

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014년 7월 24일 (24.07.2014)



(10) 국제공개번호
WO 2014/112798 A1

- (51) 국제특허분류:
C07D 231/40 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2014/000457
- (22) 국제출원일: 2014년 1월 16일 (16.01.2014)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2013-0005076 2013년 1월 16일 (16.01.2013) KR
- (71) 출원인: 주식회사유한양행 (YUHAN CORPORATION) [KR/KR]; 156-754 서울시 동작구 노량진로 74, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 박갑주 (PARK, Kaapjoo); 135-860 서울시 강남구 강남대로 44길 12 201호, Seoul (KR). 이병문 (LEE, Byoung Moon); 446-775 경기도 용인시 기흥구 한보라1로 91 605동 1401호, Gyeonggi-do (KR). 이동훈 (LEE, Dong Hoon); 442-700 경기도 수원시 팔달구 덕영대로 735번길 18, 104동 604호, Gyeonggi-do (KR). 최현호 (CHOL, Hyun Ho); 443-822 경기도 수원시 영통구 삼성로 292번길 25 102동 704호, Gyeonggi-do (KR). 현관훈 (HYUN, Kwan Hoon); 403-766 인천시 부평구 세월천로 16, 119동 1103호, Incheon (KR). 이춘호 (LEE, Chun Ho); 137-780 서울시 서초구 서초중앙로 24길 43, 102동 1003호, Seoul (KR).

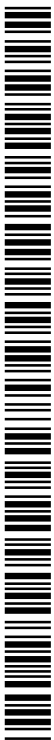
(74) 대리인: 안소영 (AHN, So-Young); 137-881 서울시 서초구 서초대로 332, 10층 안소영 국제특허법률사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))



WO 2014/112798 A1

(54) Title: NOVEL PHENYLETHYNYL BENZAMIDE GLUCOKINASE ACTIVATOR AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) 발명의 명칭: 신규의 페닐에티닐 벤즈아마이드 글루코키나제 활성화제 및 그의 제조방법

(57) Abstract: The present invention relates to a novel phenylethynyl benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, or hydrates or solvates thereof, a method for preparing same, and a pharmaceutical composition containing same. The novel phenylethynyl benzamide, the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the hydrates or solvates thereof, according to the present invention, significantly activate glucokinase, and thus can be usefully applied to treatment of diseases transmitted through glucokinase, such as hyperglycemia and diabetes.

(57) 요약서: 본 발명은 신규의 페닐에티닐 벤즈아마이드, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물, 이들의 제조 방법, 및 이들을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른 신규의 페닐에티닐 벤즈아마이드, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물은 글루코키나제를 현저하게 활성화시킴으로써, 고혈당증 및 당뇨병과 같은 글루코키나제 매개 질환의 치료에 유용하게 적용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 신규의 페닐에티닐 벤즈아마이드 글루코키나제 활성화제 및 그의 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 신규의 글루코키나제 활성화제에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 글루코키나제를 활성화시키는 신규의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물, 이의 제조방법, 및 이를 포함하는 약학 조성물, 이를 이용한 치료방법 및 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 글루코키나제(Glucokinase, GK)는 헥소키나제 패밀리에 속한 하나로써 글루코스 대사의 첫 단계인 글루코스의 인산화 반응을 촉매하여 글루코스-6-포스페이트 생성에 관여하며(Alexander M. Efanov, David G. Barrett et al., *Endocrinology*, 146, 3696-3701, 2007), 혈액 중에 존재하는 글루코스의 양을 직접적으로 조절하여 체내에서 글루코스 항상성을 유지하는 역할을 한다.
- [3] 글루코키나제는 주로 췌장의 β -세포 및 간세포에서 발현된다. 췌장의 β -세포에서 글루코키나제는 글루코스 대사의 속도-조절 효소로서 작용하여 글루코스 의존적인 인슐린 분비를 유발하며, 간에서 글루코키나제는 글루코스 업테이크 및 글리코젠 합성을 일으키는 등 혈중 글루코스 수치조절의 중추적인 기능을 담당한다(D. Zelent, H. Najafi, S. Odili, C. Buettger, H. Weik-Collins, C. Li, N. Doliba, J. Grimsby, F.M. Matschinsky, *Biochemical Society Transactions*, 33, 306-310, 2005).
- [4] 글루코키나제가 결핍된 마우스는 심한 고혈당 증상을 보였으며 글루코키나제(GK)를 유전자 이식시킨 마우스에서는 기저 혈당 수치가 감소하며 고지방식으로 유도된 당뇨병에 저항성을 보이는 등 동물모델에서 글루코키나제(GK)와 당뇨병 발달과의 밀접한 연관성이 증명되었다. 이러한 결과에서 글루코키나제(GK)가 글루코스 항상성을 유지하는 탁월한 글루코스 센서로서 작용함을 알 수 있으며, 당뇨병 치료제로서 글루코키나제(GK)의 활성을 증가시키는 약물 개발의 가능성을 보여준다.
- [5] 글루코키나제는 세 가지 컨포메이션 -'오픈(열린) 형태', '슈퍼-오픈 형태', '클로즈(닫힌) 형태'-으로 존재하는데 이러한 세 가지 컨포메이션을 오가며 '느린' 또는 '빠른' 촉매 사이클을 순환하게 된다. 글루코키나제가 '클로즈 형태'를 가질 때 알로스테릭 포켓(allosteric pocket)이 글루코키나제를 활성화시키는 물질[즉, 글루코키나제 활성화제(Glucokinase activator, GKA)]과 결합하기에 좋은 상태가 된다(Sarabu, R., Taub, R., Grimsby, J., *Drug Discovery Today : Therapeutic Strategies*, 4, 111-115, 2007). 즉, 글루코키나제 활성화제는 글루코키나제의 알로스테릭 포켓에 결합하여 글루코키나제 구조에 미세한 변화를 일으키게

되고 그 결과 글루코키나제의 닫힌 형태를 안정화시켜 주는 역할을 함으로써, 글루코키나제를 활성화시켜 기질인 글루코스 대사를 촉매한다(Grimsby, J., Sarabu, R., Corbett, W. L., Haynes, N. E., Bizzaro, F. T., Coffey, J. W., Guertin, K. R., Hilliard, D. W., Kester, R. F. and Mahaney, P. E., *Science*, **301**, 370-373, **2003**). 따라서, 글루코키나제 활성화제는 다른 헥소키나제는 활성화시키지 않으며 단지 이러한 알로스테릭 포켓(allosteric pocket)을 가지는 글루코키나제에만 작용하게 된다.

- [6] 따라서, 글루코키나제 활성화제는 글루코스 항상성에 영향을 미치는 췌장의 β -세포와 간세포에 작용하여 인슐린 분비와 글루코스 대사를 촉진하므로, 제 2형 당뇨병 치료제로서의 글루코키나제 활성화제에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 현재까지 알려져 있는 글루코키나제 활성화제들은, 화학골격에 따라, '탄소'-중심 글루코키나제 활성화제('carbon'-centered GKAs), 아로마틱환-중심 글루코키나제 활성화제(aromatic ring-centered GKAs), 아미노산-기반의 글루코키나제 활성화제(amino-acid-based GKAs) 및 그 유사체로 분류되고 있다(Sarabu, R., Berthel, S. J., Kester, R. F., Tilley, J., W., *Expert Opin. Ther. Patents*, **18**, 759-768, **2008**; Matschinsky, F. M., Magnuson, M. A., Eds., *In Frontiers in Diabetes*, **16**, 145-154, **2004**; Kamata, K., Mitsuya, M., Nishimura, T., Eiki, J.-i.; Nagata, Y., *Structure*, **12**, 429, **2004**; WO03/097824; WO08/075073). 기타, WO03/000267, WO03/015774, WO07/125103, WO07/125105, WO08/050117, WO08/084043, WO09/081782, WO09/140624, WO10/013161, WO10/015849, WO11/018445, WO11/054174 등은 글루코키나제 조절제(modulator)로서 벤즈아마이드 유도체를 개시하고 있다.

- [7] 특히 최근에 임상시험에서 발견된 글루코키나제의 저혈당 문제를 해결하기 위한 전략으로 용량 적정(dose titration) 및 약물 투여 시간 조정(b.i.d or t.i.d) 등이 제안되었고, 보다 근본적인 해결책으로 정상 또는 낮은 혈당에서 낮은 효소활성 경향(enzyme activity profile)을 보이는 화합물을 합성하거나 간장 선택적인 화합물(liver selective compound)을 합성하는 전략이 글로벌 제약사에서 이용되고 있다(Pfefferkorn, J. A. et. al., *Discovery of (S)-6-(3-Cyclopentyl-2-(4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)propanamido)nicotinic Acid as a Hepatoselective Glucokinase Activator Clinical Candidate for Treating Type 2 Diabetes Mellitus. J. Med. Chem.* 2012, **55**, 1318-1333. Beberitz, G. R. Beaulieu, V. Dale, B. A. Deacon, R. Duttaroy, A. Gao, J. Grondine, M. S. Gupta, R. C. Kakmak, M. Kavana, M. Kirman, L. C. Liang, J. Maniara, W. M. Munshi, S. Nadkarni, S. S. Schuster, H. F. Stams, T. St Denny, I. Taslimi, P. M. Vash, B. Caplan, S. L. Investigation of functionally liver selective glucokinase activators for the treatment of type 2 diabetes. *J. Med. Chem.* **2009**, **52**, 6142-6152.; Massa, M. L. Gagliardino, J. J. Francini, F. Liver Glucokinase: An Overview on the Regulatory Mechanisms of its Activity. *Life* **2011**, **63**, 1-6.).

[8]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[9] 본 발명자들은 화학식 (1)의 페닐알킨 유도체 화합물이 글루코키나제를 현저하게 활성화시킴으로써, 상기 유도체들이 고혈당증(hyperglycemia) 및 당뇨병(diabetes)과 같은 글루코키나제 매개 질환의 치료에 유용하다는 것을 발견하였다.

[10] 따라서, 본 발명은 상기한 글루코키나제를 활성화시키는 신규의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물, 이의 제조방법, 및 이를 포함하는 약학 조성물, 이를 이용한 치료방법 및 용도를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[11] 또한, 본 발명은 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물의 제조에 유용한 중간체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[12]

과제 해결 수단

[13] 본 발명의 일 태양에 따라, 글루코키나제를 활성화시킴으로써, 혈당 강하 활성을 갖는 신규의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물이 제공된다.

[14] 본 발명의 다른 태양에 따라, 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물의 제조방법이 제공된다.

[15] 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제조하는데 유용한 신규의 중간체가 제공된다.

[16] 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[17] 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 대상체에게 투여하여 글루코키나제 매개 질환을 예방 또는 치료하는 방법이 제공된다.

[18] 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 글루코키나제 매개 질환을 예방 또는 치료를 위한 약제학적 제조를 위한 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 조성물의 용도가 제공된다.

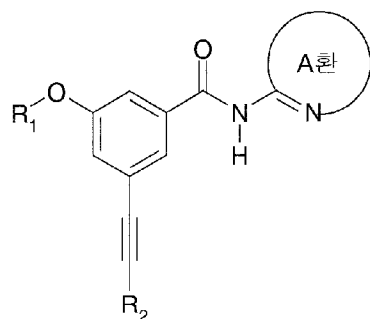
[19] 본 명세서에서, 용어 '헤테로아릴'은 N, O 및 S 원자로 이루어진 군에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로아릴을 의미하거나, 벤젠환 또는 피리딘환과 융합될 수 있는 바이사이클릭 헤테로아릴 군을 의미한다. 예를 들면 모노사이클릭

헤테로아릴은 싸이아졸, 피라졸, 옥사졸, 이미다졸, 피롤, 퓨란, 싸이오펜, 아이소싸이아졸, 아이소옥사졸, 트리아졸, 싸이아다디아졸, 테트라졸, 옥사다디아졸, 트리아진, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진 등을 포함한다. 또한, 바이사이클릭 헤테로아릴은 벤조싸이아졸, 벤족사졸, 벤즈이미다졸, 벤조퓨란, 벤조싸이오펜, 벤즈아이속사졸, 인돌, 인돌린, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴나졸린, 이미다조피리딘, 옥사졸로피리딘 등을 포함한다.

- [20] 또한, 용어 '아릴'은 공유 파이 전자계를 가지는 하나 이상의 환을 의미하며, 페닐, 나프틸, 바이페닐 등의 탄소수 6 내지 12의 탄화수소환을 포함한다.
- [21] 또한, 용어 '알킬'은 지방족 탄화수소 라디칼을 의미하며, 직쇄 또는 분지쇄상의 탄화수소 라디칼을 모두 포함한다. 예를 들어 C_1 - C_6 알킬은 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 지방족 탄화수소로서, 메틸, 에틸, 프로필, *n*-부틸, *n*-펜틸, *n*-헥실, 아이소프로필, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 네오펜틸, 아이소펜틸 등을 모두 포함한다.
- [22] 또한, 용어 '알콕시'는 별도로 정의되지 않는 한 히드록시 기의 수소 원자가 알킬로 치환된 라디칼을 의미하며, 예를 들어 C_1 - C_6 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, *n*-부톡시, *n*-펜틸옥시, 아이소프로폭시, *sec*-부톡시, *tert*-부톡시, 네오펜틸옥시, 아이소펜틸옥시 등을 모두 포함한다.
- [23] 또한, 용어 "용매화물" 중 용매는 유기화합물 제조에 사용되는 통상의 유기용매를 의미하며, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 1-아세트이트, 아세톤, 초산, 아니솔, 테트라히드로퓨란, 메틸아세트이트, 에틸아세트이트, 프로필아세트이트, 이소프로필아세트이트, 이소부틸아세트이트, *n*-부틸아세트이트, 디메틸설폭시드, 펜탄, 헵탄 등이 있으나, 이들의 예로 본 발명의 용매화물이 제한되는 것은 아니다.
- [24] 본 발명은 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제공한다.

[25] <화학식 1>

[26]



- [27] 화학식 1 중, A환은 적어도 하나의 N 원자를 가지고 N 및 S로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 헤테로아릴이며, 상기 헤테로아릴은 C_1 - C_6 알콕시- C_1 - C_6 알콕시기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1 - C_6 알킬; 히드록시카르보닐; C_1 - C_6 알콕시카르보닐; 4-몰포린카르보닐; 할로젠; 및

시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있고,

- [28] R_1 은 C_1 - C_6 알콕시로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_6 알킬이고,
- [29] R_2 는 수소; 히드록시, 할로젠, C_1 - C_6 알콕시(여기서 알콕시는 C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_7 사이클로알킬, 히드록시카르보닐, 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환된 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), NR_3R_4 및 C_3 - C_7 사이클로알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_6 알킬;
- [30] 테트라하이드로피란-2-일옥시메틸;
- [31] 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시(여기서 알콕시는 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로젠, 시아노, C_1 - C_6 의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노, C_1 - C_6 알콕시카르보닐, 피리딜, 피롤리딜, 3-싸이오펜일, 피페리딜, 테트라하이드로푸라닐, 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), C_3 - C_7 사이클로알킬옥시, 히드록시, 히드록시카르보닐, C_1 - C_6 알킬카르보닐, 할로젠, 시아노, 니트로, 피페리딜, 4-몰포리닐, 테트라졸일, 아미노, C_1 - C_6 의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노, 시아노기로 치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_6 알킬, NHR_5 , $NHCOR_6$, $NHSO_2R_7$ 및 $CONR_8R_9$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐;
- [32] 1-아미노- C_3 - C_7 사이클로알킬;
- [33] 1-히드록시- C_3 - C_7 사이클로알킬; 또는
- [34] 피리딜, 피리미딜, 피리다진일, 이미다졸일, 싸이오펜일, 인돌일, 벤조[1,3]다이옥솔일 및 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로 아릴기(여기서 헤테로아릴기는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다)이고,
- [35] R_3 및 R_4 는, 서로 독립적으로, 수소; C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알콕시- C_1 - C_6 알콕시, 피리딜, 시아노, 페닐, 하나 이상의 할로젠 기로 치환된 페닐, 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_6 알킬로 치환된 피리딜로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_6 알킬; C_3 - C_7 사이클로알킬; C_1 - C_6 알킬카르보닐; C_3 - C_7 사이클로알킬카르보닐; 또는 피리미딜이고,
- [36] R_5 는 4-몰포리닐; C_1 - C_6 의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노; 아제판일; C_1 - C_6 알콕시; 피페리딜; 피롤리딜; C_3 - C_7 사이클로알킬; C_1 - C_6 알콕시카르보닐; C_1 - C_6 알콕시- C_1 - C_6 알콕시; 테트라하이드로푸라닐; [1,3]다이옥소라닐; 시아노; 이미다졸일; 하나 이상의 시아노기로 치환된 이미다졸일; 하나 이상의 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_6 알킬로 치환된 이미다졸일; 피라졸일; 하나 이상의 직쇄 또는

- 분쇄상의 C₁-C₆ 알킬로 치환된 피라졸일; 및 히드록시카르보닐로 치환된 피라졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₆ 알킬이고,
- [37] R₆은 C₃-C₇ 사이클로알킬; 히드록시카르보닐 또는 C₁-C₆ 알콕시카르보닐로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C₁-C₆ 알킬; 직쇄 또는 분지쇄상의 C₁-C₆ 알킬아미노; 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬아미노이고,
- [38] R₇은 직쇄 또는 분지쇄상의 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬이고,
- [39] R₈ 및 R₉는, 서로 독립적으로, 수소; C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노, 피롤리딘 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C₁-C₆ 알킬이다.
- [40] 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물에 있어서, 상기 A환은 1 또는 2개의 N원자를 갖는 C₅-C₆ 헤테로아릴이며, 상기 헤테로아릴은 C₁-C₃ 알콕시-C₁-C₃ 알콕시기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C₁-C₃ 알킬; 히드록시카르보닐; 4-몰포린카르보닐; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있고,
- [41] 상기 R₁은 C₁-C₃ 알콕시로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₃ 알킬이고,
- [42] 상기 R₂는 히드록시, C₁-C₃ 알콕시(여기서 알콕시는 C₁-C₃ 알콕시, C₃-C₇ 사이클로알킬, 히드록시카르보닐, 하나 이상의 할로젠으로 치환된 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), NR₃R₄ 및 C₃-C₇ 사이클로알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₄ 알킬;
- [43] 테트라하이드로피란-2-일옥시메틸;
- [44] 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시(여기서 알콕시는 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, 할로젠, 시아노, C₁-C₃의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노, C₁-C₃ 알콕시카르보닐, 피리딘, 피롤리딘, 3-싸이오펜일, 피페리딘, 테트라하이드로푸라닐, 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), C₃-C₇ 사이클로알킬옥시, 히드록시, 히드록시카르보닐, C₁-C₃ 알킬카르보닐, 할로젠, 시아노, 니트로, 피페리딘, 4-몰포리닐, 테트라졸일, 아미노, C₁-C₃의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노, 시아노기로 치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₃ 알킬, NHR₅, NHCOR₆, NH₂SO₂R₇, 및 CONR₈R₉으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐;
- [45] 1-아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬;
- [46] 1-히드록시-C₃-C₇ 사이클로알킬; 또는
- [47] 피리딘, 피리미딘, 피리다진일, 이미다졸일, 싸이오펜일, 인돌일, 벤조[1,3]다이옥솔일 및 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신일로 이루어진

군으로부터 선택된 헤테로아릴기(여기서 헤테로아릴기는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₃알킬, C₁-C₃알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다)이고,

[48] R₃ 및 R₄는, 서로 독립적으로, 수소; C₁-C₃알콕시, C₁-C₃알콕시-C₁-C₃알콕시, 피리딜, 시아노, 페닐, 하나 이상의 할로젠 기로 치환된 페닐, 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₆알킬로 치환된 피리딜로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₅알킬; C₃-C₇사이클로알킬; C₁-C₆알킬카르보닐; C₃-C₇사이클로알킬카르보닐; 또는 피리미딜이고,

[49] R₅는 4-몰포리닐; C₁-C₃의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노; 아제판일; C₁-C₃알콕시; 피페리딜; 피롤리딜; C₃-C₇사이클로알킬; C₁-C₃알콕시카르보닐; C₁-C₃알콕시-C₁-C₃알콕시; 테트라하이드로푸라닐; [1,3]다이옥소라닐; 시아노; N-이미다졸일; 하나 이상의 시아노기로 치환된 N-이미다졸일; 하나 이상의 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₃알킬로 치환된 N-이미다졸일; 피라졸일; 하나 이상의 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₃알킬로 치환된 피라졸일; 및 히드록시카르보닐로 치환된 피라졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₅알킬이고,

[50] R₆은 C₃-C₇사이클로알킬; 히드록시카르보닐 또는 C₁-C₃알콕시카르보닐로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C₁-C₃알킬; 직쇄 또는 분지쇄상의 C₁-C₄알킬아미노; 또는 C₃-C₇사이클로알킬아미노이고,

[51] R₇은 직쇄 또는 분지쇄상의 C₁-C₃알킬 또는 C₃-C₇사이클로알킬이고,

[52] R₈ 및 R₉는, 서로 독립적으로, 수소; C₁-C₃의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노, 피롤리딜 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C₁-C₃알킬일 수 있다.

[53]

[54] 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물에 있어서, 상기 A환은 바람직하게는 피리딜, 피라졸일 및 피라진일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴이며, C₁-C₃알콕시-C₁-C₃알콕시기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C₁-C₃알킬; 히드록시카르보닐; 4-몰포린카르보닐; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[55]

[56] 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물에 있어서, 상기 A환은 더 바람직하게는 2-피리딜, 3-피라졸일 및 2-피라진일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴이며, 상기 헤테로아릴은 메틸; 메톡시에톡시메틸; 히드록시카르보닐; 4-몰포린카르보닐; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나

비치환될 수 있다.

[57]

[58] 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물에 있어서, R_1 은 2-메톡시-(1S)-메틸-에틸일 수 있다.

[59]

[60] 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물에 있어서, 상기 R_2 는 바람직하게는 히드록시, C_1 - C_2 알콕시(여기서 알콕시는 C_1 - C_2 알콕시, 싸이클로프로필, 히드록시카르보닐, 하나 이상의 플루오로로 치환된 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), NR_3R_4 , 및 싸이클로펜틸티오메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1 - C_4 알킬;

[61] 테트라하이드로피란-2-일옥시메틸;

[62] 메틸, C_1 - C_3 알콕시(여기서 알콕시는 메틸, 메톡시, 플루오로, 시아노, 다이메틸아미노, 메톡시카르보닐, 피리딜, 피롤리딜, 3-싸이오펜일, 피페리딜, 테트라하이드로푸라닐 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), 싸이클로부틸옥시, 히드록시, 히드록시카르보닐, 메틸카르보닐, 클로로, 플루오로, 시아노, 니트로, 피페리딜, 4-몰포리닐, 테트라졸일, 아미노, C_1 - C_2 의 다이알킬아미노, 시아노메틸, NHR_5 , $NHCOR_6$, $NHSO_2R_7$, 및 $CONR_8R_9$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐;

[63] 1-아미노-싸이클로헥실;

[64] 1-히드록시-싸이클로펜틸; 또는

[65] 피리딜, 피리미딜, 피리다진일, 이미다졸일, 싸이오펜일, 인돌일, 벤조[1,3]다이옥솔일 및 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로 아릴기(여기서 헤테로아릴기는 하나 이상의 플루오로로 치환되거나 비치환된 메틸, 메톡시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다)이고,

[66] R_3 및 R_4 는, 서로 독립적으로, 수소; 메톡시, 메톡시메톡시, 피리딜, 시아노, 페닐, 하나 이상의 할로젠 기로 치환된 페닐, 메틸기로 치환된 피리딜로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_5 알킬; C_3 - C_6 싸이클로알킬; C_1 - C_2 알킬카르보닐; 싸이클로프로필카르보닐; 또는 피리미딜이고,

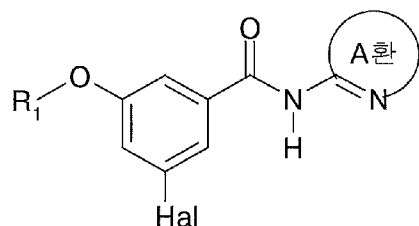
[67] R_5 는 4-몰포리닐; C_1 - C_2 의 다이알킬아미노; 아제판일; C_1 - C_3 알콕시; 피페리딜; 피롤리딜; 싸이클로프로필; 에톡시카르보닐; 메톡시메톡시; 테트라하이드로푸라닐; [1,3]다이옥소라닐; 시아노; N-이미다졸일; 하나 이상의 시아노기로 치환된 N-이미다졸일; C_1 - C_2 알킬로 치환된 N-이미다졸일; 피라졸일; 메틸기로 치환된 피라졸일; 및 히드록시카르보닐로 치환된 피라졸일로

- 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1-C_5 알킬이고,
- [68] R_6 은 사이클로프로필; 히드록시카르보닐 또는 메톡시카르보닐로 치환되거나 비치환된 C_1-C_2 알킬; 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1-C_4 알킬아미노; 또는 사이클로펜틸아미노이고,
- [69] R_7 은 메틸 또는 사이클로프로필이고,
- [70] R_8 및 R_9 는, 서로 독립적으로, 수소; 다이메틸아미노, N-피롤리딜 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_1-C_2 알킬일 수 있다.
- [71]
- [72] 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물에 있어서, 상기 R_2 는 더 바람직하게는 히드록시, C_1-C_2 알콕시(여기서 알콕시는 C_1-C_2 알콕시, 사이클로프로필, 히드록시카르보닐, 4-플루오로페닐 및 2-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), NR_3R_4 , 및 사이클로펜틸티오메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1-C_4 알킬;
- [73] 테트라하이드로피란-2-일옥시메틸;
- [74] 메틸, C_1-C_3 알콕시(여기서 알콕시는 메틸, 메톡시, 플루오로, 시아노, 다이메틸아미노, 메톡시카르보닐, 2-피리딜, N-피롤리딜, 3-싸이오펜일, N-피페리딜, 2-테트라하이드로푸라닐 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), 사이클로부틸옥시, 히드록시, 히드록시카르보닐, 메틸카르보닐, 클로로, 플루오로, 시아노, 니트로, N-피페리딜, 4-몰포리닐, 5-테트라졸일, 아미노, C_1-C_2 의 다이알킬아미노, 시아노메틸, NHR_5 , $NHCOR_6$, $NHSO_2R_7$, 및 $CONR_8R_9$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐;
- [75] 1-아미노-사이클로헥실;
- [76] 1-히드록시-사이클로펜틸; 또는
- [77] 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 5-피리미딜, 3-피리다진일, 4-이미다졸일, 2-싸이오펜일, 5-인돌일, 5-벤조[1,3]다이옥솔일 및 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신-6-일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로 아릴기(여기서 헤테로아릴기는 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다)이고,
- [78] R_3 및 R_4 는, 서로 독립적으로, 수소; 메톡시, 메톡시메톡시, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 시아노, 페닐, 하나 이상의 할로젠 기로 치환된 페닐, 2-메틸피리딜로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1-C_5 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬; C_1-C_2 알킬카르보닐; 사이클로프로필카르보닐; 또는 2-피리미딜이고,

- [79] R_5 는 4-몰포리닐; C_1 - C_2 의 다이알킬아미노; N-아제판일에틸; C_1 - C_3 알콕시; N-피페리딜; N-피롤리딜; 싸이클로프로필; 에톡시카르보닐; 메톡시메톡시; 2-테트라하이드로푸라닐; [1,3]다이옥소란-2-일; 시아노; N-이미다졸일; 4,5-다이시아노(N-이미다졸일); 2-에틸(N-이미다졸일); 2-메틸(N-이미다졸일); 4-메틸(N-이미다졸일); N-피라졸일; 4-메틸(N-피라졸일); 및 4-하이드록시카르보닐(N-피라졸일)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_5 알킬이고,
- [80] R_6 는 싸이클로프로필; 메틸; 에틸; 히드록시카르보닐메틸; 메톡시카르보닐메틸; 에틸아미노; tert-부틸아미노; 이소프로필아미노; 프로필아미노; 또는 싸이클로펜틸아미노이고,
- [81] R_7 은 메틸 또는 싸이클로프로필이고,
- [82] R_8 및 R_9 는, 서로 독립적으로, 수소; 다이메틸아미노, N-피롤리딜 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_1 - C_2 알킬일 수 있다.
- [83]
- [84] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 상기 염은 통상의 산 부가염, 예를 들어 염산, 브롬산, 황산, 설파산, 인산 또는 질산과 같은 무기산으로부터 유도된 염 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 시트르산, 말레산, 말론산, 메탄술폰산, 타르타르산, 말산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, *p*-톨루엔술폰산, 옥살산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 상기 염은 통상의 금속 염 형태, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 또는 칼슘과 같은 금속으로부터 유도된 염을 포함한다. 상기 산 부가염 또는 금속염은 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [85]
- [86] 본 발명은 화학식 2의 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물의 제조방법을 제공한다:

[87] <화학식 2>

[88]



[89] <화학식 3>

[90]



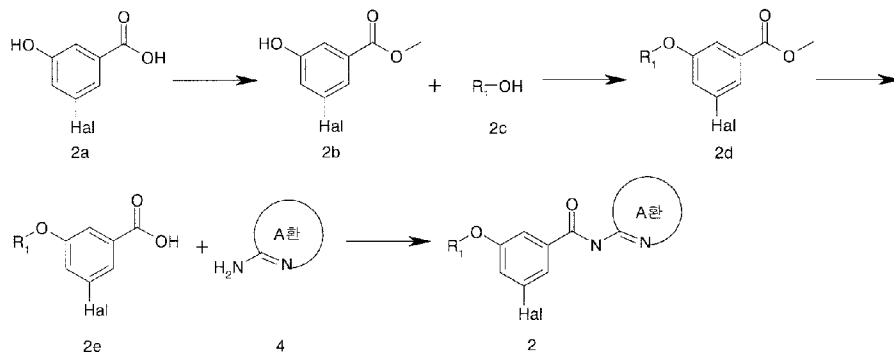
[91] 식 중, A환, R₁, 및 R₂는 상기에서 정의한 바와 동일하고, Hal은 할로젠이다.

