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.83 (1H, br s), 7.96 (2H, d), 7.65 (2H, d), 7.60 (1H, s), 3.88 (3H, s), 2.28 (3H, s)
MP 155-156°C

실시예 47

2,4-디클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

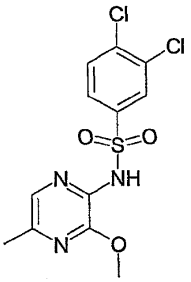


3-메톡시-5-메틸-2-피라진아민 (0.1 g) 및 2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이 드 (0.21 g)를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다. 수율 0.041 g.

m/e 348 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.05 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.54 (1H, br s), 3.87 (3H, s), 2.27 (3H, s)
MP 135-136°C

실시예 48

3,4-디클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

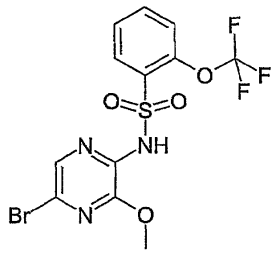


3-메톡시-5-메틸-2-피라진아민 (0.1 g) 및 3,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.21 g)를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다. 수율 0.046 g.

m/e 348 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.97 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.63 (1H, s), 3.89 (3H, s), 2.27 (3H, s)
MP 148-149°C

실시예 49

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2-트리플루오로메톡시벤젠술폰아미드

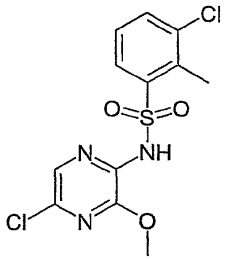


5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 2-트리플루오로메톡시벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.097 g

m/e 428 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.03 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 7.82-7.74 (1H, m), 7.60-7.52 (2H, m), 3.92 (3H, s)
MP 156-157°C

실시예 50

3-클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2-메틸벤젠술폰아미드

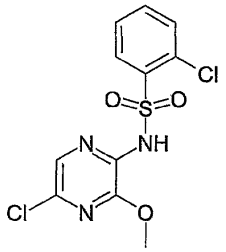


5-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 3-클로로-2-메틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.15 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제 조하였다. 수율 0.085 g.

m/e 346 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.17 (1H, d), 7.69 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.30 (1H, t), 4.04 (3H, s), 2.73 (3H, s)
MP 150-152°C

실시예 51

2-클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

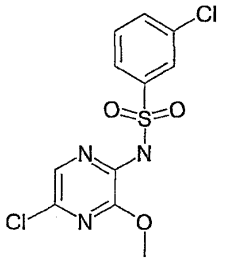


5-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 2-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.082 g.

m/e 332 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.33 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.50-7.42 (2H, m), 4.04 (3H, s)
MP 190-192°C

실시예 52

3-클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

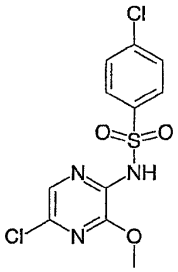


5-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 3-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.095 g.

m/e 332 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.14 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.68-7.53 (2H, m), 7.46 (1H, t), 4.02 (3H, s)
MP 129-130°C

실시예 53

4-클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

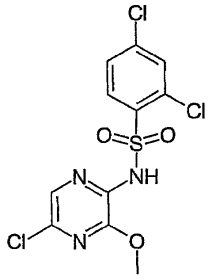


5-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 4-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.05 g.

m/e 332 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.07 (2H, d), 7.75 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.49 (2H, d), 4.02 (3H, s)
MP 179-180°C

실시예 54

N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2,4-디클로로벤젠술폰아미드



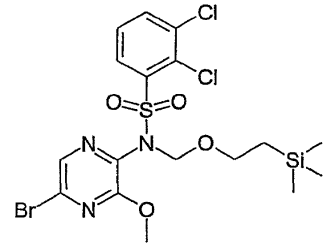
5-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.045 g.

m/e 368 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.27 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.43 (1H, d), 4.05 (3H, s)
MP 170-171°C

실시예 55

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(4-모르폴리닐)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

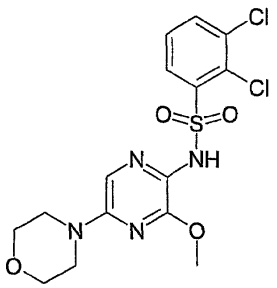
a) N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-{[2-(트리메틸실라닐) 에톡시]메틸}벤젠술폰아미드



디클로로메탄 (50 mL) 중의 N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 8)(0.40 g), 디이소프로필에틸아민 (0.26 g) 및 [2-(클로로메톡시)에틸]트리메틸실란 (0.25 g)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2 시간 후에, 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.40 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.09 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.29 (1H, t), 5.24 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.77-3.73 (2H, m), 0.86-0.82 (2H, m), 0.00 (9H, s)

b) 2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(4-모르폴리닐)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드



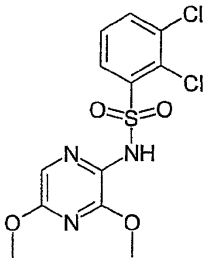
N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (0.30 g) 및 아세토니트릴 (10 mL) 중의 모르폴린 (0.45 g)을 50 ℃에서 가열하였다. 16 시간 후에, 용액을 증발시켰다. 에

틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 부착된 SEM기를 갖는 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다. 고상물을 트리플루오로아세트산 (5.0 mL) 및 디클로로메탄 (5.0 mL) 중에 용해시켰다. 2 시간 후에, 용액을 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.06 g).

m/e 417 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.17 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.34 (1H, t), 7.16 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.80-3.75 (4H, m), 3.40-3.35 (4H, m)
MP 167-168°C

실시예 56

2,3-디클로로-N-[3,5-디메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

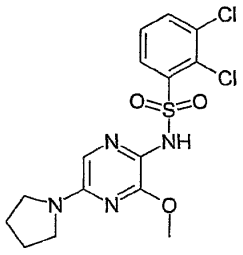


메탄올계 소듐 메톡시드 (0.5 몰 용액 10 mL) 중의 N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (0.30 g)를 실온에서 교반하였다. 16 시간 후에, 용액을 증발 건조시키고, 디클로로메탄 (10 mL) 및 트리플루오로아세트산 (10 mL)을 첨가하였다. 2 시간 후에, 혼합물을 증발 건조시키고, 디클로로메탄 첨가하고, 무기 염을 여과 제거하였다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.1 g).

m/e 364 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.21 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.37 (1H, t), 7.26 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.87 (3H, s)
MP 138-139°C

실시예 57

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(1-피롤리닐)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

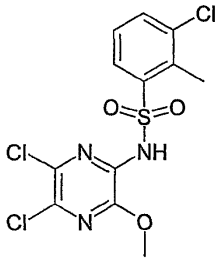


피롤리딘 (0.4 g) 및 N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (0.3 g)를 사용하여 실시예 55의 방법으로 제조하였다. 수율 0.045 g.

m/e 403 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.08 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.21 (1H, s), 6.99 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.40-3.35 (4H, m), 2.00-1.95 (4H, m)
MP 179-180°C

실시예 58

3-클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2-메틸벤젠술폰아미드

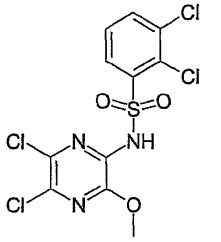


5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 3-클로로-2-메틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.14 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.13 g.

m/e 381 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.25 (1H, d), 7.65 (1H, br s), 7.62 (1H, d), 7.35 (1H, t), 4.04 (3H, s),
2.73 (3H, s)
MP 177-178°C

실시예 59

2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

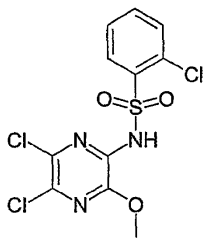


5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.15 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.12 g.

m/e 402 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.31 (1H, d), 7.81 (1H, br s), 7.72 (1H, d), 7.45 (1H, t), 4.05 (3H, s)
MP 172-173°C

실시예 60

2-클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

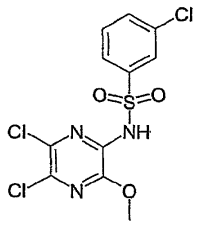


5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 2-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.096 g.

m/e 367 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.39 (1H, d), 7.79 (1H, br s), 7.58-7.45 (3H, m), 4.04 (3H, s)
MP 217-218°C

실시예 61

3-클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

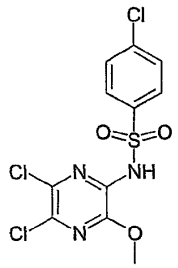


5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 3-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.047 g.

m/e 367 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.19 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.59 (1H, br s), 7.50 (1H, t), 4.02 (3H, s)
MP 171-172°C

실시예 62

4-클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

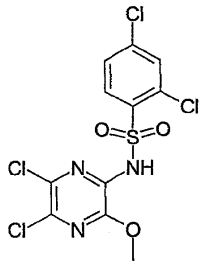


5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 4-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하 였다. 수율 0.09 g.

m/e 367 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.11 (2H, d), 7.57 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 4.02 (3H, s)
MP 186-187°C

실시예 63

2,4-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

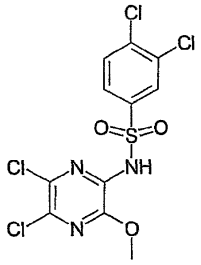


5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.15 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.076 g.

m/e 402 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.30 (1H, d), 7.76 (1H, br s), 7.50 (1H, s), 7.48 (1H, d), 4.05 (3H, s)
MP 171-172°C

실시예 64

3,4-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

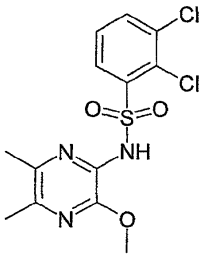


5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.1 g) 및 3,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.15 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.11 g.

m/e 402 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.30 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 4.03 (3H, s)
MP 189-191°C

실시예 65

2,3-디클로로-N-(3-메톡시-5,6-디메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드



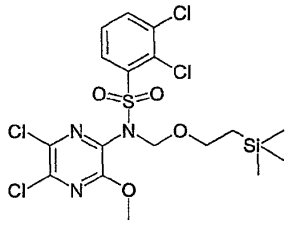
3-메톡시-5,6-디메틸-2-피라진아민 (0.07 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클 로라이드 (0.12 g)를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다. 수율 0.04 g.

m/e 360 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.32 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.39 (1H, t), 3.95 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.14 (3H, s)
MP 165-166°C

실시예 66

2,3-디클로로-N-(6-클로로-3,5-디메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

a) 2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드

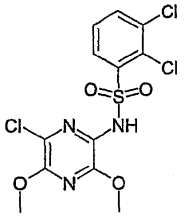


디클로로메탄 (20 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (0.68 g)의 교반 용액에 트리에틸아민 (0.491 mL)을 첨가한 후에 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (0.328 g)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)

로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하였다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 부제 화합물을 백색 고상물을 수득하였다 (0.74 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.02 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.34 (1H, t), 5.22 (2H, s), 3.96 (3H, s),
3.73 (2H, dd), 0.91-0.79 (2H, m), -0.03 (9H, s)

b) 2,3-디클로로-N-(6-클로로-3,5-디메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

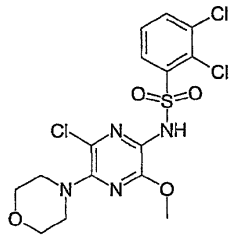


2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (0.10 g)를 메탄올 (1.0 mL) 중에 용해시키고, 메탄올 중의 소듐 메톡시드의 용액 (메탄올 중의 25% 용액 0.1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 농축하였다. 잔사를 트리플루오로아세트산 (2.0 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.028 g).

m/e 397 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.26 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.41 (1H, br s), 4.02 (3H, s),
3.91 (3H, s)
MP 163-165°C

실시예 67

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-메톡시-5-(4-모르폴리닐)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

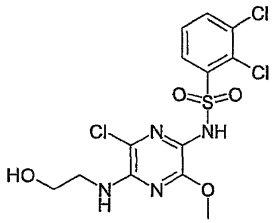


2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (실시예 66a)(0.10 g)를 THF (1.0 mL) 중에 용해시키고, THF (0.1 mL) 중의 모르폴린 (0.05 g)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 농축하였다. 잔사를 트리플루오로아세트산 (2.0 mL) 및 디클로로메탄 (2.0 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.042 g).

m/e 452 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.28 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 7.49 (1H, br s), 7.43 (1H, t), 3.96 (3H, s),
3.79 (4H, dd), 3.28 (4H, dd)
MP 150-151°C

실시예 68

2,3-디클로로-N-[6-클로로-5-(2-히드록시에틸아미노)-3-메톡시-2-피라지닐] 벤젠술폰아미드

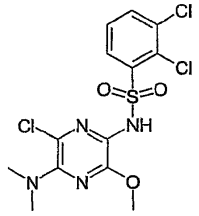


2-아미노에탄올 (0.05 g) 및 2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 67의 방법으로 제조하였다. 수율 0.015 g.

m/e 426 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.31 (1H, s), 7.91 (2H, dd), 7.52 (1H, t), 6.89 (1H, br s), 4.71 (1H, t), 3.63 (3H, s), 3.53 (2H, dd), 3.40 (2H, dd)

실시예 69

2,3-디클로로-N-[6-클로로-5-디메틸아미노-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

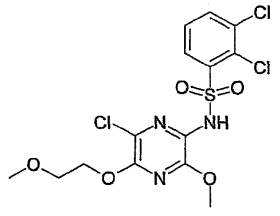


디메틸아민 (테트라히드로푸란 중의 2M 용액 5 mL) 및 2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 67의 방법으로 제조하였다. 수율 0.015 g.

m/e 410 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 7.99-7.93 (2H, m), 7.56 (1H, t), 3.74 (3H, s), 2.99 (6H, s)
MP 145-146°C

실시예 70

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-메톡시-5-(2-메톡시에톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

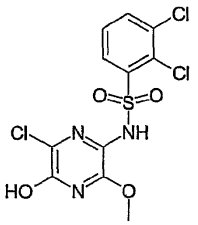


수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.019 g)을 2-메톡시에탄올 (3.0 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (0.25 g)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 16 시간 후에, 용매를 증발시키고, 트리플루오로아세트산 (2.0 mL)을 첨가하였다. 1 시간 후에, 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.08 g).

m/e 442 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.24 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.41 (1H, t), 4.50-4.40 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.80-3.70 (2H, m), 3.42 (3H, s)
MP 193-194°C

실시예 71

2,3-디클로로-N-[6-클로로-5-히드록시-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

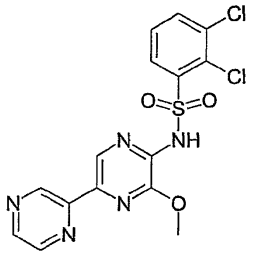


테트라부틸암모늄 히드록시드 (40% 수성 용액 중 0.28 g)를 1,2-디메톡시에탄 (3.0 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (0.25 g)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 16 시간 후에, 용액을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 수성 시트르산 (10 mL) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 SEM기를 함유하는 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.08 g). 고상물을 트리플루오로아세트산 (2.0 mL) 및 디클로로메탄 (2.0 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.027 g).

m/e 384 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12.56 (1H, s), 10.87 (1H, s), 7.96 (2H, t), 7.56 (1H, t), 3.74 (3H, s)

실시예 72

2,3-디클로로-N-[6-메톡시-5-([2,2']비피라지닐릴)]벤젠술폰아미드

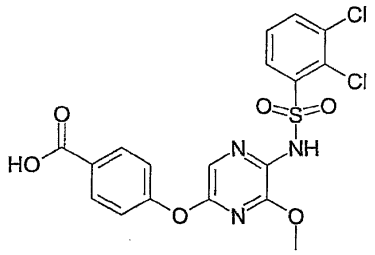


톨루엔 (20 mL) 중의 N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.70 g), 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (O) (0.1 g) 및 2-(트리부틸스타나닐)피라진 (0.50 g)을 질소 하에 100 °C에서 가열하였다. 16 시간 후에, 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 SEM기로 보호된 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다. 고상물을 트리플루오로아세트산 (2.0 mL) 및 디클로로메탄 (2.0 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 톨루엔 첨가하고, 증발시켰다. 표제 화합물을 아세토니트릴로부터 결정화시켜 백색 고상물을 수득하였다 (0.38 g).

m/e 410 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6 DMSO) δ 9.35 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.40 (1H, br s), 8.14 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.61 (1H, t), 4.07 (3H, s)
MP 199-200°C

실시예 73

4-[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐옥시]벤조산

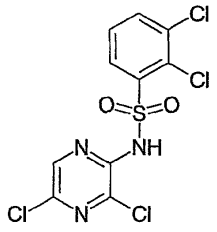


아세토니트릴 (10 mL) 중의 4-히드록시벤조산 tert 부틸 에스테르 (0.13 g), N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.35 g) 및 탄산세슘 (0.42 g)을 50 °C에서 가열하였다. 12 시간 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 SEM기 및 tert 부틸기로 보호된 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 오일을 트리플루오로아세트산 (2.0 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 톨루엔을 첨가하고, 증발시켜 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.19 g).

m/e 468 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.28 (1H, d), 8.11 (2H, d), 7.80 (1H, br s), 7.71 (1H, d), 7.45 (2H, m), 7.12 (2H, d), 3.89 (3H, s)
MP 186-187°C

실시예 74

2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

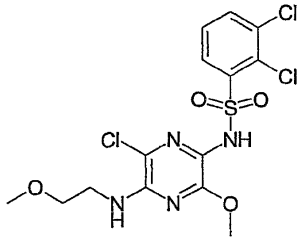


3,5-디클로로-2-피라진아민 (2.0 g) 및 2,3-디클로로 벤젠술포닐 클로라이드 (2.94 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 3.0 g.

m/e 372 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6 DMSO) δ 8.29 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.57 (1H, t)
MP 181-182°C

실시예 75

2,3-디클로로-N-{6-클로로-3-메톡시-5-([2-메톡시에틸)아미노]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

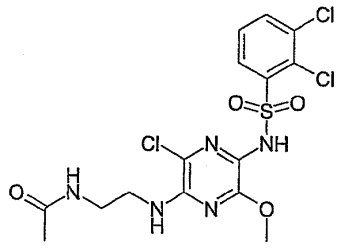


2-메톡시에틸아민 (3 mL) 및 2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (0.24 g)를 사용하여 실시 예 67의 방법으로 제조하였다. 수율 0.08 g.

m/e 439 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.33 (1H, s), 7.92 (2H, dd), 7.52 (1H, t), 7.00 (1H, s), 3.64 (3H, s), 3.47 (4H, s), 3.24 (2H, dd)
MP 177-178°C

실시예 76

N-{2-[3-클로로-5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐아미노]에틸}아세트아미드

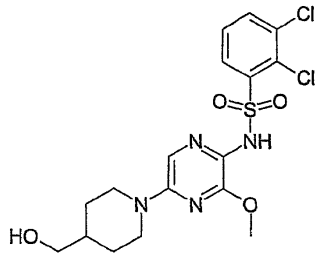


2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (실시예 66a)(0.26 g)를 아세토니트릴 (1.0 mL) 및 N-아세틸에틸렌디아민 (0.055 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.19 mL)을 첨가하였다. 48 시간 후에, 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 SEM기로 보호된 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (0.13 g). 오일을 디클로로메탄 (2.0 mL) 중에 용해시키고, 보론 트리플루오라이드 에테레이트 (0.14 ml)를 첨가하였다. 2 시간 후에, 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 5% 수성 시트르산 (5 mL)으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 고상물로서 수득하였다 (0.031 g).

m/e 470 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.32 (1H, s), 7.93-7.88 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.10 (1H, s), 3.65 (3H, s), 3.40-3.10 (4H, m), 1.75 (3H, s)
MP 150-152°C

실시예 77

2,3-디클로로-N-[5-(4-히드록시메틸-1-피페리디닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

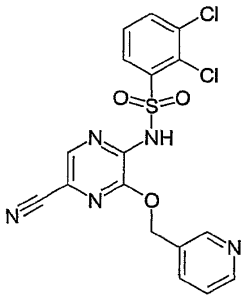


4-(히드록시메틸)피페리딘 (0.4 g) 및 N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (0.3 g)를 사용하여 실시예 55의 방법으로 제조하였다. 수율 0.012 g.