[92] 구체적으로, 화학식 1의 화합물은 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 알킨 화합물을 소노가시라(Sonogashira) 반응을 수행하여 제조할 수 있다. 상기 반응은 팔라듐 촉매를 사용하여 수행할 수 있으며, 상기 팔라듐 촉매는 팔라듐다이아세테이트(Pd(OAc)₂), 트리스(다이벤질이텐아세톤)다이팔라듐(tris(dibenzylideneacetone) dipalladium, Pd₂(dba)₃), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(Pd(PPh₃)₄) 또는 팔라듐(II)[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드(PdCl₂(dppf)₂) 등을 포함한다. 팔라듐 촉매하에서 반응을 수행하는 경우, 팔라듐 촉매 이외에 리간드 및 염기를 첨가할 수 있다. 상기 리간드는 (S)-2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(BINAP), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센(dppf) 또는 (트라이-O-톨릴)포스핀 (P(O-Tol)₃) 등을 포함하며, 상기 염기는 세슘카보네이트(Cs₂CO₃), 소듐카보네이트(Na₂CO₃), 포타슘카보네이트(K₂CO₃), 포타슘플루오라이드(KF), 세슘플루오라이드(CsF), 소듐하이드록사이드(NaOH), 포타슘포스포네이트(K₃PO₄), 소듐 *tert*-부톡사이드(*tert*-BuONa) 또는 포타슘 *tert*-부톡사이드(*tert*-BuOK) 등의 무기염기를 포함한다. 상기 반응은 반응용매로서 벤젠 또는 톨루엔과 같은 비극성 유기용매 또는 다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 또는 *N,N*-다이메틸포름아마이드 등의 극성 유기용매 중에서, 50°C 내지 150°C에서, 바람직하게는 80°C 내지 110°C에서 수행될 수 있다. 반응시간을 포함한 기타 반응조건은 소노가시라(Sonogashira) 반응에 대한 공지의 방법에 따라 수행할 수 있다(Sonogashira K.와 Tohda Y., *STRATEGIC APPLICATIONS of NAMED REACTIONS in ORGANIC SYNTHESIS*, 2005).

[93] 상기 화학식 3의 화합물은 상업적으로 구입할 수 있으며, 화학식 2의 화합물은 예를 들어 하기 반응식 1에 따라 제조할 수 있다:

[94] <반응식 1>

[95]



- [96] 상기 식에서, A환, 및 R₁은 상기에서 정의한 바와 동일하고, Hal은 할로젠이다.
- [97] 상기 화학식 2a의 화합물은 상업적으로 구입할 수 있다. 상기 화학식 2a의 화합물의 반응으로 카르복실산에 보호기를 도입하여 화학식 2b의 화합물을 수득할 수 있다. 또한, 반응용매로는 메탄올 등의 극성 용매를 사용할 수 있고, 싸이오닐 클로라이드, 황산 등을 사용하여 수행할 수 있다. 반응온도는 0°C 내지 상온에서 수행될 수 있으나, 경우에 따라서는 상온 내지 100°C에서 수행될 수 있다.
- [98] 구체적으로, 화학식 2b의 화합물과 화학식 2c의 화합물을 반응시켜 화학식 2d의 화합물을 제조할 수 있다. 상기 화학식 2c의 화합물은 상업적으로 구입할 수 있다. 상기 화학식 2b의 화합물과 화학식 2c의 화합물과의 반응은, 미츠노부(Mitsunobu) 반응에 따라, 트리페닐포스핀 또는 트리 *n*-부틸포스핀 존재 하에서 다이에틸아조다이크아르복실레이트(DEAD) 또는 다이아이소프로필아조다이크아르복실레이트(DIAD)를 사용하여 수행할 수 있다. 또한, 반응용매로는 다이클로로메탄, 다이옥산, 또는 테트라하이드로퓨란 등의 극성 유기용매가 사용될 수 있다. 반응온도는 0°C 내지 상온에서 수행될 수 있으나, 경우에 따라서는 더 높은 온도에서 수행될 수도 있다. 반응 시간 등을 포함한 기타 반응조건은 미츠노부(Mitsunobu) 반응에 대한 공지 방법의 방법에 따라 수행할 수 있다 (Barbara Czako와 Laszlo Kurti, *STRATEGIC APPLICATIONS of NAMED REACTIONS in ORGANIC SYNTHESIS*, 2005).
- [99] 상기 화학식 2d의 화합물에 카르복실 보호기의 탈보호 반응을 수행하여 화학식 2e를 수득한 후, 상업적으로 구입 가능한 화학식 9의 아민 화합물과 커플링시킴으로써 화학식 2의 화합물로 수득할 수 있다.
- [100] 상기 카르복실 보호기의 탈보호 반응은 통상적으로 무기 염기, 예를 들면, 수산화나트륨, 수산화리튬 또는 수산화칼륨 수용액을 사용할 수 있다. 이때, 반응용매로는 증류수 또는 테트라하이드로퓨란 또는 알콜 등의 극성용매와 물과 혼합용매를 사용할 수 있으며, 상기 반응은 바람직하게 상온 내지 50°C에서 수행될 수 있다. 이어서 수행되는 커플링 즉, 아마이드 커플링은 아실할라이드 방법, 아지드 방법, 카르복실산 무수물반응 방법, 카보다이이미드 방법, 활성 에스테르 방법, 또는 카보닐다이이미다졸 방법과 같은 공지 방법(예를 들어,

Miklos Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, 2nd Ed., **1993**)에 따라 수행할 수 있다. 바람직하게는, 카보다이이미드 방법 또는 아실할라이드 방법을 사용할 수 있다.

[101] 카보다이이미드 방법에 따른 커플링 반응은 다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC), 다이아이소프로필카보다이이미드 또는 수용성 *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보다이이미드 (EDAC) 등을 사용하여 수행할 수 있다. 필요할 경우, 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBT)을 첨가함으로써 반응을 촉진시킬 수 있다. 상기 커플링 반응은 다이클로로메탄, 아세트나이트릴 또는 *N,N*-다이메틸포름아마이드 등의 불활성 용매 중에서 수행될 수 있으며, 또한, 트리에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸모폴린, *N,N*-다이메틸아미노피리딘 또는 *N*-메틸피롤리딘 등의 유기염기 중에서, 상온 내지 50°C에서 수행될 수 있다.

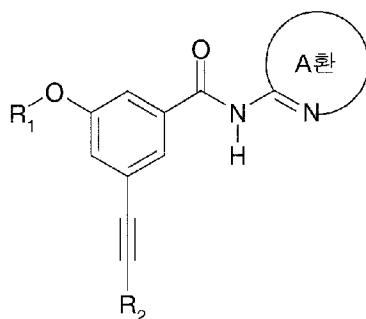
[102] 아실할라이드 방법에 따른 커플링 반응은 화학식 8의 화합물에 싸이오닐클로라이드 또는 옥살릴클로라이드를 사용하여 카르복실산을 아실할라이드로 변환한 후, 피리딘, 트리에틸아민, 다이아이소프로필 에틸아민, *N*-메틸모폴린, *N,N*-다이메틸아미노피리딘 또는 *N*-메틸피롤리딘 등의 유기염기 존재하에서, 화학식 9의 화합물을 반응시킴으로써 수행할 수 있다. 상기 커플링 반응은 다이클로로메탄 또는 피리딘 등의 반응용매 중에서, 상온 내지 100°C에서, 수행될 수 있다.

[103]

[104] 본 발명은 화학식 4의 화합물을 화학식 5의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물의 제조방법을 제공한다:

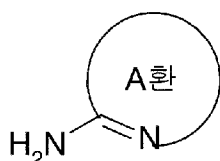
[105] <화학식 1>

[106]



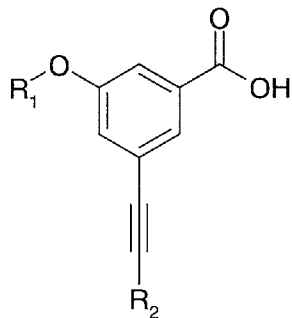
[107] <화학식 4>

[108]



[109] <화학식 5>

[110]

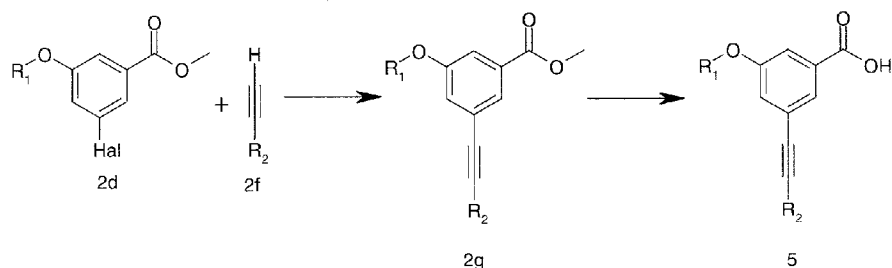
[111] 식 중, A환, R₁, 및 R₂는 상기에서 정의한 바와 동일하다.

[112] 구체적으로, 화학식 1의 화합물은 화학식 4의 화합물과 화학식 5의 화합물을 아미드 커플링 반응을 수행하여 제조할 수 있다. 상기 커플링 반응은 상기 반응식 1의 아미드 커플링 반응과 동일한 방법으로 수행할 수 있다.

[113] 또한, 상기 화학식 4의 화합물은 상업적으로 구입할 수 있으며, 화학식 5의 화합물은 하기 반응식 2에 따라 제조할 수 있다:

[114] <반응식 2>

[115]

[116] 상기 식에서, A환 및 R₁은 상기에서 정의한 바와 동일하다.

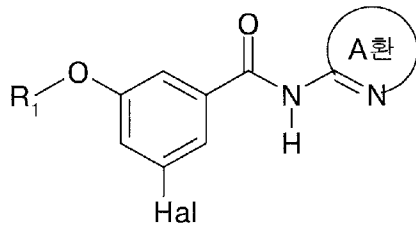
[117] 구체적으로, 상기 반응식 2에서 나타낸 바와 같이 화학식 2d의 화합물과 화학식 2f의 화합물을 소노가시라(Sonogashira) 반응을 시켜 화학식 2g의 화합물을 수득할 수 있다. 출발물질인 화학식 10의 화합물은 상업적으로 구입할 수 있다. 상기 소노가시라 반응은 화학식 2의 반응과 동일한 방법으로 수행할 수 있다.

[118] 상기 화학식 2g의 화합물의 카르복실 보호기의 탈보호 반응을 수행시킴으로써 화학식 5의 화합물을 수득할 수 있다. 상기 카르복실 보호기의 탈보호 반응은 반응식 1에서의 화합물 2d에 수행한 반응과 실질적으로 동일한 방법으로 수행할 수 있다.

[119] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물의 제조를 위해 중간체로 사용 가능한 하기 화학식 2의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제공한다:

[120] <화학식 2>

[121]

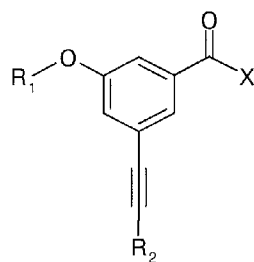


[122] 식 중, A환, R₁은 상기에서 정의한 바와 동일하고, Hal은 할로겐이다.

[123] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물의 제조를 위해 중간체로 사용 가능한 하기 화학식 6의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제공한다:

[124] <화학식 6>

[125]



[126] 식 중, R₁, 및 R₂는 상기에서 정의한 바와 동일하고, X는 히드록시 또는 C₁-C₃ 알콕시이다.

[127] 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 글루코키나제 매개 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 상기 글루코키나제 매개 질환은 고혈당증(hyperglycemia), 당뇨병(diabetes), 비만(obesity), 1형 당뇨병, 2형 당뇨병에서의 인슐린 내성, 비만, 대사 증후군 등을 포함한다. 상기 글루코키나제 매개 질환은 고혈당증, 비만 및 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 질환일 수 있다.

[128] 상기 약학 조성물은 통상적으로 사용되는 부형제, 붕해제, 감미제, 활택제 또는 향미제 등의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있으며, 통상의 방법에 따라 정제, 캡슐제, 산제, 과립제 및 현탁제, 유제 또는 시럽제와 같은 경구용 제제; 또는 주사제 등의 비경구 투여용 제제로 제제화될 수 있다. 상기 제제는 다양한 형태, 예를 들어 단회 투여형 또는 수회 투여형 투여 형태(dosage form)으로 제제화될 수 있다.

[129] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 정맥내, 근육내 또는 경구 투여될 수 있으며, 바람직하게는 경구 투여될 수 있다. 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 1일 투여량은 약 10 내지 약 500 mg/kg의 범위일 수 있으나, 이는 환자의 상태, 연령, 체중, 감수성, 증상 또는 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[130] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염,

또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 대상체에 투여하여 글루코키나제 매개 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[131] 본 발명에 있어서, 상기 대상체는 인간을 포함하는 포유류 일 수 있다.

[132] 본 발명은 글루코키나제 매개 질환을 예방 또는 치료를 위한 약제학적 제조를 위한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[133]

발명의 효과

[134] 본 발명에 따른 화합물 즉, 화학식 (1)의 페닐알킨 유도체 화합물은 글루코키나제를 현저하게 활성화시킴으로써, 고혈당증(hyperglycemia) 및 당뇨병(diabetes)과 같은 글루코키나제 매개 질환의 치료에 유용하게 적용될 수 있다.

[135]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[136] 이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하는 것이며, 본 발명이 이들에 한정되는 것은 아니다.

[137] 하기 실시예들에서 제조된 화합물들의 분석은 다음과 같이 수행하였다: 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼 분석은 브루커(Bruker) 400 MHz 분광계 상에서 수행하였고, 화학이동(chemical shift)은 ppm으로 분석하였으며, 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔(Merck, 70-230 mesh) 상에서 수행하였다(W.C. Still, *J. Org. Chem.*, 43, 2923, 1978). 또한, 하기 실시예들에서 사용되는 약어는 다음과 같다: 메틸은 Me, 에틸은 Et, 페닐은 Ph, *tert*-부틸옥시카보닐은 BOC, N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드는 EDAC, 1-하이드록시벤조트라이아졸은 HOBt로 약칭한다. 또한, 각 실시예의 출발물질은 공지의 화합물로 문헌에 따라 합성하거나, 시그마 알드리치사로부터 구입하였다.

[138]

[139] 참조예 1. 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[140] 단계 1: 3-브로모-5-히드록시벤조산 메틸 에스테르

[141] 3-브로모-5-히드록시벤조산 25.0 g을 메탄올 250.0 mL에 가하여 녹인 후, 진한 황산 1.0 mL을 넣고 밤새도록 환류 시킨다. 반응혼합물을 상온으로 냉각하고 감압 농축한 후, 얻어진 잔사에 에틸아세테이트 300.0 mL을 가하고 증류수로 씻어 준 후, 유기용매 층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 이 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매:

페트롤늄이씨/에틸아세테이트 = 5/1)로 정제하여 백색 고체의 표제화합물 18.5 g(수율: 69.5 %)을 얻었다.

[142] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 10.36(s, 1H), 7.48-7.47(t, 1H), 7.33-7.32(q, 1H), 7.22-7.21(t, 1H), 3.83(s, 3H)

[143]

[144] 단계 2: 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르

[145] 단계 1에서 제조한 3-브로모-5-히드록시벤조산 메틸 에스테르 17.5 g, (R

-)-1-메톡시-2-프로판올 10.2 g, 및 트리페닐포스핀 29.8 g을

테트라하이드로퓨란 180.0 mL에 녹이고,

다이아이소프로필아조다이카복실레이트 23.0 g를 0°C에서 천천히 가한 후,

상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 농축한 후, 실리카겔 컬럼

크로마토그래피(전개용매: 페트롤늄이씨/에틸아세테이트 = 20/1)로 정제하여 무색 액상의 표제화합물 22.6 g(수율: 98.0 %)을 얻었다.

[146] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74-7.73(t, 1H), 7.53-7.52(q, 1H), 7.28-7.27(t, 1H), 4.60-4.56(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.59-3.54(q, 1H), 3.50-3.47(q, 1H), 3.40(s, 3H), 1.32-1.30(d, 3H)

[147]

[148] 단계 3: 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산

[149] 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르 22.6 g을 테트라하이드로퓨란 200.0 mL 및 메탄올 200.0 mL에 녹이고, 3N 수산화나트륨용액 100.0 mL을 천천히 가한 후, 상온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축한 후 1 N 염산으로 산성화하고 에틸아세테이트로 추출한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 무색 액상의 표제화합물 22.2 g(수율: 100 %)을 얻었다.

[150] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.6(brs, 1H), 7.79-7.78(t, 1H), 7.57-7.56(q, 1H), 7.32-7.31(t, 1H), 4.64-4.57(m, 1H), 3.62-3.58(q, 1H), 3.54-3.51(q, 1H), 3.42(s, 3H), 1.33-1.31(d, 3H)

[151]

[152] 단계 4: 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H

-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[153] 단계 3에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 22.2 g을

다이클로로메탄 200.0 mL에 녹이고, HOBT 15.5 g, EDAC 22.0 g,

다이아이소프로필에틸아민 29.7 g 및 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 11.2 g을

가하여, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 증류수로 세척한 후,

유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를

얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매:

페트롤늄이씨/에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 무색 액상의 표제화합물 22.5 g(수율: 79.8 %)을 제조하였다.

- [154] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.72(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.30-7.28(t, 1H), 7.23-7.22(t, 1H), 6.85-6.85(d, 1H), 4.54-4.50(m, 1H), 3.63(s, 3H), 3.57-3.52(q, 1H), 3.49-3.45(q, 1H), 3.39(s, 3H), 1.29-1.27(d, 3H)
- [155]
- [156] 참조예 2. 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [157] 단계 1: 3-니트로-4-메틸-페네틸-트리메틸실란
- [158] 4-아이오도-2-나이트로톨루엔 10.0 g를 트리에틸아민 50.0 mL에 가하여 녹인 후, 2,2-다이메틸-2-실라부트-3-인(2,2-dimethyl-2-silabut-3-yne) 7.6 g 및 팔라듐(II)[1,1'-비스 (다이페닐포스포노)페로센]다이클로라이드 1.4 g을 넣고 상온에서 2시간 동안 교반 시킨다. 반응혼합물을 감압 농축한 후, 얻어진 잔사에 에틸아세테이트 250.0 mL을 가하고 증류수 200.0 mL을 넣어서 두 번 씻어 준다. 유기용매 층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 이 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트롤늄이써)로 정제하여 백색 고체의 표제화합물 6.4 g(수율: 72.6 %)을 얻었다.
- [159] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.05-8.05(d, 1H), 7.56-7.53(q, 1H), 7.28(s, 1H), 2.59(s, 3H)
- [160]
- [161] 단계 2: 4-에티닐-1-메틸-2-니트로-벤젠
- [162] 단계 1에서 제조한 3-니트로-4-메틸-페네틸-트리메틸실란 3.2 g을 테트라하이드로퓨란 20.0 mL에 녹이고, 테트라부틸암모늄플루오라이드 5.3 g을 가한 후 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축한 후, 증류수를 넣고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트롤늄이써/에틸아세테이트 = 10/1)로 정제하여 백색 고체의 표제화합물 2.2 g (수율: 99.0 %)을 제조하였다.
- [163] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08-8.08(d, 1H), 7.59-7.57(q, 1H), 7.31-7.29(d, 1H), 3.15(s, 1H), 2.60(s, 3H)
- [164]
- [165] 단계 3: 5-에티닐-2-메틸-페닐아민
- [166] 단계 2에서 제조한 4-에티닐-1-메틸-2-니트로-벤젠 2.2 g을 에탄올 10.0 mL에 녹이고, 철가루 3.9 g, 염화암모늄 3.7 g 및 증류수 10.0 mL을 넣은 후 2시간 동안 환류하면서 교반하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각한 후, 셀라이트 패드를 이용하여 필터한다. 얻어진 잔사를 감압 농축한 후, 에틸아세테이트로 두 번 추출하고 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 검은색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트롤늄이써/에틸아세테이트 = 5/1)로 정제하여 갈색 고체의 표제화합물 1.7 g (수율: 92.0 %)을 제조하였다.

[167] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.99-6.97(d, 1H), 6.85-6.83(d, 1H), 6.80(s, 1H), 3.63(brs, 2H), 2.98(s, 1H), 2.15(s, 3H)

[168]

[169] 단계 4: 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[170] 단계 3에서 제조한 5-에티닐-2-메틸-페닐아민 1.9 g을 테트라부틸암모늄플루오라이드삼수화물 12.0 g에 녹이고, 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 3.0 g, 팔라듐(II)[1,1'-비스 (다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드(PdCl₂(dppf)₂) 0.6 g을 넣은 후 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 얼음물을 넣어 냉각한 후, 에틸아세테이트로 두 번 추출하고 얻어진 유기층을 소금물로 씻어준다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 검은색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트롤늄이써/에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 갈색 고체의 표제화합물 2.1 g(수율: 61.0 %)을 제조하였다.

[171] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.62(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.44-7.43(t, 1H), 7.29-7.28(d, 1H), 7.22-7.21(d, 1H), 7.04-7.02(d, 1H), 6.90-6.81(m, 3H), 4.62-4.61(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.66(brs, 1H), 3.61-3.79(q, 1H), 3.52-3.49(q, 1H), 3.41(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.33-1.32(d, 3H)

[172]

[173] 참조예 3. 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[174] 단계 1: N-BOC 프로파질 아민

[175] 프로파질아민 716.0 mg를 테트라하이드로퓨란 40.0 mL에 가하여 녹인 후, 다이아이소프로필아민 3.35 g 및 다이터트부틸 다이카보네이트 3.0 g을 넣고 상온에서 밤새도록 교반 시킨다. 반응혼합물을 감압 농축한 후, 얻어진 잔사에 물을 넣은 후, 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 이 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트롤늄이써/에틸아세테이트 = 1/2)로 정제하여 백색 고체의 표제화합물 2.0 g(수율: 99.0 %)을 얻었다.

[176] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.73(brs, 1H), 3.92(brs, 2H), 2.22-2.21(m, 1H), 1.45(s, 10H)

[177]

[178] 단계 2: 3-(N-BOC-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[179] 단계 2에서 제조한 N-BOC 프로파질 아민 1.9 g을 테트라부틸암모늄플루오라이드삼수화물 12.0 g에 녹이고, 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 3.0 g, 팔라듐(II)[1,1'-비스 (다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 0.6 g을

넣은 후 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 얼음물을 넣어 냉각한 후, 에틸아세테이트로 두 번 추출하고 얻어진 유기층을 소금물로 씻어준다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 검은색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트롤로늄이써/에틸아세테이트 = 3/1)로 정제하여 갈색 고체의 표제화합물 2.3 g (수율: 64.0 %)을 제조하였다.

[180] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.62(s, 1H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.48-7.42(m, 3H), 7.29-7.29(d, 1H), 7.12-7.11(q, 1H), 6.80-6.80(d, 1H), 4.80(brs, 1H), 4.59-4.55(m, 1H), 4.15-4.11(q, 2H), 3.78(s, 3H), 3.59-3.55(q, 1H), 3.51-3.47(q, 1H), 3.40(s, 3H), 1.47(s, 9H), 1.32-1.31(d, 3H)

[181]

[182] 단계 3: 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[183] 단계 3에서 제조한 3-(N-BOC-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 2.3 g을 다이클로로메탄 10.0 mL에 녹이고, 트리플로로암모늄산 5.9 g을 넣은 후 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 탄산칼륨나트륨 용액을 이용하여 pH 8로 중화한 후, 다이클로로메탄으로 두 번 추출하고 얻어진 유기층을 소금물로 씻어준다. 얻어진 유기층을 감압 농축하여 얻어진 투명한 액상의 표제화합물 1.8 g (수율: 97.8 %)을 제조하였다.

[184] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.57(s, 1H), 7.45-7.42(m, 1H), 7.28-7.22(m, 4H), 7.13-7.11(q, 1H), 6.80-6.79(d, 1H), 4.78(s, 1H), 4.59-4.55(m, 1H), 4.15-4.11(q, 2H), 3.79(s, 3H), 3.59-3.55(q, 1H), 3.50-3.47(q, 1H), 3.40(s, 3H), 1.32-1.31(d, 3H)

[185]

[186] 참조예 4. 3-(3-브로모-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[187] 단계 1: 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(테트라하이드로피란-2-일옥시)-프로프-1-인일]-벤즈아마이드

[188] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 7.0 g을 테트라부틸암모늄플로라이드삼수화물 29.8 g에 녹이고, 테트라하이드로-2-(2-프로피닐옥시)-2H-피란 5.3 g 및 팔라듐(II)[1,1'-비스 (다이페닐포스포노)페로센]다이클로라이드 0.7 g을 가하고 85°C에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 후, 증류수로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트롤로늄이써/에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 노란색 액상의 표제화합물 5.7 g (수율: 70.8 %)을 제조하였다.

- [189] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.16(brs, 1H), 7.69-7.64(m, 1H), 7.48-7.42(m, 3H), 7.30-7.29(d, 1H), 7.15-7.14(q, 1H), 6.83-6.83(d, 1H), 4.89-4.88(t, 1H), 4.49-4.42(t, 2H), 4.14-4.09(q, 3H), 3.89-3.86(t, 1H), 3.70(s, 3H), 3.59-3.54(m, 2H), 3.50-3.46(m, 1H), 3.40-3.39(d, 3H), 2.03(s, 4H), 1.31-1.24(m, 8H)
- [190]
- [191] 단계 2: 3-(3-히드록시-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [192] 단계 1에서 제조한 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(테트라하이드로피란-2-일옥시)-프로프-1-인일]-벤즈아마이드 5.7 g을 메탄올 60.0 mL에 녹이고, *p*-톨루엔술폰닉산 2.1 g을 가하고 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축한 후, 에틸아세테이트로 희석하고, 증류수로 3번 세척한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀류이써/에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 노란색 액상의 표제화합물 4.3 g (수율: 89.6 %)을 제조하였다.
- [193] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.71(brs, 1H), 7.44-7.43(m, 2H), 7.29-7.29(d, 1H), 7.12-7.11(q, 1H), 6.80-6.80(d, 1H), 4.58-4.55(m, 1H), 4.50-4.48(d, 2H), 3.79(s, 3H), 3.59-3.55(m, 1H), 3.51-3.47(m, 1H), 3.40(s, 3H), 2.24(s, 1H), 1.31-1.29(d, 3H)
- [194]
- [195] 단계 3: 3-(3-브로모-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [196] 단계 2에서 제조한 3-(3-히드록시-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 4.3 g을 테트라하이드로피란 40.0 mL에 녹이고, 삼부름화인 4.6 g을 가하고 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축한 후, 에틸아세테이트로 희석하고, 증류수로 세척한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀류이써/에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 노란색 액상의 표제화합물 4.8 g (수율: 93.6 %)을 제조하였다.
- [197]
- [198] 참조예 5. 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드
- [199] 참조예 1 단계 3에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 4.3 g을 싸이오닐 클로라이드 10.0 mL에 가하여 녹인 후, 1시간 동안 환류 시킨다. 반응혼합물을 상온으로 냉각하고 감압 농축한 후, 얻어진 잔사를 피리딘 10.0 mL에 녹이고, 5-메틸피라진-2-일아민 1.7 g을 가하여, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 증류수로 세척한 후, 에틸아세테이트를 이용하여 추출하였다. 추출한 유기층을 소금물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로

건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페틀로늄이씨/에틸아세테이트 = 5/1)로 정제하여 황색 고형의 표제화합물 4.3 g (수율: 75.9 %)을 제조하였다.