m/e 447 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.14 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.33 (1H, t), 7.20 (1H, s), 4.20 -4.10 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.60-3.50 (2H, m), 2.90-2.70 (2H, m), 1.90-1.70 (3H ,m), 1.40-1.20 (3H, m)

실시예 78

2,3-디클로로-N-[5-시아노-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

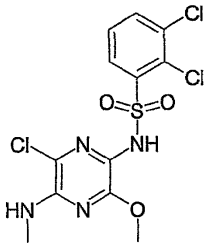


N,N-디메틸포름아미드 (5.O mL) 중의 N-[5-브로모-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 34)(0.15 g), 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (O) (0.04 g) 및 시안화아연 (0.03 g)을 70 ℃에서 가열하였다. 5 시간 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하고, 5% 수성 시트르산 (5 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 1% 아세트산을 함유하는 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.058 g).

m/e 436 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6 DMSO) δ8.70 -7.65 (2H, m), 8.29 (1H, dd), 7.99 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.46 (1H, t), 7.40-7.35 (1H, m), 5.45 (2H, s)
MP 222-224°C

실시예 79

2,3-디클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-5-메틸아미노-2-피라지닐)벤젠술폰아미 드

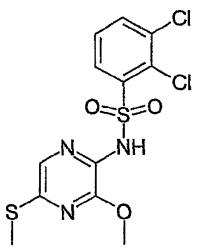


3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (실시예 66a)(0.25 g)를 메탄올 (1.O mL) 중에 용해시키고, 메틸아민 (40% 수성 용액 2.0 mL)을 첨가하였다. 16 시간 후에, 용액을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배시켰다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 잔사를 디클로로메탄 (2.0 mL) 중에 용해시키고, 보론 트리플루오라이드 에테레이트 (0.25 mL)를 첨가하였다. 1 시간 후에, 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하고, 용액을 5% 수성 시트르산 (5 mL)으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.05 g).

m/e 395 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.27 (1H, s), 7.95-7.87 (2H, m), 7.51 (1H, dd), 7.10-7.00 (1H, m), 3.64 (3H, s), 2.84 (3H, s)
MP 185-186°C

실시예 80

2,3-디클로로-N-(3-메톡시-5-메틸술파닐-2-피라지닐)벤젠술폰아미드



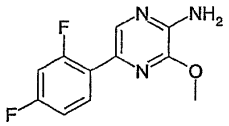
아세토니트릴 (10 mL) 중의 N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-{[2-(트리메틸실라닐)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (0.30 g) 및 소듐 티오메톡시드 (0.05 g)를 실온에서 교반하였다. 2 시간 후에, 용액을 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 부착된 SEM기를 갖는 표제 화합물을 수득하였다. 화합물을 트리플루오로아세트산 (5 mL) 중에 용해시켰다. 2 시간 후에, 톨루엔 (20 mL)을 첨가하고, 용액을 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.16 g).

m/e 380 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.25 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.39 (1H, t), 4.03 (3H, s), 2.48 (3H, s)
MP 141-142°C

실시예 81

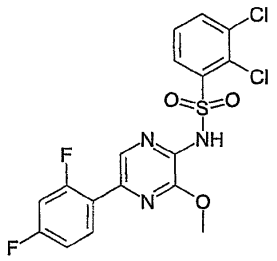
2,3-디클로로-N-[5-(2,4-디플루오로페닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

a) 5-(2,4-디플루오로페닐)-3-메톡시-2-피라진아민



메탄올 (20 mL) 중의 5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 (0.3 g), 세슘 플루오라이드 (0.8 g), 2,4-디플루오로벤젠 보론산 (0.4 g) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 클로라이드 (0.04 g)를 70 °C에서 가열하였다. 6 시간 후에, 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물을 수득하였다 (0.2 g).

b) 2,3-디클로로-N-[5-(2,4-디플루오로페닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

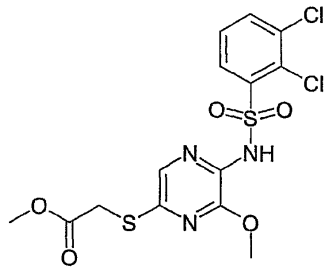


5-(2,4-디플루오로페닐)-3-메톡시-2-피라진아민 (0.2 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.2 g)를 사용하여 실시예 1의 방법으로 제조하였다. 수율 0.06 g.

m/e 444 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ8.15 (1H, d), 8.05 -7.95 (2H, m), 7.93 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.45-7.35 (1H, m), 7.30-7.20 (1H, m), 4.03 (3H, s)
MP 169-170°C

실시예 82

[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐술파닐]아세트산 메틸 에스테르

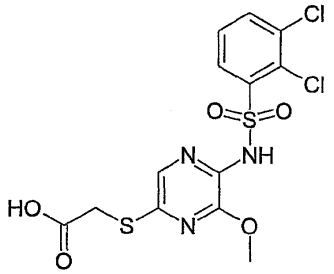


아세토니트릴 (10 mL) 중의 N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (0.40 g), 메르캅토아세트산 메틸 에스테르 (0.1 g) 및 탄산세슘 (0.6 g)을 실온에서 교반하였다. 16 시간 후에, 용액을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과하고, 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 부착된 SEM기를 갖는 표제 화합물을 수득하였다. 화합물을 트리플루오로아세트산 (5 mL) 중에 용해시켰다. 2 시간 후에, 톨루엔 (20 mL)을 첨가하고, 용액을 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.15 g).

m/e 438 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.26 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7 .68 (1H, dd), 7.59 (1H, s), 7.41 (1H, t),
3.99 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.71 (3H, s)
MP 152-153°C

실시예 83

[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐술파닐]아세트산

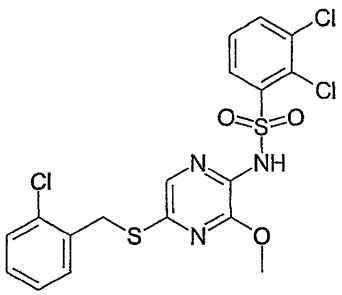


메탄올 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중의 [5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐술파닐]아세트산 메틸 에스테르 (실시예 82)(0.1 g) 및 수산화리튬 (0.04 g)를 실온에서 교반하였다. 2 시간 후에, 혼합물을 증발시키고, 포화 수성 시트르산 (5 mL)을 첨가하였다. 백색 고상물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 수율 0.07 g.

m/e 424 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.27 (1H, dd), 7.90 (1H, br s), 7.70 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.40 (1H, t),
3.98 (3H, s), 3.80 (2H, s)
MP 138-140°C

실시예 84

2,3-디클로로-N-[5-(2-클로로벤질술파닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미 드

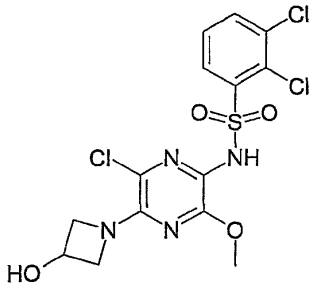


2-클로로벤질메르캅탄 (0.15 g) 및 N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시메틸]벤젠술폰아미드 (0.4 g)를 사용하여 실시예 82의 방법으로 제조하였다. 수율 0.18 g.

m/e 492 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.26 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.53 (1H, s), 7.40-7.30 (3H, m), 7.20-7.10 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.02 (3H, s)
MP 119-120°C

실시예 85

2,3-디클로로-N-[6-클로로-5-(3-히드록시-1-아제티디닐)-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

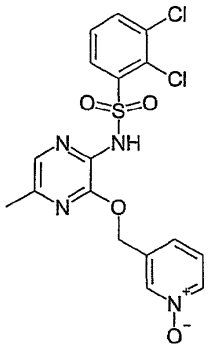


아세토니트릴 (3 mL) 및 물 (0.5 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (실시예 66a)(0.20 g), 아제티딘-3-올 히드로클로라이드 (0.082 g) 및 트리에틸아민 (0.25 mL)을 실온에서 교반하였다. 2 시간 후에, 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 연화시켰다. 에테르성 용액을 증발시키고, 잔사를 THF (6 mL) 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1 몰 용액에 용해시켰다. 16 시간 후에, 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.024 g).

m/e 442 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.58 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.54 (1H, t), 5.66 (1H, s), 4.49 (1H, s), 4.36 (2H, t), 3.88 (2H, m), 3.67 (3H, s)
MP 93-95°C

실시예 86

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(1-옥시-3-피라지닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

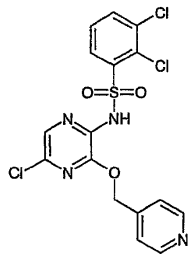


디클로로메탄 (4 mL) 중의 2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 24)(0.2 g) 및 3-클로로퍼벤조산 (0.35 g)을 실온에서 교반하였다. 0.5 시간 후에, 1% 아세트산을 함유하는 에틸 아세테이트 중의 5% 메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.16 g).

m/e 441 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.56 (1H, br s), 8.60 (1H, br s), 8.18 (1H, dt), 8.06 (1H, dd), 7.90 (1H, dd), 7.61 (1H, br s), 7.56 (1H, t), 7.50-7.40 (2H, m), 5.36 (2H, s), 2.28 (3H, s)
MP 223-228°C

실시예 87

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(4-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

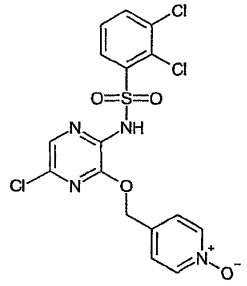


피리딘-4-메탄올 (0.4 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.4 g)를 사용하여 실시예 31b의 방법으로 제조하였다. 수율 0.47 g.

m/e 445 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.63 (2H, d), 8.08 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.55 (1H, t), 5.47 (2H, s)
MP 226-229°C 분해

실시예 88

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(1-옥시-4-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

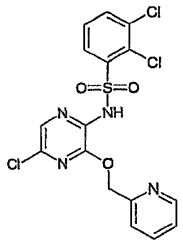


2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(4-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 87)(0.1 g)를 사용하여 실시예 86의 방법으로 제조하였다. 수율 0.4 g.

m/e 462 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.27 (2H, dt), 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.57 (1H, t), 5.38 (2H, s)
MP 208-211°C 분해

실시예 89

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]

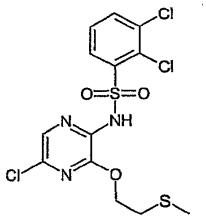


피리딘-2-메탄올 (0.2 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.2 g)를 사용하여 실시예 31b의 방법으로 제조하였다. 수율 0.1 g.

m/e 445 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.58 (1H, dt), 8.08 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.80-7.90 (2H, m),
7.64 (1H, d), 7.56 (1H, t), 7.18-7.20 (1H, m), 5.47 (2H, s)
MP 147-148°C

실시예 90

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(2-메틸술파닐에톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

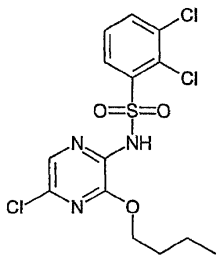


2-메틸술파닐에탄올 (0.05 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.1 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.06 g.

m/e 427 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.50-12.00 (1H, br s), 8.09 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.81 (1H, s),
7.60 (1H, t), 4.47 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.14 (3H, s)
MP 140-141°C

실시예 91

N-(3-부톡시-5-클로로-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

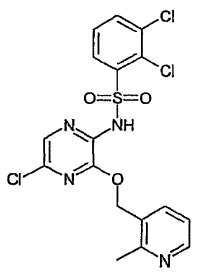


1-부탄올 (0.05 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.1 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.037 g.

m/e 410 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.08 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.57 (1H, t), 4.29 (2H, t),
1.60-1.75 (2H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 0.95 (3H, t)
MP 133-134°C

실시예 92

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(2-메틸-3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

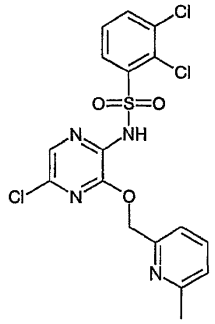


(2-메틸-3-피리디닐)메탄올 (0.15 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피 라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.15 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.06 g.

m/e 458 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.45 (1H, dd), 8.05 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.88 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 7.53 (1H, t), 7.32 (1H, dd), 5.40 (2H, s), 2.56 (3H, s)
MP 214-216°C 분해

실시예 93

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(6-메틸-2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

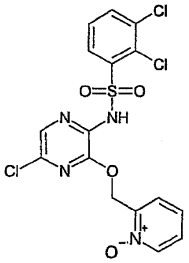


(6-메틸-2-피리디닐)메탄올 (0.15 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74) (0.15 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.06 g.

m/e 461 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.08 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.75 (1H, t), 7.55 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.24 (1H, d), 5.42 (2H, s), 2.52 (3H, s)
MP 158-159°C

실시예 94

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(1-옥시-2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드



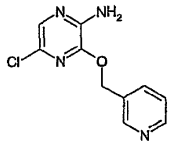
2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 89)(0.2 g)를 사용하여 실시예 86의 방법으로 제조하였다. 수율 0.1 g.

m/e 462 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.35-8.40 (1H, m), 8.09 (1H, dd), 7.80-7.90 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.40-7.50 (2H, m), 5.51 (2H, s)
MP 222-224°C 분해

실시예 95

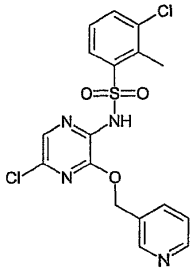
3-클로로-N-[5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2-메틸벤젠술폰아미드

a) 5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라진아민



3,5-디클로로-2-피라진아민 (1.0 g)을 1,2-디메톡시에탄 (10 mL) 중의 피리 딘-3-메탄올 (1.3 g) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.70 g)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 0.5 시간 후에, 5% 수성 시트르산을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.2 g). 바로 사용하였다.

b) 3-클로로-N-[5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2-메틸벤젠술폰아미드

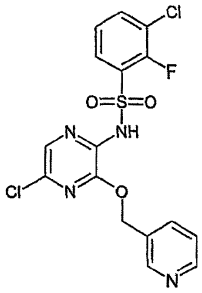


5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라진아민 (실시예 95a)(0.1 g) 및 3-클로로-2-메틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.09 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.012 g.

m/e 425 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.78 (1H, d), 8.58 (1H, dd), 7.96 (2H, dt), 7.83 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 5.44 (2H, s), 2.63 (3H, s)
MP 192-193°C

실시예 96

3-클로로-N-[5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2-플루오로벤젠술 폰아미드

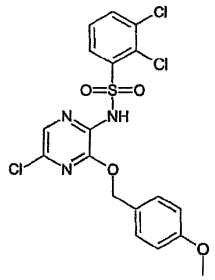


5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라진아민 (실시예 95a)(0.1 g) 및 3-클로로-2-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.034 g.

m/e 429 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.78 (1H, d), 8.60 (1H, dd), 7.99 (1H, dt), 7.80-7.90 (3H, m), 7.48 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 5.43 (2H, s)
MP 177-178°C

실시예 97

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(4-메톡시페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

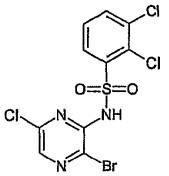


4-메톡시벤질알콜 (0.3 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤 젠술폰아미드 (실시예 74)(0.5 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.4 g.

m/e 475 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.05 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.81 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.42 (2H, d), 6.94 (2H, d), 5.32 (2H, s), 3.77 (3H, s)
MP 163-164°C

실시예 98

N-[5-브로모-6-클로로-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

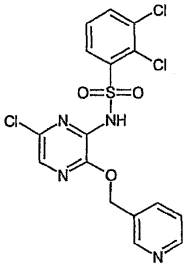


3-브로모-5-클로로-2-피라진아민 (실시예 4a)(1.2 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (1.4 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 1.5 g.

m/e 418 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.07 (1H, dd), 7.90-7.80 (2H, m), 7.53 (1H, t)
MP 123-124°C

실시예 99

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

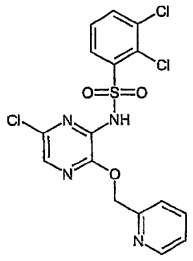


피리딘-3-메탄올 (0.22 g) 및 N-(3-브로모-6-클로로-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 98)(0.2 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.04 g.

m/e 445 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.77 (1H, br s), 8.59 (1H, dd), 8.12 (1H, dd), 8.00 (1H, dt), 7.92 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.55-7.50 (1H, m), 5.44 (2H, s)
MP 203-204°C

실시예 100

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐벤젠술폰아미드



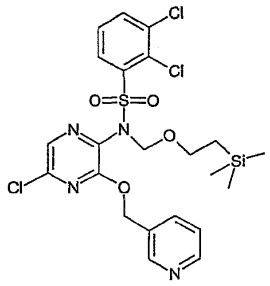
피리딘-2-메탄올 (0.22 g) 및 N-(3-브로모-6-클로로-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 98)(0.2 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였 다. 수율 0.13 g.

m/e 445 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.56 (1H, dd), 8.15 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.90-7.80 (2H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.40-7.35 (1H, m), 5.48 (2H, s)
MP 201-203°C

실시예 101

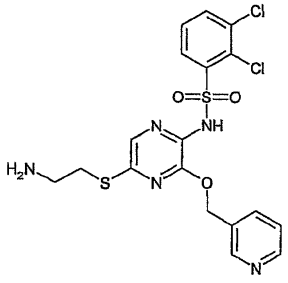
N-[5-(2-아미노에틸술파닐)-3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

a) 2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-N-[2-트리메틸실라닐에톡시메틸]벤젠술폰아미드



2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 36)(0.5 g)를 사용하여 실시예 66a의 방법으로 제조하였다. 수율 0.68 g. 바로 사용하였다.

b) N-[5-(2-아미노에틸술파닐)-3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클 로로벤젠술폰아미드

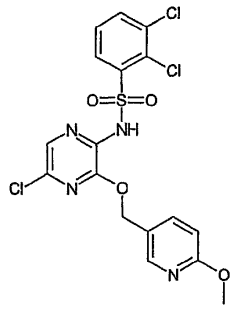


아세토니트릴 (5 mL) 중의 2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-N-[2-트리메틸실라닐에톡시메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 101a)(0.68 g), 탄산세슘 (1.9 g) 및 2-아미노에탄티올 히드로클로라이드 (0.2 g)의 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 잔사를 트리플루오로아세트산에 용해시켰다. 1 시간 후에, 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 증발 건조시켰다. HCl (디옥산 중에서 1 M)을 첨가하고, 고상물을 여과 수집하였다 (0.2 g).

m/e 484 (M-1$^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.65 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.20-7.60 (2H, br s), 7.96 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.42-7.38 (1H, m), 7.35 (1H, t), 7.30 (1H, s), 5.24 (2H, s), 3.05-3.00 (2H, m), 2.85-2.80 (2H, m)

실시예 102

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(6-메톡시-3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠 술폰아미드

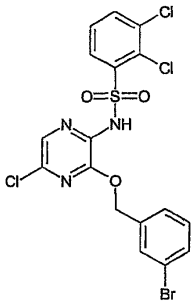


(6-메톡시-3-피리디닐)메탄올 (0.3 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.3 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.15 g.

m/e 474 (M-1$^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.32 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.85-7.80 (2H, m), 7.86 (1H, d), 7.55 (1H, t), 6.86 (1H, dd), 5.33 (2H, s), 3.87 (3H, s)

실시예 103

N-[3-(3-브로모페닐메톡시)-5-클로로-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드.