[200] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.54-9.54(d, 1H), 8.62(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.60-7.59(t, 1H), 7.43-7.43(t, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 4.63-4.59(m, 1H), 3.60-3.56(q, 1H), 3.52-3.49(q, 1H), 3.40(s, 3H), 2.55(s, 3H), 1.33-1.32(d, 3H)

[201]

[202] 참조예 6. 3-브로모-*N*-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드

[203] 참조예 1 단계 3에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산 5.0 g을 다이클로로메탄 50.0 mL에 녹이고, HOBT 4.0 g, EDCI 5.0 g, 트리에틸아민 5.6 g 및 1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸-3-일아민 3.5 g을 가하여, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 증류수와 소금물로 각각 세척한 후, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페틀로늄이씨/에틸아세테이트 = 8/1)로 정제하여 무색 액상의 표제화합물 5.1 g (수율: 68.0 %)을 제조하였다.

[204]

[205] 참조예 7. 3-(3-히드록시-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르

[206] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르 6.0 g을 테트라부틸암모늄플로라이드삼수화물 31.0 g에 녹이고, 테트라하이드로-2-(2-프로피닐옥시)-2*H*-피란(Tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2*H*-pyran) 4.15 g 및 팔라듐(II)[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 1.4 g을 가하고 85°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 증류수로 희석한 후, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 검은색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀로늄이씨/에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 갈색 고형의 표제화합물 3.0 g (수율: 54.3 %)을 제조하였다.

[207] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.18(s, 1H), 4.64-4.54(m, 1H), 4.51-4.49(d, 2H), 3.91(s, 3H), 3.61-3.46(m, 2H), 3.42(s, 3H), 1.88-1.84(t, 1H), 1.32-1.29(t, 3H)

[208]

[209] 참조예 8. 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산

[210] 단계 1: 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르

[211] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산

메틸 에스테르 3.0 g을 테트라부틸암모늄플로라이드삼수화물 15.0 g에 녹이고, 참조예 2 단계 3에서 제조한 5-에티닐-2-메틸-페닐아민 2.2 g 및 팔라듐(II)[1,1'-비스 (다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 0.6 g을 가하고 85°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 얼음물로 희석한 후, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 검은색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/이썬/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 갈색 고형의 표제화합물 2.9 g (수율: 61.0 %)을 제조하였다.

[212]

[213] 단계 2: 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산

[214] 단계 1에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르 2.9 g을 메탄올 50.0 mL에 녹이고, 수산화나트륨 1.0 g을 증류수 10.0mL에 녹인 후, 천천히 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 6N 염산을 이용하여 pH 4로 산성화한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 백색 고형의 표제화합물 2.4 g (수율: 81.1 %)을 제조하였다.

[215]

[216] 참조예 9. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-벤조산

[217] 단계 1: 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-벤조산 메틸 에스테르

[218] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르 5.0 g을 테트라부틸암모늄플로라이드삼수화물 26.0 g에 녹이고, 2-에티닐아니솔 2.3 g 및 팔라듐(II)[1,1'-비스 (다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 579.0 mg을 가하고 85°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 얼음물로 희석한 후, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 검은색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/이썬/에틸아세테이트 = 10/1)로 정제하여 갈색 액상의 표제화합물 4.0 g (수율: 68.9 %)을 제조하였다.

[219] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.84-7.83(t, 1H), 7.58-7.56(m, 1H), 7.52-7.49(m, 1H), 7.37-7.27(m, 2H), 6.98-6.91(m, 2H), 4.66-4.58(m, 1H), 3.95-3.89(m, 6H), 3.66-3.58(q, 1H), 3.54-3.47(q, 1H), 3.39(s, 3H), 1.34-1.32(d, 3H)

[220]

[221] 단계 2: 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-벤조산

[222] 단계 1에서 제조한 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-벤조산 메틸 에스테르 4.0 g을 메탄올 30.0 mL에 녹이고, 수산화나트륨 0.9 g을 증류수 10.0mL에 녹인 후, 천천히

가하고 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 1N 염산을 이용하여 pH 4로 산성화한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 백색 고형의 표제화합물 3.7 g (수율: 95.5 %)을 제조하였다.

[223] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91-7.90(t, 1H), 7.64-7.60(q, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.37-7.27(m, 2H), 6.99-6.91(m, 2H), 4.68-4.62(m, 1H), 3.95-3.94(d, 3H), 3.65-3.60(q, 1H), 3.56-3.51(q, 1H), 3.44(s, 3H), 1.36-1.34(d, 3H)

[224]

[225] 참조예 10. 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[226] 단계 1: 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-트리메틸실라닐에티닐-벤즈아마이드

[227] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 8.0 g을 트리에틸아민 50.0 mL에 녹이고, 2,2-다이메틸-2-실라부트-3-인(2,2-dimethyl-2-silabut-3-yne) 4.2 g, 아이오드구리 412.0 mg 및 팔라듐(II)[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 1.77 g을 가하고 35°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축한 후, 얻어진 잔사를 에틸아세테이트로 250.0 mL로 희석한 후, 증류수 200.0 mL로 2번 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 무색의 액상의 표제화합물 6.0 g (수율: 71.4 %)을 제조하였다.

[228]

[229] 단계 2: 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[230] 단계 1에서 제조한 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-트리메틸실라닐에티닐-벤즈아마이드 6.0 g을 테트라하이드로퓨란 50.0 mL에 녹이고, 테트라부틸암모늄플루오라이드 4.9 g을 천천히 가한 후, 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축하여, 증류수로 희석한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/클로로폼/에틸아세테이트 = 10/1)로 정제하여 백색 고형의 표제화합물 3.0 g (수율: 61.0 %)을 제조하였다.

[231] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.90(brs, 1H), 7.51(s, 1H), 7.47-7.46(m, 1H), 7.30-7.27(m, 1H), 7.21-7.20(m, 1H), 6.83-6.82(d, 1H), 4.62-4.56(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.61-3.55(q, 1H), 3.52-3.47(q, 1H), 3.41(s, 3H), 3.10(s, 1H), 2.81(s, 3H), 1.32-1.30(d, 3H)

[232]

[233] 실시예 1. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(3-메톡시-프로프-1-인일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[234] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H

-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 700.0 mg을 테트라부틸암모늄플로라이드삼수화물 3.6 g에 녹이고, 메틸프로파질이써 200.0 mg 및 팔라듐(II)[1,1'-비스 (다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 70.0 mg을 가하고 85°C에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 후, 증류수로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 노란색 액상의 실시예 1의 화합물 260.0 mg (수율: 38.3 %)을 제조하였다.

[235] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.57(brs, 1H), 7.44-7.43(d, 1H), 7.39-7.38(t, 1H), 7.22-7.21(d, 1H), 7.10-7.09(q, 1H), 6.74-6.74(d, 1H), 4.56-4.52(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.53-3.49(q, 1H), 3.44-3.41(q, 1H), 3.39(s, 3H), 3.33(s, 3H), 1.25-1.24(d, 3H); MS m/z 358.1 (m+H)⁺

[236]

[237] 실시예 2. 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[238] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 메틸프로파질이써 대신 3-에티닐아닐린(3-ethynylaniline) 334.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 2의 화합물을 제조하였다.

[239] 수율: 65.0 %

[240] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.71(brs, 1H), 7.53(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.29-7.28(d, 1H), 7.22-7.22(d, 1H), 7.16-7.12(t, 1H), 6.94-6.92(d, 1H), 6.84-6.82(t, 2H), 6.69-6.67(q, 1H), 4.64-4.59(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.73(brs, 2H), 3.61-3.57(q, 1H), 3.53-3.49(q, 1H), 3.42(s, 3H), 1.33-1.32(d, 3H); MS m/z 405 (m+H)⁺

[241]

[242] 실시예 3. 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[243] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 메틸프로파질이써 대신 4-에티닐아닐린(4-ethynylaniline) 334.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 3의 화합물을 제조하였다.

[244] 수율: 88.3 %

[245] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.32(brs, 1H), 7.47-7.47(d, 1H), 7.41-7.40(t, 1H), 7.32-7.30(t, 2H), 7.27-7.27(d, 1H), 7.19-7.18(t, 1H), 6.85(s, 1H), 6.65-6.63(d, 1H), 4.60-4.56(m, 1H), 3.89(s, 2H), 3.72-3.69(t, 3H), 3.60-3.56(q, 1H), 3.51-3.47(q, 1H), 3.40(s, 3H), 1.31-1.30(d, 3H); MS m/z 404.9 (m+H)⁺

[246]

[247] 실시예 4. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H

-피라졸-3-일)-5-[3-(테트라하이드로피란-2-일옥시)-프로프-1-인일]-벤즈아마이드

- [248] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 메틸프로파질이써 대신 테트라하이드로-2-(2-프로피닐옥시)-2H-피란{tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2H-pyran} 400.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 4의 화합물을 제조하였다.
- [249] 수율: 28.6 %
- [250] MS m/z 427.9 (m+H)⁺
- [251]
- [252] 실시예 5. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-p-톨일에티널-벤즈아마이드
- [253] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 메틸프로파질이써 대신 4-에티널톨루엔(4-ethynyltoluene) 331.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 5의 화합물을 제조하였다.
- [254] 수율: 28.1 %
- [255] MS m/z 404.1 (m+H)⁺
- [256]
- [257] 실시예 6. 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [258] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 메틸프로파질이써 대신 프로파질아민(propargylamine) 157.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 6의 화합물을 제조하였다.
- [259] 수율: 28.9 %
- [260] MS m/z 342.9 (m+H)⁺
- [261]
- [262] 실시예 7. 3-(3-다이메틸아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [263] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 메틸프로파질이써 대신 3-다이메틸아미노-1-프로핀(3-dimethylamino-1-propyne) 237.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 7의 화합물을 제조하였다.
- [264] 수율: 7.1 %
- [265] MS m/z 371 (m+H)⁺
- [266]
- [267] 실시예 8. 4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H

-피라졸-3-일-카바모일)-페닐에티닐]-벤조산

- [268] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 메틸프로파질이써 대신 4-에티닐벤조산(4-ethynylbenzoic acid) 417.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 8의 화합물을 제조하였다.

[269] 수율: 4.2 %

[270] MS m/z 433.9 (m+H)⁺

[271]

- [272] 실시예 9. 3-(3-다이에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

- [273] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 100.0 mg을 N,N-다이에틸포름아마이드 5.0 mL에 녹인 후, 아이오드에탄 50.9 mg 및 탄산칼륨 120.0 mg을 가하고 85°C에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 증류수로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/이써/에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 노란색 액상의 실시예 9의 화합물 64.0 mg (수율: 51.1 %)을 제조하였다.

- [274] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.37(brs, 1H), 7.51(s, 1H), 7.44-7.43(t, 1H), 7.28-7.26(t, 1H), 7.24-7.23(q, 1H), 7.20-7.16(t, 1H), 6.87-6.86(d, 1H), 6.81-6.79(t, 2H), 6.69-6.66(q, 1H), 4.61-4.57(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.60-3.56(q, 1H), 3.51-3.47(q, 1H), 3.41(s, 3H), 3.40-3.34(m, 4H), 1.32-1.30(d, 3H), 1.20-1.16(t, 3H); MS m/z 461 (m+H)⁺

[275]

- [276] 실시예 10. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-몰포린-4-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드

- [277] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 4-(2-클로로에틸)몰포린 염산염(4-(2-chloroethyl)morpholine·HCl) 60.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 10의 화합물을 제조하였다.

[278] 수율: 69.7 %

- [279] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.38(brs, 1H), 7.48-7.47(d, 1H), 7.42-7.41(t, 1H), 7.36-7.34(d, 2H), 7.28-7.28(d, 1H), 7.20-7.19(q, 1H), 6.87-6.87(d, 1H), 6.60-6.58(d, 2H), 4.61-4.57(m, 2H), 3.75-3.72(t, 4H), 3.69(s, 3H), 3.61-3.57(q, 1H), 3.52-3.48(q, 1H), 3.42(s, 3H), 3.21(s, 2H), 2.67-2.64(t, 2H), 2.50-2.49(t, 4H), 1.33-1.31(d, 3H); MS m/z 518.1 (m+H)⁺

[280]

- [281] 실시예 11. 3-[3-(2-다이에틸아미노-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-

-)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [282] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 2-클로로-*N,N*-다이메틸에틸아민 염산염 (2-chloro-*N,N*-dimethylethylamine·HCl) 47.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 11의 화합물을 제조하였다.
- [283] 수율: 18.4 %
- [284] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.80(brs, 1H), 7.53(s, 1H), 7.46-7.44(m, 1H), 7.28-7.28(d, 1H), 7.22-7.21(m, 1H), 7.16-7.12(t, 1H), 6.94-6.92(d, 1H), 6.85-6.82(m, 2H), 6.69-6.66(m, 1H), 4.63-4.59(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.73(brs, 2H), 3.61-3.57(q, 1H), 3.52-3.49(q, 2H), 3.41(s, 3H), 1.63(s, 6H), 1.33-1.32(d, 3H); MS *m/z* 476.1 (m+H)⁺
- [285]
- [286] 실시예 12. 3-[3-(2-아제판-1-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [287] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 1-(2-클로로에틸)아제판 염산염 (1-(2-chloroethyl)azepane·HCl) 64.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 12의 화합물을 제조하였다.
- [288] 수율: 11.4 %
- [289] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.49(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.29-7.23(m, 2H), 7.17-7.13(t, 1H), 6.88-6.87(d, 1H), 6.80-6.78(d, 1H), 6.66-6.63(m, 1H), 4.64-4.60(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.61-3.57(q, 1H), 3.53-3.49(q, 1H), 3.42(s, 3H), 3.16(brs, 2H), 2.82(brs, 2H), 2.71(brs, 3H), 1.66-1.59(m, 10H), 1.34-1.32(d, 3H); MS *m/z* 530.3 (m+H)⁺
- [290] 실시예 13. 3-[3-(2-에톡시-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [291] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 2-클로로에틸 에틸 이써 (2-chloroethyl ethyl ether) 35.4 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 13의 화합물을 제조하였다.
- [292] 수율: 37.2 %
- [293] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.55(s, 1H), 7.06-7.01(m, 3H), 6.81(s, 1H), 6.69-6.59(m, 3H), 5.75(s, 1H), 5.25(s, 2H), 4.53-4.52(m, 1H), 3.89-3.86(t, 2H), 3.71(s, 3H), 3.58-3.55(t, 2H), 3.45-3.36(m, 4H), 3.26(s, 3H), 1.13-1.06(m, 6H); MS *m/z* 477.2 (m+H)⁺
- [294]
- [295] 실시예 14. 3-(3-다이메틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

- [296] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드메탄 대신 아이오드메탄 (iodomethane) 46.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 14의 화합물을 제조하였다.
- [297] 수율: 40.7 %
- [298] MS m/z 432.9 (m+H)⁺
- [299]
- [300] 실시예 15. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드
- [301] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드메탄 대신 1-(2-클로로에틸)피페리딘 염산염 (1-(2-chloroethyl)piperidine·HCl) 60.1 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 15의 화합물을 제조하였다.
- [302] 수율: 21.4 %
- [303] MS m/z 516.2 (m+H)⁺
- [304]
- [305] 실시예 16. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드
- [306] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드메탄 대신 1-(2-클로로에틸)피롤리딘 염산염 (1-(2-chloroethyl)pyrrolidine·HCl) 55.5 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 16의 화합물을 제조하였다.
- [307] 수율: 16.7 %
- [308] MS m/z 502.1 (m+H)⁺
- [309]
- [310] 실시예 17. 3-[3-(싸이클로프로필메틸-아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [311] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드메탄 대신 클로로메틸싸이클로프로판 ((chloromethyl)cyclopropane) 29.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 17의 화합물을 제조하였다.
- [312] 수율: 24.4 %
- [313] MS m/z 459.1 (m+H)⁺
- [314]
- [315] 실시예 18. 3-[3-(2-메톡시-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

- [316] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 2-클로로에틸 메틸 이써 (2-chloroethyl methyl ether) 30.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 18의 화합물을 제조하였다.
- [317] 수율: 14.9 %
- [318] MS m/z 463.1 (m+H)⁺
- [319]
- [320] 실시예 19. {3-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페닐아미노}-아세트산 에틸 에스테르
- [321] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 에틸 클로로아세테이트 (ethyl chloroacetate) 40.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 19의 화합물을 제조하였다.
- [322] 수율: 21.2 %
- [323] MS m/z 491.1 (m+H)⁺
- [324]
- [325] 실시예 20. 3-[3-(2-메톡시메톡시-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [326] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 1-클로로-2-(메톡시메톡시)에탄 (1-chloro-2-(methoxymethoxy)ethane) 40.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 20의 화합물을 제조하였다.
- [327] 수율: 57.1 %
- [328] MS m/z 493.1 (m+H)⁺
- [329]
- [330] 실시예 21. 3-[3-(2-다이에틸아미노-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [331] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 N-(2-클로로에틸)다이에틸아민 (N-(2-chloroethyl)diethylamine) 44.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 21의 화합물을 제조하였다.
- [332] 수율: 23.0 %
- [333] MS m/z 504.3 (m+H)⁺
- [334]
- [335] 실시예 22. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-{3-[(테트라하이드로퓨란-2-일메틸)-아미노]-페닐에티닐}-벤즈아

마이드

- [336] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 테트라하이드로퓨퓨릴 클로라이드 (tetrahydrofurfuryl chloride) 39.4 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 22의 화합물을 제조하였다.
- [337] 수율: 3.6 %
- [338] MS m/z 489.2 (m+H)⁺
- [339]
- [340] 실시예 23.
3-{3-[[[1,3]다이옥소란-2-일메틸]-아미노-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [341] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 2-클로로메틸-1,3-다이옥소란 (2-chloromethyl-1,3-dioxolane) 40.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 23의 화합물을 제조하였다.
- [342] 수율: 9.1 %
- [343] MS m/z 491.2 (m+H)⁺
- [344]
- [345] 실시예 24. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-프로폭시-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드
- [346] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 1-(2-클로로에톡시)프로판 (1-(2-chloroethoxy)propane) 40.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 24의 화합물을 제조하였다.
- [347] 수율: 28.2 %
- [348] MS m/z 491.3 (m+H)⁺
- [349]
- [350] 실시예 25. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[4-(2-몰포린-4-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드
- [351] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 4-(2-클로로에틸)몰포린 염산염 (4-(2-chloroethyl)morpholine·HCl) 60.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 25의 화합물을 제조하였다.
- [352] 수율: 25.9 %
- [353] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.38(brs, 1H), 7.48-7.47(d, 1H), 7.42-7.41(t, 1H), 7.36(s, 2H),

7.34(s, 1H), 7.20-7.19(q, 1H), 6.87-6.87(d, 1H), 6.60-6.58(d, 2H), 4.61-4.57(m, 2H), 3.75-3.72(t, 4H), 3.69(s, 3H), 3.61-3.57(q, 1H), 3.52-3.48(q, 1H), 3.42(s, 3H), 3.21(s, 2H), 2.67-2.64(t, 2H), 2.50-2.48(m, 4H), 1.33-1.31(d, 3H); MS m/z 517.9 (m+H)⁺

[354]

[355] 실시예 26. 3-[4-(시아노메틸-아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[356] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 브로모아세토니트릴 (bromoacetonitrile) 39.2 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 26의 화합물을 제조하였다.

[357] 수율: 42.7 %

[358] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.53(brs, 1H), 7.54(s, 1H), 7.46-7.42(m, 3H), 7.29-7.29(d, 1H), 7.22-7.21(q, 1H), 6.82-6.81(d, 1H), 6.71-6.68(d, 2H), 4.62-4.61(m, 1H), 4.15(brs, 2H), 3.82(s, 3H), 3.61-3.57(q, 1H), 3.53-3.49(q, 1H), 3.42(s, 3H), 1.34-1.32(d, 3H); MS m/z 444.1 (m+H)⁺

[359]

[360] 실시예 27. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(4-메틸아미노-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[361] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오드에탄 대신 아이오도메탄 (iodomethane) 46.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(4-메틸아미노-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 및 3-(4-다이메틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 제조한 후, 실시예 27의 화합물만을 분리하였다.

[362] 수율: 12.9 %

[363] MS m/z 418.9 (m+H)⁺

[364]

[365] 실시예 28. 3-(4-다이메틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[366] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도메탄 (iodomethane) 46.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(4-메틸아미노-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 및 3-(4-다이메틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 제조한 후, 실시예 28의 화합물만을 분리하였다.

[367] 수율: 10.1 %

[368] MS m/z 432.9 (m+H)⁺

[369]

[370] 실시예 29. 3-(4-다이에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[371] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 50.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 3-(4-다이에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 및 3-(4-에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 제조한 후, 실시예 29의 화합물만을 분리하였다.

[372] 수율: 46.8 %

[373] MS m/z 460.9 (m+H)⁺

[374]

[375] 실시예 30. 3-(4-에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[376] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 50.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 3-(4-다이에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 및 3-(4-에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 제조한 후, 실시예 30의 화합물만을 분리하였다.

[377] 수율: 50.3 %

[378] MS m/z 433.1 (m+H)⁺

[379]

[380] 실시예 31. {4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페닐아미노}-아세트산 에틸 에스테르

[381] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 에틸 클로로아세테이트 (ethyl chloroacetate) 40.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 31의 화합물을 제조하였다.

[382] 수율: 52.7 %

[383] MS m/z 491.1 (m+H)⁺

[384]

[385] 실시예 32. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[4-(3-메틸-부틸아미노)-페닐에티닐]-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

- [386] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 1-클로로-3-메틸부탄 (1-chloro-3-methylbutane) 34.8 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 32의 화합물을 제조하였다.
- [387] 수율: 30.4 %
- [388] MS m/z 474.9 (m+H)⁺
- [389]
- [390] 실시예 33. 3-[3-(싸이클로프로판카르보닐-아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [391] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 100.0 mg을 다이클로로메탄 2.0 mL에 녹인 후, 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 30.0 mg 및 다이아이소프로필에틸아민 4.0 mg을 가하고 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 Prep-HPLC(전개용매: 페트놀/이썬/에틸아세테이트 = 5/1)로 정제하여 노란색 액상의 실시예 33의 화합물 59.5 mg (수율: 56.8 %)을 제조하였다.
- [392] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.24(brs, 1H), 7.76-7.72(t, 2H), 7.68-7.55(q, 2H), 7.48-7.47(d, 1H), 7.32-7.21(m, 4H), 6.84-6.84(d, 1H), 4.63-4.59(m, 1H), 3.73-3.73(d, 3H), 3.62-3.58(q, 1H), 3.53-3.49(q, 1H), 3.42(s, 3H), 1.58-1.57(d, 1H), 1.34-1.32(d, 3H), 1.14-1.10(m, 2H), 0.91-0.86(m, 2H); MS m/z 473.1 (m+H)⁺
- [393]
- [394] 실시예 34. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-프로피오닐아미노-페닐에티닐)-벤즈아마이드
- [395] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 대신 프로피오닐 클로라이드 (propionyl chloride) 26.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 33과 동일한 방법으로 실시예 34의 화합물을 제조하였다.
- [396] 수율: 54.5 %
- [397] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.36(brs, 1H), 7.72-7.70(d, 1H), 7.57-7.52(t, 3H), 7.48-7.47(t, 1H), 7.32-7.21(m, 4H), 6.83-6.83(d, 1H), 4.64-4.60(m, 1H), 3.72-3.71(d, 3H), 3.62-3.58(q, 1H), 3.53-3.50(q, 1H), 3.42(s, 3H), 2.50-2.44(q, 2H), 1.34-1.33(d, 3H), 1.30-1.26(t, 3H); MS m/z 461.1 (m+H)⁺
- [398]
- [399] 실시예 35. N-{3-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페닐}-말로나믹산 메틸 에스테르
- [400] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로프로판카르보닐

클로라이드 대신 메틸 말로닐 클로라이드 (methyl malonyl chloride) 39.2 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 33과 동일한 방법으로 실시예 35의 화합물을 제조하였다.

[401] 수율: 89.6 %

[402] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.28(brs, 1H), 8.71(brs, 1H), 7.69(s, 1H), 7.63-7.61(d, 1H), 7.56(s, 1H), 7.47-7.46(t, 1H), 7.35-7.23(m, 3H), 6.82-6.81(d, 1H), 4.65-4.61(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.62-3.58(q, 1H), 3.54-3.50(q, 3H), 3.42(s, 3H), 1.35-1.33(d, 3H); MS *m/z* 505 (m+H)⁺

[403]

[404] 실시예 36. 3-(3-아세틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[405] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 대신 아세틸 클로라이드 (acetyl chloride) 22.5 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 33과 동일한 방법으로 실시예 36의 화합물을 제조하였다.

[406] 수율: 58.7 %

[407] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.52(brs, 1H), 7.74-7.70(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.49-7.45(d, 2H), 7.56(s, 1H), 7.32-7.21(m, 3H), 6.84-6.83(d, 1H), 4.64-4.60(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.62-3.58(q, 1H), 3.53-3.50(q, 3H), 3.42-3.40(d, 3H), 2.26(s, 3H), 1.34-1.24(m, 3H); MS *m/z* 447 (m+H)⁺

[408]

[409] 실시예 37. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-[3-(3-메틸-부틸아미노)-페닐에티닐]-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[410] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 대신 1-클로로-3-메틸부탄 (1-chloro-3-methylbutane) 30.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 33과 동일한 방법으로 실시예 37의 화합물을 제조하였다.

[411] 수율: 10.7 %

[412] MS *m/z* 475.1 (m+H)⁺

[413]

[414] 실시예 38. 3-(3-메탄술폰닐아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[415] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 대신 메탄 술폰닐 클로라이드 (methanesulfonyl chloride) 32.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 33과 동일한 방법으로 실시예 38의 화합물을

제조하였다.

[416] 수율: 20.9 %

[417] MS m/z 483 (m+H)⁺

[418]

[419] 실시예 39. 3-(3-싸이클로프로판술폰아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[420] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 대신 싸이클로프로판술폰 클로라이드 (cyclopropanesulfonyl chloride) 40.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 33과 동일한 방법으로 실시예 39의 화합물을 제조하였다.

[421] 수율: 14.7 %

[422] MS m/z 509 (m+H)⁺

[423]

[424] 실시예 40. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(4-프로피오닐아미노-페닐에티닐)-벤즈아마이드

[425] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 대신 프로피오닐 클로라이드 (propionyl chloride) 26.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 33과 동일한 방법으로 실시예 40의 화합물을 제조하였다.

[426] 수율: 62.1 %

[427] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.56(brs, 1H), 7.55-7.53(d, 3H), 7.49-7.47(d, 2H), 7.44-7.43(t, 1H), 7.29-7.28(d, 1H), 7.22(s, 2H), 6.81-6.81(d, 1H), 4.62-4.61(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.61-3.57(q, 1H), 3.53-3.49(q, 1H), 3.41(s, 3H), 2.44-2.38(q, 2H), 1.34-1.32(d, 3H), 1.28-1.24(t, 3H); MS m/z 461.1 (m+H)⁺

[428]

[429] 실시예 41. 3-(4-아세틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[430] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 대신 아세틸 클로라이드 (acetyl chloride) 22.5 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 33과 동일한 방법으로 실시예 41의 화합물을 제조하였다.

[431] 수율: 26.0 %

[432] MS m/z 447 (m+H)⁺

[433]

[434] 실시예 42. 3-[4-(싸이클로프로판카르보닐-아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

- [435] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 30.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 33과 동일한 방법으로 실시예 42의 화합물을 제조하였다.
- [436] 수율: 58.7 %
- [437] MS m/z 473.1 (m+H)⁺
- [438]
- [439] 실시예 43. N-{4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페닐}-말로나믹산 메틸 에스테르
- [440] 실시예 3에서 제조한 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 대신 메틸 말로닐 클로라이드 (methyl malonyl chloride) 39.2 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 33과 동일한 방법으로 실시예 43의 화합물을 제조하였다.
- [441] 수율: 71.9 %
- [442] MS m/z 505 (m+H)⁺
- [443]
- [444] 실시예 44. N-{4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페닐}-말로나믹산
- [445] 실시예 43에서 제조한 N-{4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페닐}-말로나믹산 메틸 에스테르를 사용하고, 테트라하이드로퓨란 2.0 ml 및 메탄올 2.0 ml에 녹이고 3N 수산화나트륨용액 1.0 mL을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 44의 화합물을 제조하였다.
- [446] 수율: 35.6 %
- [447] MS m/z 491.1 (m+H)⁺
- [448]
- [449] 실시예 45. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[4-(2-몰포린-4-일-에틸카바모일)-페닐에티닐]-벤즈아마이드
- [450] 실시예 8에서 제조한 4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일-카바모일)-페닐에티닐]-벤조산을 사용하고, 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 대신 4-(2-아미노에틸)몰포린 (4-(2-aminoethyl)morpholine) 37.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 1의 단계 4와 동일한 방법으로 실시예 45의 화합물을 제조하였다.
- [451] 수율: 38.3 %
- [452] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.50(s, 1H), 7.79-7.77(d, 2H), 7.61-7.58(m, 3H), 7.47-7.47(d, 1H), 7.30-7.29(d, 1H), 6.81-6.81(d, 2H), 4.64-4.62(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.76-3.74(t, 4H), 3.62-3.50(m, 4H), 3.42(s, 3H), 2.65-2.62(t, 2H), 2.53(brs, 4H), 1.35-1.33(d, 3H);

MS m/z 546.1 (m+H)⁺

[453]

[454] 실시예 46. 3-(4-다이에틸카바모일-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[455] 실시예 8에서 제조한 4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일-카바모일)-페닐에티닐]-벤조산을 사용하고, 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 대신 다이에틸아민(diethylamine) 21.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 1의 단계 4와 동일한 방법으로 실시예 46의 화합물을 제조하였다.

[456] 수율: 11.5 %

[457] MS m/z 489.1 (m+H)⁺

[458]

[459] 실시예 47. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(4-메틸카바모일-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[460] 실시예 8에서 제조한 4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일-카바모일)-페닐에티닐]-벤조산을 사용하고, 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 대신 메틸아민(methylamine) 9.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 1의 단계 4와 동일한 방법으로 실시예 47의 화합물을 제조하였다.

[461] 수율: 9.9 %

[462] MS m/z 446.9 (m+H)⁺

[463]

[464] 실시예 48. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸카바모일)-페닐에티닐]-벤즈아마이드

[465] 실시예 8에서 제조한 4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일-카바모일)-페닐에티닐]-벤조산을 사용하고, 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 대신 1-(2-아미노에틸)피롤리딘(1-(2-aminoethyl)pyrrolidine) 32.7mg을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 1의 단계 4와 동일한 방법으로 실시예 48의 화합물을 제조하였다.

[466] 수율: 38.6 %

[467] MS m/z 530.1 (m+H)⁺

[468]

[469] 실시예 49. 3-[4-(2-다이에틸아미노-에틸카바모일)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[470] 실시예 8에서 제조한 4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일-카바모일)-페닐에티닐]-벤조산을 사용하고, 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 대신 N,N-다이에틸에틸렌디아민(N,N-dimethylethylenediamine) 25.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 1의 단계

4와 동일한 방법으로 실시예 49의 화합물을 제조하였다.

[471] 수율: 9.8 %

[472] MS m/z 504.1 (m+H)⁺

[473]

[474] 실시예 50. 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[475] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 메틸프로파질이써 대신

3-히드록시페닐아세틸렌 (3-hydroxyphenylacetylene) 33.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 50의 화합물을 제조하였다.

[476] 수율: 72.0 %

[477] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.57(brs, 1H), 7.51(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.19-7.15(t, 2H), 7.01-6.99(d, 1H), 6.94(s, 1H), 6.87-6.85(q, 2H), 4.60-4.59(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.60-3.56(q, 1H), 3.52-3.48(q, 1H), 3.41(s, 3H), 1.31-1.29(d, 3H); MS m/z 406.1 (m+H)⁺

[478]

[479] 실시예 51. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(3-메톡시-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[480] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 메틸프로파질이써 대신

3-에티닐아니솔 (3-ethynylanisole) 37.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 51의 화합물을 제조하였다.

[481] 수율: 29.4 %

[482] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.02(brs, 1H), 7.50-7.45(t, 2H), 7.30-7.22(m, 3H), 7.12-7.09(q, 1H), 7.04-7.03(q, 1H), 6.93-6.90(m, 2H), 4.60-4.54(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.60-3.55(q, 3H), 3.51-3.46(m, 2H), 3.40(s, 3H), 1.31-1.29(d, 3H); MS m/z 420.1 (m+H)⁺

[483]

[484] 실시예 52. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[485] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 메틸프로파질이써 대신

2-메톡시페닐아세틸렌 (2-methoxyphenyl acetylene) 37.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 52의 화합물을 제조하였다.

[486] 수율: 44.1 %

[487] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.90(brs, 1H), 7.51(s, 1H), 7.47-7.43(m, 2H), 7.34-7.30(m, 1H), 7.27-7.26(d, 2H), 6.97-6.88(m, 3H), 4.58-4.54(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.60-3.55(m, 4H), 3.50-3.44(m, 1H), 3.40(s, 3H), 1.30-1.29(d, 3H); MS m/z 420.1 (m+H)⁺

[488]

- [489] 실시예 53. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(4-메톡시-2-메틸-페닐에티닐)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [490] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 메틸프로파질 이써 대신 1-에티닐-4-메톡시-2-메틸벤젠 (1-ethynyl-4-methoxy-2-methylbenzene) 41.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 53의 화합물을 제조하였다.
- [491] 수율: 40.7 %
- [492] MS m/z 434.1 (m+H)⁺
- [493]
- [494] 실시예 54. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드
- [495] 실시예 50에서 제조한 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 1-(2-클로로에틸)-피롤리딘 (1-(2-chloroethyl)-pyrrolidine) 38.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 54의 화합물을 제조하였다.
- [496] 수율: 40.4 %
- [497] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.19(brs, 1H), 7.52(s, 1H), 7.45-7.45(d, 1H), 7.28-7.26(q, 2H), 7.24-7.23(q, 1H), 7.12-7.06(t, 1H), 6.95-6.94(d, 1H), 6.93-6.92(d, 1H), 6.85-6.85(d, 1H), 4.63-4.56(m, 1H), 4.16-4.13(t, 2H), 3.85(s, 3H), 3.61-3.56(q, 1H), 3.53-3.48(q, 1H), 3.41(s, 3H), 2.95-2.92(t, 2H), 2.65(s, 3H), 1.86-1.77(m, 4H), 1.33-1.25(m, 3H); MS m/z 503.1 (m+H)⁺
- [498]
- [499] 실시예 55. 3-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [500] 실시예 50에서 제조한 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 2-클로로에틸 메틸 이써 (2-chloroethyl methyl ether) 27.1 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 55의 화합물을 제조하였다.
- [501] 수율: 49.6 %
- [502] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.07(brs, 1H), 7.54(s, 1H), 7.47-7.46(d, 1H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.14-7.12(d, 1H), 7.08-7.08(d, 1H), 6.98-6.96(m, 1H), 6.86-6.85(d, 1H), 4.62(m, 1H), 4.18-4.17(m, 2H), 3.80-3.77(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.59-3.53(m, 1H), 3.51-3.49(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.42(s, 3H), 1.34-1.32(d, 3H); MS m/z 464.1 (m+H)⁺
- [503]
- [504] 실시예 56. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*

- 피라졸-3-일)-5-[3-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드
- [505] 실시예 50에서 제조한 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 1-(2-클로로에틸)피페리딘 (1-(2-chloroethyl)piperidine) 42.4 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 56의 화합물을 제조하였다.
- [506] 수율: 40.2 %
- [507] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.52-7.51(m, 1H), 7.45-7.44(t, 1H), 7.27-7.22(m, 3H), 7.11-7.05(m, 2H), 6.93-6.87(m, 2H), 4.63-4.56(m, 1H), 4.15-4.12(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.58-3.56(q, 1H), 3.51-3.49(m, 1H), 3.47-3.45(m, 2H), 3.41(s, 3H), 2.81-2.78(m, 2H), 2.52(brs, 4H), 1.62-1.58(q, 4H), 1.45-1.44(d, 2H), 1.32-1.30(t, 3H); MS *m/z* 517.7 (m+H)⁺
- [508]
- [509] 실시예 57. 3-(3-시아노메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [510] 실시예 50에서 제조한 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 브로모아세토니트릴 (bromoacetonitrile) 31.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 57의 화합물을 제조하였다.
- [511] 수율: 35.9 %
- [512] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.13(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.47-7.45(m, 1H), 7.36-7.32(q, 1H), 7.31-7.28(t, 1H), 7.28-7.26(m, 2H), 7.12-7.11(q, 1H), 7.04-6.93(m, 1H), 6.85-6.85(d, 1H), 4.82(s, 2H), 4.63-4.59(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.61-3.57(q, 1H), 3.53-3.49(q, 1H), 3.41(s, 3H), 1.34-1.27(q, 3H); MS *m/z* 445.1 (m+H)⁺
- [513]
- [514] 실시예 58. 3-(3-아이소프로폭시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [515] 실시예 50에서 제조한 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 2-클로로프로판 (2-chloropropane) 22.5 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 58의 화합물을 제조하였다.
- [516] 수율: 71.3 %
- [517] MS *m/z* 448.1 (m+H)⁺
- [518]
- [519] 실시예 59. 3-(3-싸이클로부톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [520] 실시예 50에서 제조한 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*

)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 클로로싸이클로부탄 (chlorocyclobutane) 26.0 mg에 적합한 화합물을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 60의 화합물을 제조하였다.

[521] 수율: 71.1 %

[522] MS m/z 460.1 (m+H)⁺

[523]

[524] 실시예 60. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-[3-(테트라하이드로퓨란-2-일메톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드

[525] 실시예 50에서 제조한 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 테트라하이드로퓨릴 클로라이드 (tetrahydrofurfuryl chloride) 34.6 mg에 적합한 화합물을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 60의 화합물을 제조하였다.

[526] 수율: 83.1 %

[527] MS m/z 490.1 (m+H)⁺

[528]

[529] 실시예 61. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드

[530] 실시예 50에서 제조한 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 2-(클로로메틸)피리딘 (2-(chloromethyl)pyridine) 36.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 61의 화합물을 제조하였다.

[531] 수율: 62.6 %

[532] MS m/z 497.1 (m+H)⁺

[533]

[534] 실시예 62. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-[3-(2-몰포린-4-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드

[535] 실시예 50에서 제조한 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 4-(2-클로로에틸)몰포린 (4-(2-chloroethyl)morpholine) 42.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 62의 화합물을 제조하였다.

[536] 수율: 45.7 %

[537] MS m/z 519.1 (m+H)⁺

[538]

- [539] 실시예 63. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-[3-(2-싸이오펜-3-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드
- [540] 실시예 50에서 제조한 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 3-(2-클로로에틸)싸이오펜 (3-(2-chloroethyl)thiophene) 42.1 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 63의 화합물을 제조하였다.
- [541] 수율: 2.0 %
- [542] MS *m/z* 516.0 (m+H)⁺
- [543]
- [544] 실시예 64. 3-[3-(2-다이메틸아미노-에톡시)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [545] 실시예 50에서 제조한 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 아이오도에탄 대신 *N,N*-다이메틸아미노에틸 클로라이드 (*N,N*-dimethylaminoethyl chloride) 30.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 64의 화합물을 제조하였다.
- [546] 수율: 9.2 %
- [547] MS *m/z* 477.1 (m+H)⁺
- [548]
- [549] 실시예 65. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(4-메틸-3-프로피오닐아미노-페닐에티닐)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [550] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 100.0 mg을 다이클로로메탄 2.0 mL에 녹이고, 프로피오닐 클로라이드 20.0 mg 및 트리에틸아민 0.68 mg을 가하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 소금물로 세척한 후, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 Prep-HPLC(전개용매: 페트놀/이썬/에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 백색 고체의 실시예 65의 화합물 61.0 mg (수율: 55.3 %)을 제조하였다.
- [551] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.58(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.29-7.29(d, 1H), 7.26-7.19(m, 2H), 6.95(brs, 1H), 6.81-6.80(d, 1H), 4.63-4.62(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.62-3.58(q, 1H), 3.53-3.50(q, 1H), 3.42(s, 3H), 2.46-2.45(d, 2H), 2.28(s, 3H), 1.34-1.31(t, 3H), 1.29-1.27(d, 3H); MS *m/z* 475.1 (m+H)⁺
- [552]
- [553] 실시예 66.
3-[3-(싸이클로프로판카르보닐-아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

- [554] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 (cyclopropanecarbonyl chloride) 23.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 실시예 66의 화합물을 제조하였다.
- [555] 수율: 35.5 %
- [556] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.45-7.44(d, 1H), 7.29-7.29(d, 1H), 7.24-7.17(m, 4H), 6.81-6.80(d, 1H), 4.63-4.61(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.62-3.57(q, 1H), 3.53-3.49(q, 1H), 3.42(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.55-1.55(d, 1H), 1.34-1.32(d, 3H), 1.14-1.10(m, 2H), 0.88-0.87(d, 2H); MS *m/z* 487.1 (m+H)⁺
- [557]
- [558] 실시예 67. N-{5-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-2-메틸-페닐}-말로나믹산 메틸 에스테르
- [559] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 메틸 말로닐 클로라이드 (methyl malonyl chloride) 29.5 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 실시예 67의 화합물을 제조하였다.
- [560] 수율: 50.2 %
- [561] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.34(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.45-7.44(d, 1H), 7.29-7.29(d, 1H), 7.24-7.22(m, 2H), 7.19-7.17(d, 1H), 6.83-6.82(d, 1H), 4.62-4.61(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.61-3.49(m, 4H), 3.42(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.34-1.32(d, 3H); MS *m/z* 519.3 (m+H)⁺
- [562]
- [563] 실시예 68. 3-(3-아세틸아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [564] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 아세틸 클로라이드 (acetyl chloride) 17.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 실시예 68의 화합물을 제조하였다.
- [565] 수율: 57.8 %
- [566] MS *m/z* 461 (m+H)⁺
- [567]
- [568] 실시예 69. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[4-메틸-3-(3-메틸-부틸아미노)-페닐에티닐]-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [569] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-

)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 1-클로로-3-메틸부탄 (1-chloro-3-methylbutane) 23.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 실시예 69의 화합물을 제조하였다.

[570] 수율: 44.1 %

[571] MS m/z 489.1 (m+H)⁺

[572]

[573] 실시예 70.

3-[(3-싸이클로프로필메틸-아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[574] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 (클로로메틸)싸이클로프로판 ((chloromethyl)cyclopropane) 20.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 65와 동일한 방법으로 실시예 70의 화합물을 제조하였다.

[575] 수율: 38.3 %

[576] MS m/z 473.1 (m+H)⁺

[577]

[578] 실시예 71. 3-[3-(2-메톡시-에틸아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[579] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 2-클로로에틸 메틸 이써 (2-chloroethyl methyl ether) 20.4 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 실시예 71의 화합물을 제조하였다.

[580] 수율: 48.0 %

[581] MS m/z 477.1 (m+H)⁺

[582]

[583] 실시예 72. 3-(3-다이에틸아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[584] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 아이오도에탄 (iodoethane) 33.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 실시예 72의 화합물을 제조하였다.

[585] 수율: 64.5 %

[586] MS m/z 475.1 (m+H)⁺

[587]

[588] 실시예 73.

3-[3-(2-메톡시메톡시-에틸아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

- [589] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 1-클로로-2-(메톡시메톡시)에탄 (1-chloro-2-(methoxymethoxy)ethane) 26.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 실시예 73의 화합물을 제조하였다.

[590] 수율: 36.3 %

[591] MS m/z 507.1 (m+H)⁺

[592]

- [593] 실시예 74. 3-(3-다이메틸아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

- [594] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 아이오도메탄 (iodomethane) 30.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 실시예 74의 화합물을 제조하였다.

[595] 수율: 33.8 %

[596] MS m/z 447.1 (m+H)⁺

[597]

- [598] 실시예 75. 3-(3-메탄술폰닐아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

- [599] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 메탄술폰닐 클로라이드 (methanesulfonyl chloride) 24.8 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 실시예 75의 화합물을 제조하였다.

[600] 수율: 27.5 %

[601] MS m/z 497.2 (m+H)⁺

[602]

- [603] 실시예 76. {5-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-2-메틸-페닐아미노}-아세트산 에틸 에스테르

- [604] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 에틸 클로로아세테이트 (ethyl chloroacetate) 26.5 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 실시예 76의 화합물을 제조하였다.

[605] 수율: 49.8 %

[606] MS m/z 505.3 (m+H)⁺

[607]

[608] 실시예 77. 3-[3-(3-시아노-프로필아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[609] 참조예 2에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 4-클로로부틸오니트릴 (4-chlorobutyronitrile) 22.4 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 실시예 77의 화합물을 제조하였다.

[610] 수율: 69.6 %

[611] MS m/z 486.2 (m+H)⁺

[612]

[613] 실시예 78. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(피리미딘-2-일아미노)-프로프-1-인일]-벤즈아마이드

[614] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 1.5 g을 N,N-다이에틸포름아마이드 20.0 mL에 녹이고, 2-클로로피리미딘 0.65 g, 아이오도칼륨 73 mg 및 탄산칼륨 910.0 mg을 가하고 80°C에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 염화암모늄용액으로 세척한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 Prep-HPLC(전개용매: 페트놀/이썬/에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 백색 고체의 실시예 78의 화합물 640.0 mg (수율: 34.7 %)을 제조하였다.

[615] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.50(s, 1H), 8.35-8.34(d, 2H), 7.43-7.40(q, 2H), 7.28-7.28(d, 1H), 7.13-7.12(q, 1H), 6.79-6.78(d, 1H), 6.64-6.61(t, 1H), 5.41-5.39(t, 1H), 4.59-4.55(m, 1H), 4.46-4.45(d, 2H), 3.79(s, 3H), 3.59-3.55(q, 1H), 3.50-3.47(q, 1H), 3.40(s, 3H), 1.31-1.29(d, 3H); MS m/z 421.1 (m+H)⁺

[616]

[617] 실시예 79. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-{3-[(피리딘-3-일메틸)-아미노]-프로프-1-인일}-벤즈아마이드

[618] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 3-(클로로메틸)피리딘 (3-(chloromethyl)pyridine) 27.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 79를 제조하였다.

[619] 수율: 16.4 %

[620] MS m/z 434.1 (m+H)⁺

[621]

- [622] 실시예 80. 3-(3-아세틸아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [623] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 아세틸 클로라이드 (acetyl chloride) 17.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 80을 제조하였다.
- [624] 수율: 38.2 %
- [625] MS m/z 385.1 (m+H)⁺
- [626]
- [627] 실시예 81. 3-[3-(2-메톡시-에틸아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [628] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 2-클로로에틸 메틸 이써 (2-chloroethyl methyl ether) 20.4 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 81을 제조하였다.
- [629] 수율: 3.4 %
- [630] MS m/z 401.1 (m+H)⁺
- [631]
- [632] 실시예 82. 3-[3-(2-메톡시메톡시-에틸아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [633] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 1-클로로-2-(메톡시메톡시)에탄 (1-chloro-2-(methoxymethoxy)ethane) 26.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 82를 제조하였다.
- [634] 수율: 5.4 %
- [635] MS m/z 431.1 (m+H)⁺
- [636]
- [637] 실시예 83. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-{3-[(피리딘-2-일메틸)-아미노]-프로프-1-인일}-벤즈아마이드
- [638] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 2-(클로로메틸)피리딘 (2-(chloromethyl)pyridine) 27.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 83을 제조하였다.
- [639] 수율: 5.7 %
- [640] MS m/z 434.1 (m+H)⁺

[641]

[642] 실시예 84. 3-(3-아이소프로필아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[643] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 2-클로로프로판 (2-chloropropane) 17.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 84를 제조하였다.

[644] 수율: 9.4 %

[645] MS m/z 385.1 (m+H)⁺

[646]

[647] 실시예 85.

3-[3-(싸이클로프로판카르보닐-아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[648] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 싸이클로프로판카르보닐 클로라이드 (cyclopropanecarbonyl chloride) 22.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 85를 제조하였다.

[649] 수율: 48.4 %

[650] MS m/z 411.1 (m+H)⁺

[651]

[652] 실시예 86. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-프로피오닐아미노-프로프-1-인일)-벤즈아마이드

[653] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 프로피오닐 클로라이드 (propionyl chloride) 20.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 86을 제조하였다.

[654] 수율: 45.6 %

[655] MS m/z 399.1 (m+H)⁺

[656]

[657] 실시예 87. 3-[3-2-시아노-에틸아미노-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[658] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 3-클로로프로피오니트릴 (3-chloropropionitrile) 19.4 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 87을 제조하였다.

[659] 수율: 21.2 %

[660] MS m/z 396.1 (m+H)⁺

[661]

[662] 실시예 88. 3-(3-벤질아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[663] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 벤질 클로라이드 (benzyl chloride) 27.4 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 88을 제조하였다.

[664] 수율: 11.1 %

[665] MS m/z 433.1 (m+H)⁺

[666]

[667] 실시예 89. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-{3-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-프로프-1-인일}-벤즈아마이드

[668] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 4-(클로로메틸)피리딘 (4-(chloromethyl)pyridine) 27.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 89을 제조하였다.

[669] 수율: 14.6 %

[670] MS m/z 434.1 (m+H)⁺

[671]

[672] 실시예 90. 3-[3-(2,6-다이플루오로-벤질아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[673] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 2,6-다이플루오로벤질 클로라이드 (2,6-difluorobenzyl chloride) 35.1 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 90을 제조하였다.

[674] 수율: 12.3 %

[675] MS m/z 469.1 (m+H)⁺

[676]

[677] 실시예 91. 3-[3-(2,4-다이플루오로-벤질아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[678] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 2,4-다이플루오로벤질 클로라이드 (2,4-difluorobenzyl chloride) 35.1 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 91을 제조하였다.

[679] 수율: 8.0 %

[680] MS m/z 469.1 (m+H)⁺

[681]

[682] 실시예 92. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-{3-[(6-메틸피리딘-2-일메틸)-아미노]-프로프-1-인일}-벤즈아마이드

[683] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 2-(클로로메틸)-6-메틸피리딘 (2-(chloromethyl)-6-methylpyridine) 30.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 92를 제조하였다.

[684] 수율: 7.7 %

[685] MS m/z 448.1 (m+H)⁺

[686]

[687] 실시예 93. 3-[3-(4-플루오로-벤질아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[688] 참조예 3에서 제조한 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 2-클로로피리미딘 대신 4-플루오로벤질 클로라이드 (4-fluorobenzyl chloride) 31.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 78과 동일한 방법으로 실시예 93을 제조하였다.

[689] 수율: 13.4 %

[690] MS m/z 451.1 (m+H)⁺

[691]

[692] 실시예 94. 3-(3-싸이클로펜틸아미노)-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[693] 참조예 4에서 제조한 3-(3-브로모-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 50.0 mg을 N,N-다이메틸포름아마이드 1.0 mL에 녹이고, 싸이클로펜틸아민 21.5 mg 및 탄산세슘 84.0 mg을 가하고 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물에 에틸아세테이트를 넣어준 후, 증류수로 세척한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 Prep-HPLC(전개용매: 페트놀/이썬/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 노란색 액상의 실시예 94의 화합물 35.9 mg (수율: 70.9 %)을 제조하였다.

[694] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.18(brs, 1H), 7.53(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.29-7.28(d, 1H), 7.13(s, 1H), 6.83-6.80(d, 1H), 4.64-4.60(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.67(d, 2H), 3.60-3.56(q, 1H), 3.50-3.48(q, 1H), 3.43-3.36(m, 4H), 1.94-1.86(m, 2H), 1.77-1.71(m, 2H), 1.63-1.54(m, 2H), 1.48-1.42(m, 2H), 1.32-1.30(d, 3H); MS m/z 411.1 (m+H)⁺

[695]

[696] 실시예 95. 3-(3-사이클로프로필아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[697] 참조예 4에서 제조한 3-(3-브로모-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 사이클로펜틸아민 대신 사이클로프로필 아민(cyclopropylamine) 14.5 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 94와 동일한 방법으로 실시예 95의 화합물을 제조하였다.

[698] 수율: 51.4 %

[699] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.59(brs, 1H), 7.45-7.42(t, 2H), 7.29-7.28(d, 1H), 7.13-7.13(d, 1H), 6.80-6.80(d, 1H), 4.61-4.56(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.67(s, 2H), 3.59-3.55(q, 1H), 3.51-3.47(q, 1H), 3.40(s, 3H), 2.45-2.42(m, 1H), 1.31-1.30(d, 3H), 0.53-0.49(m, 2H), 0.44-0.41(m, 2H); MS *m/z* 383.1 (m+H)⁺

[700]

[701] 실시예 96. 3-[3-(1-에틸-프로필아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[702] 참조예 4에서 제조한 3-(3-브로모-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 사이클로펜틸아민 대신 3-아미노펜탄 (3-aminopentane) 22.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 94와 동일한 방법으로 실시예 96의 화합물을 제조하였다.

[703] 수율: 57.6 %

[704] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.97-8.96(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.46-7.45(d, 1H), 7.29-7.28(d, 1H), 7.13(s, 1H), 6.83-6.82(d, 1H), 4.64-4.60(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.66(s, 2H), 3.60-3.56(q, 1H), 3.52-3.48(q, 1H), 3.45-3.41(d, 3H), 2.73-2.67(m, 1H), 1.53-1.45(m, 4H), 1.32-1.31(d, 3H), 0.94-0.91(t, 6H); MS *m/z* 413.1 (m+H)⁺

[705]

[706] 실시예 97. 3-(3-세크-부틸아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[707] 참조예 4에서 제조한 3-(3-브로모-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 사이클로펜틸아민 대신 세크-부틸아민 (sec-butylamine) 18.5 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 94와 동일한 방법으로 실시예 97의 화합물을 제조하였다.

[708] 수율: 47.3 %

[709] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.25(brs, 1H), 7.53(s, 1H), 7.48-7.47(t, 1H), 7.29-7.28(d, 1H), 7.13-7.12(q, 1H), 6.84-6.83(d, 1H), 5.29-5.23(m, 2H), 4.65-4.61(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.70-3.68(d, 2H), 3.63-3.56(q, 1H), 3.52-3.48(q, 1H), 3.41(s, 3H), 2.94-2.89(q, 1H), 1.59-1.52(m, 1H), 1.43-1.36(m, 1H), 1.32-1.31(d, 3H), 1.11-1.09(d, 3H), 0.96-0.92(t, 3H); MS *m/z* 399.1 (m+H)⁺

[710]

[711] 실시예 98. 3-(3-싸이클로펜틸술폰파닐-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[712] 참조예 4에서 제조한 3-(3-브로모-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로펜틸아민 대신 싸이클로펜탄싸이올 (cyclopentanethiol) 25.8 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 94와 동일한 방법으로 실시예 98의 화합물을 제조하였다.

[713] 수율: 78.7 %

[714] MS m/z 428.1 (m+H)⁺

[715]

[716] 실시예 99. 3-(3-싸이클로부틸아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[717] 참조예 4에서 제조한 3-(3-브로모-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로펜틸아민 대신 싸이클로부틸아민 (cyclobutylamine) 18.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 94와 동일한 방법으로 실시예 99의 화합물을 제조하였다.

[718] 수율: 61.8 %

[719] MS m/z 397.1 (m+H)⁺

[720]

[721] 실시예 100. 2-{3-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐]-프로프-2-인일옥시}-프로피오닉산

[722] 참조예 4에서 제조한 3-(3-브로모-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로펜틸아민 대신 락트산 (lactic acid) 22.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 94와 동일한 방법으로 실시예 100의 화합물을 제조하였다.

[723] 수율: 53.2 %

[724] MS m/z 416.1 (m+H)⁺

[725]

[726] 실시예 101. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[3-(2-메톡시-1-메틸-에틸아미노)-프로프-1-인일]-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[727] 참조예 4에서 제조한 3-(3-브로모-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로펜틸아민 대신 2-메톡시아이소프로필아민 (2-methoxyisopropylamine) 22.5 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 94와 동일한 방법으로 실시예 101의 화합물을 제조하였다.

[728] 수율: 38.6 %

[729] MS m/z 415.1 (m+H)⁺

[730]

[731] 실시예 102. 3-(3-싸이클로헥실아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[732] 참조예 4에서 제조한 3-(3-브로모-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 싸이클로펜틸아민 대신 싸이클로헥실아민 (cyclohexylamine) 25.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 94와 동일한 방법으로 실시예 102의 화합물을 제조하였다.