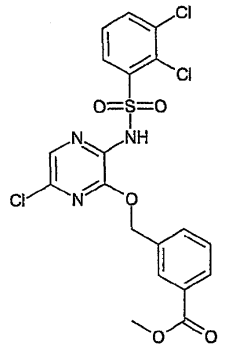


3-브로모벤질알콜 (1.3 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(1.1 g)를 사용하여 실시예 31b의 방법으로 제조하였다. 수율 l.1 g.

m/e 522 (M+1$^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.60-7.50 (3H, m), 7.37 (1H, t), 5.40 (2H, s)

실시예 104

3-[6-클로로-3-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-2-피라지닐옥시메틸]벤조산 메틸 에스테르

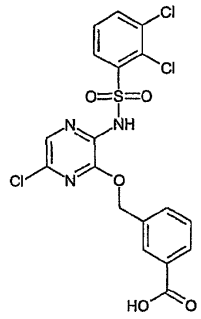


메탄올 (15 mL) 및 트리에틸아민 (7 mL) 중의 N-[3-(3-브로모페닐메톡시)-5-클로로-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 103)(1.0 g) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드 (0.4 g)를 100 ℃에서 일산화탄소 대기 (6 바아) 하에 가열하였다. 20 시간 후에, 혼합물을 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 용액을 염수 및 수성 시트르산으로 세척하 고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.65 g).

m/e 503 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.11 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.60-7.50 (2H, m), 5.46 (2H, s), 3.88 (3H, s)
MP 175-176°C

실시예 105

3-[6-클로로-3-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-2-피라지닐옥시메틸]벤조산



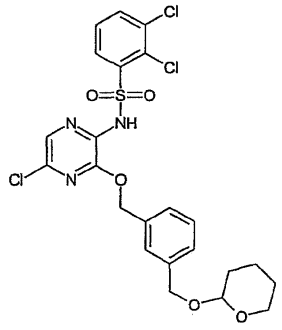
물 (5 mL) 및 메탄올 (5 mL) 중의 3-[6-클로로-3-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-2-피라지닐옥시메틸]벤조산 메틸 에스테르 (실시예 104)(0.3 g) 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (0.2 g)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3 시간 후에, 염산 (2 M)을 첨가하여 혼합물을 산성화시키고, 고상물 생성물을 여과 수집하고, 건 조시켰다 (0.25 g).

m/e 489 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 13.10-13.00 (1H, br s), 12.00-11.80 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.85-7.95 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.54 (2H, t), 5.46 (2H, s)
MP 218-224°C 분해

실시예 106

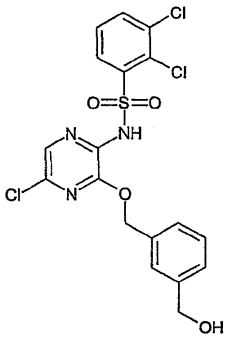
2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

a) 2,3-디클로로-N-{5-클로로-3-[3-(테트라히드로-2-피라닐옥시메틸)페닐메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드



[3-(테트라히드로-2-피라닐옥시메틸)페닐]메탄올 (1.99 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(1.0 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 1.0 g. 바로 사용하였다.

b) 2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤 젠술폰아미드



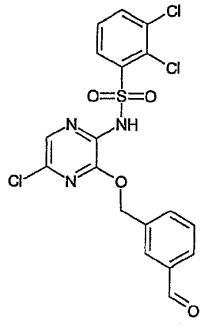
아세트산 (40 mL) , 물 (10 mL) 및 테트라히로푸란 (20 mL) 중의 2,3-디클로로-N-{5-클로로-3-[3-(테트라히드로-2-피라닐옥시메틸)페닐메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드 (실시예 106a)(1.0 g)를 45 ℃에서 16 시간 동안 가열하고, 용액을 증발 건조시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.6 g).

m/e 475 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.05 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.82 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.43 (1H, s), 7.40-7.25 (3H, m), 5.39 (2H, s), 4.52 (2H, s)
MP 162-163°C

실시예 107

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-메틸아미노메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

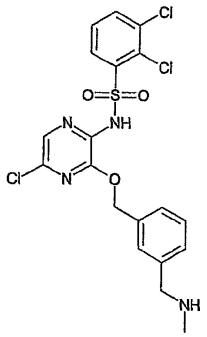
a) 2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-포르밀페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰 아미드



테트라히드로푸란 (5 mL) 중의 2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 106)(0.6 g) 및 이산화망간 (1.0 g)를 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 용액을 증발 건조시키고, 생성물을 디에틸 에테르 (0.4 g)로부터 결정화시

켰다. 바로 사용하였다.

b) 2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-메틸아미노메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

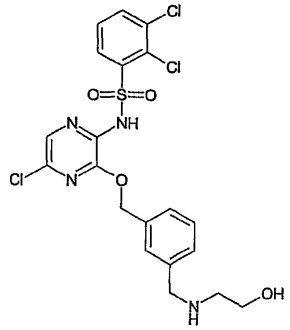


메탄올 (2 mL) 중의 2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-포르밀페닐메톡시)-2-피 라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 107a)(0.1 g), 메틸아민 (테트라히드로푸란 중의 2 M 용액 2 mL) 및 아세트산 (0.2 mL)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2 시간 후에, 소듐 시아노보로히드라이드 (0.03 g)를 첨가하였다. 0.5 시간 후에, 물 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 증발 건조시켰다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.035 g).

m/e 487 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.90-8.60 (2H, br s), 8.02 (1H, d), 7.90-7.80 (1H, m), 7.80-7.60 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.55-7.40 (4H, m), 5.40 (2H, s), 4.08 (2H, s), 2.59 (3H, s)
MP 167-168°C

실시예 108

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-{3-([2-히드록시에틸아미노]메틸)페닐메톡시}-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

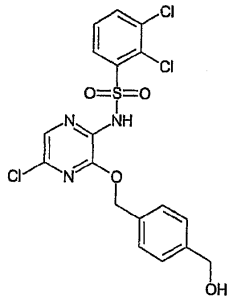


2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-포르밀페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 107a)(0.1 g) 및 2-아미노에탄올 (0.05 g)을 사용하여 실시예 107b의 방법으로 제조하였다. 수율 0.035 g.

m/e 517 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 9.00-8.80 (2H, br s), 7.93 (1H, d), 7.80-7.20 (7H, m), 5.28 (2H, s), 5.21 (1H, t), 4.20 (2H, s), 3.80-3.60 (2H, m), 3.05-2.95 (2H, m)
MP 196-198°C

실시예 109

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(4-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드



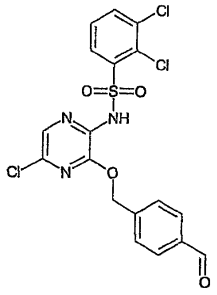
[4-(테트라히드로-2-피라닐옥시메틸)페닐]메탄올 (2.0 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(1.0 g)를 사용하여 실시예 106a 및 106b의 방법으로 제조하였다. 수율 0.7 g.

m/e 474 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.05 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.46 (2H, d), 7.33 (2H, d), 5.38 (2H, s), 4.51 (2H, s)
MP 177-178°C

실시예 110

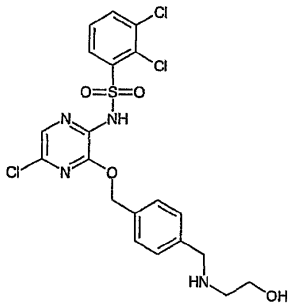
2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-{4-([2-히드록시에틸아미노]메틸)페닐메톡시}-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

a) 2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(4-포르밀페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드



2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(4-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 109)(0.65 g)를 사용하여 실시예 107a의 방법으로 제조하였다. 수율 0.64 g. 바로 사용하였다.

b) 2,3-디클로로-N-(5-클로로-3-{4-[(2-히드록시에틸아미노)메틸]페닐메톡시}-2-피라지닐]벤젠술폰아미드



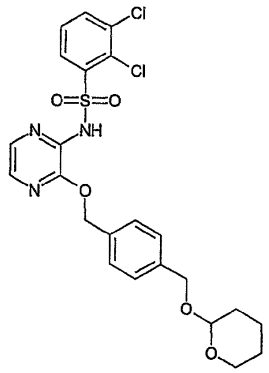
2,3-디클로로-N-[5-클로로-4-(3-포르밀페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 110a)(0.1 g) 및 2-아미노에탄올 (0.05 g)를 사용하여 실시예 107b의 방법으로 제조하였다. 수율 0.028 g.

m/e 517 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.75 (2H, br s), 7.93 (1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.54 (4H, s), 7.35 (1H, t), 7.26 (1H, s), 5.26 (2H, s), 5.18 (1H, t), 4.18 (2H, s), 3.70-3.60 (2H, m), 3.00-2.95 (2H, m)
MP 202-205°C

실시예 111

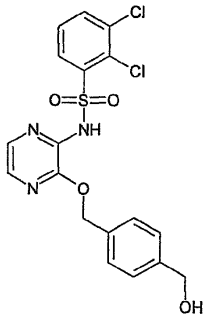
2,3-디클로로-N-[3-(4-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

a) 2,3-디클로로-N-{3-[4-(테트라히드로-2-피라닐옥시메틸)페닐메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드



N-메틸피롤리디논 (1 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(3-클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 28a)(0.1 g), [4-(테트라히드로-2-피라닐옥시메틸)페닐]메탄올 (0.27 g) 및 칼륨 tert-부톡시드 (테트라히드로푸란 중의 1M 용액 2 mL)를 50 ℃에서 교반하였다. 2 시간 후에, 수성 시트르산을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 물로 세척하고, 염수 및 증발 건조시켰다. 바로 사용하였다.

b) 2,3-디클로로-N-[3-(4-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

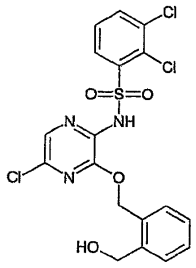


아세트산 (10 mL) , 물 (2.5 mL) 및 테트라히드로푸란 (5 mL) 중의 2,3-디클로로-N-{3-[4-(테트라히드로-2-피라닐옥시메틸)페닐메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드 (실시예 111a)를 45 ℃에서 16 시간 동안 가열하고, 용액을 증발 건조시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.022 g).

m/e 440 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.08 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.90-7.70 (1H, br s), 7.70-7.60 (1H, br s), 7.55 (1H, t), 7.42 (2H, d), 7.31 (2H, d), 5.39 (2H, s), 5.20-5.05 (1H, br s), 4.49 (2H, s)
MP 160-161°C

실시예 112

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(2-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술 폰아미드

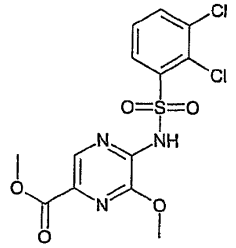


N-메틸피롤리디논 (2 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.15 g), (2-히드록시메틸페닐)메탄올 (0.27 g) 및 칼륨 tert-부톡시드 (테트라히드로푸란 중의 1 M 용액 3 mL)를 실온에서 교반하였다. 1 시간 후에, 수성 시트르산을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 물 및 염수로 세척하고, 증발 건조시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.027 g).

m/e 474 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.06 (1H, dd), 7.90 (1H, dd), 7.81 (1H, s), 7.60-7.40 (3H, m), 7.37 (1H, t), 7.29 (1H, t), 5.45 (2H, s), 4.64 (2H, s)
MP 145-146°C

실시예 113

5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시피라진-2-카르복실산, 메틸 에스 테르

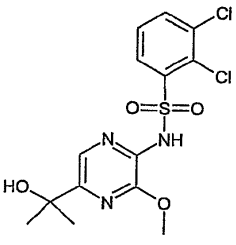


메탄올 (30 mL) 및 트리에틸아민 (10 mL) 중의 N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 8)(6.5 g) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가물 (0.7 g)을 100 °C에서 일산화탄소 대기 (6 바아) 하에 가열하였다. 5 시간 후에, 혼합물을 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 용액을 염수 및 수성 시트르산으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (4.8 g).

m/e 392 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.13 (2H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 3.95 (3H, s), 3.82 (3H, s)
MP 120-121°C

실시예 114

2,3-디클로로-N-[5-히드록시-1-메틸에틸)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미 드



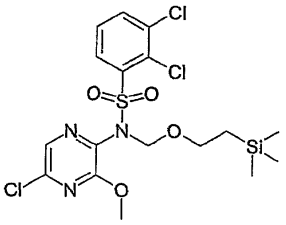
메틸마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중의 3 M 용액 3 mL)를 3 분에 걸쳐 얼음/물 욕조에서 냉각시킨 테트라히드로푸란 (10 mL) 중의 5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6메톡시피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르 (실시예 113)(0.3 g)의 교반 용액에 첨가하였다. 추가로 5 분 후에, 수성 시트르산을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 증발 건조시켰다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.15 g).

m/e 392 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.40-11.30 (1H, br s), 8.07 (1H, dd), 7.93 (1H, d), 7.90-7.80 (1H, br s), 7.59 (1H, t), 5.10-5.05 (1H, br s), 3.88 (3H, s), 1.39 (6H, s)
MP 192-193°C

실시예 115

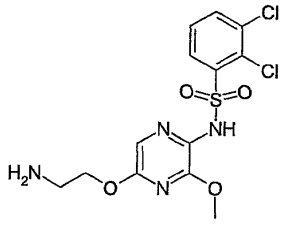
N-[5-(2-아미노에톡시)-3-메톡시-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

a) 2,3-디클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에 톡시]메틸}벤젠술폰아미드



2,3-디클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 5)(7.0 g)를 사용하여 실시예 66a의 방법으로 제조하였다. 수율 9.8 g. 바로 사용하였다.

b) N-[5-(2-아미노에톡시)-3-메톡시-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

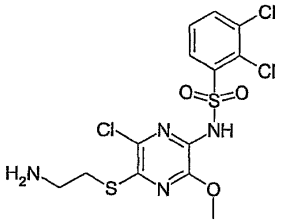


2,3-디클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (실시예 115a)(0.25 g)를 1,2-디메톡시에탄 (15 mL) 중의 에탄올아민 (0.05 mL) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.035 g)의 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 2 시간 후에, 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발 건조시켰다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하 여 SEM ([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)보호기를 함유하는 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (0.14 g). 트리플루오로아세트산 (1 mL) 및 디클로로메탄 (3 mL)을 첨가하였다. 실온에서 0.5 시간 후에, 톨루엔을 첨가하고, 용액을 증발 건조시켰다. HCl (디옥산 중의 4 M)을 첨가하고, 혼합물을 증발 건조시켰다. 생성물을 디에틸 에테르 (0.075 g)로부터 결정화시켰다.

m/e 393 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.90 (1H, br s), 8.07 (2H, br s), 7.99-7.92 (2H, m), 7.56 (1H, t), 7.49 (1H, s), 4.45 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.25-3.20 (2H, m)
MP 200-205°C

실시예 116

N-{5-[(2-아미노에틸)티오]-6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

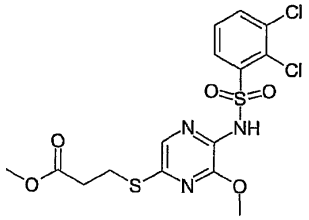


2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (실시예 66a)(0.27 g)를 사용하여 실시예 101b의 방법 으로 제조하였다. 수율 0.055 g.

m/e 443 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.09 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.58 (1H, t), 3.95 (3H, s), 3.33 (2H, t), 3.14 (2H, t).
MP 185-190°C

실시예 117

3-[(5-{[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노}-6-메톡시-2-피라지닐)티오]프로판산, 메틸 에스테르



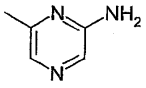
2,3-디클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (실시예 115a)(0.25 g) 및 3-메르캅토프로피온산, 메틸 에스테르 (0.06 mL)를 사용하여 실시예 101b의 방법으로 제조하였다. 수율 0.1 g.

m/e 452 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.35 (1H, br s), 8.03 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.57 (1H, t), 3.90 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.29 (2H, t), 2.72 (2H, t).
MP 146-148°C

실시예 118

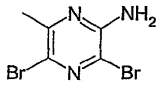
2,3-디클로로-N-[5-브로모-3-메톡시-6-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

a) 6-메틸-2-피라진아민



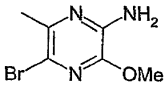
디메틸아연 (톨루엔 중의 2 M 용액 100 mL)을 0.5 시간에 걸쳐 디옥산 (200 mL) 중의 6-클로로-2-피라진아민 (12.9 g) 및 [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]니켈 (II) 클로라이드 (5.4 g)의 교반 용액에 질소 대기 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 18 시간 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 조심스럽게 이소-프로판올 (30 mL) 및 메탄올 (50 mL)로 급랭시켰다. 진공 중에서 용매를 제거한 후에, 잔사를 디클로로메탄과 수성 염화암모늄 사이에서 분배시켰다. 유기상을 셀라이트를 통해 여과하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 오렌지색 고상물로서 수득하였다. 에틸 아세테이트/메탄올 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다 (5.1 g). 바로 사용하였다.

b) 3,5-디브로모-6-메틸-2-피라진아민



클로로포름 (5 mL) 중의 브롬 (1.85 g)의 용액을 클로로포름 (50 mL) 중의 2-아미노-6-메틸피라진 (실시예 118a)(0.6 g)의 교반 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다, 이어서 물로 2 회 세척하고, 건조시키 고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 오렌지색 고상물로서 수득하였다. 디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.95 g). 바로 사용하였다.

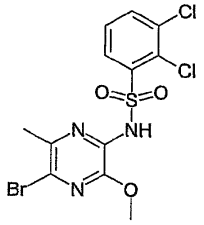
c) 5-브로모-3-메톡시-6-메틸-2-피라진아민



3,5-디브로모-6-메틸-2-피라진아민 (실시예 118b)(0.9 g)의 용액을 메탄올 (30 mL) 중의 나트륨 (0.39 g)의 용액에 첨가하고, 환류에서 18 시간 동안 가열하였다. 진공 중에서 용매를 제거한 후에, 잔사를 물과 디클로로메탄 사이에서 분배시키고, 유기상 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 담황색 고상물로서 수득하였다 (0.58 g).

m/e 218/220 ($M+1^+$, 100%)
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4.70 (2H, br s), 3.97 (3H, s), 2.40 (3H, s)

d) 2,3-디클로로-N-[5-브로모-3-메톡시-6-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

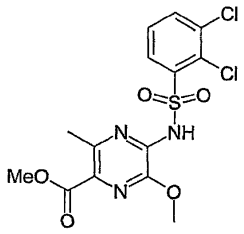


수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.5 g)을 N-메틸피롤리디논 (25 mL) 중의 5-브로모-3-메톡시-6-메틸-2-피라진아민 (실시예 118c)(0.55 g)의 용액에 첨가하였다. 생성된 암색 용액을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하고, N-메틸피롤리디논 (5 mL) 중의 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.67 g)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 이어서 수성 염화암모늄으로 급랭시키고, 에틸 아세테이트와 수성 염화암모늄 사이에서 분배시켰다 (x 5). 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 디클로로메탄/아세트산 (200:1)으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 담황색 고상물로서 수득하였다 (0.38 g).

m/e 424/426/428 ($M-1^-$, 100%)
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.29 (1H, d), 7.69 (2H, d), 7.41 (1H, t), 4.01 (3H, s), 2.27 (3H, s)
MP 146-148°C

실시예 119

5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-3-메틸피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르

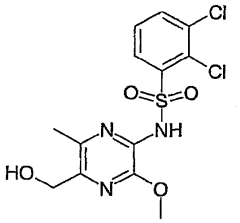


2,3-디클로로-N-[5-브로모-3-메톡시-6-메틸피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 118)(0.35 g)를 사용하여 실시예 113의 방법으로 제조하였다. 수율 0.27 g.

m/e 404/406 ($M-1^-$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.32 (1H, br s), 8.10 (1H, br s), 7.70 (1H, d), 7.42 (1H, t) 4.06 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.50 (3H, br s).
MP 149-150°C

실시예 120

2,3-디클로로-N-[5-(히드록시메틸)-3-메톡시-6-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드



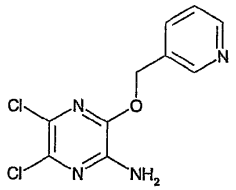
테트라히드로푸란 (10 mL) 중의 5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-3-메틸피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르 (실시예 119)(0.19 g)의 교반 용액에 질소 대기 하에 리튬 트리에틸보로히드라이드 (테트라히드로푸란 중의 1 M 용액 1.7 mL)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 수성 염화암모늄으로 급랭시키고, 디클로로메탄 중으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 디클로로메탄/에틸 아세테이트/아세트산 (150:50:1)으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크 로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.38 g).

m/e 378 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.31 (1H, br d), 7.77 (1H, br s), 7.68 (1H, d), 7.41 (1H, t), 4.55 (2H, d), 4.03 (3H, s), 3.12 (1H, br s), 2.13 (3H, br s).
MP 175-177°C

실시예 121

2,3-디클로로-N-[5,6-디클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

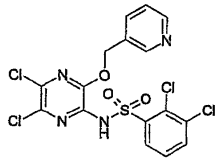
a) 5,6-디클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라진아민



무수 디메톡시메탄 (40 mL) 중의 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 1.20 g)의 교반 현탁액에 1,2-디메톡시메탄 (10 mL) 중의 피리딘-3-메탄올 (2.18 g)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하고, 이어서 3,5,6-트리클로로-2-아미노피라진 (1.2 g)을 첨가하고, 혼합물을 70 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 조심스럽게 물 (100 mL)에 첨가하고, 2 M 염산으로 중화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 부제 화합물을 백색 고상물로서 수 득하였다 (0.29 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.73 (1H, s), 8.63 (1H, d), 7.8 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 5.42 (2H, s), 4.92 (2H, br s).

b) 2,3-디클로로-N-[5,6-디클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

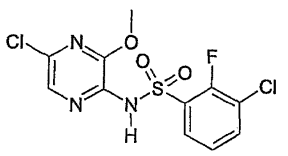


5,6-디클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라진아민 (실시예 121a)(0.27 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.27 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.17 g.

m/e 479 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.8 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.06 (1H, d), 7.58-7.52 (2H, m), 5.41 (2H, s).