[733] 수율: 44.2 %

[734] MS m/z 425.1 (m+H)⁺

[735]

[736] 실시예 103. 3-(3,3-다이메틸-부트-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[737] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드 150.0 mg을 테트라부틸암모늄플로라이드삼수화물 735.0 mg에 녹이고, 3,3-다이메틸-1-부틴 65.0 mg 및 팔라듐(II)[1,1'-비스 (다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 13.0 mg을 가하고 85°C에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 후, 증류수로 세척한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 Prep-HPLC(전개용매: 페트놀/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 노란색 액상의 실시예 103의 화합물 6.4 mg (수율: 4.8 %)을 제조하였다.

[738] MS m/z 382 (m+H)⁺

[739]

[740] 실시예 104. 3-(1-아미노-싸이클로헥실에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[741] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 1-에티닐싸이클로헥실아민 (1-ethynylcyclohexylamine) 97.5 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 104의 화합물을 제조하였다.

[742] 수율: 66.4 %

[743] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.51(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.07(s, 1H), 4.61-4.59(m, 1H), 3.64-3.60(m, 1H), 3.50(s, 5H), 3.49-3.46(m, 1H), 3.40(s, 3H), 2.55(s, 3H), 2.15(brs, 2H), 1.69-1.67(brs, 6H), 1.28-1.26(d, 3H); MS m/z 421.1 (m+H)⁺

[744]

- [745] 실시예 105. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-5-싸이오펜-2-일에티닐-벤즈아마이드
- [746] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 2-에티닐싸이오펜 (2-ethynylthiophene) 85.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 105의 화합물을 제조하였다.
- [747] 수율: 4.9 %
- [748] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.49(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.27-7.24(m, 2H), 6.97-6.95(m, 1H), 4.58-4.57(m, 1H), 3.53-3.51(m, 1H), 3.47-3.44(m, 1H), 3.35(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.28-1.26(d, 3H); MS m/z 408 (m+H)⁺
- [749]
- [750] 실시예 106. 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드
- [751] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 3-아미노페닐아세틸렌 (3-aminophenylacetylene) 92.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 106의 화합물을 제조하였다.
- [752] 수율: 23.6 %
- [753] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.05(brs, 1H), 9.27(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.08-7.04(m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.71-6.69(d, 1H), 6.62-6.60(m, 1H), 5.29(s, 2H), 4.82-4.80(m, 1H), 3.52-3.49(m, 2H), 3.33-3.30(d, 3H), 2.50-2.48(t, 3H), 1.26-1.24(d, 3H); MS m/z 417.1 (m+H)⁺
- [754]
- [755] 실시예 107. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-5-(3-피페리딘-1-일-페닐에티닐)-벤즈아마이드
- [756] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 3-피페리딘페닐아세틸렌 (2-piperidinephenylacetylene) 146.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 107의 화합물을 제조하였다.
- [757] 수율: 2.5 %
- [758] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.50-9.50(d, 1H), 8.34(s, 1H), 8.08-8.08(d, 1H), 7.54(s, 1H), 7.42-7.41(t, 1H), 7.21-7.13(m, 2H), 7.03-7.02(d, 1H), 6.92-6.86(m, 2H), 4.60-4.56(m, 1H), 3.56-3.52(q, 1H), 3.47-3.44(q, 1H), 3.35-3.33(d, 3H), 3.14-3.11(m, 4H), 2.49(s, 3H), 1.67-1.52(m, 6H), 1.28-1.27(d, 3H); MS m/z 485.3 (m+H)⁺
- [759]
- [760] 실시예 108. 3-(1-히드록시-사이클로펜틸에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드
- [761] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-

-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 1-에티닐사이클로펜타놀 (1-ethynylcyclopentanol) 87.2 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 108의 화합물을 제조하였다.

[762] 수율: 21.4 %

[763] MS m/z 410 (m+H)⁺

[764]

[765] 실시예 109. 3-(3-히드록시-3-메틸-부트-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[766] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 2-메틸-3-부틴-2-올 (2-methyl-3-butyn-2-ol) 66.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 109의 화합물을 제조하였다.

[767] 수율: 4.5 %

[768] MS m/z 421.1 (m+H)⁺

[769]

[770] 실시예 110. 3-(3-다이에틸아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[771] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 1-다이에틸아미노-2-프로핀 (1-diethylamino-2-propyne) 88.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 110의 화합물을 제조하였다.

[772] 수율: 47.9 %

[773] MS m/z 411.1 (m+H)⁺

[774]

[775] 실시예 111. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-5-피리딘-4-일에티닐-벤즈아마이드

[776] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 4-에티닐피리딘 (4-ethynylpyridine) 81.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 111의 화합물을 제조하였다.

[777] 수율: 9.9 %

[778] MS m/z 403.1 (m+H)⁺

[779]

[780] 실시예 112. 3-(3,4-다이메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[781] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 3,4-다이메톡시페닐아세틸렌 (3,4-dimethoxyphenylacetylene) 128.3 mg을 사용한

것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 112의 화합물을 제조하였다.

[782] 수율: 16.3 %

[783] MS m/z 462.1 (m+H)⁺

[784]

[785] 실시예 113. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일에티닐)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[786] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 5-에티닐-1-메틸-1H-이미다졸 (5-ethynyl-1-methyl-1H-imidazole) 84.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 113의 화합물을 제조하였다.

[787] 수율: 30.7 %

[788] MS m/z 406.1 (m+H)⁺

[789]

[790] 실시예 114. 3-(3,5-다이메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[791] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 1-에티닐-3,5-다이메톡시벤젠 (1-ethynyl-3,5-dimethoxybenzene) 128.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 114의 화합물을 제조하였다.

[792] 수율: 10.6 %

[793] MS m/z 462.1 (m+H)⁺

[794]

[795] 실시예 115. 3-(3-클로로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[796] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 3-클로로페닐아세틸렌 (3-chlorophenylacetylene) 108.1 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 115의 화합물을 제조하였다.

[797] 수율: 8.0 %

[798] MS m/z 436 (m+H)⁺

[799]

[800] 실시예 116. 3-(3-플루오로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[801] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신

- 3-플루오로페닐아세틸렌 (3-fluorophenylacetylene) 95.1 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 116의 화합물을 제조하였다.
- [802] 수율: 8.2 %
- [803] MS m/z 420.2 (m+H)⁺
- [804]
- [805] 실시예 117. 3-(3-다이메틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드
- [806] 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 대신 실시예 106에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드 500 mg을 사용하는 것을 제외하고 실시예 14와 동일한 방법으로 3-(3-다이메틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드 및 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(3-메틸아미노-페닐에티닐)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 제조한 후, 실시예 117의 화합물만을 분리하였다.
- [807] 수율: 5.1 %
- [808] MS m/z 445.3 (m+H)⁺
- [809]
- [810] 실시예 118. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(3-메틸아미노-페닐에티닐)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드
- [811] 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 대신 실시예 106에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드 500 mg을 사용하는 것을 제외하고 실시예 14와 동일한 방법으로 3-(3-다이메틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드 및 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(3-메틸아미노-페닐에티닐)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 제조한 후, 실시예 118의 화합물만을 분리하였다.
- [812] 수율: 4.2 %
- [813] MS m/z 431.3 (m+H)⁺
- [814]
- [815] 실시예 119. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-5-(3-몰포린-4-일-페닐에티닐)-벤즈아마이드
- [816] 참조예 5에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 3,3-다이메틸-1-부틴 대신 3-몰포린페닐아세틸렌 (3-morpholinephenylacetylene) 148.1 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 103과 동일한 방법으로 실시예 119의 화합물을 제조하였다.
- [817] 수율: 1.0 %

[818] MS m/z 487.3 (m+H)⁺

[819]

[820] 실시예 120. 3-(4-시아노-페닐에티닐)-*N*-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸-3-일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드

[821] 참조예 6에서 제조한 3-브로모-*N*-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드 5.1 g을 테트라부틸암모늄플로라이드삼수화물 18.0 g에 녹이고, 4-에티닐벤조니트릴 2.9 g 및 팔라듐(II)[1,1'-비스 (다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 490.0 mg을 가하고 85°C에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 후, 증류수로 세척한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/에틸아세테이트 = 4/1)로 정제하여 노란색 고형의 실시예 120의 화합물 2.1 g (수율: 37.5 %)을 제조하였다.

[822] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55(s, 1H), 7.68-7.66(d, 2H), 7.62-7.60(d, 3H), 7.54-7.50(t, 2H), 6.95-6.94(d, 1H), 5.40(s, 2H), 4.65-4.64(m, 1H), 3.64-3.58(m, 3H), 3.54-3.51(m, 3H), 3.42(s, 3H), 3.37(s, 3H), 1.35-1.33(d, 3H); MS m/z 489.1 (m+H)⁺

[823]

[824] 실시예 121. 4-[3-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸-3-일카바모일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-페닐에티닐]-벤조산

[825] 실시예 120에서 제조한 3-(4-시아노-페닐에티닐)-*N*-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸-3-일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드 0.5 g을 에탄올 20.0 mL을 가하여 녹이고, 수산화나트륨 0.4 g 증류수 10.0 mL에 녹인 후, 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 밤새도록 환류 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축하여 황색의 고형의 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 Prep-HPLC(전개용매: 페트놀/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 백색 고형의 실시예 121의 화합물 95.1 mg (수율: 18.7 %)을 제조하였다.

[826] MS m/z 508.2 (m+H)⁺

[827]

[828] 실시예 122. 3-(4-카바모일-페닐에티닐)-*N*-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸-3-일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드

[829] 실시예 120에서 제조한 3-(4-시아노-페닐에티닐)-*N*-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸-3-일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드 0.5 g을 에탄올 20.0 mL을 가하여 녹이고, 수산화 나트륨 0.4 g 증류수 10.0 mL에 녹인 후, 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 밤새도록 환류 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축하여 황색의 고형의 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 Prep-HPLC(전개용매: 페트놀/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 백색 고형의 실시예 122의 화합물 123.8 mg (수율: 24.4 %)을 제조하였다.

[830] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.68(brs, 1H), 7.86-7.84(d, 3H), 7.59(s, 1H), 7.53-7.51(m, 3H),

7.26(s, 1H), 6.99-6.98(d, 1H), 6.25(brs, 1H), 5.40(s, 2H), 4.66-4.65(m, 1H), 3.63-3.59(m, 3H), 3.54-3.51(m, 3H), 3.42(s, 3H), 3.38(s, 3H), 1.54(s, 2H), 1.35-1.34(d, 3H); MS m/z 507.2 (m+H)⁺

[831]

[832] 실시예 123.

3-벤조[1,3]-다이옥솔-5-일에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[833] 단계 1: 5-에티닐-1,3-벤조다이옥솔(5-Ethynyl-benzo[1,3]dioxole)

[834] 4-아이오도-3-나이트로톨루엔 대신

1-아이오도-3,4-메틸렌다이옥시벤젠(1-Iodo-3,4-methylenedioxybenzene)을 사용한 것을 제외하고는 참조예 2 단계 1, 단계 2와 동일한 방법으로 제조하였다.

[835] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.03-7.01(q, 1H), 6.93-6.92(d, 1H), 6.76-6.74(d, 1H), 5.97(s, 2H), 2.96(s, 1H)

[836]

[837] 단계 2: 3-벤조[1,3]-다이옥소-5-일에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[838] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 920.0 mg을 테트라부틸암모늄플로라이드삼수화물 4.0 g에 녹이고, 단계 1에서 제조한 5-에티닐-1,3-벤조다이옥솔(5-Ethynyl-benzo[1,3]dioxole) 547.0 mg 및 팔라듐(II)[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 182.0 mg을 가하고 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 얼음물을 넣어 희석한 후, 에틸아세테이트로 2번 추출한다. 유기층을 소금물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/에틸아세테이트 = 4/1)로 정제하여 백색 고형의 실시예 123의 화합물 508.3 mg (수율: 51.3 %)을 제조하였다.

[839] MS m/z 434.1 (m+H)⁺

[840]

[841] 실시예 124. 3-(3-시아노메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[842] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-아이오도-3,4-메틸렌다이옥시벤젠 대신 3-아이오도페닐아세토니트릴 (3-iodophenylacetonitrile) 10.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 123과 동일한 방법으로 실시예 124의 화합물을 제조하였다.

[843] 수율: 50.9 %

[844] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.92(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.50-7.47(m, 3H), 7.41-7.23(m, 4H), 6.84-6.83(d, 1H), 4.63-4.61(m, 1H), 3.78(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.62-3.58(q, 1H),

3.53-3.50(q, 1H), 3.42(s, 3H), 1.34-1.33(d, 3H); MS m/z 429.2 (m+H)⁺

[845]

[846] 실시예 125. 3-(1*H*-인돌-5-일에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[847] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-아이오도-3,4-메틸렌다이옥시벤젠 대신 5-아이오도인돌 (5-iodoindole) 10.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 123과 동일한 방법으로 실시예 125의 화합물을 제조하였다.

[848] 수율: 40.0 %

[849] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.50(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.43-7.42(t, 1H), 7.38-7.37(m, 2H), 7.30-7.29(d, 1H), 6.82-6.82(d, 1H), 6.59-6.57(t, 1H), 4.64-4.61(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.62-3.58(q, 1H), 3.54-3.50(q, 1H), 3.42(s, 3H), 1.35-1.33(d, 3H); MS m/z 429.2 (m+H)⁺

[850]

[851] 실시예 126. 3-(2,3-다이하드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[852] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-아이오도-3,4-메틸렌다이옥시벤젠 대신 3,4-에틸렌다이옥시아이오도벤젠 (3,4-ethylenedioxyiodobenzene) 10.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 123과 동일한 방법으로 실시예 126의 화합물을 제조하였다.

[853] 수율: 50.1 %

[854] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.51(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.43-7.42(t, 1H), 7.29-7.29(d, 1H), 7.22-7.21(m, 1H), 7.05-7.01(m, 2H), 6.85-6.81(m, 2H), 4.63-4.61(m, 1H), 4.30-4.26(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.61-3.57(q, 1H), 3.53-3.49(q, 1H), 3.41(s, 3H), 1.33-1.32(d, 3H); MS m/z 448.2 (m+H)⁺

[855]

[856] 실시예 127. 3-(2-시아노메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[857] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-아이오도-3,4-메틸렌다이옥시벤젠 대신 2-아이오도페닐아세토니트릴 (2-iodophenylacetonitrile) 10.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 123과 동일한 방법으로 실시예 127의 화합물을 제조하였다.

[858] 수율: 43.9 %

[859] MS m/z 429.2 (m+H)⁺

[860]

[861] 실시예 128. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*

- 피라졸-3-일)-5-(4-트리플루오로메톡시-페닐에티닐)-벤즈아마이드
- [862] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-아이오도-3,4-메틸렌다이옥시벤젠 대신 4-트리플루오로메톡시아이오도벤젠 (4-trifluoromethoxyiodobenzene) 10.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 123과 동일한 방법으로 실시예 128의 화합물을 제조하였다.
- [863] 수율: 47.5 %
- [864] MS m/z 474.1 (m+H)⁺
- [865]
- [866] 실시예 129. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(2-트리플루오로메톡시-페닐에티닐)-벤즈아마이드
- [867] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-아이오도-3,4-메틸렌다이옥시벤젠 대신 2-트리플루오로메톡시아이오도벤젠 (2-trifluoromethoxyiodobenzene) 10.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 123과 동일한 방법으로 실시예 129의 화합물을 제조하였다.
- [868] 수율: 29.9 %
- [869] MS m/z 474.2 (m+H)⁺
- [870]
- [871] 실시예 130. 3-(3-시아노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [872] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-아이오도-3,4-메틸렌다이옥시벤젠 대신 3-아이오도벤조니트릴 (3-iodobenzonitrile) 10.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 123과 동일한 방법으로 실시예 130의 화합물을 제조하였다.
- [873] 수율: 76.1 %
- [874] MS m/z 415.2 (m+H)⁺
- [875]
- [876] 실시예 131. 3-(2-시아노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [877] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-아이오도-3,4-메틸렌다이옥시벤젠 대신 2-아이오도벤조니트릴 (2-iodobenzonitrile) 10.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 123과 동일한 방법으로 실시예 131의 화합물을 제조하였다.
- [878] 수율: 38.2 %
- [879] MS m/z 415.1 (m+H)⁺
- [880]
- [881] 실시예 132. 3-(3-플루오로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N

-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[882] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-아이오도-3,4-메틸렌다이옥시벤젠 대신 3-플루오로아이오도벤젠 (3-fluoroiodobenzene) 10.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 123과 동일한 방법으로 실시예 132의 화합물을 제조하였다.

[883] 수율: 58.3 %

[884] MS *m/z* 408.2 (m+H)⁺

[885]

[886] 실시예 133. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-(3-트리플루오로메톡시-페닐에티닐)-벤즈아마이드

[887] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-아이오도-3,4-메틸렌다이옥시벤젠 대신 3-트리플루오로메톡시아이오도벤젠 (3-trifluoromethoxyiodobenzene) 10.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 123과 동일한 방법으로 실시예 133의 화합물을 제조하였다.

[888] 수율: 26.1 %

[889] MS *m/z* 474.1 (m+H)⁺

[890]

[891] 실시예 134. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3일)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤즈아마이드

[892] 단계 1 : 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산 메틸 에스테르

[893] 참조예 7에서 제조한 3-(3-히드록시-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르 1.6 g을 테트라하이드로퓨란 15.0 mL에 녹이고, 2-브로모메틸피리딘 1.46 g, 트리메틸아민 1.15g 및 수소화나트륨 0.68 g을 0°C에서 천천히 가한 후, 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 증류수로 희석한 후, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 검은색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/클로로폼/에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 갈색 고형의 표제화합물 1.8 g (수율: 87.7 %)을 제조하였다.

[894]

[895] 단계 2 : 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산

[896] 단계 1에서 제조한 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산 메틸 에스테르 1.8 g을 메탄올 25.0 mL에 녹이고, 수산화나트륨 0.8 g을 증류수 20.0 mL에 녹여 천천히 가한 후, 40°C에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 1N 염산을

이용하여 pH 6으로 산성화한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 갈색의 고형의 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀류이써/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 갈색 고형의 표제화합물 1.2 g (수율: 69.0 %)을 제조하였다.

[897]

[898] 단계 3 : 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-피리딘-2-일메톡시]-프로프-1-인일]-벤즈아마이드

[899] 단계 2에서 제조한 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산 1.2 g을 N,N-다이메틸포름아마이드 30.0 mL에 녹이고, HATU 1.28 g, 다이아이소프로필에틸아민 0.65 g 및 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 0.65 g을 가하여, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물에 염화암모늄 수용액으로 희석한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 검은색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 다이클로로메탄/메탄올 = 100/1)로 정제하여 갈색 고형의 실시예 134의 화합물 950.0 mg (수율: 64.0 %)을 제조하였다.

[900] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.19(s, 1H), 8.59-8.58(d, 1H), 7.74-7.70(m, 1H), 7.50-7.46(m, 3H), 7.29-7.28(d, 1H), 7.23-7.20(m, 1H), 7.15-7.15(d, 1H), 6.83-6.82(d, 1H), 4.80(s, 2H), 4.60-4.56(m, 1H), 4.51(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.59-3.47(m, 2H), 3.40(s, 3H), 1.31-1.29(d, 3H); MS *m/z* 435.2 (m+H)⁺

[901]

[902] 실시예 135. 3-[3-(4-플루오로-벤질옥시)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[903] 참조예 7에서 제조한 3-(3-히드록시-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하고, 2-브로모메틸피리딘 대신 4-플루오로벤질 브로마이드 (4-fluorobenzyl bromide) 1.60 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 134와 동일한 방법으로 실시예 135의 화합물을 제조하였다.

[904] 수율: 49.3 %

[905] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.55(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.44-7.44(d, 1H), 7.39-7.35(m, 2H), 7.29-7.29(d, 1H), 7.17-7.16(d, 1H), 7.08-7.03(m, 2H), 6.80-6.80(d, 1H), 4.63(s, 2H), 4.60-4.59(m, 1H), 4.39(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.60-3.56(q, 1H), 3.52-3.48(q, 1H), 3.41(s, 3H), 1.32-1.31(d, 3H); MS *m/z* 452.2 (m+H)⁺

[906]

[907] 실시예 136. 3-(3-싸이클로프로필메톡시-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[908] 참조예 7에서 제조한 3-(3-히드록시-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하고, 2-브로모메틸피리딘 대신

싸이클로프로필메틸 브로마이드 (cyclopropylmethyl bromide) 1.15 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 134와 동일한 방법으로 실시예 136의 화합물을 제조하였다.

[909] 수율: 59.7 %

[910] MS m/z 398.2 (m+H)⁺

[911]

[912] 실시예 137. 3-[3-(2-메톡시-에톡시)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[913] 참조예 7에서 제조한 3-(3-히드록시-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하고, 2-브로모메틸피리딘 대신 2-클로로에틸메틸 이써 (2-chloroethyl methyl ether) 0.80 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 134와 동일한 방법으로 실시예 137의 화합물을 제조하였다.

[914] 수율: 27.2 %

[915] MS m/z 402.2 (m+H)⁺

[916]

[917] 실시예 138. 3-[3-(2-메톡시-에톡시)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[918] 참조예 7에서 제조한 3-(3-히드록시-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하고, 2-브로모메틸피리딘 대신 2-클로로에틸메틸 이써 (2-chloroethyl methyl ether) 0.80 g 을 사용하고, 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 대신 5-메틸피라진-2-일아민을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 134와 동일한 방법으로 실시예 138의 화합물을 제조하였다.

[919] 수율: 60.8 %

[920] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.56(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.53-7.49(d, 2H), 7.20(s, 1H), 4.65-4.60(m, 1H), 4.45(s, 2H), 3.79-3.76(m, 2H), 3.64-3.42(m, 4H), 3.33(s, 6H), 2.57(s, 3H), 1.34-1.32(d, 3H); MS m/z 414.2 (m+H)⁺

[921]

[922] 실시예 139. 3-[3-(4-플루오로-벤질옥시)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[923] 참조예 7에서 제조한 3-(3-히드록시-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하고, 2-브로모메틸피리딘 대신 4-플루오로벤질 브로마이드 (4-fluorobenzyl bromide) 1.60 g을 사용하고, 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 대신 5-메틸피라진-2-일아민을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 134와 동일한 방법으로 실시예 139의 화합물을 제조하였다.

[924] 수율: 13.9 %

[925] MS m/z 464.2 (m+H)⁺

[926]

[927] 실시예 140. 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N

-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[928] 참조예 8에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산 1.5 g을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 10.0 mL에 녹이고, HATU 2.5 g, 트리메틸아민 1.3 g 및 1-메틸-1*H*-피라졸-3-일아민 640.0 mg을 가하여, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 얼음물 20.0mL로 희석한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻어준후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 검은색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀류이써/에틸아세테이트 = 5/1)로 정제하여 백색 고형의 실시예 140의 화합물 1.5 g (수율: 81.1 %)을 제조하였다.

[929] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.04(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.45-7.44(t, 1H), 7.28-7.26(m, 1H), 7.21-7.20(t, 1H), 7.04-7.02(d, 1H), 6.89-6.83(m, 3H), 4.62-4.60(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.61-3.57(m, 2H), 3.52-3.48(m, 1H), 3.41(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.33-1.31(d, 3H); MS *m/z* 419.2 (m+H)⁺

[930]

[931] 실시예 141. 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[932] 참조예 8에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산을 사용하고, 1-메틸-1*H*-피라졸-3-일아민 대신 5-메틸피라진-2-일아민을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 140과 동일한 방법으로 백색 고형의 실시예 141의 화합물 52.0 mg (수율: 30.9 %)을 제조하였다.

[933] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.56(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.19-7.18(m, 2H), 7.03-7.01(m, 1H), 6.89-6.86(m, 2H), 4.64-4.63(m, 1H), 4.36-4.33(t, 2H), 3.65-3.59(m, 3H), 3.53-3.49(m, 1H), 3.42(s, 3H), 2.52-2.48(t, 2H), 2.40(s, 3H), 2.34-2.31(t, 2H), 2.18(s, 3H), 1.34-1.33(d, 3H); MS *m/z* 431.2 (m+H)⁺

[934]

[935] 실시예 142. 3-[3-(3-시아노-프로필아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

[936] 실시예 141에서 제조한 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 프로피오닐 클로라이드 대신 4-브로모부티로니트릴(4-bromobutyronitrile)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 65와 동일한 방법으로 백색 고형의 실시예 142의 화합물 20.1 mg (수율: 10.4 %)을 제조하였다.

[937] MS *m/z* 498.2 (m+H)⁺

[938]

[939] 실시예 143. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드

- [940] 참조예 9에서 제조한 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-벤조산 200.0 mg을 다이클로로메탄 1.0 mL에 녹이고, *N,N*-다이메틸포름아마이드를 촉매로 1-2 방울 넣은 후, 옥살릭클로라이드 385.0 mg을 가하여, 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축하고, 피리딘 5.0mL로 녹인 후, 5-메틸피라진-2-일아민 96.0 mg을 넣어준 후, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출한 후, 유기층을 증류수로 씻어준 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 검은색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 Prep-HLPC(전개용매: 페트놀륨이써/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 무색 액상의 실시예 143의 화합물 106.9 mg (수율: 40.7 %)을 제조하였다.
- [941] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.58-9.58(d, 1H), 8.53(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.52-7.49(m, 2H), 7.38-7.27(m, 2H), 6.99-6.92(m, 2H), 4.69-4.63(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.64-3.59(q, 1H), 3.55-3.47(m, 2H), 3.43(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.36-1.34(d, 3H); MS m/z 432.2 (m+H) $^+$
- [942]
- [943] 실시예 144. *N*-(5-시아노-피리딘-2-일)-3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-벤즈아마이드
- [944] 참조예 9에서 제조한 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-벤조산을 사용하고, 5-메틸피라진-2-일아민 대신 2-아미노-5-시아노피리딘 (2-amino-5-cyanopyridine) 236.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 143과 동일한 방법으로 실시예 144의 화합물을 제조하였다.
- [945] 수율: 18.0 %
- [946] MS m/z 442.1 (m+H) $^+$
- [947]
- [948] 실시예 145. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-*N*-[5-(몰포린-4-카르보닐)-피리딘-2-일]-벤즈아마이드
- [949] 참조예 9에서 제조한 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-벤조산을 사용하고, 5-메틸피라진-2-일아민 대신 (6-아미노피리딘-3-일)-몰포린-4-일메타논((6-aminopyridin-3-yl)-morpholin-4-ylmethanone) 411.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 143과 동일한 방법으로 실시예 145의 화합물을 제조하였다.
- [950] 수율: 8.7 %
- [951] MS m/z 530.2 (m+H) $^+$
- [952]
- [953] 실시예 146. 3-[3-(3-시아노-프로폭시)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

- [954] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하고, 테트라하이드로-2-(2-프로피닐옥시)-2H-피란 대신 3-시아노프로폭시-페닐아세틸렌 1.0 g 을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 7과 동일한 방법으로 중간체 580 mg을 제조하여, 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산 대신 상기 생성된 중간체를 사용하는 것을 제외하고 실시예 134의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 146의 화합물 120.6 mg (수율: 63.8 %)을 제조하였다.
- [955] MS m/z 473.2 (m+H)⁺
- [956]
- [957] 실시예 147. 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-벤즈아마이드
- [958] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하고, 테트라하이드로-2-(2-프로피닐옥시)-2H-피란 대신 3-에티닐아닐린 1.0 g 을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 7과 동일한 방법으로 중간체 784 mg를 제조하여, 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산 대신 상기 생성된 중간체를 사용하고 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 대신 2-아미노-5-메틸피리딘 (2-amino-5-methylpyridine) 214.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 134의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 147의 화합물을 제조하였다.
- [959] 수율: 56.4 %
- [960] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.71(s, 1H), 8.28-8.25(d, 1H), 8.10(s, 1H), 7.61-7.56(m, 2H), 7.48-7.47(t, 1H), 7.24-7.24(d, 1H), 7.16-7.12(m, 1H), 6.95-6.93(d, 1H), 6.85(s, 1H), 6.69-6.67(q, 1H), 4.66-4.62(m, 1H), 3.75(brs, 1H), 3.62-3.58(q, 1H), 3.53-3.49(m, 1H), 3.40(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.35-1.33(d, 3H); MS m/z 416.2 (m+H)⁺
- [961]
- [962] 실시예 148. 3-(3-아미노-페닐에티닐)-N-(5-시아노-피리딘-2-일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드
- [963] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하고, 테트라하이드로-2-(2-프로피닐옥시)-2H-피란 대신 3-에티닐아닐린 1.0 g 을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 7과 동일한 방법으로 중간체 839 mg을 제조하여, 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산 대신 상기 생성된 중간체를 사용하고 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 대신 2-아미노-5-시아노피리딘 (2-amino-5-cyanopyridine) 236.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 134의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 149의 화합물을 제조하였다.
- [964] 수율: 45.5 %

- [965] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.71(s, 1H), 8.60-8.60(d, 1H), 8.53-8.50(d, 1H), 8.02-7.99(q, 1H), 7.59(s, 1H), 7.47-7.46(d, 1H), 7.28-7.28(d, 1H), 7.17-7.13(m, 1H), 6.96-6.94(d, 1H), 6.86(s, 1H), 6.71-6.68(q, 1H), 4.69-4.63(m, 1H), 3.75(brs, 1H), 3.60-3.59(q, 1H), 3.55-3.54(q, 1H), 3.43(s, 3H), 1.36-1.34(d, 3H); MS m/z 427.2 (m+H)⁺
- [966]
- [967] 실시예 149. 6-[3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조일아미노]-니코틴산
- [968] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하고, 테트라하이드로-2-(2-프로피닐옥시)-2H-피란 대신 3-에티닐아닐린 1.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 7과 동일한 방법으로 중간체 1040 mg을 제조하여, 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산 대신 상기 생성된 중간체를 사용하고 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 대신 6-아미노니코티닉산 (6-aminonicotinic acid) 274.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 134의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 149의 화합물을 제조하였다.
- [969] 수율: 47.4 %
- [970] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 11.3(s, 1H), 8.91-8.90(t, 1H), 8.32(s, 2H), 7.79(s, 1H), 7.64-7.64(d, 1H), 7.38-7.35(m, 2H), 7.27(brs, 1H), 7.16(brs, 1H), 4.85-4.83(m, 1H), 3.53-3.48(m, 2H), 3.31(s, 3H), 1.27-1.23(t, 3H); MS m/z 446.2 (m+H)⁺
- [971]
- [972] 실시예 150. 3-(3-아미노-페닐에티닐)-N-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1H-피라졸-3-일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드
- [973] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하고, 2-프로프-2-닐옥시-2H-3,4,5,6-테트라하이드로피란 대신 3-에티닐아닐린 1.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 7과 동일한 방법으로 중간체 976 mg을 제조하여, 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산 대신 상기 생성된 중간체를 사용하고 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민 대신 1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1H-피라졸-3-일아민 (1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-pyrazol-3-ylamine) 339.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 134의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 150의 화합물을 제조하였다.
- [974] 수율: 72.9 %
- [975] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.61(s, 1H), 7.54-7.52(t, 1H), 7.44(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.16-7.12(m, 1H), 6.94-6.92(d, 2H), 6.85(s, 1H), 6.70-6.67(m, 1H), 5.38(s, 2H), 4.64-4.60(m, 1H), 3.88(brs, 2H), 3.63-3.57(m, 3H), 3.53-3.49(m, 3H), 3.42-3.40(d, 3H), 3.36(s, 3H), 1.34-1.24(t, 3H); MS m/z 479.3 (m+H)⁺
- [976]
- [977]

- [978] 실시예 151. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-
-(5-메틸-피라진-2-일)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드
- [979] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산
메틸 에스테르를 사용하고, 2-프로프-2-닐옥시-2*H*-3,4,5,6-테트라하이드로퓨란
대신 3-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐아세틸렌 1.0 g을 사용한 것을 제외하고는,
참조예 7과 동일한 방법으로 중간체 816 mg을 제조하여, 3-(2-메톡시-(1*S*
)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산 대신 상기
생성된 중간체를 사용하고 1-메틸-1*H*-피라졸-3-일아민 대신
5-메틸피라진-2-아민 (5-methylpyrazine-2-amine) 216.0 mg을 사용한 것을
제외하고는, 실시예 134의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 151의 화합물을
제조하였다.
- [980] 수율: 21.2 %
- [981] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.58(s, 1H), 8.73-8.63(brs, 1H), 8.14-8.13(d, 1H), 7.64(s, 1H),
7.51(s, 1H), 7.28-7.25(m, 2H), 7.15-7.13(d, 1H), 7.06(s, 1H), 6.93-6.91(d, 1H),
4.68-4.64(m, 1H), 4.24-4.21(m, 2H), 3.63-3.59(q, 1H), 3.54-3.51(q, 1H), 3.42(s, 3H),
3.14-3.11(t, 2H), 2.90(s, 4H), 2.56-2.55(d, 3H), 1.94-1.90(d, 4H), 1.36-1.30(t, 3H); MS
m/z 515.3 (m+H)⁺
- [982]
- [983] 실시예 152. *N*-(5-시아노-피리딘-2-일)-3-(2-메톡시-(1*S*
)-메틸-에톡시)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드
- [984] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산
메틸 에스테르를 사용하고, 2-프로피-2-닐옥시-2*H*-3,4,5,6-테트라하이드로퓨란
대신 3-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐아세틸렌 1.0 g을 사용한 것을 제외하고는,
참조예 7과 동일한 방법으로 중간체 913 mg을 제조하여, 3-(2-메톡시-(1*S*
)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산 대신 상기
생성된 중간체를 사용하고 1-메틸-1*H*-피라졸-3-일아민 대신
2-아미노-5-시아노피리딘 (2-amino-5-cyanopyridine) 236.0 mg을 사용한 것을
제외하고는, 실시예 134의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 152의 화합물을
제조하였다.
- [985] 수율: 12.4 %
- [986] MS *m/z* 525.2 (m+H)⁺
- [987]
- [988] 실시예 153. 3-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*
)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드
- [989] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산
메틸 에스테르를 사용하고, 2-프로피-2-닐옥시-2*H*-3,4,5,6-테트라하이드로퓨란
대신 3-(2-메톡시-에톡시)-페닐아세틸렌 1.0 g을 사용한 것을 제외하고는,
참조예 7과 동일한 방법으로 중간체 851 mg을 제조하여, 3-(2-메톡시-(1*S*

)-메틸-에톡시)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤조산 대신 상기 생성된 중간체를 사용하고 1-메틸-1*H*-피라졸-3-일아민 대신 5-메틸피라진-2-아민 (5-methylpyrazine-2-amine) 216.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 134의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 153의 화합물을 제조하였다.

[990] 수율: 37.2 %

[991] MS m/z 476.2 (m+H)⁺

[992]

[993] 실시예 154. *N*

-(5-시아노-피리딘-2-일)-3-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드

[994] 참조예 1 단계 2에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르를 사용하고, 2-프로피-2-닐옥시-2*H*-3,4,5,6-테트라하이드로퓨란 대신 3-(2-메톡시-에톡시)-페닐아세틸렌 1.0 g 을 사용한 것을 제외하고는, 참조예 7과 동일한 방법으로 중간체 791 mg을 제조하여, 1-메틸-1*H*-피라졸-3-일아민 대신 2-아미노-5-시아노피리딘 (2-amino-5-cyanopyridine) 236.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 134의 단계 3과 동일한 방법으로 실시예 154의 화합물을 제조하였다.

[995] 수율: 18.8 %

[996] MS m/z 486.2 (m+H)⁺

[997]

[998] 실시예 155. 3-(4-플루오로-3-니트로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[999] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 200.0 mg을 테트라부틸암모늄플로라이드삼수화물 992.0 mg에 녹이고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 250.0 mg 및 팔라듐(II)[1,1'-비스 (다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 44.0 mg을 가하고 85°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 후, 증류수로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/에틸아세테이트 = 8/1)로 정제하여 노란색 액상의 실시예 155의 화합물 150.0 mg (수율: 52.6 %)을 제조하였다.

[1000] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.15(brs, 1H), 8.22-8.20(q, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.33-7.24(m, 3H), 6.86(s, 1H), 4.64-4.63(m, 1H), 3.78-3.78(d, 3H), 3.62-3.58(q, 1H), 3.54-3.49(q, 1H), 3.42(s, 3H), 1.34-1.33(d, 3H); MS m/z 453.1 (m+H)⁺

[1001]

[1002] 실시예 156. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*

- 피라졸-3-일)-5-(3-메틸-피리딘-2-일에티닐)-벤즈아마이드
- [1003] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 2-아이오도-3-메틸피리딘 (2-iodo-3-methylpyridine) 205.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 156의 화합물을 제조하였다.
- [1004] 수율: 11.8 %
- [1005] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.44(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.69-7.45(m, 4H), 7.31-7.29(m, 2H), 7.17(s, 1H), 6.84(s, 1H), 4.59-4.58(d, 1H), 3.69(s, 3H), 3.60-3.56(m, 1H), 3.51-3.48(m, 1H), 3.40(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.32-1.30(d, 3H); MS *m/z* 405.5 (m+H)⁺
- [1006]
- [1007] 실시예 157. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3일)-5-피리미딘-5-일에티닐-벤즈아마이드
- [1008] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 5-아이오도피리미딘 (5-iodopyrimidine) 193.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 157의 화합물을 제조하였다.
- [1009] 수율: 31.5 %
- [1010] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.97(s, 1H), 8.86-8.83(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.51-7.39(m, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 6.94-6.81(d, 1H), 4.64(s, 1H), 3.79-3.74(d, 3H), 3.59(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.42-3.36(d, 3H), 1.34-1.33(d, 3H); MS *m/z* 392.4 (m+H)⁺
- [1011]
- [1012] 실시예 158. 3-(5-시아노-피리딘-3-일에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3일)-벤즈아마이드
- [1013] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 5-아이오도-니코티노니트릴 (5-iodo-nicotinonitrile) 215.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 158의 화합물을 제조하였다.
- [1014] 수율: 27.4 %
- [1015] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.45(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.29-7.23(m, 1H), 6.83(s, 1H), 4.63(s, 1H), 3.76(s, 3H), 3.62-3.58(m, 1H), 3.53-3.51(m, 1H), 3.42(s, 3H), 3.34-3.33(d, 1H), 1.34-1.33(s, 3H); MS *m/z* 416.5 (m+H)⁺
- [1016]
- [1017] 실시예 159. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-(4-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일에티닐)-벤즈아마이드
- [1018] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 2-아이오도-4-(트리플루오로메틸)피리미딘

(2-iodo-4-(trifluoromethyl)pyrimidine) 257.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 159의 화합물을 제조하였다.

[1019] 수율: 10.2 %

[1020] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.61(s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.57(s, 1H), 7.50-7.46(d, 2H), 7.29(s, 1H), 6.80(s, 1H), 4.62(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.58-3.57(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.41(s, 3H), 1.33-1.32(d, 3H); MS m/z 460.2 (m+H)⁺

[1021]

[1022] 실시예 160. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(4-메톡시-피리미딘-2-일에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1023] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 2-아이오도-4-메톡시피리미딘 (2-iodo-4-methoxypyrimidine) 221.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 160의 화합물을 제조하였다.

[1024] 수율: 36.3 %

[1025] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.08-8.97(d, 1H), 8.01-7.85(d, 1H), 7.69-7.23(m, 4H), 7.03(s, 1H), 6.83(s, 1H), 4.75-4.73(d, 1H), 3.96-3.84(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.65-3.42(m, 4H), 3.38-3.37(d, 3H), 1.37-1.33(m, 3H); MS m/z 422.5 (m+H)⁺

[1026]

[1027] 실시예 161. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(6-메톡시-피리다진-3-일에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1028] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 3-아이오도-6-메톡시피리다진 (3-iodo-6-methoxypyridazine) 221.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 161의 화합물을 제조하였다.

[1029] 수율: 35.3 %

[1030] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.85-7.76(d, 2H), 7.69-7.46(m, 3H), 7.33-7.22(m, 1H), 7.02-6.81(m, 2H), 4.73-4.62(m, 1H), 4.09(s, 1H), 3.91-3.76(m, 4H), 3.70-3.34(m, 4H), 1.35-1.32(t, 3H); MS m/z 422.5 (m+H)⁺

[1031]

[1032] 실시예 162. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일에티닐)-벤즈아마이드

[1033] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 2-아이오도-3-(트리플루오로메틸)피리딘 (2-iodo-3-(trifluoromethyl)pyridine) 256.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 162의 화합물을 제조하였다.

[1034] 수율: 29.5 %

[1035] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.99-7.93(m, 2H), 7.83-7.38(m, 3H), 7.28-7.23(m, 2H), 6.99-6.90(m, 2H), 4.63-4.56(m, 1H), 3.79-3.78(d, 3H), 3.57-3.48(m, 2H), 3.41-3.33(m, 3H), 1.33-1.30(d, 3H); MS m/z 459.2 (m+H)⁺

[1036]

[1037] 실시예 163. 3-(2,4-다이메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1038] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 2,4-다이메톡시아이오도벤젠 (2,4-dimethoxyiodobenzene) 247.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 163의 화합물을 제조하였다.

[1039] 수율: 7.9 %

[1040] MS m/z 450.2 (m+H)⁺

[1041]

[1042] 실시예 164. 3-(2,6-다이메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1043] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 2-아이오도-1,3-다이메톡시벤젠 (2-iodo-1,3-dimethoxybenzene) 247.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 164의 화합물을 제조하였다.

[1044] 수율: 12.1 %

[1045] MS m/z 450.2 (m+H)⁺

[1046]

[1047] 실시예 165. 3-(2,3-다이메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1048] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 1-아이오도-2,3-다이메톡시벤젠 (1-iodo-2,3-dimethoxybenzene) 247.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 165의 화합물을 제조하였다.

[1049] 수율: 8.1 %

[1050] MS m/z 450.2 (m+H)⁺

[1051]

[1052] 실시예 166. 3-(2,5-다이메톡시-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1053] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H

-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 2,5-다이메톡시-4-아이오도톨루엔 (2,5-dimethoxy-4-iodotoluene) 260.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 166의 화합물을 제조하였다.

[1054] 수율: 23.8 %

[1055] MS m/z 464.2 (m+H)⁺

[1056]

[1057] 실시예 167. 3-(5-아세틸-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1058] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 3'-아이오도-4'-메톡시아세토펜론 (3'-iodo-4'-methoxyacetophenone) 259.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 167의 화합물을 제조하였다.

[1059] 수율: 20.2 %

[1060] MS m/z 462.2 (m+H)⁺

[1061]

[1062] 실시예 168. 3-(4-플루오로-2-니트로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1063] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 1-플루오로-4-아이오도-3-니트로벤젠 (1-fluoro-4-iodo-3-nitrobenzene) 250.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 168의 화합물을 제조하였다.

[1064] 수율: 26.3 %

[1065] MS m/z 453.1 (m+H)⁺

[1066]

[1067] 실시예 169. 3-(2-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1068] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 2-아이오도-페놀 (2-iodo-phenol) 206.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 169의 화합물을 제조하였다.

[1069] 수율: 59.6 %

[1070] MS m/z 406.2 (m+H)⁺

[1071]

[1072] 실시예 170. 3-(2-메톡시메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

- [1073] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 1-아이오도-2-(메톡시메톡시)벤젠 (1-iodo-2-(methoxymethoxy)benzene) 247.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 170의 화합물을 제조하였다.
- [1074] 수율: 22.0 %
- [1075] MS m/z 450.2 (m+H)⁺
- [1076]
- [1077] 실시예 171. 3-(2-에톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [1078] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 1-에톡시-2-아이오도벤젠 (1-ethoxy-2-iodobenzene) 232.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 171의 화합물을 제조하였다.
- [1079] 수율: 20.8 %
- [1080] MS m/z 434.2 (m+H)⁺
- [1081]
- [1082] 실시예 172. {2-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페녹시}-아세트산 메틸 에스테르
- [1083] 참조예 10에서 제조한 3-에티닐-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 1-플루오로-4-아이오도-2-니트로벤젠 대신 2-(2-아이오도페녹시)-아세트산 메틸 에스테르 (2-(2-iodophenoxy)-acetic acid methyl ester) 273.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 155와 동일한 방법으로 실시예 172의 화합물을 제조하였다.
- [1084] 수율: 15.4 %
- [1085] MS m/z 478.2 (m+H)⁺
- [1086]
- [1087] 실시예 173. 3-(2-아미노-4-플루오로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [1088] 실시예 168에서 제조한 3-(4-플루오로-2-니트로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 70.0 mg을 에탄올 3.0 mL에 녹이고, 철 43.0 mg 및 염화암모늄 40.0 mg을 증류수 3.0 mL에 녹인 용액을 가하고 밤새도록 환류시키며 교반하였다. 반응혼합물을 셀라이트 패드를 이용하여 필터한 후, 여액을 감압 농축한다. 얻어진 잔사를 에틸아세테이트로 2번 추출한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 검은색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 Prep-HPLC(전개용매: 페트놀/이썬/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 갈색 액상의 실시예 173의 화합물 39.3 mg (수율: 62.0 %)을 제조하였다.

- [1089] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.45(brs, 1H), 7.53(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.32-7.27(m, 2H), 7.21-7.21(d, 1H), 6.85-6.85(d, 1H), 6.45-6.41(m, 2H), 4.63-4.58(m, 1H), 4.41(s, 2H), 3.71-3.69(m, 3H), 3.62-3.57(q, 1H), 3.53-3.48(q, 1H), 3.42(s, 3H), 1.34-1.32(d, 3H); MS m/z 423.1 ($m+H$)⁺
- [1090]
- [1091] 실시예 174. 3-(5-아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [1092] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 3.0 g을 테트라부틸암모늄플로라이드삼수화물 12.0 g에 녹이고, 3-아미노-4-메톡시페닐아세틸렌 1.3 g 및 팔라듐(II)[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 0.6 g을 가하고 85°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 얼음물을 이용하여 희석한 후, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/에틸아세테이트 = 3/1)로 정제하여 노란색 액상의 실시예 174의 화합물 1.8 g (수율: 50.8 %)을 제조하였다.
- [1093] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.33(brs, 1H), 7.45(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.26-7.25(m, 1H), 7.18-7.15(d, 2H), 6.98-6.97(d, 1H), 6.81(s, 1H), 6.70-6.68(d, 1H), 4.57-4.53(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.57-3.53(q, 1H), 3.48-3.45(q, 1H), 3.40(s, 3H), 1.28-1.27(d, 3H); MS m/z 435.2 ($m+H$)⁺
- [1094]
- [1095] 실시예 175. 3-[5-(3-에틸-우레아)-2-메톡시-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [1096] 실시예 174에서 제조한 3-(5-아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 150.0 mg을 다이이소프로필에틸아민 88.0 mg에 녹이고, 에틸 아이소시아네이트 37.0 mg 및 팔라듐(II)[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 24.9 mg을 가하고 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 얼음물을 이용하여 희석한 후, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 Prep-HPLC(전개용매: 페트놀/에틸아세테이트 = 3/1)로 정제하여 무색 액상의 실시예 175의 화합물 43.1 mg (수율: 25.1 %)을 제조하였다.
- [1097] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.59(brs, 1H), 7.78-7.75(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.27-7.24(m, 2H), 6.87-6.81(q, 2H), 6.72-6.71(d, 1H), 5.57-5.54(t, 1H), 4.64-4.59(m, 1H), 4.32(brs, 3H), 3.88(s, 3H), 3.64-3.50(m, 5H), 3.43(s, 3H), 3.40-3.31(m, 2H), 1.35-1.33(d, 3H), 1.25-1.11(m, 3H); MS m/z 506.2 ($m+H$)⁺
- [1098]
- [1099] 실시예 176. 3-(5-아세틸아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-

- 메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [1100] 실시예 174에서 제조한 3-(5-아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 에틸 아이소시아네이트 대신 아세틸 클로라이드 (acetyl chloride) 41.0 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 175와 동일한 방법으로 실시예 176의 화합물을 제조하였다.
- [1101] 수율: 23.1 %
- [1102] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.19(brs, 1H), 8.10(s, 1H), 7.84-7.81(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.51-7.50(t, 1H), 7.27-7.23(m, 3H), 6.87-6.84(m, 2H), 4.63-4.60(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.61-3.58(t, 1H), 3.54-3.49(t, 1H), 3.42(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.34-1.32(d, 3H); MS *m/z* 477.2 (m+H)⁺
- [1103]
- [1104] 실시예 177. 3-[5-(3-tert-부틸-우레아)-2-메톡시-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [1105] 실시예 174에서 제조한 3-(5-아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 에틸 아이소시아네이트 대신 tert-부틸 아이소시아네이트 (tert-butyl isocyanate) 51.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 175와 동일한 방법으로 실시예 177의 화합물을 제조하였다.
- [1106] 수율: 20.4 %
- [1107] MS *m/z* 534.2 (m+H)⁺
- [1108]
- [1109] 실시예 178.
3-[5-(3-아이소프로필-우레아)-2-메톡시-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [1110] 실시예 174에서 제조한 3-(5-아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 에틸 아이소시아네이트 대신 아이소프로필 이소시아네이트 (isopropyl isocyanate) 44.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 175와 동일한 방법으로 실시예 178의 화합물을 제조하였다.
- [1111] 수율: 19.9 %
- [1112] MS *m/z* 520.2 (m+H)⁺
- [1113]
- [1114] 실시예 179. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-[2-메톡시-5-(3-프로필-우레아)-페닐에티닐]-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드
- [1115] 실시예 174에서 제조한 3-(5-아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 에틸

아이소시아네이트 대신 프로필 아이소시아네이트 (propyl isocyanate) 44.3 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 175와 동일한 방법으로 실시예 179의 화합물을 제조하였다.

[1116] 수율: 20.7 %

[1117] MS m/z 520.2 (m+H)⁺

[1118]

[1119] 실시예 180.

3-[5-(3-싸이클로펜틸-우레아)-2-메톡시-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1120] 실시예 174에서 제조한 3-(5-아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 에틸 아이소시아네이트 대신 싸이클로펜틸 아이소시아네이트 (cyclopentyl isocyanate) 57.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 175와 동일한 방법으로 실시예 180의 화합물을 제조하였다.

[1121] 수율: 17.2 %

[1122] MS m/z 546.2 (m+H)⁺

[1123]

[1124] 실시예 181. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-5-프로피오닐아미노-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1125] 실시예 174에서 제조한 3-(5-아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 에틸 아이소시아네이트 대신 프로피오닐 클로라이드 (propionyl chloride) 48.2 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 175와 동일한 방법으로 실시예 181의 화합물을 제조하였다.

[1126] 수율: 14.0 %

[1127] MS m/z 491.2 (m+H)⁺

[1128]

[1129] 실시예 182. 3-[3-(3-에틸-우레아)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1130] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 4-메톡시-3-아닐린아민 대신 3-아미노페닐아세틸렌(3-aminophenylacetylene) 1.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 174와 동일한 방법으로 중간체(3-(3-아미노페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드) 0.68 g을 제조하고, 3-(5-아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 대신 중간체 210 mg을 사용한 것을 제외하고 실시예 175와 동일한 방법으로 백색 고형의 실시예 182의 화합물 77.8 mg (수율: 41.9

%)을 제조하였다.

[1131] MS m/z 476.2 (m+H)⁺

[1132]

[1133] 실시예 183. 3-[3-(3-tert-부틸-우레아)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1134] 실시예 182에서 제조한 중간체 3-(3-아미노페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 에틸 아이소시아네이트 대신 tert-부틸 아이소시아네이트 (tert-butyl isocyanate) 51.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 182와 동일한 방법으로 실시예 183의 화합물을 제조하였다.

[1135] 수율: 23.6 %

[1136] MS m/z 504.2 (m+H)⁺

[1137]

[1138] 실시예 184. 3-[3-(3-아이소프로필-우레아)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1139] 실시예 182에서 제조한 중간체 3-(3-아미노페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 에틸 아이소시아네이트 대신 아이소프로필 아이소시아네이트 (isopropyl isocyanate) 44.3 mg 을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 182와 동일한 방법으로 실시예 184의 화합물을 제조하였다.

[1140] 수율: 4.6 %

[1141] MS m/z 490.2 (m+H)⁺

[1142]

[1143] 실시예 185. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(3-프로필-우레아)-페닐에티닐]-벤즈아마이드

[1144] 실시예 182에서 제조한 중간체 3-(3-아미노페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 에틸 아이소시아네이트 대신 프로필 아이소시아네이트 (propyl isocyanate) 44.3 mg 을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 182와 동일한 방법으로 실시예 185의 화합물을 제조하였다.

[1145] 수율: 28.5 %

[1146] MS m/z 490.2 (m+H)⁺

[1147]

[1148] 실시예 186. 3-[3-(3-싸이클로펜틸-우레아)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1149] 실시예 182에서 제조한 중간체 3-(3-아미노페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 에틸 아이소시아네이트 대신 싸이클로펜틸 아이소시아네이트 (cyclopentyl isocyanate)

57.9 mg 을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 182와 동일한 방법으로 실시예 186의 화합물을 제조하였다.

[1150] 수율: 24.6 %

[1151] MS m/z 516.2 (m+H)⁺

[1152]

[1153] 실시예 187. 3-(4-시아노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1154] 단계 1 : 4-트리메틸실릴에티닐-벤즈니트릴

[1155] 4-아이오도벤조니트릴 5.0 g을 트리에틸아민 25.0 mL에 녹이고, 2,2-다이메틸-2-실라부트-3-인(2,2-dimethyl-2-silabut-3-yne) 3.8 g 및 아이오도구리 0.35 g을 가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축한다. 얻어진 잔사에 에틸아세테이트 250.0 mL로 희석한 후, 증류수 200.0 mL을 넣어 2번 세척한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 갈색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/염이썬)로 정제하여 백색 고형의 표제화합물 3.2 g (수율: 72.6 %)을 제조하였다.

[1156]

[1157] 단계 2 : 4-에티닐-벤즈니트릴

[1158] 단계 1에서 제조한 4-트리메틸실릴에티닐-벤즈니트릴 3.2 g을 테트라하이드로퓨란 20.0 mL에 녹이고, 테트라부틸암모늄플루오라이드 5.3 g을 가한 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 감압 농축한다. 얻어진 잔사를 증류수로 희석한 후, 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 갈색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/염이썬/에틸아세테이트 = 10/1)로 정제하여 백색 고형의 표제화합물 2.2 g (수율: 99.0 %)을 제조하였다.

[1159]

[1160] 단계 3 : 3-(4-시아노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1161] 단계 2에서 제조한 4-에티닐-벤즈니트릴 2.2 g을 테트라부틸암모늄플루오라이드삼수화물 9.0 g에 녹이고, 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 2.1 g 및 팔라듐(II)[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로라이드 220.0 mg을 가하고 85°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 후, 증류수로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 황색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 페트놀/염이썬/에틸아세테이트 = 4/1)로 정제하여 노란색 고형의 실시예 187의 화합물 0.9 g (수율: 37.0 %)을 제조하였다.

[1162] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11.24(s, 1H), 8.21-8.19(d, 2H), 8.13(s, 1H), 7.79(s, 1H),

7.55-7.53(d, 2H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.02-7.02(d, 1H), 4.70-4.69(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.64-3.60(q, 1H), 3.56-3.52(q, 1H), 3.43(s, 3H), 1.37-1.34(t, 3H); MS m/z 415.2 (m+H)⁺

[1163]

[1164] 실시예 188. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[4-(1H-테트라졸-5-일)-페닐에티닐]-벤즈아마이드

[1165] 실시예 187에서 제조한 3-(4-시아노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 200.0 g을 N,N-다이메틸포름아마이드 5.0 mL에 녹이고, 아지드화나트륨 30.0 mg을 가하고 145°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 상온으로 냉각한 후, 상기 잔사를 Prep-HPLC(전개용매: 페트놀/이썬/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 백색 고형의 실시예 188의 화합물 46.9 mg (수율: 28.3 %)을 제조하였다.

[1166] MS m/z 458.2 (m+H)⁺

[1167]

[1168] 실시예 189. 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(1H-테트라졸-5-일)-페닐에티닐]-벤즈아마이드

[1169] 참조예 1에서 제조한 3-브로모-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 4-아이오도벤조니트릴 대신 3-아이오도벤조니트릴 2.0 g을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 187과 동일한 방법으로 중간체 3-(3-시아노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 1.36 g을 제조하고, 3-(4-시아노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 대신 중간체 3-(3-시아노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 150 mg을 사용한 것을 제외하고 실시예 188과 동일한 방법으로 백색 고형의 실시예 189의 화합물 18.1 mg (수율: 10.8 %)을 제조하였다.

[1170] MS m/z 458.2 (m+H)⁺

[1171]

[1172] 실시예 190. 3-[3-(2-이미다졸-1-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1173] 단계 1 : 3-[3-(2-브로모-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1174] 실시예 2에서 제조한 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 5.0 g을 1,2-다이브로모에탄 15.0 mL에 녹이고, 100°C에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물을 상온으로 냉각한 후, 증류수를 넣어 희석한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소금물을 넣어 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축하여 갈색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매:

페트놀륨이씨/에틸아세테이트 = 1/2)로 정제하여 백색 고형의 표제화합물 2.7 g (수율: 42.7 %)을 제조하였다.