실시예 122

3-클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2-플루오로벤젠술폰아미드



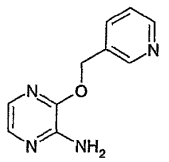
5-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.16 g) 및 3-클로로-2-플루오로벤젠술포 닐 클로라이드 (0.27 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.22 g.

m/e 354, 352 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 7.94-7.86 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.43 (1H, dt), 3.92 (3H, s).
MP 156-157°C

실시예 123

3-클로로-2-플루오로-N-[3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

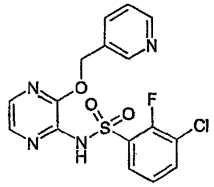
a) 3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라진아민



N-메틸피롤리디논 (5 mL) 중의 3-클로로-2-아미노피라진 (0.5 g), 피리딘-3메탄올 (0.42 g) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.31 g)을 사용하여 실시예 121a에 대한 것과 같이 제조함으로써 부제 화합물을 고상물로서 수득하였다 (0.62 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.73 (1H, d), 8.60 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 5.43 (2H, s), 4.77 (2H, br).
MP 120-122°C

b) 3-클로로-2-플루오로-N-[3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미 드

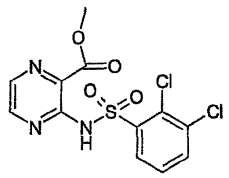


디클로로메탄 (5 mL) 및 피리딘 (1 mL) 중의 3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라진아민 (실시예 122a)(0.404 g)의 교반 용액에 이소-부틸클로로포르메이트 (0.3 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL) 중으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하여 오일 (0.51 g)을 수득하고, 추가 정제 없이 사용하였다. 잔사의 일부 (0.15 g)를 1,2-디메톡시메탄 (2 mL) 중에 용해시키고, 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.030 g)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 15 분 동안 교반하고, 이어서 디메톡시메탄 (1 mL) 중의 3-클로로-2-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (0.137 g)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL) 중으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하여 오일을 수득하고, 메탄올 (5 mL) 및 물 (2 mL) 중에 용해시키고, 수산화나트륨 (0.04 g)을 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃로 1 시간 동안 가열하고, 냉각하고, 물 (20 mL) 중으로 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL) 중으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하여 오일을 수득하고, 에틸 아세테이트/이소헥산 혼 합물로 용리하고, 이어서 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.067 g)을 백색 고상물로서 수득하였다.

m/e 395, 397 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.69 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.06 (1H, t), 7.78 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.69-7.60 (2H, m), 7.34 (1H, dd), 7.26 (1H, dd), 5.43 (2H, s).

실시예 124

3-{[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노}피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르



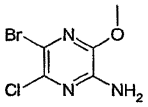
1,2-디메톡시메탄 (3 mL) 중의 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.246 g) 및 메틸-3-아미노피라진-2-카르복실레이트 (0.153 g)의 교반 용액에 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.1 g)을 1 시간에 걸쳐 분할 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고, 물 (20 mL) 중으로 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL) 중으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하여 오일을 수득하고, 디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.085 g)을 백색 고상물로서 수득하였다.

m/e 362/364 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.97 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.31 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 4.08 (3H, s).
MP 177-178°C

실시예 125

N-(5-브로모-6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

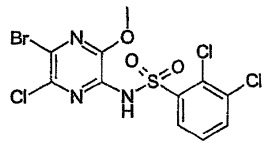
a) 3-메톡시-5-브로모-6-클로로-2-피라진아민



클로로포름 (100 mL) 중의 2-아미노-6-클로로피라진 (2.0 g) 및 N-브로모숙신이미드 (13.71 g)의 교반 용액을 환류로 20 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 실리카 겔 (20 g) 상으로 농축하고, 잔사를 실리카 겔 (5 cm x 2 cm) 상으로 적하하고, 칼럼을 디클로로메탄으로 용리하였다. 농축으로 3,5-디브로모-6-클로로-2-아미노피라진을 수득하고, 메탄올 (200 mL) 중으로 용해시키고, 소듐 메톡시드 (메탄올 중의 25% 용액 32 g)를 첨가하였다. 반응물을 70 ℃로 1.5 시간 동안 가열하고, 냉각하고, 약 50 mL 용량으로 농축하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL) 중으로 붓고, 부제 부가물을 회백색 고상물로서 수집하였다 (2.0 g).

m/e 235,237 ($M+1^+$, 100%)

b) N-(5-브로모-6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

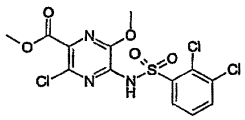


3-메톡시-5-브로모-6-클로로-2-피라진아민 (실시예 125a)(0.5 g) 및 2,3-디 클로로벤젠술포닐 클로라이드 (2.21 g)를 사용하여 실시예 1 (실온에서 수행하는 반응)에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 3.2 g.

m/e 445, 447 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.32 (1H, dd), 7.79 (1H, br), 7.72 (1H, dd), 7.45 (1H, t), 4.05 (3H, s).
MP 177-178°C

실시예 126

3-클로로-5-{[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노}-6-메톡시피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르

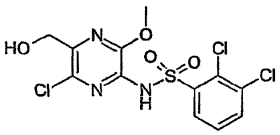


N-(5-브로모-6-클로로-3-메톡시피라진-2-일)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 125)(1.0 g)를 사용하여 실시예 113의 방법으로 제조하였다. 수율 0.92 g.

m/e 426, 428 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.36 (1H, dd), 8.05 (1H, br), 7.73 (1H, dd), 7.47 (1H, t), 4.09 (3H, s),
3.92 (3H, s).
MP 200-201°C

실시예 127

2,3-디클로로-N-[6-클로로-5-(히드록시메틸)-3-메톡시피라진-2-일]벤젠술폰 아미드

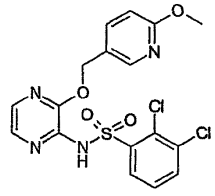


3-클로로-5-{[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노}-6-메톡시피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르 (실시예 126)(0.105 g)를 사용하여 실시예 120에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.072 g.

m/e 397, 399 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.34 (1H, dd), 7.84 (1H, br), 7.74 (1H, dd), 7.45 (1H, t), 4.63 (2H, d),
4.07 (3H, s), 2.83 (1H, t).
MP 145-147°C

실시예 128

2,3-디클로로-N-{3-[(6-메톡시-3-피리디닐)메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

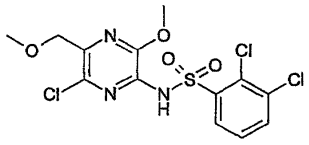


2,3-디클로로-N-(3-클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 28a)(0.338 g) 및 (6-메톡시-3피리디닐)메탄올 (0.21 g)을 사용하여 실시예 28b의 방법으로 제 조하였다. 수율 0.23 g.

m/e 439, 440 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.28-8.26 (2H, m), 7.70-7.65 (3H, m), 7.60 (1H, br), 7.39 (1H, t), 6.80 (2H, d), 5.36 (2H, s), 3.97 (3H, s).
MP 187-188°C

실시예 129

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-메톡시-5-(메톡시메틸)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드



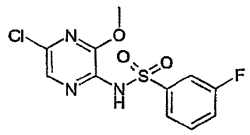
테트라히드로푸란 (3 mL) 중의 2,3-디클로로-N-[6-클로로-5(히드록시메틸)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 127)(0.1 g)의 교반 용액에 이산화망간 (0.131 g)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 20 시간 동안 교반하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 메탄올 (3 mL) 및 아세트산 (0.1 mL) 중으로 용해시켰다. 이 용액에 에틸아민 히드로클로라이드 (0.081 g) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (0.051 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 시간 동안 교반하고, 실리카 겔 상으로 농축하고 (1 g), 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하여 표제 화합물 (0.029 g)을 백색 고상물로서 수득하였다.

m/e 412, 414 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.35 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.45 (1H, t), 4.45 (2H, s), 4.05 (3H, s), 3.43 (3H, s).
MP 193-196°C

실시예 130

2-클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드

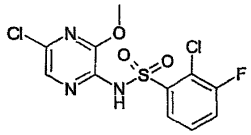
a) N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드



5-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (0.798 g) 및 3-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (1.17 g)를 사용하여 실시예 1 (실온에서 수행하는 반응)에 약술된 방법으로 제조하였다. 수율 0.64 g.

m/e 316 ($M-1^+$, 100%)

b) 2-클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드.



무수 테트라히드로푸란 (3 mL) 중의 N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드 (실시예 130a)(0.159 g)의 용액을 테트라히드로푸란 (7.0 mL) 중의 리튬 디-이소-프로필아미드 (디-이소-프로필아민 (0.151 g) 및 n-부틸 리튬 (헥산 중에서 2.5 M)으로부터 제조함)의 교반 용액에 -78 ℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 -78 ℃에서 15 분 동안 교반하고, 이어서 테트라히드로푸란 (2 mL) 중의 헥사클로로에탄 (0.472 g)을 첨가하고, 혼합물을 5 시간에 걸쳐 실온에 도달하게 하였다. 반응물을 1 N 염산 (10 mL)을 첨가하여 급랭시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 2

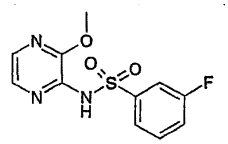
0 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하여 오일을 수득하고, 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.086 g)을 백색 고상물로서 수득하였다.

m/e 350, 352 ($M-1^+$, 100%)
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.16 (1H, dd), 7.81 (1H, br), 7.62 (1H, s), 7.48-7.37 (2H, m), 4.06 (3H, s)
MP 159-159.5°C

실시예 131

2-클로로-3-플루오로-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

a) 3-플루오로-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

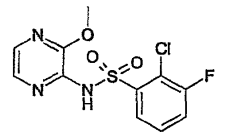


3-클로로-2-피라진아민 (1.29 g), 3-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (2.13 g)를 사용하여 실시예 1 (실온에서 수행하는 반응)에 약술된 방법으로 제조하였다. 조 부가물을 메탄올 (20 mL) 중의 소듐 메톡시드 (메탄올 중의 25% 용액 10 mL)의 용액과 반응시켜 부제 화합물 (2.36 g)을 고상물로서 수득하였다.

m/e 284 ($M+1^+$, 100%)

MP 142-143 °C

b) 2-클로로-3-플루오로-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드



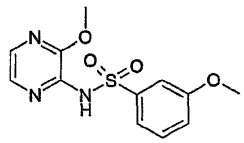
무수 테트라히드로푸란 (20 mL) 중의 3-플루오로-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 131a)(0.283 g), 리튬 디-이소-프로필아미드 (디-이소-프로필아민 (0.30 g) 및 n-부틸 리튬 (헥산 중의 2.5M 용액 0.96 mL)로부터 제조함) 및 헥사클로로에탄 (0.994 g)을 사용하여 실시예 130에 대한 것과 같이 제조하여 표제 화합물 (0.092 g)을 백색 고상물로서 수득한 후에 tert-부틸 메틸에테르로부터 재-결정화시켰다.

m/e 318, 320 ($M-1^+$, 100%)
^1H NMR (CD_3OD) δ 8.11-8.08 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.57-7.50 (3H, m), 4.0 (3H, s).
MP 144-145°C

실시예 132

2-클로로-3-메톡시-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

a) 3-메톡시-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드



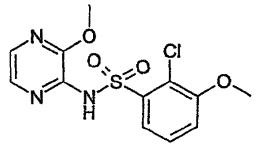
3-클로로-2-아미노피라진 (0.83 g), 3-메톡시벤젠술포닐 클로라이드 (1.44 g)를 사용하여 실시예 1 (실온에서 수행하는 반응)에 약술된 방법으로 제조하였다. . 조 부가물을 메탄올 (20 mL) 중의 소듐 메톡시드 (메탄올 중의 25% 용

액 10 mL)의 용액과 반응시켜 부제 화합물 (1.41 g)을 고상물로서 수득하였다.

m/e 296 (M+1 $^{+}$, 100%)

MP 133-134 ℃

b) 2-클로로-3-메톡시-N-(3-메톡시피라진-2-일)벤젠술폰아미드

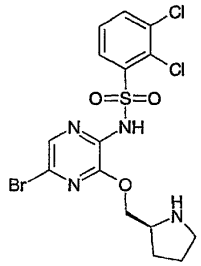


무수 테트라히드로푸란 (20 mL) 중의 3-메톡시-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 132a)(0.295 g), 리튬 디-이소-프로필아미드 (디-이소-프로필아민 (0.30 g) 및 n-부틸 리튬 (헥산 중의 2.5M 용액 0.96 mL)으로부터 제조함) 및 헥사클로로에탄 (0.994 g)을 사용하여 실시예 130에 대한 것과 같이 제조함으로써 표제 화합물 (0.152 g)을 백색 고상물로서 수득한 후에 tert-부틸 메틸에테르로부 터 재-결정화시켰다.

m/e 328, 329 (M-1^{+}, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.97 (1H, d), 7.92 (1H, br), 7.65 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.15 (1H, t), 3.99 (3H, s), 3.91 (3H, s).
MP 151-152°C

실시예 133

N-[5-브로모-3-[(2S)-2-피롤리디닐메톡시]-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

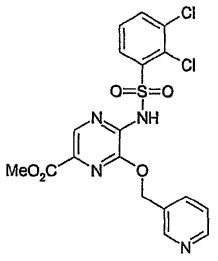


수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.026 g)을 1,2-디메톡시에탄 (2 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(3,5-디브로모-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 31a)(0.1 g) 및 2-히드록시메틸피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.088 g)의 혼합물에 첨가하였다. 0.5 시간 후에, 반응 혼합물을 2 N 염산과 에틸 아세테이트 사이에서 분배시켰다. 유기 용액을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 BOC (tert-부톡시카르보닐)기로 보호된 표제 화합물 (0.11 g)을 오일로서 수득하였다. 이 생성물을 디클로로메탄 (6 mL) 및 트리플루오로아세트산 (2 mL) 중에 용해시켰 다. 2 시간 후에, 톨루엔을 첨가하고, 용액을 증발 건조시켰다. 디에틸 에테르로부터 결정화시켜 생성물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.083 g).

m/e 482 (M+1^{+}, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.99 (1H, br), 8.65 (1H, br s), 8.13 (1H,d), 7.95 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.59 (1H, t), 4.57(1H, dd), 4.39 (1H, t), 4.0 (1H, br s), 3.3 (2H, d), 2.20-2.05 (1H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 1.85-1.75 (1H, m).
MP 199-200°C

실시예 134

5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-(3-피리디닐메톡시)피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르

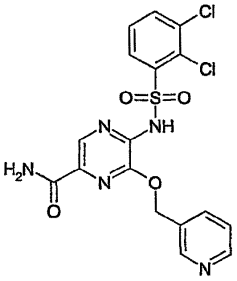


N-[5-브로모-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 34)(0.2 g) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II)디클로라이드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 113에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.14 g.

m/e 469($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.83 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.15-8.05 (3H,m), 7.90 (1H, d), 7.60-7.50 (2H, m), 5.48 (2H, s), 3.82(3H, s).
MP 209-210°C

실시예 135

5-{[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노}-6-(3-피리디닐메톡시)-2-피라진카르복스아미드



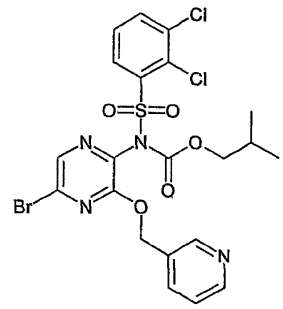
5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-(3-피리디닐메톡시)피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르 (실시예 134)(0.05 g)를 60 °C에서 메탄올 중의 7 M 암모니아에서 4 일 동안 가열하였다. 용액을 증발 건조시키고, 생성물을 메틸 아세테이트로부터 결정화시켰다. 수율 0.027 g.

m/e 453($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.72 (1H, s), 8.52 (1H, d), 7.99 (1H,d), 7.90 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.45-7.35 (2H, m), 5.49 (2H, s).
MP 174-178°C

실시예 136

2,3-디클로로-N-[5-(4-피리디닐)-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

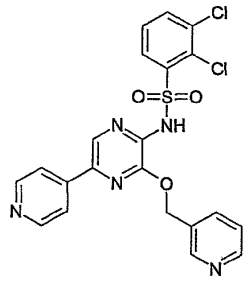
a) [5-브로모-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐][(2,3-디클로로페닐)술포닐] 카르밤산, 2-메틸프로필 에스테르



수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.045 g)을 1,2-디메톡시에탄 (3 mL) 중의 N-[5-브로모-3-(3-피리디닐

메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 34)(0.5 g)에 첨가하였다. 이소-부틸클로로포르메이트 (0.15 mL)를 첨가하였다. 2 시간 후에, 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배시켰다. 유기층을 건조시키고 (Na_2S0_4), 증발시켜 생성물을 수득하였다 (0.65 g). 바로 사용하였다.

b) 2,3-디클로로-N-[5-(4-피리디닐)-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드



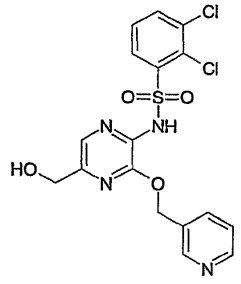
톨루엔 (3 mL) 중의 [5-브로모-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐][(2,3-디클 로로페닐)술포닐]카르밤산, 2-메틸프로필 에스테르 (실시예 136a)(0.11 g), 4-트리부틸스타나닐피리딘 (0.067 g) 및 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (O) (0.05 g)을 95 ℃에서 16 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트/에탄올 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 2-메틸프로필카르보닐기로 보호된 표제 화합물을 수득하였다 (0.09 g). 화합물을 60 ℃에서 메탄올 (2 mL) 및 1 M 수산화나트륨 (0.36 mL) 중에서 1 시간 동안 가열하였다. 용액을 증발시켰다. 역상 분취 고압 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.015 g.

m/e 488($M+1^+$, 100%)

^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 9.05 (1H, s), 8.85 (2H, d), 8.78 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.44-8.39 (3H, m), 8.17 (1H, dd), 7.96 (1H,dd), 7.87-7.80 (1H, m), 7.64-7.57 (1H, m), 5.74 (2H, s)
MP 210°C (dec.(분해))

실시예 137

2,3-디클로로-N-[5-(히드록시메틸)-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

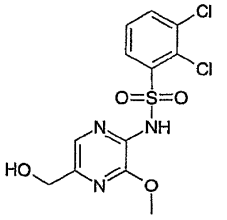


리튬 알루미늄 히드리드 (테트라히드로푸란 중의 1 M 용액 0.85 mL)를 -65 ℃로 냉각시킨 테트라히드로푸란 (10 mL) 중의 5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-(3-피리디닐메톡시)피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르 (실시예 134)(0.2 g)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. 수성 아세트산을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 에틸 아세테이트/메탄올 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.08 g).

m/e 441($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.73 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 7.95-7.85 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.64-7.57 (1H, m), 5.41 (2H, s), 5.36 (1H, t), 4.41 (2H, d)

실시예 138

2,3-디클로로-N-[5-(히드록시메틸)-3-메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

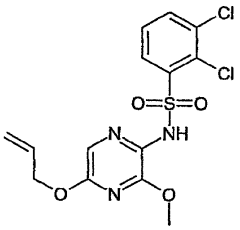


5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르 (실시예 113)(0.84 g)를 사용하여 실시예 120에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.5 g.

m/e 364($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.21 (1H, dd), 7.79 (1H, dd), 7.59 (1H, s), 7.51 (1H, t), 4.50 (2H, s), 4.01 (3H, s).
MP 160-161°C.