[1175]

[1176] 단계 2 : 3-[3-(2-이미다졸-1-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1177] 단계 1에서 제조한 3-[3-(2-브로모-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드 210.0 mg을 톨루엔 5.0 mL에 녹이고, 이미다졸 34.0 mg을 넣어준 후, 120°C에서 밤새도록 교반하였다. 반응혼합물에 에틸아세테이트를 넣어 추출한 후, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축하여 갈색의 액상 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매: 다이클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 백색 고형의 실시예 190의 화합물 59.0 mg (수율: 28.9 %)을 제조하였다.

[1178] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.97(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.49-7.47(d, 2H), 7.26(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.18-7.14(m, 2H), 6.95(s, 1H), 6.90-6.86(m, 2H), 6.71(s, 1H), 6.57-6.55(d, 1H), 4.58(s, 1H), 4.16-4.12(m, 2H), 4.10-4.09(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.60-3.48(m, 4H), 3.40(s, 3H), 1.31-1.30(t, 3H); MS *m/z* 499.2 (m+H)⁺

[1179]

[1180] 실시예 191.

3-{3-[2-(4,5-다이시아노-이미다졸-1-일)-에틸아미노]-페닐에티닐}-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1181] 실시예 190 단계 1에서 제조한

3-[3-(2-브로모-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 이미다졸 대신 4,5-다이시아노이미다졸 (4,5-dicyanoimidazole) 59.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 190 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 191의 화합물을 제조하였다.

[1182] 수율: 2.3 %

[1183] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.57(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.29-7.26(m, 1H), 7.23-7.16(m, 4H), 6.94-6.92(d, 1H), 6.78(s, 2H), 6.66-6.64(d, 1H), 4.62(s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.59(s, 4H), 3.53-3.50(m, 1H), 3.42(s, 3H), 2.28-2.22(m, 1H), 1.34-1.32(m, 3H); MS *m/z* 549.1 (m+H)⁺

[1184]

[1185] 실시예 192.

3-{3-[2-(2-에틸-이미다졸-1-일)-에틸아미노]-페닐에티닐}-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1186] 실시예 190 단계 1에서 제조한

3-[3-(2-브로모-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메

탈-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 이미다졸 대신 2-에틸 이미다졸 (2-ethyl imidazole) 48.8 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 190 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 192의 화합물을 제조하였다.

[1187] 수율: 5.8 %

[1188] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.01(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.28-7.16(m, 3H), 6.99(s, 1H), 6.93-6.92(d, 1H), 6.84(s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.58-6.56(d, 1H), 4.62-4.61(d, 1H), 4.09(s, 2H), 3.85(s, 1H), 3.75(s, 3H), 3.61-3.48(m, 4H), 3.41(s, 3H), 2.67-2.61(m, 2H), 1.32-1.25(m, 6H); MS *m/z* 527.1 (m+H)⁺

[1189]

[1190] 실시예 193. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-{3-[2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-에틸아미노]-페닐에티닐}-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1191] 실시예 190 단계 1에서 제조한 3-[3-(2-브로모-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 이미다졸 대신 2-메틸 이미다졸 (2-methyl imidazole) 41.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 190 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 193의 화합물을 제조하였다.

[1192] 수율: 7.4 %

[1193] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.04(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.28-7.16(m, 3H), 6.95-6.91(m, 2H), 6.84(s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.58-6.56(d, 1H), 4.62(s, 1H), 4.13-4.08(d, 2H), 3.87(s, 1H), 3.75(s, 3H), 3.61-3.48(m, 3H), 3.41(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.33-1.32(d, 3H); MS *m/z* 513.2 (m+H)⁺

[1194]

[1195] 실시예 194. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-{3-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-에틸아미노]-페닐에티닐}-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드

[1196] 실시예 190 단계 1에서 제조한 3-[3-(2-브로모-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 이미다졸 대신 4-메틸 이미다졸 (4-methyl imidazole) 41.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 190 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 194의 화합물을 제조하였다.

[1197] 수율: 11.6 %

[1198] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.29(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.36-7.15(m, 4H), 6.92-6.90(d, 1H), 6.84(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.66(s, 1H), 6.58-6.56(d, 1H), 4.61-4.60(d, 1H), 4.10(s, 2H), 3.89(s, 1H), 3.72(s, 3H), 3.61(s, 1H), 3.58-3.48(m, 2H), 3.41(s, 3H), 2.22-2.19(d, 3H), 1.33-1.31(d, 3H); MS *m/z* 513.2 (m+H)⁺

[1199]

[1200] 실시예 195. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*

- 피라졸-3-일)-5-[3-(2-피라졸-1-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드
- [1201] 실시예 190 단계 1에서 제조한
3-[3-(2-브로모-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 이미다졸 대신 피라졸 (pyrazole) 34.6 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 190 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 195의 화합물을 제조하였다.
- [1202] 수율: 15.3 %
- [1203] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.34(s, 1H), 7.56-7.52(d, 2H), 7.45(s, 2H), 7.38(s, 1H), 7.27-7.13(m, 4H), 6.89-6.85(d, 2H), 6.73(s, 1H), 6.59-6.57(d, 1H), 6.25(s, 1H), 4.60(s, 1H), 4.37(s, 1H), 4.22(s, 1H), 3.71-3.69(d, 3H), 3.61-3.56(m, 2H), 3.51-3.49(m, 2H), 3.41(s, 3H), 1.32-1.31(d, 3H); MS *m/z* 499.2 (m+H)⁺
- [1204]
- [1205] 실시예 196. 1-(2-{3-[3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페닐아미노}-에틸)-1*H*-피라졸-4-카르복시산
- [1206] 실시예 190 단계 1에서 제조한
3-[3-(2-브로모-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 이미다졸 대신 1*H*-피라졸-4-카르복시산 (1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid) 56.9 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 190 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 196의 화합물을 제조하였다.
- [1207] 수율: 38.8 %
- [1208] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.80(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.28-7.16(m, 4H), 6.93-6.91(d, 1H), 6.83-6.78(d, 2H), 6.65-6.63(d, 1H), 4.62-4.61(d, 1H), 4.16-4.09(m, 1H), 3.80-3.76(d, 3H), 3.59-3.57(d, 4H), 3.52-3.49(d, 1H), 3.41(s, 3H), 1.33-1.32(d, 3H); MS *m/z* 543.2 (m+H)⁺
- [1209]
- [1210] 실시예 197. 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-{3-[2-(4-메틸-피라졸-1-일)-에틸아미노]-페닐에티닐}-벤즈아마이드
- [1211] 실시예 190 단계 1에서 제조한
3-[3-(2-브로모-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드를 사용하고, 이미다졸 대신 4-메틸 피라졸 (4-methyl pyrazole) 41.7 mg을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 190 단계 2와 동일한 방법으로 실시예 197의 화합물을 제조하였다.
- [1212] 수율: 46.3 %
- [1213] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.06(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.26-7.14(m, 3H), 6.90-6.88(m, 2H), 6.75(s, 1H), 6.64-6.62(m, 1H), 4.59-4.54(m, 1H), 3.79(s, 9H),

4.16-4.12(m, 2H), 4.10-4.09(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.60-3.48(m, 4H), 3.40(s, 3H), 1.31-1.29(d, 3H); MS m/z 513.2 (m+H)⁺

[1214]

[1215] 시험예 1. 포도당인산화효소 활성 분석(Glucokinase Activation Assay)

[1216] 포도당 인산화효소에 의해 인산화되는 포도당의 최종 산물인 NADPH(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)를 측정하여 포도당 인산화효소 활성치로 환산하여 포도당 인산화효소 활성 정도를 측정하였다.

[1217] 포도당 인산화효소(Glucokinase: GK) 효소반응은 반응용액[25 mM HEPES{4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid} pH 7, 25 mM KCl, 1 mM MgCl, 10 mM D(+)-글루코스, 1 mM ATP, 1 mM NADP, 1 mM DTT(Dithiothreitol), 2.5 μ /mL G6PDH(Glucose-6-phosphate dehydrogenase)]에 포도당 인산화효소(Glucokinase isoform 1, ProteinOne 사)에 100 ng/ μ l 농도로 첨가하고, 실시예 1 내지 197의 화합물을 10 μ M 에서 100 pM 까지 농도별로 처리한 후, 340 nm 파장에서 최초 흡광도를 측정하였다. 최초 흡광도 측정 후 15 분간 24°C에서 배양한 후, 다시 한 번 340 nm 파장에서 흡광도를 측정하여 흡광도(Optical density: O.D.)의 변화량으로 화합물에 의한 포도당 인산화효소의 활성 정도를 측정하였다. 결과 처리 시, 화합물을 처리하지 않은 대조군 대비 화합물의 최대 활성 값을 E_{max} 라 하고, 화합물 농도에 따른 활성 변화를 통계분석 소프트웨어 'GraphPad Prism version 5.0'(GraphPad 소프트웨어 주식회사)을 이용하여 EC_{50} 을 산출하였다. 그 결과는 하기 표 1과 같다.

[1218] [표 1]

[1219]

실시예	$EC_{50}(\mu M)$	실시예	$EC_{50}(\mu M)$
2	0.027	38	0.185
3	0.034	39	0.071
4	0.006	40	0.238
5	0.039	45	0.411
9	0.163	46	0.453
10	0.02	47	0.096
11	0.006	48	0.263
12	0.022	49	0.148
14	0.037	50	0.039
15	0.006	51	0.021
16	0.006	52	0.021
18	0.039	53	0.062
19	0.022	54	0.006
21	0.009	55	0.04
24	0.04	56	0.007
25	0.137	57	0.046
26	0.043	58	0.053
27	0.037	60	0.084
28	0.032	61	0.042
29	0.034	62	0.016
30	0.053	64	0.01
33	0.112	65	0.007
34	0.07	66	0.02
35	0.067	67	0.045
36	0.086	68	0.046

[1220]

실시예	EC ₅₀ (μ M)	실시예	EC ₅₀ (μ M)
73	0.035	127	0.09
75	0.031	128	0.391
78	0.301	129	0.08
80	0.833	130	0.133
85	0.25	132	0.047
86	0.239	134	0.022
88	0.4	135	0.04
90	0.151	136	0.442
95	0.704	137	0.296
98	0.025	138	0.329
100	0.36	139	0.765
104	0.046	140	0.014
105	0.019	141	0.032
106	0.029	143	0.035
107	0.314	144	0.113
112	0.173	147	0.016
114	0.022	148	0.1
115	0.042	149	0.238
116	0.086	150	0.056
119	0.152	151	0.007
120	0.585	165	0.196
123	0.029	170	0.064
124	0.036	171	0.032
125	0.012	173	0.07
126	0.03	174	0.226

[1221]

실시예	EC ₅₀ (μ M)	실시예	EC ₅₀ (μ M)
190	0.011	195	0.014
193	0.009	196	0.023
194	0.019	197	0.034

[1222] 표 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물들은 글루코키나제를 활성화시킴으로써, 고혈당증(hyperglycemia) 및 당뇨병(diabetes)과 같은 글루코키나제 매개 질환의 치료에 유용하게 적용될 수 있다.

[1223]

[1224] 시험예 2. 실험용 쥐 간세포를 이용한 포도당 흡수 분석 (Rat hepatocyte glucose uptake assay)

[1225] 6주령 150 - 250 g 의 수컷 스프라그-돌리 (Sprague-Dawley) 래트를 Orient Bio Inc. (성남시, 한국)로부터 구매하였고 일정 조건(온도: 20 ± 2 °C, 습도: 40-60%, 명/암 사이클: 12 시간) 하에서 유지시켰다. 실험하기 10시간 전에, 오로지 물만 제공하고 절식시킨 실험용 쥐의 간을 교원질 분해효소(collagenase)로 10분간 관류하여 간조직을 충분히 녹여낸 다음 간을 분리하여 차가운 영양배지(DMEM)(깁코(Gibco) BRL을 사용)에 넣었다. 간 조직을 배양 그릇으로 옮기고, 수술용 가위로 잘게 잘라 조직으로부터 분리된 간세포가 흘러나올 수 있도록 한 후, 멸균된 거즈를 통과시켜 간세포 덩어리를 제거하였다. 거즈를 통과한 간세포를 배양배지로 원심분리장치 (MF806, 한일)를 이용하여 1000 rpm으로 5분간 처리하여 원심 분리하여 상층액을 버리고 세포만 남긴 후 남은 세포를 영양배지로 풀어주었다. 퍼콜(percoll) 55% 영양배지 용액 위에 세포용액을 올린 후 중력 270배의 속도로 5분간 원심 분리하여 상층액은 버리고 침전된 세포를 영양배지로 2 ~ 3회 원심분리장치 (MF806, 한일)를 이용하여 1000

rpm으로 5분간 처리하여 원심 분리하였다. 최종 분리한 간세포를 배양배지(DMEM high glucose 10% FBS)에 풀어 준 후, 세포수와 생존률을 확인하여 살아 있는 세포를 교원질 1 (collagen 1)이 얇게 칠해져 있는 세포배양용 12 웅덩이 판(12 well plates)에 한 웅덩이 당 백만개씩의 살아 있는 간세포를 분주한 후, 이산화탄소 5% 37°C 배양기에서 이틀간 배양하여 세포를 안정화시켰다. 배양이 끝난 후 배양배지를 제거하고 포도당 5.6 mM 영양배지(DMEM low glucose)로 배지를 교환하여 12시간 동안 배양하여 혈청의 영향을 배제하였다. 12시간 후 기존 배지를 방사선이 표지된 포도당(2-deoxy-D-(¹H3)glucose)이 2 µCi/ml 포함된 영양배지(DMEM low glucose)에 약물을 10 µM 농도로 처리한 배지로 교환하고 4시간 동안 배양하였다. 4 시간 후, 차가운 인산염 완충용액(phosphate base saline)으로 2회 씻어 낸 후, 0.1 N 수산화나트륨(NaOH) 용액으로 녹인 후, 방사선 측정용 용액(Amersham 사의 ACS2을 사용)을 넣고 액체섬광계수기(liquid scintillation counter)(Perkin Elmer사의 Tri-Carb2910TR을 사용)를 이용하여 방사선 표지된 포도당의 양을 측정하고, 1 µM 농도의 PSN 대조화합물을 동일하게 처리하여 대조군의 방사선 표지 포도당 대비 증가비로 화합물에 의한 포도당 흡수 정도를 나타내었다. 그 결과는 하기 표 2와 같다.

[1226] [표 2]

[1227]

실시예	포도당 흡수 정도 (배)	실시예	포도당 흡수 정도 (배)
1	1.71	38	1.57
2	2.16	39	1.76
3	2.05	40	1.48
4	2.50	41	1.35
5	1.40	45	1.92
7	1.31	46	1.32
9	1.91	47	2.03
10	1.62	48	1.71
11	2.03	49	1.84
12	1.71	50	1.57
14	2.43	51	2.86
15	2.79	52	2.64
16	2.83	53	2.04
18	2.18	54	2.43
21	3.16	55	2.13
24	2.46	56	2.36
25	2.00	57	1.75
26	1.47	58	2.03
27	2.19	59	1.56
30	1.70	60	1.77
31	1.70	61	2.08
33	1.62	62	1.89
34	1.77	64	1.84
35	2.33	65	2.55
36	1.70	66	2.51

[1228]

실시예	포도당 흡수 정도 (배)	실시예	포도당 흡수 정도 (배)
67	1.71	120	2.27
68	2.59	122	2.34
73	2.81	123	2.64
75	1.76	124	1.79
78	2.37	125	1.99
80	1.48	126	2.11
85	1.85	127	1.78
86	1.86	129	1.88
88	2.34	130	1.65
90	2.25	131	2.13
92	1.45	132	2.65
95	1.74	134	2.14
98	3.38	135	2.03
100	1.51	136	2.16
104	1.75	137	1.73
105	1.57	138	1.68
106	2.00	139	1.91
107	1.68	140	2.79
112	1.98	141	2.21
113	1.36	143	1.75
114	2.30	144	1.55
115	1.86	147	1.64
116	1.46	148	1.47
118	1.42	150	2.06
119	2.05	151	2.77

[1229]

실시예	포도당 흡수 정도 (배)	실시예	포도당 흡수 정도 (배)
152	2.10	182	2.09
153	2.09	187	2.11
165	2.58	190	1.55
166	2.13	193	2.36
169	1.56	194	2.02
170	3.60	195	2.33
171	2.75	196	1.95
173	1.46	197	1.91
174	2.44		

[1230] 표 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물들은 글루코키나제를 활성화시킴으로써, 고혈당증(hyperglycemia) 및 당뇨병(diabetes)과 같은 글루코키나제 매개 질환의 치료에 유용하게 적용될 수 있다.

[1231]

[1232] 시험예 3. 경구 내당능 평가(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

[1233] 글루코키나제의 활성화로 인한 혈당을 낮추고 당내성을 개선하는 효능의 정도를 경구 당 투여에 대한 내성능을 평가하는 방법인 경구 내당능 평가(OGTT, 경구 당부하 검사)를 이용하여 측정하였다.

[1234] 실험방법은 Andrikopoulos S, Blair AR, Deluca N, Fam BC, Proietto J, *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008, Vol 295, E1323-1332쪽에 기재된 일반적인 방법을 사용하였다. 구체적으로 설명하면 하기와 같다.

[1235] 우선 실험동물인 8주령의 20 내지 25g의 C57BL/6 수컷 마우스를 Orient Bio Inc. (성남시, 한국)로부터 구매하였고 일정 조건(온도: $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도: 40-60%, 명/암 사이클: 12 시간) 하에서 유지시켰다. 실험하기 10시간 전에, 오로지 물만

제공하고 절식시켰다. 충분히 절식된 동물은 절식 체중과 혈당을 측정한다. 다음, 각 군의 평균 혈당이 비슷하도록 군분리를 실시하였다. 혈당을 기준으로 하여 군분리를 실시하였다. 군분리가 완료되면, 부형제 (Sigma사에서 판매하는 MC1500 파우더를 0.5% 농도 수용액으로 제조하여 사용), 시험물질(실시에 1 내지 197)을 시험동물에 경구 투여하고, 30분이 경과하면 20 % glucose 용액을 체중 10 g 당 0.1 ml의 양으로 추가적으로 경구투여하였다. 혈당의 측정은 glucose 용액 투여직전과 glucose 용액 투여 후 30분, 60분, 120분, 180분 및 240분 시점에 시험동물의 꼬리 말단을 1 ~2 mm 절단한 다음 꼬리정맥의 혈액을 이용하여 간이혈당측정기(글루코닥터, 올메티쿠스사의 AGM-3000)로 측정한다. 측정된 혈당값을 이용하여 시간 - 혈당농도 그래프를 작성하고, 그래프의 면적(Area under the curve, AUC_{glucose})을 구하여 부형제 투여군(음성대조군)과 시험물질 투여군(시험군)의 결과를 이용하여 다음과 같은 수식을 통해 혈당억제율(%)을 산출하여 시험물질의 항당뇨 효능을 평가한다.

[1236]
$$\text{혈당억제율(\%)} = \frac{(\text{음성대조군의 } AUC_{\text{glucose}}) - (\text{시험군의 } AUC_{\text{glucose}})}{(\text{음성대조군의 } AUC_{\text{glucose}})} \times 100$$

[1237] 그 결과는 하기 표 3과 같다.

[1238] [표 3]

[1239]

실시에	OGTT @50mpk (억제율: inhibition%)	실시에	OGTT @50mpk (억제율: inhibition%)
2	52.1	56	46
3	53.5	57	38*
4	44.7	58	25*
5	35.8	61	37
9	25.5	62	40.3
10	47.9	65	32.3*
11	56*	66	42.2*
14	43.7	68	23.5*
15	54	75	36.8*
16	51.4	78	25*
18	41*	95	41.7
21	49.3*	98	29.1
25	34.8	104	38*
27	45.1	106	27.5*
28	43	112	21*
33	29*	114	24.5*
34	31.6	120	29.5*
35	38.8	134	32*
36	37	135	38*
39	30.9	136	37.1*
47	35.9	137	46*
52	49.1*	138	38*
53	25.3	140	39
54	51.6	150	51
55	40.9	151	30.9*

[1240]

실시에	OGTT @50mpk (억제율: inhibition%)	실시에	OGTT @50mpk (억제율: inhibition%)
165	27.5*	193	37.7*
173	24.5*	195	30.4*
174	35.6*	197	22.9*

- [1241] 상기 식에서 * : OGTT @30 mpk (억제율: inhibition%)을 나타냄
- [1242] 표 3에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물들은 글루코키나제를 활성화시킴으로써, 고혈당증(hyperglycemia) 및 당뇨병(diabetes)과 같은 글루코키나제 매개 질환의 치료에 유용하게 적용될 수 있다.

산업상 이용가능성

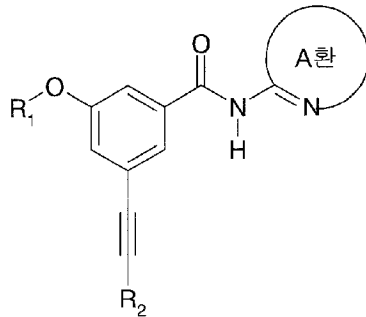
- [1243] 본 발명에 따른 화합물들은 글루코키나제를 활성화시킴으로써, 고혈당증, 비만, 당뇨병과 같은 글루코키나제 매개 질환의 예방 또는 치료에 이용할 수 있다.

청구범위

[청구항 1]

화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물:

<화학식 1>



화학식 1 중, A환은 적어도 하나의 N 원자를 가지고 N 및 S로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 헤테로아릴이며, 상기 헤테로아릴은 C₁-C₆ 알콕시-C₁-C₆ 알콕시기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C₁-C₆ 알킬; 히드록시카르보닐; C₁-C₆ 알콕시카르보닐; 4-몰포린카르보닐; 할로젠; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있고,

R₁은 C₁-C₆ 알콕시로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₆ 알킬이고,

R₂는 수소; 히드록시, 할로젠, C₁-C₆ 알콕시(여기서 알콕시는 C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₇ 사이클로알킬, 히드록시카르보닐, 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환된 페닐, 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), NR₃R₄ 및 C₃-C₇ 사이클로알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₆ 알킬;

테트라하이드로피란-2-일옥시메틸;

직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시(여기서 알콕시는 직쇄 또는 분쇄상의 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, 시아노, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노, C₁-C₆ 알콕시카르보닐, 피리딜, 피롤리딜, 3-싸이오펜일, 피페리딜,

테트라하이드로푸라닐, 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), C₃-C₇ 사이클로알킬옥시, 히드록시, 히드록시카르보닐, C₁-C₆ 알킬카르보닐, 할로젠, 시아노, 니트로, 피페리딜, 4-몰포리닐,

테트라졸일, 아미노, C₁-C₆의 직쇄 또는 분지쇄상의

다이알킬아미노, 시아노기로 치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1-C_6 알킬, NHR_5 , $NHCOR_6$, $NHSO_2R_7$ 및 $CONR_8R_9$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐;

1-아미노- C_3-C_7 사이클로알킬;

1-히드록시- C_3-C_7 사이클로알킬; 또는

피리딜, 피리미딜, 피리다진일, 이미다졸일, 싸이오펜일, 인돌일, 벤조[1,3]다이옥솔일 및

2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로 아릴기(여기서 헤테로아릴기는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다)이고,

R_3 및 R_4 는, 서로 독립적으로, 수소; C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시- C_1-C_6 알콕시, 피리딜, 시아노, 페닐, 하나 이상의 할로젠 기로 치환된 페닐, 직쇄 또는 분쇄상의 C_1-C_6 알킬로 치환된 피리딜로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1-C_6 알킬; C_3-C_7 사이클로알킬; C_1-C_6

알킬카르보닐; C_3-C_7 사이클로알킬카르보닐; 또는 피리미딜이고, R_5 는 4-몰포리닐; C_1-C_6 의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노; 아제판일; C_1-C_6 알콕시; 피페리딜; 피롤리딜; C_3-C_7 사이클로알킬; C_1-C_6 알콕시카르보닐; C_1-C_6 알콕시- C_1-C_6 알콕시;

테트라하이드로푸라닐; [1,3]다이옥소라닐; 시아노; 이미다졸일; 하나 이상의 시아노기로 치환된 이미다졸일; 하나 이상의 직쇄 또는 분쇄상의 C_1-C_6 알킬로 치환된 이미다졸일; 피라졸일; 하나 이상의 직쇄 또는 분쇄상의 C_1-C_6 알킬로 치환된 피라졸일; 및 히드록시카르보닐로 치환된 피라졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1-C_6 알킬이고,

R_6 은 C_3-C_7 사이클로알킬; 히드록시카르보닐 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1-C_6 알킬; 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1-C_6 알킬아미노; 또는 C_3-C_7 사이클로알킬아미노이고,

R_7 은 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 사이클로알킬이고,

R_8 및 R_9 는, 서로 독립적으로, 수소; C_1-C_6 의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노, 피롤리딜 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된

[청구항 2]

직쇄 또는 분지쇄상의 C_1 - C_6 알킬이다.