실시예 139

N-(5-알릴옥시-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

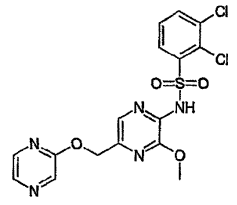


실온에서 5 일 동안 교반한 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-({2-[(트리메틸실릴)옥시]에톡시}메틸)벤젠술폰아미드 (실시예 115a)(0.25 g), 알릴 알콜 (0.06 g) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.035g)을 사용하여 실시예 115에 대한 것과 같이 제조하였다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물을 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 부착된 SEM을 갖는 표제 화합물을 수득하였다. 수율 0.18 g. 이 화합물을 디클로로메탄 (4 mL) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL) 중에 용해시켰다. 2 시간 후에, 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 증발 건조시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 디에틸 에테르/이소헥산 혼합물에 대해 결정화시켰다. 수율 0.026 g.

m/e 390 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.81 (1H, s), 8.0-7.9 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.49 (1H, s), 6.07-7.02 (1H, m), 5.38 (1H, dd), 5.26 (1H, dd), 4.80 (2H, d), 3.82 (3H, s)
MP 120-121°C

실시예 140

2,3-디클로로-N-{3-메톡시-5-[(피라지닐옥시)메틸]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

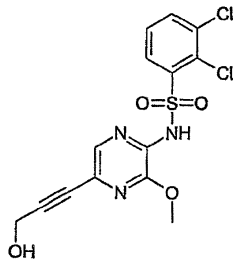


수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.022 g)을 N-메틸피롤리디논 (2 mL) 중의 2,3-디클로로-N-[5-(히드록시메틸)-3-메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 138)(0.05 g)에 첨가하였다. 0.5 시간 후에, 클로로피라진 (0.013 mL)을 첨가하고, 혼합물을 60 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 수성 아세트산을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 건조시키고 (Na_2SO_4), 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 (0.012 g)을 수득하였다.

m/e 442($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.36 (1H, s), 8.23 (2H, d), 8.06 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.68 (1H, s),
7.54 (1H, t), 5.26 (2H, s), 3.86 (3H, s).
MP 155°C (dec) .

실시예 141

2,3-디클로로-N-[5-(3-히드록시-1-프로피닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰 아미드

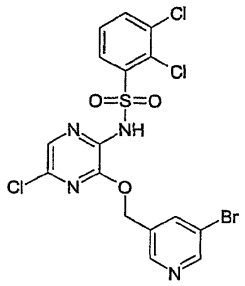


트리에틸아민 (3 mL) 중의 N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.52 g), 프로파르길 알콜 (0.223 mL), 요오드화구리 (I) (0.05 g) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 클로라이드 (0.1 g)의 혼합물을 실온에서 질소 하에 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 SEM ([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)보호기를 함유하는 표제 화합물을 수득하였다 (0.38 g). 이 화합물 0.074 g을 디클로로메탄 (2 mL) 및 트리플루오로아세트산 (2 mL) 중에 용해시켰다. 1 시간 후에, 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.043 g).

m/e 386($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.07 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.58 (1H, t), 4.29 (2H, s),
3.90 (3H, s).

실시예 142

N-{3-[(5-브로모-3-피리디닐)메톡시]-5-클로로-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤 젠술폰아미드

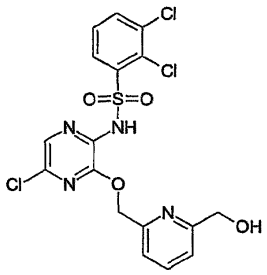


(5-브로모-3-피리디닐)메탄올 (0.2 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.25 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.17 g.

m/e 523($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.77 (1H, d), 8.71 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H,
d), 7.85 (1H, s), 7.55 (1H, t), 5.43 (2H, s).
MP 199-201°C .

실시예 143

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-{[6-(히드록시메틸)-2-피리디닐]메톡시}-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

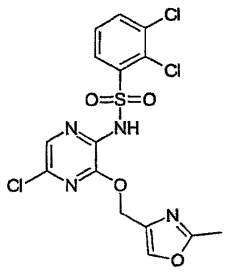


N-메틸피롤리디논 (2 mL) 중의 2,6-비스(히드록시메틸)피리딘 (0.11 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.11 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.043 g.

m/e 475($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 7.97 (1H, d), 7.83 (1H, t), 7.68 (1H , d), 7.43-7.35 (4H, m), 5.44 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.58 (2H, s).
MP 220°C

실시예 144

2,3-디클로로-N-{5-클로로-3-[(2-메틸-4-옥사졸릴)메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

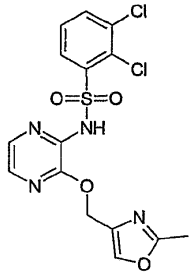


(2-메틸-4-옥사졸릴)메탄올 (0.08 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.26 g)를 사용하여 실시예 31b의 방법으로 제조하였다. 수율 0.083 g.

m/e 449($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.09 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.94 (1H , dd), 7.85 (1H, s), 7.55 (1H, t), 5.23 (2H, s), 2.45 (3H, s)
MP 172-173°C.

실시예 145

2,3-디클로로-N-{3-[(2-메틸-4-옥사졸릴)메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드



(2-메틸-4-옥사졸릴)메탄올 (0.3 g) 및 2,3-디클로로-N-(3-클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (0.89 g)를 사용하여 실시예 28의 방법으로 제조하였다. 수율 0.035 g.

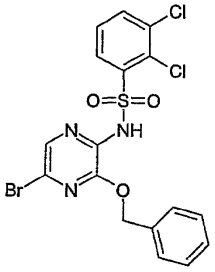
m/e 412($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.06 (2H, dd), 7.92 (1H , dd), 7.85 (1H, br s), 7.70 (1H, br s), 7.56 (1H, t), 5.23 (2H, s), 2.41 (3H, s).
MP 207-209°C.

실시예 146 내지 165를 하기 방법으로 제조하였다:

N-메틸피롤리디논 (0.1 mL) 중의 N-(3,5-디브로모-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 31)(0.003 g) 및 1차 알콜 (N-메틸피롤리디논 중의 0.5 M 용액 0.026 mL)의 용액에 칼륨 tert-부톡시드 (테트라히드로푸란 중의 1 M 용액 0.050 mL)를 첨가하였다. 용액을 24 시간 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 아세트산 (0.01O mL) 및 물 (0.1O mL)로 희석하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 디메틸술폭시드 (0.5 mL) 중에 재용해시키고, 질량 유도 고압 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 증발시켜 고상물을 수득하였다.

실시예 146

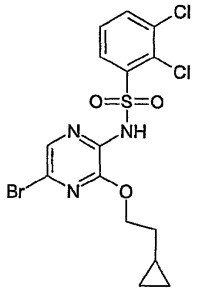
N-[5-브로모-3-(페닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 489($M+1^+$, 100%)

실시예 147

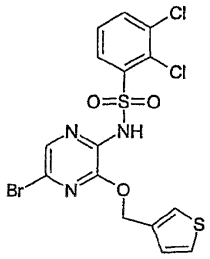
N-[5-브로모-3-(2-시클로프로필에톡시)피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 467($M+1^+$, 100%)

실시예 148

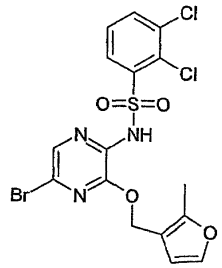
N-[5-브로모-3-(3-트리에닐메톡시)피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 495($M+1^+$, 100%)

실시예 149

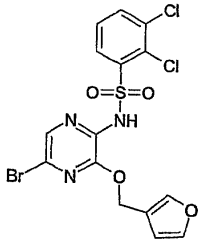
N-{5-브로모-3-[(2-메틸-3-푸라닐)메톡시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 493($M+1^+$, 100%)

실시예 150

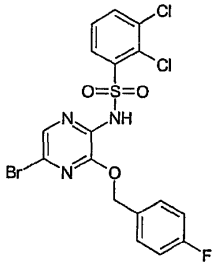
N-{5-브로모-3-[(3-푸라닐)메톡시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 479($M+1^+$, 100%)

실시예 151

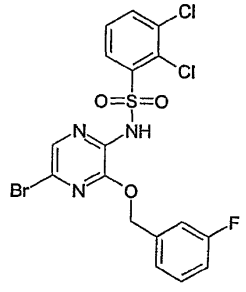
N-{5-브로모-3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 507($M+1^+$, 100%)

실시예 152

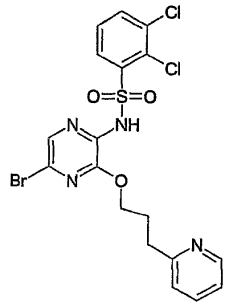
N-{5-브로모-3-[(3-플루오로페닐)메톡시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰 아미드



m/e 507($M+1^+$, 100%)

실시예 153

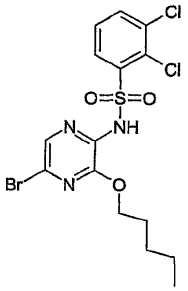
N-{5-브로모-3-[3-(2-피리디닐)프로폭시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 518($M+1^+$, 100%)

실시예 154

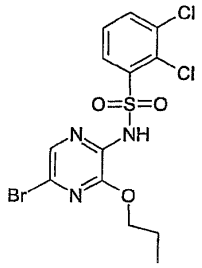
N-[5-브로모-3-(펜틸옥시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 469($M+1^+$, 100%)

실시예 155

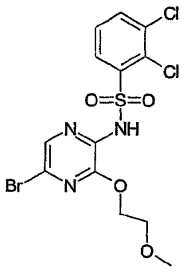
N-(5-브로모-3-(프로필옥시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 441($M+1^+$, 100%)

실시예 156

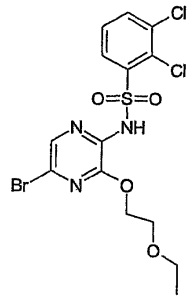
N-[5-브로모-3-(2-메톡시에톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 457($M+1^+$, 100%)

실시예 157

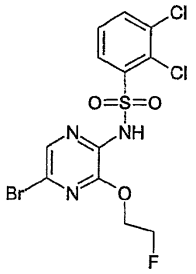
N-[5-브로모-3-(2-에톡시에톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 471($M+1^+$, 100%)

실시예 158

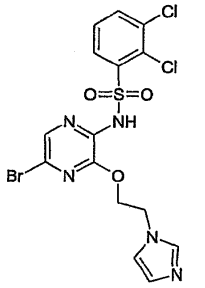
N-[5-브로모-3-(2-플루오로에톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 445($M+1^+$, 100%)

실시예 159

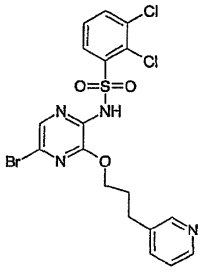
N-{5-브로모-3-[2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 493($M+1^+$, 100%)

실시예 160

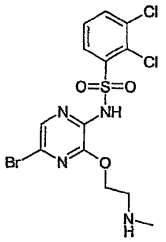
N-{5-브로모-3-[3-(3-피리디닐)프로폭시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰 아미드



m/e 516(M-1$^+$, 100%)

실시예 161

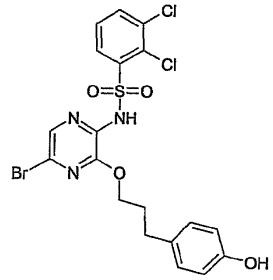
N-[5-브로모-3-[2-(메틸아미노)에톡시]-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 456(M+1$^+$, 100%)

실시예 162

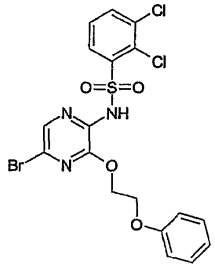
N-{5-브로모-3-[3-(4-히드록시페닐)프로폭시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠 술폰아미드



m/e 533(M+1$^+$, 100%)

실시예 163

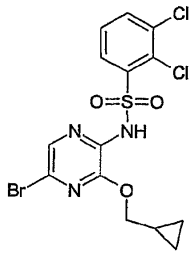
N-[5-브로모-3-(2-페녹시에톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 517(M-1$^+$, 100%)

실시예 164

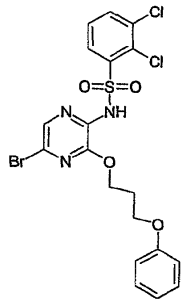
N-[5-브로모-3-(시클로프로필메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미 드



m/e 453($M+1^+$, 100%)

실시예 165

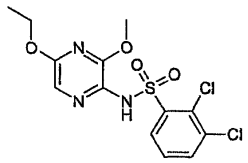
N-[5-브로모-3-(3-페녹시프로폭시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



m/e 531($M-1^+$, 100%)

실시예 166

2,3-디클로로-N-(5-에톡시-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

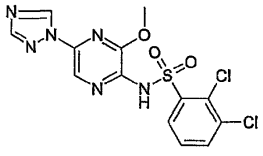


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.3 g) 및 소듐 에톡시드 (에탄올 중의 5 M 용액 5 mL)를 사용하여 실시예 56에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.1 g.

m/e 378 (M+1,100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.22 (1H, d) , 7.65 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.34 (1H, t), 7.30 (1H, s),
4.24 (2H, q), 3.95 (3H, s), 1.36 (3H, t)
MP 96-97°C

실시예 167

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-([1,2,4]-1-트리아졸릴)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드



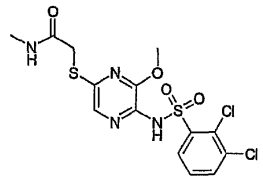
N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.25 g) 및 [1,2,4]트리아졸 (0.1 g)을 사용하여 실시예 101b (50 ℃에서 가열하는 반응)에 대한 것과 같이 제조하였다. SEM (2-[트리메틸실릴]에톡시메틸)기를 함유하는 중간체 생성물을 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 실시예 101b에 대한 것과 같이 탈보호화시켜 표제 화합

물을 수득하였다. 수율 0.035 g.

m/e 401 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.92 (1H .s), 8.34 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.01 (1H, br s), 7.72 (1H, d), 7.43 (1H, t), 4.14 (3H, t)
MP 248-249°C

실시예 168

2-[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐술파닐]-N-메틸아세트아미드

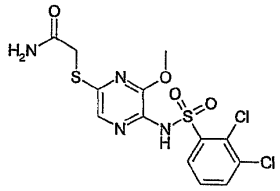


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.4 g) 및 2-메르캅토-N-메틸아세트아미드 (0.1 g)를 사용하여 실시예 101b에 대한 것과 같이 제조하였다. SEM (2-[트리메틸실릴]에톡시메틸)기를 함유하는 중간체 생성물을 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 실시예 101b에 대한 것과 같이 탈보호화시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율 0.05 g.

m/e 437 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.25 (1H, dd), 7.76 (1H, s), 7.68 (1H, dd), 7.58 (1H, s), 7.40 (1H, t), 6.62 (1H, br s), 3.99 (3H, s), 3.69 (2H, s), 2.86 (3H, d)
MP 150-152°C

실시예 169

2-[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐술파닐]아세트아미드

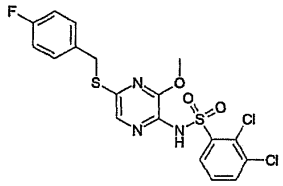


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.2 g) 및 2-메르캅토아세트아미드 (0.05 g)를 사용하여 실시예 101b에 대한 것과 같이 제조하였다. SEM기를 함유하는 중간체 생성물을 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 실시예 101b에 대한 것과 같이 탈보호화시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율 0.03 g.

m/e 423 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.46-7.42 (3H, m), 7.06 (1H, s), 3.83 (3H, s), 2.59 (2H, s)
MP 163-164°C

실시예 170

2,3-디클로로-N-[5-(4-플루오로벤질술파닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아 미드

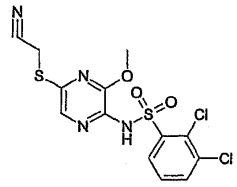


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-{[2-(트리메틸실라닐)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.4 g) 및 (4-플루오로페닐)메탄티올 (0.13 g)을 사용하여 실시예 101b에 대한 것과 같이 제조하였다. SEM기를 함유하는 중간체 생성물을 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 실시예 101b에 대한 것과 같이 탈보호화시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율 0.2 g

m/e 474 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.25 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.51 (1H, s), 7.38 (1H, t),
7.27 (2H, m), 6.92 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.01 (3H, s)
MP 119-120°C

실시예 171

2,3-디클로로-N-(5-시아노메틸술파닐-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

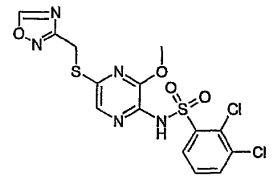


제조를 위해 하기 실시예 172를 참조하였다.

m/e 403 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.28 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.38 (1H, t),
4.11 (3H, s), 3.78 (2H, s)
MP 158-159°C

실시예 172

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-([1,2,4]-3-옥사디아졸릴메틸술파닐)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

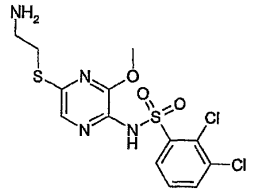


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.4 g), [1,2,4]-3-옥사디아졸릴메탄티올 (0.15 g) 및 탄산세슘 (0.5 g)을 실온에서 16 시간 동안 사용하여 실시예 101b에 대한 것과 같이 제조하였다. SEM (2-[트리메틸실릴]에톡시메틸)기를 함유하는 중간체 생성물을 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 실시예 101b에 대한 것과 같이 탈보호화시켜 표제 화합물을 (0.09 g) 및 2,3-디클로로-N-[5-시아노메틸술파닐-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 171)(0.1 g)를 수득하고, 디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 분리하였다.

m/e 448 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.64 (1H, s), 8.26 (1H, dd), 7.76 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.57 (1H, s),
7.37 (1H, t), 4.39 (2H, s), 4.04 (3H, s)
MP 154-156°C

실시예 173

N-[5-(2-아미노에틸술파닐)-3-메톡시-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

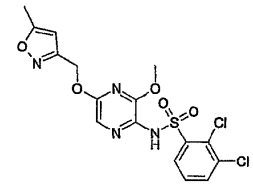


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.45 g) 및 2-아미노에탄티올 히드로클로라이드 (0.2 g)를 사용하여 실시예 101b에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.03 g

m/e 409 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.02 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.58 (1H, t), 3.93 (3H, s), 3.48 (2H, br s), 3.28 (2H, t), 3.10-3.03 (2H, m)
MP 189-190°C

실시예 174

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(5-메틸-3-이속사졸릴메톡시))-2-피라지닐]벤젠 술폰아미드

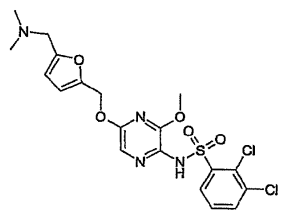


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.3 g) 및 (5-메틸-3-옥사졸릴)메탄올 (0.13 g)을 사용하여 실시예 115b에 대한 것과 같이 제조하였다. SEM (2-[트리메틸실릴]에톡시메틸)기를 함유하는 중간체 생성물을 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 실시예 115b에 대한 것과 같이 탈보호화시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율 0.2 g

m/e 445 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.22 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.59 (1H, s), 7.38 (2H, t), 6.01 (1H, t), 5.31 (2H, s), 3.97 (3H, s), 2.43 (3H, s)
MP 142-143°C

실시예 175

2,3-디클로로-N-[5-(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

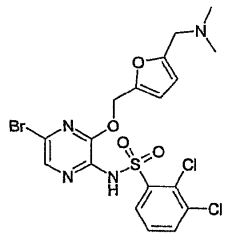


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.3 g) 및 (5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐)메탄올 (0.2 g)을 사용하여 실시예 115b에 대한 것과 같이 제조하였다. SEM (2-[트리메틸실릴]에톡시메틸)기를 제거한 후에, 표제 화합물을 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.23g

m/e 487 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.21 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.37 (2H. t), 6.39 (2H, s), 5.20 (2H, s),
4.00 (3H, s), 3.84 (2H, s), 2.51 (6H, s)
MP 114-115°C

실시예 176

N-[5-브로모-3-(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

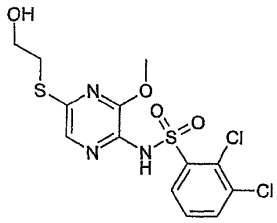


(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐)메탄올 (0.2 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디브로모-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 31a)(0.2 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토 그래피에 의해 정제하고, 아세토니트릴로부터 재결정화시켰다. 수율 0.058 g.

m/e 535 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 7.92 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 7.36 (2H, t), 6.71 (1H, d), 6.68 (1H,
d), 5.22 (2H, s), 4.37 (2H, d), 2.75 (6H. s)
MP 206-207°C

실시예 177

2,3-디클로로-N-[5-(2-히드록시에틸술파닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

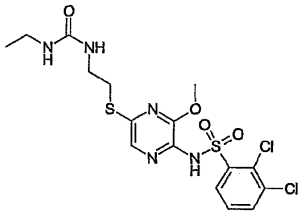


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.2 g) 및 2-메르캅토에탄올 (0.2 g)을 사용하여 실시예 101b에 대한 것과 같이 제조하였다. SEM (2-[트리메틸실릴]에톡시메틸)기를 제거한 후에, 표제 화합물을 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토 그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.015 g

m/e 410 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.27 (1H, dd), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, dd) , 7.61 (1H, s), 7.39 (1H. t),
4.04 (3H, s), 3.83 (2H, t), 3.24 (2H, t)
MP 180-181°C

실시예 178

2,3-디클로로-N-{5-[2-(에틸우레이도)에틸술파닐]-3-메톡시-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

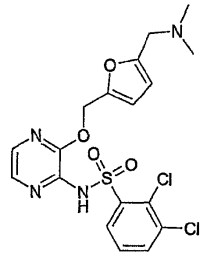


에틸이소시아네이트 (0.016 g)를 디클로로메탄 (5 mL) 중의 N-[5-(2-아미노에틸술파닐)-3-메톡시-2-피라지닐]-2,3-디클로로-벤젠술폰아미드 (실시예 173)(0.08 g)에 첨가하였다. 1 시간 후에, 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.015 g.

m/e 480 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.27 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 7.39 (1H, t), 4.60 (1H, br s), 4.18 (1H, br s), 4.04 (3H, s), 3.40-3.30 (2H, m), 3.30-3.2 (2H, m), 3.25-3.20 (2H, m), 1.15 (3H, t)

실시예 179

2,3-디클로로-N-[3-(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술 폰아미드

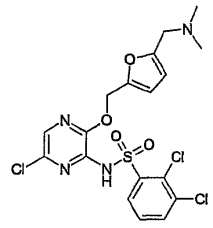


(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐)메탄올 (0.2 g) 및 2,3-디클로로-N-(3-클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 28)(0.4 g)를 사용하여 실시예 28의 방법으로 제조하였다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.2 g.

m/e 455 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 7.96 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.24 (1H, d), 6.65 (1H, s), 6.64 (1H, d), 5.23 (2H, s), 4.25 (2H, s), 2.66 (6H, s)

실시예 180

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

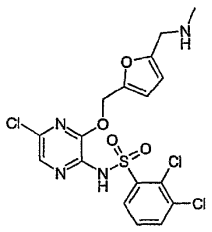


(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐)메탄올 (0.2 g) 및 N-(3-브로모-6-클로로-2- 피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 98)(0.3 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.11 g.

m/e 491 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.01 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.39 (1H, t), 7.11 (1H, s), 6.69 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.39 (2H, s), 2.76 (6H, s)
MP 209-210°C

실시예 181

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-(5-메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

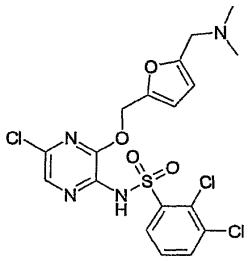


(5-메틸아미노메틸-2-푸라닐)메탄올 (0.3 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.4 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.03 g.

m/e 477 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.98 (2H, br), 7.92 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.29 (1H, s), 6.67 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.25 (2H, s), 2.59 (3H, s)
MP 211-212°C

실시예 182

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

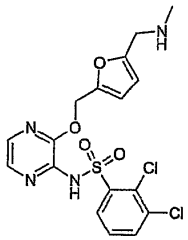


(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐)메탄올 (0.3 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.4 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.30 g.

m/e 491 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 7.93 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.36 (1H, t), 7.32 (1H, s), 6.71 (1H, d), 6.69 (1H, d), 5.23 (2H, s), 4.38 (2H, s), 2.75 (6H, s)
MP 209-210°C

실시예 183

2,3-디클로로-N-[3-(5-메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰 아미드



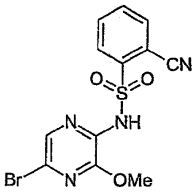
(5-메틸아미노메틸-2-푸라닐)메탄올 (0.2 g) 및 2,3-디클로로-N-(3-클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 28)(0.4 g)를 사용하여 실시예 28의 방법으로 제조하였다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마

토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.12 g.

m/e 443 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.99 (2H, br s), 7.95 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.24 (2H, s), 2.58 (3H, s)
MP 198-199°C

실시예 184

N-(5-브로모-3-메톡시피라지닐)-2-시아노벤젠술폰아미드



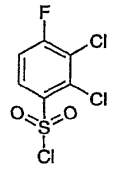
5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 (0.2 g) 및 2-시아노벤젠술포닐 클로라이드 (0.24 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.059 g.

m/e 369/370 ($M+1^+$), 307/309 (100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.14 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.93-7.82 (3H, m), 3.93 (3H, s).
MP 190-191.5°C

실시예 185

N-(5-브로모-3-메톡시피라지닐)-2,3-디클로로-4-플루오로벤젠술폰아미드

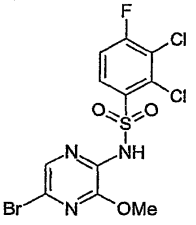
a) 2,3-디클로로-4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드



클로로술폰산 (12.1 mL)을 디클로로메탄 (12 mL) 중의 2,3-디클로로-4-플루오로벤젠 (5.0 g)의 용액에 -40 °C에서 적가하였다. 용액을 서서히 실온으로 가온하고, 3 일 동안 교반하였다. 용액을 부서진 얼음/물 상으로 붓고, 디클로로메탄 중으로 추출하고, 감압 하에 농축하였다. 디클로로메탄/이소헥산 혼합물으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 4.2 g

m/e 262/264 (M^+), 163 (100%).

b) N-(5-브로모-3-메톡시피라지닐)-2,3-디클로로-4-플루오로벤젠술폰아미드



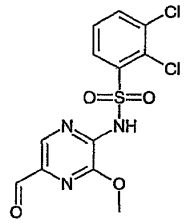
5-브로모-3-메톡시-2-피라진아민 (0.2 g) 및 2,3-디클로로-4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (실시예 185a)(0.31 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.042 g.

m/e 430 (M-1$^-$,100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.16-8.12 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.68-7.64 (1H, m), 3.92 (3H, s).
MP 208-211°C

실시예 186

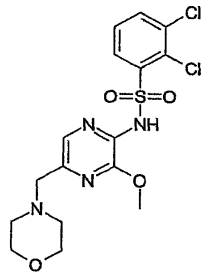
2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(4-모르폴리닐메틸)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

a) 2,3-디클로로-N-(5-포르밀-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드



2,3-디클로로-N-[5-(히드록시메틸)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 138)(0.6 g)를 사용하여 실시예 107a에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.53 g. 바로 사용하였다.

b) 2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(4-모르폴리닐메틸)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

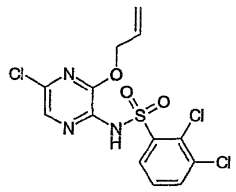


2,3-디클로로-N-(5-포르밀-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 186a)(0.26 g) 및 모르폴린 (3.7 mL)을 사용하여 실시예 107b에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.057 g.

m/e 433 (M+1$^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.12 (1H, d), 7.94(1H, d), 7.59 (1H, t), 4.20 (2H, s), 3.96 (3H, s),
3.85-3.65 (5H, m)

실시예 187

N-(3-알릴옥시-5-클로로-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

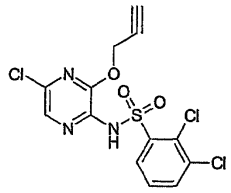


용매로서 알릴 알콜 (10 mL) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.35 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였 다. 수율 0.32 g.

m/e 393 (M-1$^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.80 (1H, br s) , 8.08 (1H, dd) , 7.96 (1H ,dd) , 7.82 (1H, dd),
7.58 (1H, t) , 6.10-6.00 (1H, m) , 5.49 (1H, dddd) , 5.29 (1H, dddd) ,4.86 (2H, dddd)
MP 145-146°C

실시예 188

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(2-프로피닐옥시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

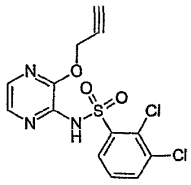


프로파르길 알콜 (0.3 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.35 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 수율 0.2 g.

m/e 390 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.08 (1H, dd) , 7.95 (1H, dd) , 7.86 (1H, s) , 7.58 (1H, t) , 5.02 (2H, d) , 3.65 (1H, t)
MP 138-139°C

실시예 189

2,3-디클로로-N-[3-(2-프로피닐옥시)-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

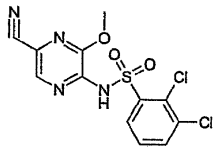


용매로서 프로파르길 알콜 (3 mL), 2,3-디클로로-N-(3-클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 28)(0.3 g) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.2 g)을 실온에서 16 시간 동안 사용하여 실시예 28의 방법으로 제조하였다. 수율 0.27 g.

m/e 356 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.67 (1H, br s) , 8.10 (1H, dd) , 7.94 (1H , dd) , 7.85 (1H , br) , 7.72 (1H , br) , 7.59 (1H, t) , 5.01 (2H, d) , 3.56 (1H, t)
MP 153-154°C

실시예 190

2,3-디클로로-N-(5-시아노-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

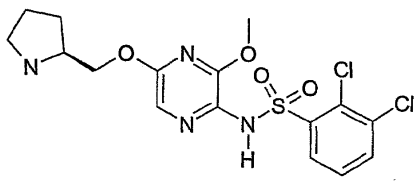


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 (실시예 8)(0.1 g)를 사용하여 실시예 78에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.034 g.

m/e 357 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.15 (1H, s) , 8.14 (1H, dd), 7.95 (1H, dd) , 7.59 (1H, t) , 3.96 (3H, s)
MP 239-240°C

실시예 191

2,3-디클로로-N-{3-메톡시-5-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드 히드로클로라이드

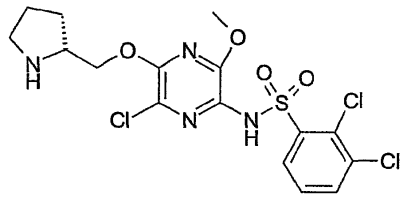


N-메틸피롤리디논 (20 mL) 중의 N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-({2-[(트리메틸실릴)옥시]에톡시}메틸)벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.5 g), tert-부틸 (2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.603 g) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.12 g)을 사용하여 실시예 115에 대한 것과 같이 제조하였다. 부가물을 HCl (디옥산 중의 4 M)로 탈보호화시켜 표제 부가물 (0.241 g)을 백색 고상물로서 수득하였다.

m/e 433, 435 ($M-HCl+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.92 (1H, s), 9.45 (1H, br), 8.93 (1H, br), 7.98 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.57(1H, d), 7.52 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.37 (1H, dd), 3.94-3.86 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.22-3.18 (2H, m), 2.13-2.08 (1H, m), 1.99-1.86 (2H, m), 1.76-1.67 (1H, m).

실시예 192

2,3-디클로로-N-{6-클로로-3-메톡시-5-[(2R)-2-피롤리디닐메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드 히드로클로라이드

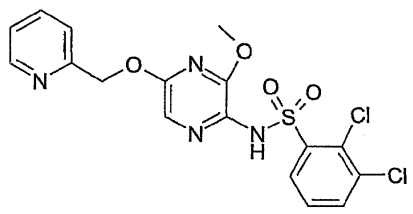


N-메틸피롤리디논 (20 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (실시예 66a)(0.29 g), tert부틸 (2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.15 g) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.04 g)을 실시예 115에 대한 것과 같이 제조하였다. 부가물을 HCl (디옥산 중의 4 M)로 탈보호화시켜 표제 부가물 (0.2 g)을 백색 고상물로서 수득하였다.

m/e 464 ($M+H^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.24 (1H, br s), 9.46 (1H, br s), 8.99 (1H, br s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.59 (1H, m), 4.61 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 3.95 (1H, br s), 3.85 (3H, s), 3.19 (2H, br s), 2.16-2.07 (1H, br s), 2.03-1.94 (1H, br s), 1.92-1.85 (1H, br s), 1.81-1.72 (1H, br s).
MP 200-204°C

실시예 193

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 히드로클로라이드



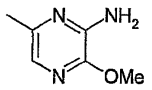
N-메틸피롤리디논 (5 mL) 중의 N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-({2-[(트리메틸실릴)옥시]에톡시}메틸)벤젠술폰아미드 (실시예 115a)(0.5 g), 피리딘-3-메탄올 (0.11 g) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.05 g)을 사용하여 실시예 115에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.23 g.

m/e 438 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.9 (1H, br s), 8.7 (1H, br s), 8.12 (1H, t), 7.99-7.92 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.63-7.53 (2H, m), 5.54 (2H, s), 3.73 (3H, s).
MP 180-183°C.

실시예 194

2,3-디클로로-N-(3-메톡시-6-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

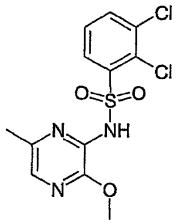
a) 3-메톡시-6-메틸-2-피라진아민



메탄올 (20 mL) 중의 5-브로모-3-메톡시-6-메틸-2-피라진아민 (실시예 118c)(0.8 g) 및 암모늄 포르메이트 (0.4 g)의 용액에 탄소상 팔라듐 (0.2 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류에서 5 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 에, 반응 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔사를 디클로로메탄과 물 사이에서 분배시키고, 유기상 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 백색 고상물로서 수득하였다 (0.44 g).

^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 7.10 (1H, s), 6.15 (2H, br s), 3.83 (3H, s), 2.14 (3H, s)

b) 2,3-디클로로-N-(3-메톡시-6-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드



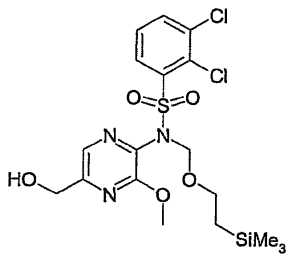
피리딘 (0.3 mL) 중의 3-메톡시-6-메틸-2-피라진아민 (실시예 194a)(0.050 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.098 g)의 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 잔사를 수득하고, 디클로로메탄/에틸 아세테이트/아세트산 (200:4:1)으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 연한 오렌지색 고상물로서 수득하였다 (0.071 g).

m/e 348/350 ($M+H^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.44 (1H, br s), 8.14 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.65 (1H, br s), 7.61 (1H, t), 3.85 (3H, s), 2.07 (3H, br s).
MP 50-60°C

실시예 195

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

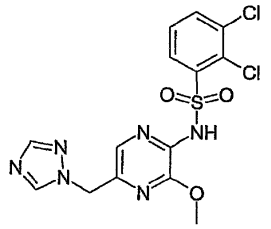
a) 2,3-디클로로-N-[5-(히드록시메틸)-3-메톡시-2-피라지닐]-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드



디클로로메탄 (100 mL) 중의 2,3-디클로로-N-[5-(히드록시메틸)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (1.0 g)의 현탁액에 디이소프로필에틸아민 (0.57 mL) 및 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (0.58 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하고, 이어서 물로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 이것을 디클로로메탄/에틸 아세테이트 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (0.8 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.28 (1H, t), 5.27 (2H, s), 4.74 (2H, d), 3.90 (3H, s), 3.78 (2H, m), 2.58 (1H, t), 0.85 (2H, m), 0.00 (9H, s).

b) 2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-2-피라지닐] 벤젠술폰아미드

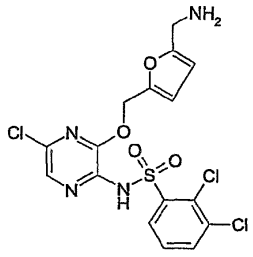


디클로로메탄 (5 mL) 중의 2,3-디클로로-N-[5-(히드록시메틸)-3-메톡시-2-피라지닐]-N-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (실시예 195a)(0.1 g) 및 트리에틸아민 (0.056 mL)의 용액에 0 ℃에서 메탄술포닐 클로라이드 (0.019 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 실리카 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 중에 농축하여 무색 오일을 수득하였다 (0.082 g). 이것을 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 1,2,4-트리아졸 (0.013 g) 및 탄산나트륨 (0.026 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 18 시간 동안 가열하고, 이어서 에틸 아세테이트와 포화 수성 염화암모늄 사이에서 분배시켰다 (5 x). 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켰다. 잔사를 트리플루오로아세트산 (2 mL) 및 디클로로메탄 (2 mL) 중에 용해시켰다. 20 분 후에, 용매를 진공 중에 제거하여 잔사를 수득하고, 에틸 아세테이트/아세트산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 담황색 고상물로서 수득하 였다 (0.011 g).

m/e 413/415 ($M-H^-$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.27 (2H, m), 8.0 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 5.25 (2H, s), 3.97 (3H, s).
MP 95-105°C

실시예 196

N-(3-(5-아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-5-클로로-2-피라지닐)-2,3-디클로로-벤젠술폰아미드

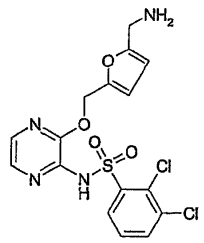


(5-아미노메틸-2-푸라닐)메탄올 (0.2 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.3 g)를 사용하여 실시예 31의 방법으로 제조하였다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.1 g.

m/e 463 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.25 (2H, br s), 7.92 (1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.35 (1H, t), 7.27 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.57 (1H, d), 5.19 (2H, s), 4.14 (2H, s)
MP 201-202°C

실시예 197

N-(3-(5-아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

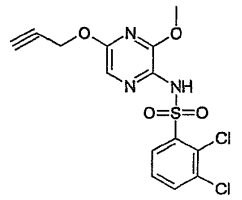


(5-아미노메틸-2-푸라닐)메탄올 (0.2 g) 및 2,3-디클로로-N-(3-클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 28)(0.3 g)를 사용하여 실시예 28의 방법으로 제조하였다. 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.2 g.

m/e 427 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.40 (2H, br s), 7.96 (1H, dd), 7.60 (1H, dd), 7.35 (1H, t), 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6,57 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.13 (2H, s)
MP 199-201°C

실시예 198

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(2-프로핀-1-일옥시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

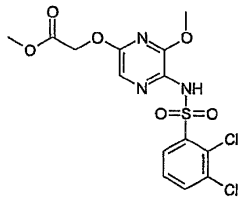


N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-({2-[(트리메틸실릴)옥시]에톡시}메틸)벤젠술폰아미드 (실시예 115a)(0.25 g), 프로파르길 알콜 (0.025 mL) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.035 g)을 사용하여 실시예 115에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.05 g.

m/e 388 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.90 (1H, s), 7.98-7.94 (2H, m), 7.55 (1H, t), 7.51 (1H, s), 4.97 (2H, d), 3.85 (3H, s), 3.56 (1H, t)
MP 110-112°C

실시예 199

{[5-(2,3-디클로로페닐술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐]옥시}아세트산, 메틸 에스테르

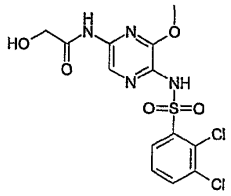


N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-({2-[(트리메틸실릴)옥시]에톡시}메틸)벤젠술폰아미드 (실시예 115a)(0.26 g), 메틸 글리콜레이트 (0.075 mL) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.035 g)을 사용하여 실시예 115에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.1 g.

m/e 422 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 10.89 (1H, s), 7.99-7.92 (2H, m), 7.58-7.53 (2H, m), 4.92 (2H, s),
3.75 (3H, s), 3.68 (3H, s).
MP 185-190°C

실시예 200

N-[5-(2,3-디클로로페닐술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐]-2-히드록시아세트아미드



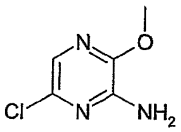
N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-N-({2-[(트리메틸실릴)옥시]에톡시l메틸)벤젠술폰아미드 (실시예 115a)(0.25 g), 글리콜아미드 (0.066 g) 및 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.035 g)을 사용하여 실시예 115에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.075 g.

m/e 407 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.23 (1H, br s), 9.77 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.94
(1H, dd), 7.58 (1H, t), 4.04 (2H, s), 3.86 (3H, s).
MP 153-155°C

실시예 201

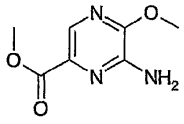
6-(2,3-디클로로페닐술포닐아미노)-5-메톡시-2-피라진카르복실산, 메틸 에스 테르

a) 6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민



5-브로모-6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (실시예 125a)(0.6 g), 트리에틸아민 (0.72 mL), 10% 탄소상 팔라듐 (0.05 g) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)의 혼합물을 수소 흡수로 판단하여 반응이 완료될 때까지 0.5 바아에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 물 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 부제 화합물 (0.33 g)을 수득하였다. 바로 사용하였다.

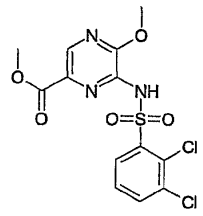
b) 6-아미노-5-메톡시피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르



120 °C에서 3 시간 동안 가열한 6-클로로-3-메톡시-2-피라진아민 (실시예 201 a)(0.35 g)을 사용하여 실시예 113에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.3 g.

m/e 184 ($M+1^+$, 100%)

c) 6-(2,3-디클로로페닐술포닐아미노)-5-메톡시-2-피라진카르복실산, 메틸 에스테르

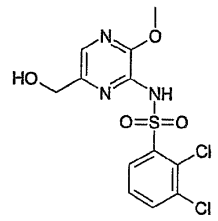


6-아미노-5-메톡시피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 201b)(0.3 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (0.4 g)를 사용하여 실시예 1의 방법 (실온에서 수행하는 반응)으로 제조하였다. 수율 0.15 g.

m/e 392 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.39 (1H, s), 8.25 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 7.65 (1H, t), 3.99 (3H, s), 3.77 (3H, s)
MP 90-92°C

실시예 202

2,3-디클로로-N-[6-(히드록시메틸)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

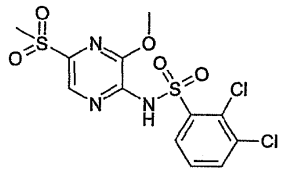


6-(2,3-디클로로페닐술포닐아미노)-5-메톡시-2-피라진카르복실산, 메틸 에스테르 (실시예 201)(0.12 g)를 사용하여 예를 들면 120에서와 같이 제조하였다. 수 율 0.03 g.

m/e 364 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.5 (1H, br s), 8.13 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.77 (1H, br s), 7.59 (1H, t), 5.25 (1H, br s), 4.19 (2H, s), 3.87 (3H, s).
MP 153-155°C

실시예 203

2,3-디클로로-N-(5-메탄술포닐-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

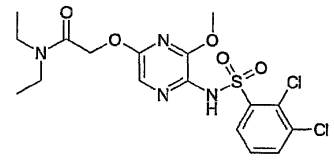


옥손(포타슘 퍼옥시모노술페이트)(0.6 g)를 메탄올 (40 mL) 및 물 (10 mL) 중의 2,3-디클로로-N-(3-메톡시-5-메틸술파닐-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 80)(0.3 g)에 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 여과하고, 증발시켰다. 1% 아세트산을 함유하는 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 0.2 g.

m/e 411 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.33 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.23 (1H, br s), 7.72 (1H , dd), 7.47 (1H, t), 4.14 (3H, s), 3.11 (3H, s)
MP 237-238°C

실시예 204

2-[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐옥시]-N,N-디에틸-아세트아미드

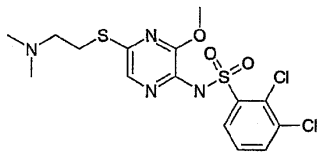


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-[{2-(트리메틸실라닐)에톡시}메틸]벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.35 g) 및 N,N-디에틸-2-히드록시아세트아미드 (0.13 g)를 사용하여 실시예 115b에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.2 g.

m/e 463 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.22 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.52 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.37 (1H, t), 4.88 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.38 (2H, q), 3.30 (2H, q) , 1.20 (3H, t), 1.11 (3H, t)
MP 117-118°C

실시예 205

2,3-디클로로-N-{5-[2-(디메틸아미노)에틸술파닐]-3-메톡시-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

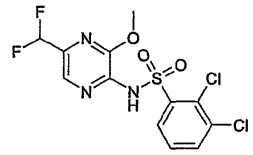


N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로-N-{[2-(트리메틸실라닐)에톡시]메틸}벤젠술폰아미드 (실시예 55a)(0.3 g) 및 2-(디메틸아미노)에탄티올 히드 로클로라이드 (0.2 g)를 사용하여 실시예 101b에 대한 것과 같이 제조하였다. 수율 0.25 g.

m/e 435($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.05 (1H, dd) , 7.95 (1H, dd) , 7.71 (1H, s) , 7.58 (1H, t) , 3.98 (3H, s), 3.47 (2H, m), 3.28 (2H, m), 2.77 (6H, s)
MP 117-118°C

실시예 206

2,3-디클로로-N-(5-디플루오로메틸-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

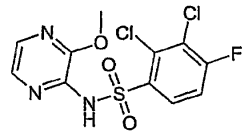


디클로로메탄 (20 mL) 중의 (디에틸아미노)황 트리플루오라이드 (DAST)(0.15 g) 및 2,3-디클로로-N-(5-포르밀-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 186a)(0.3 g)를 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 이어서 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 0.06 g.

m/e 382($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.14 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.60 (1H, t), 6.80 (1H, t), 3.95 (3H, s)
MP 117-118°C

실시예 207

2,3-디클로로-4-플루오로-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

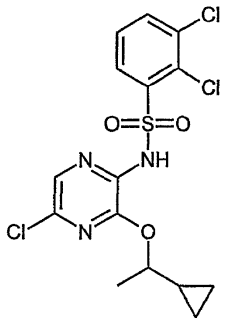


수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액 중 0.4 g)을 N-메틸피롤리디논 (10 mL) 중의 3-메톡시-2-피라진아민 (0.25 g)의 용액에 첨가하였다. 0.5 시간 후에, 2,3-디클로로-4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (실시예 185a)(0.63 g)를 첨가하였다. 16 시간 후에 실온에서 반응 혼합물을 2M 수성 HCl로 급랭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 0.16 g.

m/e 350/352 ($M-1^-$, 100%)
^{1}H NMR (D_6-DMSO) δ 8.16 (1H, dd), 7.78 (1H, br s), 7.68 (1H, t), 7.62 (1H, br s), 3.9 (3H, s)
MP 192-194 °C

실시예 208

2,3-디클로로-N-{5-클로로-3-[1-(시클로프로필)에톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰 아미드



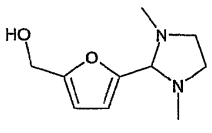
1-(시클로프로필)에탄올 (0.1 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.1 g)를 사용하여 실시예 31b의 방법으로 제조하였다. 수율 0.04 g.

m/e 422 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 11.70-11.50 (1H, br s), 8.07 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.77 (1H, s), 7.59 (1H, t), 4.60-4.50 (1H, m), 1.33 (3H, d), 1.1-1.0 (1H, m), 0.6-0.3 (4H, m)
MP 161-162°C

실시예 209

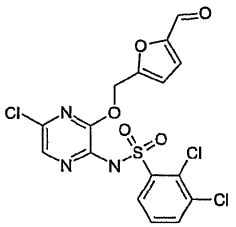
2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(5-포르밀-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

a) [5-(1,3-디메틸-2-이미다졸리디닐)-2-푸라닐]메탄올



톨루엔 (100 mL) 중의 5-히드록시메틸푸란-2-카르브알데히드 (5.0 g) 및 N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민 (3.8 g)을 딘 앤드 스타크 (Dean and Stark)장치를 사용하여 환류 하에 가열하였다. 12 시간 후에, 톨루엔을 증발시켜 오일을 수득하였다. 수율 8.3 g. 바로 사용하였다.

b) 2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(5-포르밀-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

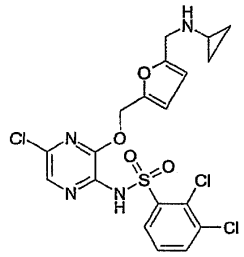


[5-(1,3-디메틸-2-이미다졸리디닐)-2-푸라닐]메탄올 (2.3 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(3.0 g)를 사용하여 실시예 31b (4 시간 동안 60 ℃에서 가열하는 반응)의 방법으로 제조하였다. 반응물을 2 M 염산으로 급랭시키고, 16 시간 동안 정치시켰다. 고상 생성물을 수집하였다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 2.5 g.

m/e 460 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 9.64 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 7.57 (2H, d+t), 6.93 (1H, d), 5.47 (2H, d)

실시예 210

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(5-시클로프로필아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2- 피라지닐]-벤젠술폰아미드



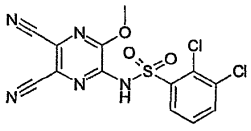
2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(5-포르밀-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 (실시예 209)(0.3 g) 및 시클로프로필아민 (0.1 g)를 사용하여 실시예 107b의 방법으로 제조하였다. 수율 0.1 g.

m/e 503 ($M-1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 7.93 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 7.36 (1H, t), 7.30 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.21 (2H, s) , 4.34 (2H, s) , 2.71 (1H, m) , 0.76 (4H, m)
MP 175-176°C

실시예 211

N-[5,6-비스-(히드록시메틸)-3-메톡시-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

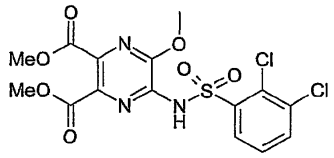
a) 2,3-디클로로-N-(5,6-디시아노-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드



5-아미노-6-클로로-2,3-디시아노피라진 (1.8 g) 및 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (2.7 g)를 사용하여 실시예 1에 약술한 방법으로 제조하였다. 부가물 을 소듐 메톡시드를 사용하여 31b에 약술한 방법으로 반응시켜 부제 화합물을 수득하고, 바로 사용하였다.

m/e 382, 383 ($M-1^+$, 100%)

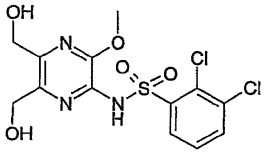
b) 5-{[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노}-6-메톡시피라진-2,3-디카르복실산, 디메틸 에스테르



상기 실시예 211a로부터의 조 생성물을 10% 수성 수산화나트륨 용액 중에 용해시키고, 환류 하에 10 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축하고, 잔사를 티오닐 클로라이드 (30 mL)로 처리하고, 1 시간 동안 환류시키고, 냉각하고, 농축하고, 무수 톨루엔과 공비시켰다. 생성된 잔사를 메탄올 (30 mL) 중에 용해시키고, 10 시간 동안 정치시키고, 농축하여 부제 화합물을 수득하고, 바로 사용하였다.

m/e 448, 450 (M-1 $^{+}$, 100%)

c) N-[5,6-비스-(히드록시메틸)-3-메톡시-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰 아미드



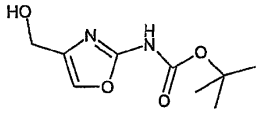
0 ℃에서 무수 테트라히드로푸란 (20 mL) 중에 용해시킨 5-{[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노}-6-메톡시피라진-2,3-디카르복실산, 디메틸 에스테르 (실시예 211b, 0.5 g)의 용액에 리튬 트리에틸보로히드라이드 (수퍼 히드라이드 (Super hydride (등록상표))(테트라히드로푸란 중의 1 M 용액 5.55 mL)의 용액을 첨가하고, 생성된 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 1 N 염산 (10 mL)을 첨가하여 반응물을 급랭시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL) 중으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하여 오일을 수득하고, 에틸 아세테이트/디클로로메탄 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.201 g)을 발포체로서 수득하였다.

m/e 392, 394 ($M-1^{+}$, 100%)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.30 (1H, d); 7.91 (1H, br s), 7.71 (1H, d), 7.46 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.0 (3H, s)

실시예 212

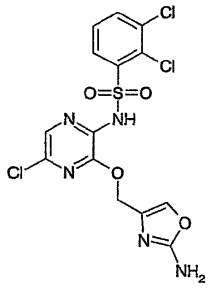
N-[3-[(2-아미노-4-옥사졸릴)메톡시]-5-클로로-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

a) (4-히드록시메틸-2-옥사졸릴)카르밤산 tert-부틸 에스테르



2-{비스[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]아미노}-4-옥사졸카르복실산, 에틸 에스테르 (0.65 g) 및 소듐 트리에틸보로히드라이드 (테트라히드로푸란 중의 1 M 용액 5.5 mL)를 사용하여 실시예 120의 방법으로 제조하였다. 수율 0.24 g. 바로 사용하였다.

b) N-[3-[(2-아미노-4-옥사졸릴)메톡시]-5-클로로-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드



(4-히드록시메틸-2-옥사졸릴)카르밤산 tert-부틸 에스테르 (실시예 212a)(0.12 g) 및 2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드 (실시예 74)(0.21 g)를 사용하여 실시예 112의 방법으로 제조하였다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 부착된 BOC (tert-부틸 카르보닐)를 갖는 표제 화합물을 수득하였다 (0.11 g). 이 화합물을 트리플루오로아세트산 (1.5 mL) 및 디클로로메탄 (1.5 mL) 중에 용해시켰다. 2 시간 후에, 용액을 증발시켰다. 에틸 아세테이트/이소헥산 혼합물로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 0.08 g.

m/e 450 ($M+1^+$, 100%)
^{1}H NMR (D6-DMSO) δ 8.04 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.80 (1H,s), 7.55 (1H, t), 7.49 (1H, s), 6.71 (2H, br s), 5.10(2H, s).
MP 137°C

약리학상 분석

FMAT 전 세포 결합 분석

세포

인간 재조합 CCR4 수용체 (Euroscreen; Brussels, Belgium)를 안정적으로 발현하는 CHO-K1 세포를 10% (v/v) 송아지 혈청 및 게네티신 400 μgml $^{-1}$ 을 함유하는 글루타막스-1을 갖는 NUT.MIX.F_12 (HAM) 배지에서 배양시켰다.

세포를 약 70% 전면생장에서 세포 해리 완충액으로 처리하여 수확하고, 5 x 10^3 세포/100 μℓ 배양 배지로 블랙 코스타 (Costar) 투명-바닥 96-웰 미량역가 플레이트의 웰 중으로 시딩하였다. 플레이트를 밤새 37 ℃ 및 5% $C0_2$ 중에서 인큐베이션하고, 다음 날에 사용하였다.

분석

사용하기 전에 세포 플레이트를 한크스 (Hanks) 균형 염 용액 (HBSS) 100 μℓ 로 2회 세척하였다. 각각의 웰에 이어서 HBSS 65 μℓ, HBSS 중의 10% DMSO ±시험 화합물 10 μℓ를 첨가하고, 이어서 2.8 nM FB-MDC (Applied Biosystems) 25 μℓ를 첨가하였다. 이 형광 탐침을 HBSS 중으로 희석한 0.08% (v/v) TFA/16% (v/v) 아세토니트릴 중의 10 μM 저장액으로부터 제조하였다.

암흑 및 실온에서 2 시간 인큐베이션한 후에, 플레이트를 FMAT8100 판독기 (Applied Biosystems)로 분석하여 세포에 대한 FB-MDC의 결합과 관련된 형관을 측정하였다. 화합물 활성을 대조군 및 배경 웰의 형광과 비교하여 pIC_{50} [log(50% 억제율을 생성시키는 화합물의 농도)]으로서 결정하였다.

<u>전형적인 데이타</u>

형광 (대조군)= 1200

형광 (배경)= 0

모든 실시예의 화합물은 5.0 초과의 pIC_{50} 을 가졌다.

특정 화합물에 대한 데이타를 하기에 나타낸다.

평균

실시예 112 pIC_{50} 9.5

실시예 119 pIC_{50} 7.2

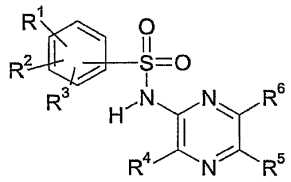
실시예 186 pIC_{50} 6.2

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

<화학식 I>



식 중,

R^1, R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, CF_3, OCF_3, OC_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^4 는 할로겐, CO_2R^{12},

C_{1-6} 알콕시 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있거나 또는 1 내지 3개의 불소 원자 또는 1개의 시아노기로 치환될 수 있음);

C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 알키닐옥시 (여기서, 둘 중 하나는 히드록시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 로 임의로 치환될 수 있음);

OC_{1-6} 알킬-X-C_{1-6} 알킬 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있음);

OC_{1-6} 알킬R^{11}, 또는 OC_{2-6} 알킬-X-R^{11} (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있고, 히드록시, 할로겐, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13}, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$ 또는 COR^{13} 으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

OC_{1-6} 알킬R^{16} 이고;

R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 시아노, 할로겐, CO_2R^{12}, $CONR^{14}R^{15}$;

히드록시, $NR^{14}R^{15}$, 또는 1 내지 3개의 불소로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

C_{1-6} 알킬R^{11} 또는 $XCH(R^{11})C_{1-6}$ 알킬 또는 $XCH(R^{16})C_{1-6}$ 알킬 (여기서, 알킬기는 히드록시, 및 $NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환될 수 있음);

$NR^{14}R^{15}$; $N(R^{11})R^{11}$; X-$(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$; $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$; 하나 이상의 히드록시기로 임의로 치환된 $NHC(O)C_{1-6}$ 알킬,

임의로 분지형이고, 히드록시, 시아노, 할로겐 및 =O로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-6} 알키닐 또는 C_{3-6} 알케닐;

R^{11}; X-R^{11}; X-R^{12}; X-C_{1-6} 알킬R^{16}; X-R^{16}; X-$(CH_2)_nCO_2R^{12}$; X-$(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$; X-$(CH_2)_nR^{11}$; X-$(CH_2)_nCN$; X-$(CH_2)_qOR^{12}$; $(CH_2)_nOR^{12}$; $(CH_2)_n$-X-R^{11}; X-$(CH_2)_qNHC(O)NHR^{12}$; X-$(CH_2)_qNHC(O)R^{12}$; X-$(CH_2)_qNHS(O)_2R^{12}$; X-$(CH_2)_qNHS(O)_2R^{11}$; X-C_{3-6} 알케닐; X-C_{3-6} 알키닐이고;

n은 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

q는 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

X는 NR^{13}, O, S, S(O), $S(O)_2$ 이고;

R^{11} 은 아릴기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원의 헤테로방향족 고리이고, 이는 할로겐, $C(O)_nR^{14}R^{15}$; $C(O)OR^{12}$, 히드록시, =O, =S, CN, NO_2, COR^{13}, $NR^{14}R^{15}$, $X(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nOH$, SR^{13}, $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, C_{1-6} 알킬-X-C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 고리를 형성할 수 있거나 또는 히드록시, 할로겐, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13}, $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$ 으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 각각 치환될 수 있고;

R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, 여기서 알킬기는 1 내지 3 개의 불소 원자로 치환될 수 있거나 또는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있고;

R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_qOH$이거나, 또는 R^{14} 및 R^{15} 는 그들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-OH, 또는 히드록시로 임의로 치환되는 4 내지 8원의 포화된 고리를 형성하고;

R^{16} 은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 히드록시, 시아노, 할로겐 및 =0로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되는 4 내지 8원의 포화된 고리이되, 단

· R^4 가 할로겐 또는 C_{1-4} 알콕시이고, R^5 가 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 알킬티오, 트리플루오로메틸 또는 에티닐이고, R^1, R^2 또는 R^3 중 하나가 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이고 술폰아미드기에 대해 메타인 경우에 술폰아미드기 및 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시기 모두에 대한 오르토기는 수소가 아니고,

· R^4 가 할로겐 또는 C_{1-4} 알콕시이고, R^5 가 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 알킬티오, 트리플루오로메틸 또는 에티닐이고, R^1, R^2 또는 R^3 중 하나가 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이고 술폰아미드기에 대해 오르토인 경우에 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시에 대해 오르토이고 술폰아미드기에 대해 메타인 기는 수소가 아니고,

· R^1, R^2, R^3 중 둘이 수소이고, 나머지가 술폰아미드에 대해 파라인 메틸기이고, R^4 가 메톡시인 경우에 R^5 는 수소 또는 브로모가 아니고,

· R^5 가 메틸이고, R^6 이 메톡시이고, R^1, R^2 또는 R^3 중 하나가 브로모 또는 요오도이고, 나머지 둘 모두가 수소인 경우에 브로모 또는 요오도기는 술폰아미드기에 대해 오르토가 아니다.

청구항 2.
제1항에 있어서, R^1, R^2 및 R^3 중 하나가 수소이고, 나머지가 클로로, 브로모 또는 메틸인 화합물.

청구항 3.
제1항 또는 제2항에 있어서, R^4 가 C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시, 2-푸라닐메톡시, 브로모, 클로로, 2-메톡시에톡시, (5-메틸-3-이속사졸릴)메톡시, 피리딜메톡시, 3-피리다지닐메톡시, 메톡시, 2-(1-이미다졸릴)에톡시, (2-메틸-4-옥사졸릴)메톡시 및 4-메톡시페닐메톡시인 화합물.

청구항 4.
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소, 할로겐, 예컨대 브로 모 및 클로로, 페닐, -C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, CH_2OH, 시아노 및 2-아미노탄티올인 화합물.

청구항 5.
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 이 수소, C_{1-6} 알킬, CH_2OH 및 할로겐인 화합물.

청구항 6.
제1항에 있어서,

2,3-디클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)-벤젠술폰아미드

N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3,4-트리플루오로벤젠술폰아미드

3-클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2-메틸벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-3,5-디클로로벤젠술폰아미드

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2,4-디클로로벤젠술폰아미드

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-3,4-디클로로벤젠술폰아미드

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-4-클로로벤젠술폰아미드

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-3-클로로벤젠술폰아미드

N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)-2-플루오로벤젠술폰아미드

N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)-2-요오도벤젠술폰아미드

N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드

2-[[(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)아미노]술포닐]벤조니트릴

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2-요오도벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-(2-푸라닐메톡시)-5-메틸-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(5-메틸-3-이속사졸릴메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(6-메틸-2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(4-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(3-메틸-2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(3-피리다지닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(2-피라지닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(3-피리다지닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(5-피리미디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-클로로-3-(5-피리미디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

2-클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

4-클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2,4-디클로로벤젠술폰아미드

N-(6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-3,4-디클로로벤젠술폰아미드

3-클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)-2-메틸벤젠술폰아미드

2-클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

3-클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

4-클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,4-디클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

3,4-디클로로-N-(3-메톡시-5-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

N-(5-브로모-3-메톡시-2-피라지닐)-2-트리플루오로메톡시벤젠술폰아미드

3-클로로-N-(5-클로로-3-메틸-2-피라지닐)-2-메틸벤젠술폰아미드

2-클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

3-클로로-N-(5-클로로-3-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

4-클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2,4-디클로로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(4-모르폴리닐)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3,5-디메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(1-피롤리닐)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

3-클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2-메틸벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2-클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

3-클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

4-클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,4-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

3,4-디클로로-N-(5,6-디클로로-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-(3-메톡시-5,6-디메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-(6-클로로-3,5-디메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-메톡시-5-(4-모르폴리닐)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-클로로-5-(2-히드록시에틸아미노)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-클로로-5-디메틸아미노-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-메톡시-5-(2-메톡시에톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-클로로-5-히드록시-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-메톡시-5-([2,2']비피라지닐릴)]벤젠술폰아미드

4-[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐옥시]벤조산

2,3-디클로로-N-(3,5-디클로로-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-{6-클로로-3-메톡시-5-([2-메톡시에틸)아미노]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

N-{2-[3-클로로-5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐아미노]에틸}아세트아미드

2,3-디클로로-N-[5-(4-히드록시메틸-1-피페리디닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-시아노-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-(6-클로로-3-메톡시-5-메틸아미노-2-피라지닐)벤젠술폰아미 드

2,3-디클로로-N-(3-메톡시-5-메틸술파닐-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-(2,4-디플루오로페닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐술파닐]아세트산 메틸 에스테르

[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐술파닐]아세트산

2,3-디클로로-N-[5-(2-클로로벤질술파닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-클로로-5-(3-히드록시-1-아제티디닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-메틸-3-(1-옥시-3-피라지닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(4-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(1-옥시-4-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(2-메틸술파닐에톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

N-(3-부톡시-5-클로로-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(2-메틸-3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(6-메틸-2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(1-옥시-2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

3-클로로-N-[5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2-메틸벤젠술폰아미드

3-클로로-N-[5-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2-플루오로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(4-메톡시페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-6-클로로-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

N-[5-(2-아미노에틸술파닐)-3-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(6-메톡시-3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

N-[3-(3-브로모페닐메톡시)-5-클로로-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미 드

3-[6-클로로-3-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-2-피라지닐옥시메틸]벤조산 메틸 에스테르

3-[6-클로로-3-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-2-피라지닐옥시메틸]벤조산

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(3-메틸아미노메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-{3-([2-히드록시에틸아미노]메틸)페닐메톡시}-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(4-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-{4-([2-히드록시에틸아미노]메틸)페닐메톡시}-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-(4-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(2-히드록시메틸페닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르

2,3-디클로로-N-[5-(1-히드록시-1-메틸에틸)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰 아미드

N-[5-(2-아미노에톡시)-3-메톡시-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-{5-[(2-아미노에틸)티오]-6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

3-[(5-{[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노}-6-메톡시-2-피라지닐)티오]프로판산, 메틸 에스테르

2,3-디클로로-N-[5-브로모-3-메톡시-6-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-3-메틸피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르

2,3-디클로로-N-[5-(히드록시메틸)-3-메톡시-6-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5,6-디클로로-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

3-클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2-플루오로벤젠술폰아미드

3-클로로-2-플루오로-N-[3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

3-{[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노}피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르

N-(5-브로모-6-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

3-클로로-5-{[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노}-6-메톡시피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르

2,3-디클로로-N-[6-클로로-5-(히드록시메틸)-3-메톡시피라진-2-일]벤젠술폰 아미드

2,3-디클로로-N-{3-[(6-메톡시-3-피리디닐)메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-메톡시-5-(메톡시메틸)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2-클로로-N-(5-클로로-3-메톡시-2-피라지닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드

2-클로로-3-플루오로-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2-클로로-3-메톡시-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-[(2S)-2-피롤리디닐메톡시]-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-(3-피리디닐메톡시)피라진-2-카르복실산, 메틸 에스테르

5-{[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노}-6-(3-피리디닐메톡시)-2-피라진카르복스아미드

2,3-디클로로-N-[5-(4-피리디닐)-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-(히드록시메틸)-3-(3-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-(히드록시메틸)-3-메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

N-(5-알릴옥시-3-메톡시-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-(3-히드록시-1-프로피닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

N-{3-[(5-브로모-3-피리디닐)메톡시]-5-클로로-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-{[6-(히드록시메틸)-2-피리디닐]메톡시}-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-{5-클로로-3-[(2-메틸-4-옥사졸릴)메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-{3-[(2-메틸-4-옥사졸릴)메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(페닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(2-시클로프로필에톡시)피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(3-티에닐메톡시)피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-{5-브로모-3-[(2-메틸-3-푸라닐)메톡시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-{5-브로모-3-[(3-푸라닐)메톡시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-{5-브로모-3-[(4-플루오로페닐)메톡시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-{5-브로모-3-[(3-플루오로페닐)메톡시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-{5-브로모-3-[3-(2-피리디닐)프로폭시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(펜틸옥시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(프로필옥시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(2-메톡시에톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(2-에톡시에톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(2-플루오로에톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-{5-브로모-3-[2-(1H-이미다졸-1-일)에톡시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-{5-브로모-3-[3-(3-피리디닐)프로폭시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-[2-(메틸아미노)에톡시]-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-{5-브로모-3-[3-(4-히드록시페닐)프로폭시]-2-피라지닐}-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(2-페녹시에톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(시클로프로필메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(3-페녹시프로폭시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-(5-에톡시-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-([1,2,4]-1-트리아졸릴)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2-[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐술파닐]-N-메틸아세트아미드

2-[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐술파닐]아세트아미드

2,3-디클로로-N-[5-(4-플루오로벤질술파닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-시아노메틸술파닐-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-([1,2,4]-3-옥사디아졸릴메틸술파닐)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

N-[5-(2-아미노에틸술파닐)-3-메톡시-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(5-메틸-3-이속사졸릴메톡시))-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

N-[5-브로모-3-(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]-2,3-디클로로-벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-(2-히드록시에틸술파닐)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아 미드

2,3-디클로로-N-{5-[2-(에틸우레이도)에틸술파닐]-3-메톡시-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[6-클로로-3-(5-메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(5-디메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-(5-메틸아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

N-(5-브로모-3-메톡시피라지닐)-2-시아노벤젠술폰아미드

N-(5-브로모-3-메톡시피라지닐)-2,3-디클로로-4-플루오로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(4-모르폴리닐메틸)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

N-(3-알릴옥시-5-클로로-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(2-프로피닐옥시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-(2-프로피닐옥시)-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-(5-시아노-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-{3-메톡시-5-[(2S)-피롤리딘-2-일메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드 히드로클로라이드

2,3-디클로로-N-{6-클로로-3-메톡시-5-[(2R)-2-피롤리디닐메톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드 히드로클로라이드

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(2-피리디닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드 히드로클로라이드

2,3-디클로로-N-(3-메톡시-6-메틸-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

N-(3-(5-아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-5-클로로-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-(3-(5-아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐)-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[3-메톡시-5-(2-프로핀-1-일옥시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

{[5-(2,3-디클로로페닐술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐]옥시}아세트산, 메틸 에스테르

N-[5-(2,3-디클로로페닐술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐]-2-히드록시아세트아미드

6-(2,3-디클로로페닐술포닐아미노)-5-메톡시-2-피라진카르복실산, 메틸 에스 테르

2,3-디클로로-N-[6-(히드록시메틸)-3-메톡시-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-(5-메탄술포닐-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2-[5-(2,3-디클로로벤젠술포닐아미노)-6-메톡시-2-피라지닐옥시]-N,N-디에틸-아세트아미드

2,3-디클로로-N-{5-[2-(디메틸아미노)에틸술파닐]-3-메톡시-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-(5-디플루오로메틸-3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-4-플루오로-N-(3-메톡시-2-피라지닐)벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-{5-클로로-3-[1-(시클로프로필)에톡시]-2-피라지닐}벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(5-포르밀-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]벤젠술폰아미드

2,3-디클로로-N-[5-클로로-3-(5-시클로프로필아미노메틸-2-푸라닐메톡시)-2-피라지닐]-벤젠술폰아미드

N-[5,6-비스-(히드록시메틸)-3-메톡시-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드

N-[3-[(2-아미노-4-옥사졸릴)메톡시]-5-클로로-2-피라지닐]-2,3-디클로로벤젠술폰아미드 및

이들의 제약상 허용되는 염 및 용매화물인 화합물.

청구항 7.

(a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계, 또는

(b) R^4 가 C_{1-6} 알콕시 (여기서, 알킬기가 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있거나 또는 1 내지 3개의 불소 원자 또는 1개의 시아노기로 치환될 수 있음); C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 알키닐옥시 (여기서, 둘 중 하나는 히드록시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 로 임의로 치환될 수 있음); OC_{1-6} 알킬-X-C_{1-6} 알킬 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있음); OC_{1-6} 알킬R^{11}, 또는 OC_{2-6} 알킬-X-R^{11} (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있고, 히드록시, 할로겐, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13}, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$ 으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨); 또는 OC_{1-6} 알킬R^{16} 인 화합물의 경우에, 하기 화학식 VI의 화합물을 화학식 V의 화합물로 적합한 염기의 존재하에 처리하는 단계, 또는

(c) R^5 가 하기 정의한 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 고리인 화학식 I의 화합물의 경우에, 하기 화학식 XI 또는 VII의 화합물을 아릴 또는 헤테로아릴 보론산과 팔라듐 촉매 및 적합한 염기의 존재하에 승온에서 반응시키는 단계: 및

단계 (a), (b) 또는 (c) 후에 임의로

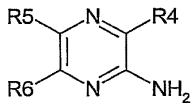
· 임의의 보호기를 제거하는 단계,

· 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 추가 화합물로 전환시키는 단계,

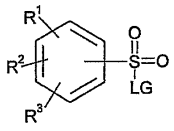
· 제약상 허용되는 염을 형성시키는 단계

를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

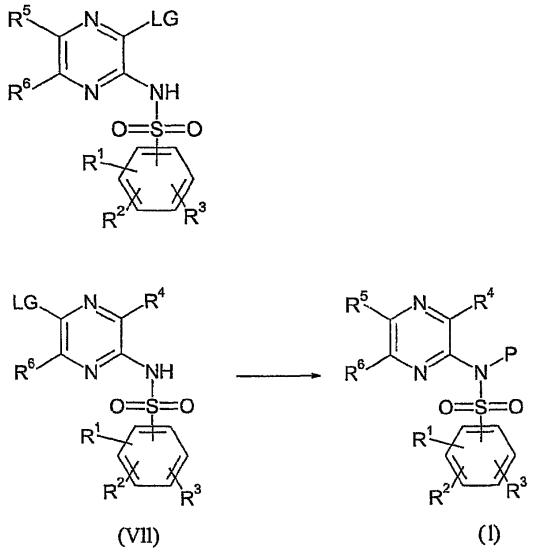
<화학식 II>



<화학식 III>



<화학식 VI>



(VII) (I)

식 중,

R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, R ^{5} 및 R ^{6} 은 화학식 I에 정의된 바와 같거나 또는 그의 보호된 유도체이고,

LG는 이탈기이다.

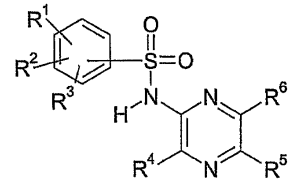
청구항 8.
제1항에 청구된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제약상 허용되는 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 9.
제1항에 청구된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제약상 허용되는 아쥬반트, 희석제 또는 담체와 혼합하는 것을 포함하는, 제2항에 청구된 제약 조성물의 제조 방법.

청구항 10.
제1항에 있어서, 치료요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 11.
환자에게 치료 유효량의 하기 화학식 IB의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 케모킨이 하나 이상의 케모킨 수용체에 결합하는 케모킨 매개 질병의 치료 방법.

<화학식 IB>



식 중,

R ^{1}, R ^{2} 및 R ^{3} 은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, CF $_{3}$, 또는 C $_{1-6}$ 알킬이고;

R ^{4} 는 할로겐, C0 $_{2}$ R,

C $_{1-6}$ 알콕시 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있거나 또는 1 내지 3개의 불소 원자 또는 1개의 시아노기로 치환될 수 있음);

C_{3-6} 알케닐옥시 또는 C_{3-6} 알키닐옥시 (여기서, 둘 중 하나는 히드록시 또는 $NR^{14}R^{15}$ 로 임의로 치환될 수 있음);

OC_{1-6} 알킬-X-C_{1-6} 알킬 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있음);

OC_{1-6} 알킬R^{11}, 또는 OC_{2-6} 알킬-X-R^{11} (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있고, 히드록시, 할로겐, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13}, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$ 으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨);

OC_{1-6} 알킬R^{16} 이고;

R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 시아노, 할로겐, CO_2R^{12}, $CONR^{14}R^{15}$;

히드록시, $NR^{14}R^{15}$, 또는 1 내지 3개의 불소로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬;

C_{1-6} 알킬R^{11} 또는 $XCH(R^{11})C_{1-6}$ 알킬 또는 $XCH(R^{16})C_{1-6}$ 알킬 (여기서, 알킬기는 히드록시, 및 $NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환될 수 있음);

$NR^{14}R^{15}$; $N(R^{11})R^{11}$; X-$(CH_2)_q NR^{14}R^{15}$; $(CH_2)_n NR^{14}R^{15}$;

임의로 분지형이고, 히드록시, 시아노, 할로겐 및 =O으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 C_{3-6} 알키닐 또는 C_{3-6} 알케닐;

R^{11}; X-R^{11}; X-R^{12}; X-C_{1-6} 알킬R^{16}; X-R^{16}; X-$(CH_2)_n CO_2R^{12}$; X-$(CH_2)_n CONR^{14}R^{15}$; X-$(CH_2)_n R^{11}$; X-$(CH_2)_n CN$; X-$(CH_2)_q OR^{12}$; $(CH_2)_n OR^{12}$; $(CH_2)_n$-X-R^{11}; X-$(CH_2)_q NHC(O)NHR^{12}$; X-$(CH_2)_q NHC(O)R^{12}$; X-$(CH_2)_q NHS(O)_2R^{12}$; X-$(CH_2)_q NHS(O)_2R^{11}$; X-C_{3-6} 알케닐; X-C_{3-6} 알키닐이고;

n은 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

q는 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

X는 NR^{13}, O, S, S(O), $S(O)_2$ 이고;

R^{11} 은 아릴기, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원의 헤테로방향족 고리이고, 이는 할로겐, $C(O)NR^{14}R^{15}$; $C(O)OR^{12}$, 히드록시, =O, =S, CN, NO_2, $NR^{14}R^{15}$, X($CH_2)_q NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_n NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_n OH$, SR^{13}, $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, C_{1-6} 알킬-X-C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시 (여기서, 알킬기는 3 내지 6원의 고리를 형성할 수 있거나 또는 히드록시, 할로겐, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13}, $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$ 으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 각각 치환될 수 있고;

R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬 (여기서, 알킬기는 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있거나 또는 3 내지 6원의 포화된 고리를 형성할 수 있음)이고;

R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 $(CH_2)_q OH$이거나, 또는 R^{14} 및 R^{15} 는 그들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-OH, 또 는 히드록시로 임의로 치환된 4 내지 8원의 포화된 고리를 형성하고;

R^{16} 은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 히드록시, 시아노, 할로겐 및 =O로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 4 내지 8원의 포화된 고리이다.

청구항 12.
제11항에 있어서, 케모킨 수용체가 CCR 케모킨 수용체 아족에 속하는 것인 방법.

청구항 13.
제11항 또는 제12항에 있어서, 케모킨 수용체가 CCR4 수용체인 방법.

청구항 14.

염증 질병을 앓고 있거나 그의 위험이 있는 환자에게 치료 유효량의 제11항에 정의된 화학식 IB의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 염증 질병의 치료 방법.

청구항 15.
제14항에 있어서, 질병이 천식인 방법.