제1항에 있어서, 상기 A환은 1 또는 2개의 N원자를 갖는 C_5 - C_6 헤테로아릴이며, 상기 헤테로아릴은 C_1 - C_3 알콕시- C_1 - C_3 알콕시기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1 - C_3 알킬; 히드록시카르보닐; 4-몰포린카르보닐; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있고,

상기 R_1 은 C_1 - C_3 알콕시로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_3 알킬이고,

상기 R_2 는 히드록시, C_1 - C_3 알콕시(여기서 알콕시는 C_1 - C_3 알콕시, C_3 - C_7 사이클로알킬, 히드록시카르보닐, 하나 이상의 할로젠으로 치환된 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), NR_3R_4 및 C_3 - C_7 사이클로알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_4 알킬;

테트라하이드로피란-2-일옥시메틸;

직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시(여기서 알콕시는 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, 할로젠, 시아노, C_1 - C_3 의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노, C_1 - C_3 알콕시카르보닐, 피리딜, 피롤리딜, 3-싸이오펜일, 피페리딜,

테트라하이드로푸라닐, 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), C_3 - C_7 사이클로알킬옥시, 히드록시, 히드록시카르보닐, C_1 - C_3

알킬카르보닐, 할로젠, 시아노, 니트로, 피페리딜, 4-몰포리닐, 테트라졸일, 아미노, C_1 - C_3 의 직쇄 또는 분지쇄상의

다이알킬아미노, 시아노기로 치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_3 알킬, NHR_5 , $NHCOR_6$, $NHSO_2R_7$, 및 $CONR_8R_9$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐;

1-아미노- C_3 - C_7 사이클로알킬;

1-히드록시- C_3 - C_7 사이클로알킬; 또는

피리딜, 피리미딜, 피리다진일, 이미다졸일, 싸이오펜일, 인돌일, 벤조[1,3]다이옥솔일 및

2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로 아릴기(여기서 헤테로아릴기는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다)이고,

R_3 및 R_4 는, 서로 독립적으로, 수소; C_1 - C_3 알콕시, C_1 - C_3 알콕시- C_1 - C_3 알콕시, 피리딜, 시아노, 페닐, 하나 이상의 할로젠 기로 치환된 페닐, 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_6 알킬로 치환된 피리딜로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_5 알킬; C_3 - C_7 싸이클로알킬; C_1 - C_6 알킬카르보닐; C_3 - C_7 싸이클로알킬카르보닐; 또는 피리미딜이고, R_5 는 4-몰포리닐; C_1 - C_3 의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노; 아제판일; C_1 - C_3 알콕시; 피페리딜; 피롤리딜; C_3 - C_7 싸이클로알킬; C_1 - C_3 알콕시카르보닐; C_1 - C_3 알콕시- C_1 - C_3 알콕시; 테트라하이드로푸라닐; [1,3]다이옥소라닐; 시아노; N-이미다졸일; 하나 이상의 시아노기로 치환된 N-이미다졸일; 하나 이상의 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_3 알킬로 치환된 N-이미다졸일; 피라졸일; 하나 이상의 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_3 알킬로 치환된 피라졸일; 및 히드록시카르보닐로 치환된 피라졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_5 알킬이고, R_6 은 C_3 - C_7 싸이클로알킬; 히드록시카르보닐 또는 C_1 - C_3 알콕시카르보닐로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1 - C_3 알킬; 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1 - C_4 알킬아미노; 또는 C_3 - C_7 싸이클로알킬아미노이고, R_7 은 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1 - C_3 알킬 또는 C_3 - C_7 싸이클로알킬이고, R_8 및 R_9 는, 서로 독립적으로, 수소; C_1 - C_3 의 직쇄 또는 분지쇄상의 다이알킬아미노, 피롤리딜 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1 - C_3 알킬인, 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

[청구항 3]

제2항에 있어서, 상기 A환은 피리딜, 피라졸일 및 피라진일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴이며, C_1 - C_3 알콕시- C_1 - C_3 알콕시기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1 - C_3 알킬; 히드록시카르보닐; 4-몰포린카르보닐; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된, 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

[청구항 4]

제2항에 있어서, 상기 A환은 2-피리딜, 3-피라졸일 및 2-피라진일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴이며, 상기 헤테로아릴은 메틸; 메톡시에톡시메틸; 히드록시카르보닐;

[청구항 5]

4-몰포린카르보닐; 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된, 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.
제2항에 있어서, R_1 은 2-메톡시-(1S)-메틸-에틸인, 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

[청구항 6]

제1항에 있어서, 상기 R_2 는 히드록시, C_1 - C_2 알콕시(여기서 알콕시는 C_1 - C_2 알콕시, 싸이클로프로필, 히드록시카르보닐, 하나 이상의 플루오로로 치환된 페닐 및 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), NR_3R_4 , 및 싸이클로펜틸티오메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_4 알킬;

테트라하이드로피란-2-일옥시메틸;

메틸, C_1 - C_3 알콕시(여기서 알콕시는 메틸, 메톡시, 플루오로, 시아노, 다이메틸아미노, 메톡시카르보닐, 피리딜, 피롤리딜, 3-싸이오펜일, 피페리딜, 테트라하이드로푸라닐 및

4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), 싸이클로부틸옥시, 히드록시, 히드록시카르보닐, 메틸카르보닐, 클로로, 플루오로, 시아노, 니트로, 피페리딜, 4-몰포리닐, 테트라졸일, 아미노, C_1 - C_2 의 다이알킬아미노, 시아노메틸, NHR_5 , $NHCOR_6$, $NHSO_2R_7$, 및 $CONR_8R_9$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐;

1-아미노-싸이클로헥실;

1-히드록시-싸이클로펜틸; 또는

피리딜, 피리미딜, 피리다진일, 이미다졸일, 싸이오펜일, 인돌일, 벤조[1,3]다이옥솔일 및

2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴기(여기서 헤테로아릴기는 하나 이상의 플루오로로 치환되거나 비치환된 메틸, 메톡시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다)이고,

R_3 및 R_4 는, 서로 독립적으로, 수소; 메톡시, 메톡시메톡시, 피리딜, 시아노, 페닐, 하나 이상의 할로젠 기로 치환된 페닐, 메틸기로 치환된 피리딜로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_5 알킬; C_3 - C_6 싸이클로알킬; C_1 - C_2 알킬카르보닐; 싸이클로프로필카르보닐;

또는 피리미딜이고,

R_5 는 4-몰포리닐; C_1 - C_2 의 다이알킬아미노; 아제판일; C_1 - C_3 알콕시; 피페리딜; 피롤리딜; 싸이클로프로필; 에톡시카르보닐; 메톡시메톡시; 테트라하이드로푸라닐; [1,3]다이옥소라닐; 시아노; N-이미다졸일; 하나 이상의 시아노기로 치환된 N-이미다졸일; C_1 - C_2 알킬로 치환된 N-이미다졸일; 피라졸일; 메틸기로 치환된 피라졸일; 및 히드록시카르보닐로 치환된 피라졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_5 알킬이고,

R_6 은 싸이클로프로필; 히드록시카르보닐 또는 메톡시카르보닐로 치환되거나 비치환된 C_1 - C_2 알킬; 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1 - C_4 알킬아미노; 또는 싸이클로펜틸아미노이고,

R_7 은 메틸 또는 싸이클로프로필이고,

R_8 및 R_9 는, 서로 독립적으로, 수소; 다이메틸아미노, N-피롤리딜 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 C_1 - C_2 알킬인, 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

[청구항 7]

제1항에 있어서, 상기 R_2 는 히드록시, C_1 - C_2 알콕시(여기서 알콕시는 C_1 - C_2 알콕시, 싸이클로프로필, 히드록시카르보닐, 4-플루오로페닐 및 2-피리딜로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), NR_3R_4 , 및 싸이클로펜틸티오메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄상의 C_1 - C_4 알킬;

테트라하이드로피란-2-일옥시메틸;

메틸, C_1 - C_3 알콕시(여기서 알콕시는 메틸, 메톡시, 플루오로, 시아노, 다이메틸아미노, 메톡시카르보닐, 2-피리딜, N-피롤리딜, 3-싸이오펜일, N-피페리딜, 2-테트라하이드로푸라닐 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다), 싸이클로부틸옥시, 히드록시, 히드록시카르보닐, 메틸카르보닐, 클로로, 플루오로, 시아노, 니트로, N-피페리딜, 4-몰포리닐, 5-테트라졸일, 아미노, C_1 - C_2 의 다이알킬아미노, 시아노메틸, NHR_5 , $NHCOR_6$, $NHSO_2R_7$, 및 $CONR_8R_9$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐;

1-아미노-싸이클로헥실;

1-히드록시-싸이클로펜틸; 또는

2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 5-피리미딜,

3-피리다진일, 4-이미다졸일, 2-싸이오펜일, 5-인돌일,
 5-벤조[1,3]다이옥솔일 및
 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신-6-일로 이루어진
 군으로부터 선택된 헤테로 아릴기(여기서 헤테로아릴기는 메틸,
 트리플루오로메틸, 메톡시 및 시아노로 이루어진 군으로부터
 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다)이고,
 R_3 및 R_4 는, 서로 독립적으로, 수소; 메톡시, 메톡시메톡시,
 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 시아노, 페닐, 하나 이상의 할로젠
 기로 치환된 페닐, 2-메틸피리딜로 이루어진 그룹에서 선택된
 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_5 알킬;
 C_3 - C_6 사이클로알킬; C_1 - C_2 알킬카르보닐;
 사이클로프로필카르보닐; 또는 2-피리미딜이고,
 R_5 는 4-몰포리닐; C_1 - C_2 의 다이알킬아미노; N-아제판일에틸; C_1 - C_3
 알콕시; N-피페리딜; N-피롤리딜; 사이클로프로필;
 에톡시카르보닐; 메톡시메톡시; 2-테트라하이드로푸라닐;
 [1,3]다이옥소란-2-일; 시아노; N-이미다졸일;
 4,5-다이시아노(N-이미다졸일); 2-에틸(N-이미다졸일);
 2-메틸(N-이미다졸일); 4-메틸(N-이미다졸일); N-피라졸일;
 4-메틸(N-피라졸일); 및 4-하이드록시카르보닐(N-피라졸일)로
 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나
 비치환된 직쇄 또는 분쇄상의 C_1 - C_5 알킬이고,
 R_6 은 사이클로프로필; 메틸; 에틸; 히드록시카르보닐메틸;
 메톡시카르보닐메틸; 에틸아미노; 터트-부틸아미노;
 이소프로필아미노; 프로필아미노; 또는 사이클로펜틸아미노이고,
 R_7 은 메틸 또는 사이클로프로필이고,
 R_8 및 R_9 는, 서로 독립적으로, 수소; 다이메틸아미노, N-피롤리딜
 및 4-몰포리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의
 치환기로 치환되거나 비치환된 C_1 - C_2 알킬인,
 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의
 수화물 또는 용매화물.

[청구항 8]

제1항에 있어서,
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(3-메톡시-프로프-1-인일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(4-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(테

트라하이드로피란-2-일옥시)-프로프-1-인일]-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-*p*-톨
 일에티닐-벤즈아마이드;
 3-(3-아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메
 틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-다이에틸아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡
 시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일-카바
 모일)-페닐에티닐]-벤조산;
 3-(3-다이에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-
 N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-
 몰포린-4-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-다이에틸아미노-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)
)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-아제판-1-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메
 틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-에톡시-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에
 톱시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-다이에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-
 N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-
 피페리딘-1-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-
 피롤리딘-1-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-[3-(싸이클로프로필메틸-아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-
 메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-메톡시-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에
 톱시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 {3-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일-카바
 모일)-페닐에티닐]-페닐아미노}-아세트산 에틸 에스테르;
 3-[3-(2-메톡시메톡시-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-
 메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-다이에틸아미노-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)
)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-{3-[(
 테트라하이드로피란-2-일메틸)-아미노]-페닐에티닐}-벤즈아마이
 드;

3-{3-[(1,3)다이옥소란-2-일메틸]-아미노-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-프로폭시-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[4-(2-몰포린-4-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-[4-(시아노메틸-아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(4-메틸아미노-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(4-다이메틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(4-다이에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(4-에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 {4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페닐아미노}-아세트산 에틸 에스테르;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[4-(3-메틸-부틸아미노)-페닐에티닐]-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(싸이클로프로판카르보닐-아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(3-프로피오닐아미노-페닐에티닐)-벤즈아마이드;
 N-{3-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페닐}-말로나믹산 메틸 에스테르;
 3-(3-아세틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[3-(3-메틸-부틸아미노)-페닐에티닐]-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-메탄술폰닐아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-싸이클로프로판술폰닐아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(4-프로피오닐아미노-페닐에티닐)-벤즈아마이드;
 3-(4-아세틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;

3-[4-(싸이클로프로판카르보닐-아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 N-{4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페닐}-말로나믹산 메틸 에스테르;
 N-{4-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페닐}-말로나믹산;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[4-(2-몰포린-4-일-에틸카바모일)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-(4-다이에틸카바모일-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(4-메틸카바모일-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸카바모일)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-[4-(2-다이에틸아미노-에틸카바모일)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(3-메톡시-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(4-메톡시-2-메틸-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-(3-시아노메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-아이소프로폭시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-싸이클로부톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(테트라히드로퓨란-2-일메톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;

3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-몰포린-4-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(2-싸이오펜-3-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-다이메틸아미노-에톡시)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(4-메틸-3-프로피오닐아미노-페닐에티닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(싸이클로프로판카르보닐-아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 N-[5-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-2-메틸-페닐}-말로나믹산 메틸 에스테르;
 3-(3-아세틸아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-[4-메틸-3-(3-메틸-부틸아미노)-페닐에티닐]-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[(3-싸이클로프로필메틸-아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-메톡시-에틸아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-다이에틸아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-메톡시메톡시-에틸아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-다이메틸아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-메탄술폰닐아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 {5-[3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-2-메틸-페닐아미노}-아세트산 에틸 에스테르;
 3-[3-(3-시아노-프로필아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-(피리미딘-2-일아미노)-프로프-1-인일]-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-[3-[(

피리딘-3-일메틸)-아미노]-프로프-1-인일}-벤즈아마이드;
 3-(3-아세틸아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-
N-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-메톡시-에틸아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-
 에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-메톡시메톡시-에틸아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-
 메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-{3-[(
 피리딘-2-일메틸)-아미노]-프로프-1-인일}-벤즈아마이드;
 3-(3-아이소프로필아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-
 에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(싸이클로프로판카르보닐-아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡
 시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-(3-프
 로피오닐아미노-프로프-1-인일)-벤즈아마이드;
 3-[3-2-시아노-에틸아미노-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-
 에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-벤질아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-
 (1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-{3-[(
 피리딘-4-일메틸)-아미노]-프로프-1-인일}-벤즈아마이드;
 3-[3-(2,6-다이플루오로-벤질아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(
 1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(2,4-다이플루오로-벤질아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(
 1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-{3-[(6-
 메틸피리딘-2-일메틸)-아미노]-프로프-1-인일}-벤즈아마이드;
 3-[3-(4-플루오로-벤질아미노)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1S)-메
 틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-싸이클로펜틸아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-
 에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-싸이클로프로필아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-
 에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(1-에틸-프로필아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-
 에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-썩크-부틸아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-에톡
 시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-싸이클로펜틸술팜-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1S)-메틸-

에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-싸이클로부틸아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 2-{3-[3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일카바모일)-페닐]-프로프-2-인일옥시}-프로피오닉산;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-[3-(2-메톡시-1-메틸-에틸아미노)-프로프-1-인일]-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-싸이클로헥실아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3,3-다이에틸-부트-1-인일)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(1-아미노-싸이클로헥실에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-5-싸이오펜-2-일에티닐-벤즈아마이드;
 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-5-(3-피페리딘-1-일-페닐에티닐)-벤즈아마이드;
 3-(1-히드록시-싸이클로펜틸에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-히드록시-3-메틸-부트-1-인일)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-다이에틸아미노-프로프-1-인일)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-5-피리딘-4-일에티닐-벤즈아마이드;
 3-(3,4-다이에톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(3-메틸-3*H*-이미다졸-4-일에티닐)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(3,5-다이에톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-클로로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-플루오로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-다이에틸아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-

N-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(3-메틸아미노-페닐에티닐)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-5-(3-몰포린-4-일-페닐에티닐)-벤즈아마이드;
 3-(4-시아노-페닐에티닐)-*N*-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸-3-일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드;
 4-[3-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸-3-일카바모일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-페닐에티닐]-벤조산;
 3-(4-카바모일-페닐에티닐)-*N*-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸-3-일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드;
 3-벤조[1,3]-다이옥솔-5-일에티닐-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-시아노메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(1*H*-인돌-5-일에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2,3-다이히드로-벤조[1,4]다이옥신-6-일에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-시아노메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-(4-트리플루오로메톡시-페닐에티닐)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-(2-트리플루오로메톡시-페닐에티닐)-벤즈아마이드;
 3-(3-시아노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-시아노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-플루오로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-(3-트리플루오로메톡시-페닐에티닐)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-[3-(피리딘-2-일메톡시)-프로프-1-인일]-벤즈아마이드;
 3-[3-(4-플루오로-벤질옥시)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-싸이클로프로필메톡시)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸

-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-메톡시-에톡시)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-메톡시-에톡시)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(4-플루오로-벤질옥시)-프로프-1-인일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-아미노-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(3-시아노-프로필아미노)-4-메틸-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
N-(5-시아노-피리딘-2-일)-3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-페닐에티닐)-*N*-[5-(몰포린-4-카르보닐)-피리딘-2-일]-벤즈아마이드;
 3-[3-(3-시아노-프로폭시)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피리딘-2-일)-벤즈아마이드;
 3-(3-아미노-페닐에티닐)-*N*-(5-시아노-피리딘-2-일)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드;
 6-[3-(3-아미노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤조일아미노]-니코틴산;
 3-(3-아미노-페닐에티닐)-*N*-[1-(2-메톡시-에톡시메틸)-1*H*-피라졸-3-일]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
N-(5-시아노-피리딘-2-일)-3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(5-메틸-피라진-2-일)-벤즈아마이드;
N-(5-시아노-피리딘-2-일)-3-[3-(2-메톡시-에톡시)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-벤즈아마이드;
 3-(4-플루오로-3-니트로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡

시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-(3-메틸-피리딘-2-일에티닐)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-피리미딘-5-일에티닐-벤즈아마이드;
 3-(5-시아노-피리딘-3-일에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-(4-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일에티닐)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(4-메톡시-피리미딘-2-일에티닐)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(6-메톡시-피리다진-3-일에티닐)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-(3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일에티닐)-벤즈아마이드;
 3-(2,4-다이메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2,6-다이메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2,3-다이메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2,5-다이메톡시-4-메틸-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(5-아세틸-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(4-플루오로-2-니트로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-히드록시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-에톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 {2-[3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일카바모일)-페닐에티닐]-페녹시}-아세트산 메틸 에스테르;
 3-(2-아미노-4-플루오로-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(5-아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-

N-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[5-(3-에틸-우레아)-2-메톡시-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(5-아세틸아미노-2-메톡시-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[5-(3-터트-부틸-우레아)-2-메톡시-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[5-(3-아이소프로필-우레아)-2-메톡시-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-[2-메톡시-5-(3-프로필-우레아)-페닐에티닐]-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[5-(3-싸이클로펜틸-우레아)-2-메톡시-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(2-메톡시-5-프로피오닐아미노-페닐에티닐)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(3-에틸-우레아)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(3-터트-부틸-우레아)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-[3-(3-아이소프로필-우레아)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-[3-(3-프로필-우레아)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-[3-(3-싸이클로펜틸-우레아)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(4-시아노-페닐에티닐)-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-[4-(1*H*-테트라졸-5-일)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-[3-(1*H*-테트라졸-5-일)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 3-[3-(2-이미다졸-1-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-{3-[2-(4,5-다이시아노-이미다졸-1-일)-에틸아미노]-페닐에티닐}-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-{3-[2-(2-에틸-이미다졸-1-일)-에틸아미노]-페닐에티닐}-5-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;

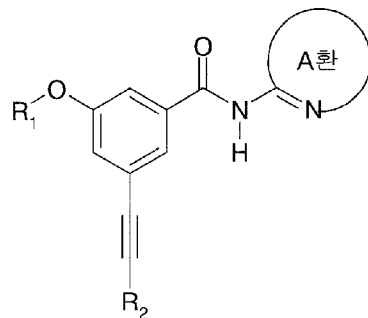
3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-{3-[2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-에틸아미노]-페닐에티닐}-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-{3-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-에틸아미노]-페닐에티닐}-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-벤즈아마이드;
 3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-[3-(2-피라졸-1-일-에틸아미노)-페닐에티닐]-벤즈아마이드;
 1-(2-{3-[3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일 카바모일)-페닐에티닐]-페닐아미노}-에틸)-1*H*-피라졸-4-카르복시산; 및

3-(2-메톡시-(1*S*)-메틸-에톡시)-*N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-5-{3-[2-(4-메틸-피라졸-1-일)-에틸아미노]-페닐에티닐}-벤즈아마이드
 로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

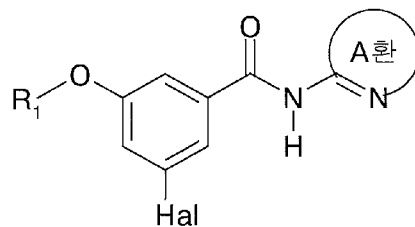
[청구항 9]

화학식 2의 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물의 제조방법:

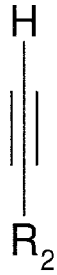
<화학식 1>



<화학식 2>



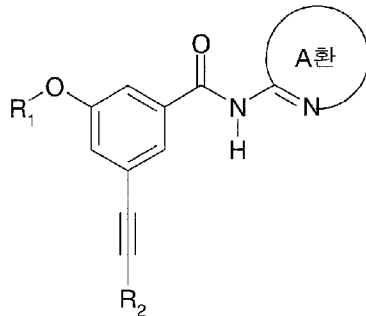
<화학식 3>



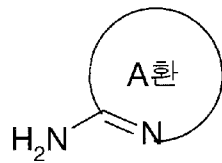
[청구항 10]

식 중, A환, R₁, 및 R₂는 제1항에서 정의한 바와 동일하다.
 화학식 4의 화합물을 화학식 5의 화합물과 반응시키는 것을
 포함하는 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염,
 또는 이들의 수화물 또는 용매화물의 제조방법:

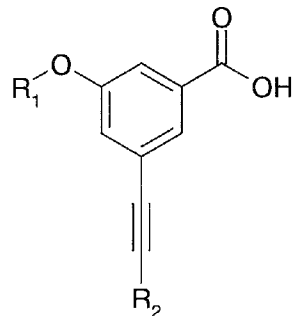
<화학식 1>



<화학식 4>



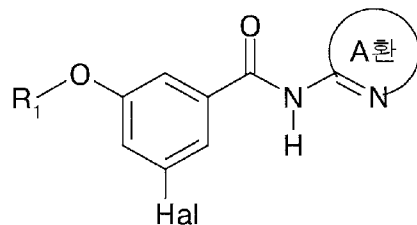
<화학식 5>



[청구항 11]

식 중, A환, R₁, 및 R₂는 제1항에서 정의한 바와 동일하다.
 화학식 2의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의
 수화물 또는 용매화물:

<화학식 2>

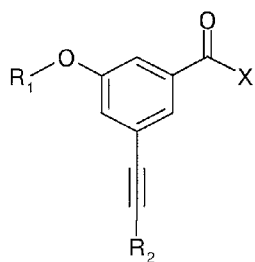


식 중, A환, R₁은 제1항에서 정의한 바와 동일하고, Hal은 할로젠이다.

[청구항 12]

화학식 6의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물:

<화학식 6>



식 중, R₁, 및 R₂는 제1항에서 정의한 바와 동일하고, X는 히드록시 또는 C₁-C₃ 알콕시이다.

[청구항 13]

치료학적 유효량의 청구항 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화학식 1의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 글루코키나제 매개 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 14]

제13항에 있어서, 상기 글루코키나제 매개 질환은 고혈당증(hyperglycemia), 비만(obesity) 및 당뇨병으로 이루어진 군으로 질환에서 선택된 하나 이상의 질환인 예방 또는 치료용 약학 조성물.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2014/000457**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****C07D 231/40(2006.01)i, A61K 31/415(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 231/40; C07D 1/04; C07D 213/54; A61K 31/52; C07D 413/14; A61K 31/505; C07D 211/60; A61K 31/44; C07D 211/00; C07C 279/18; C07D 401/12; C07C 257/18; A61K 31/415; A61P 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: phenylethynyl, glucokinase, phenylethynylbenzamide

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2004-0029324 A (ASTRAZENECA AB) 06 April 2004 See abstract; claim 1; page 15, chemical equations 1 and 2; page 16, (a) reaction; page 58.	1-14
X	KR 10-2011-0033057 A (YUHAN CORPORATION) 30 March 2011 See abstract; claims 1, 6 and 9; paragraphs [0189], [0925], [0247]; table 1.	1-14
X	JP 11-222435A (OTSUKA PHARMACEUT FACTORY INC) 17 August 1999 See example 68 of table 3.	11
A	WO 2007-077005 A1 (NOVARTIS AG) 12 July 2007 See the entire document.	12
A	WO 2005-113494 A2 (AMGEN INC.) 01 December 2005 See the entire document.	1-10
A	WO 02-079145 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 10 October 2002 See the entire document.	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 APRIL 2014 (30.04.2014)

Date of mailing of the international search report

30 APRIL 2014 (30.04.2014)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/000457

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2004-0029324 A	06/04/2004	AU 2002-314330 B2	09/08/2007
		CA 2451249 A1	03/01/2003
		CN 1520296 A	11/08/2004
		CN 1520296 C0	11/08/2004
		EP 1404335 A1	07/04/2004
		JP 2005-500312 A	06/01/2005
		US 2004-0214868 A1	28/10/2004
		US 2007-0112040 A1	17/05/2007
		US 7160906 B2	09/01/2007
		WO 03-000267 A1	03/01/2003
KR 10-2011-0033057 A	30/03/2011	US 2012-0178765 A1	12/07/2012
		WO 2011-081280 A2	07/07/2011
		WO 2011-081280 A3	06/10/2011
JP 11-222435A	17/08/1999	JP 3937367 B2	27/06/2007
WO 2007-077005 A1	12/07/2007	AR 058885 A1	27/02/2008
		AU 2006-332124 A1	12/07/2007
		AU 2006-332124 B2	03/03/2011
		BR P10620736 A2	20/12/2011
		CA 2633624 A1	12/07/2007
		CA 2633624 C	19/11/2013
		CN 101365680 A	11/02/2009
		EC SP088587 A	30/07/2008
		EP 1968940 A1	17/09/2008
		EP 2420491 A1	22/02/2012
		EP 2420491 B1	03/07/2013
		ES 2430139 T3	19/11/2013
		IL 192024 D0	29/12/2008
		JP 05-306821 B2	02/10/2013
		JP 2009-522226 A	11/06/2009
		JP 2009-522226 T	11/06/2009
		KR 20080086921 A	26/09/2008
		MA 30073 B1	01/12/2008
		NO 20083315 A	19/09/2008
		NZ 569135 A	26/08/2011
		PE 01172011 A1	07/03/2011
		PE 11772007 A1	18/01/2008
		PT 2420491 E	14/10/2013
		US 2009-0192148 A1	30/07/2009
		US 8129411 B2	06/03/2012
WO 2005-113494 A2	01/12/2005	AU 2005-245386 A1	01/12/2005
		AU 2005-245386 B2	27/11/2008
		CA 2564355 A1	01/12/2005
		CA 2564355 C	03/07/2012
		EP 1751136 A2	14/02/2007
		JP 05-097539 B2	12/12/2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/000457

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 02-079145 A1	10/10/2002	JP 2007-536280 A	13/12/2007
		JP 2007-536280 T	13/12/2007
		MX PA06012613 A	31/01/2007
		US 2006-0009453 A1	12/01/2006
		US 2011-201602 A1	18/08/2011
		US 7880000 B2	01/02/2011
		US 8476434 B2	02/07/2013
		WO 2005-113494 A3	16/03/2006
		AT 368643 T	15/08/2007
		AU 2002-303178 A8	15/10/2002
		DE 60221505 D1	13/09/2007
		EP 1373194 A1	02/01/2004
		EP 1373194 B1	01/08/2007
		EP 1393119 A2	03/03/2004
		WO 02-079817 A2	10/10/2002
		WO 02-079817 A3	13/11/2003

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 231/40(2006.01)i, A61K 31/415(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 231/40; C07D 1/04; C07D 213/54; A61K 31/52; C07D 413/14; A61K 31/505; C07D 211/60; A61K 31/44; C07D 211/00; C07C 279/18; C07D 401/12; C07C 257/18; A61K 31/415; A61P 3/10

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 페닐에티닐, 글루코키나제, 페닐에티닐벤즈아마이드

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2004-0029324 A (아스트라제네카 아베) 2004.04.06 요약; 청구항 1; 페이지 15, 반응식 1 및 2; 페이지 16, (a) 반응; 페이지 58 참조.	1-14
X	KR 10-2011-0033057 A (주식회사유한양행) 2011.03.30 요약; 청구항 1, 6 및 9; 단락 [0189], [0925], [0247]; 표 1 참조.	1-14
X	JP 11-222435A (OTSUKA PHARMACEUT FACTORY INC) 1999.08.17 표 3의 실시예 68 참조.	11
A	WO 2007-077005 A1 (NOVARTIS AG) 2007.07.12 전문 참조.	12
A	WO 2005-113494 A2 (AMGEN INC.) 2005.12.01 전문 참조.	1-10
A	WO 02-079145 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 2002.10.10 전문 참조.	1-10



추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.



대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2014년 04월 30일 (30.04.2014)

국제조사보고서 발송일

2014년 04월 30일 (30.04.2014)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

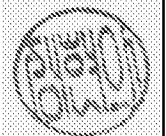
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

정현아

전화번호 +82-42-481-8739



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2004-0029324 A	2004/04/06	AU 2002-314330 B2 CA 2451249 A1 CN 1520296 A CN 1520296 C0 EP 1404335 A1 JP 2005-500312 A US 2004-0214868 A1 US 2007-0112040 A1 US 7160906 B2 WO 03-000267 A1	2007/08/09 2003/01/03 2004/08/11 2004/08/11 2004/04/07 2005/01/06 2004/10/28 2007/05/17 2007/01/09 2003/01/03
KR 10-2011-0033057 A	2011/03/30	US 2012-0178765 A1 WO 2011-081280 A2 WO 2011-081280 A3	2012/07/12 2011/07/07 2011/10/06
JP 11-222435A	1999/08/17	JP 3937367 B2	2007/06/27
WO 2007-077005 A1	2007/07/12	AR 058885 A1 AU 2006-332124 A1 AU 2006-332124 B2 BR PI0620736 A2 CA 2633624 A1 CA 2633624 C CN 101365680 A EC SP088587 A EP 1968940 A1 EP 2420491 A1 EP 2420491 B1 ES 2430139 T3 IL 192024 D0 JP 05-306821 B2 JP 2009-522226 A JP 2009-522226 T KR 20080086921 A MA 30073 B1 NO 20083315 A NZ 569135 A PE 01172011 A1 PE 11772007 A1 PT 2420491 E US 2009-0192148 A1 US 8129411 B2	2008/02/27 2007/07/12 2011/03/03 2011/12/20 2007/07/12 2013/11/19 2009/02/11 2008/07/30 2008/09/17 2012/02/22 2013/07/03 2013/11/19 2008/12/29 2013/10/02 2009/06/11 2009/06/11 2008/09/26 2008/12/01 2008/09/19 2011/08/26 2011/03/07 2008/01/18 2013/10/14 2009/07/30 2012/03/06
WO 2005-113494 A2	2005/12/01	AU 2005-245386 A1 AU 2005-245386 B2 CA 2564355 A1 CA 2564355 C EP 1751136 A2 JP 05-097539 B2	2005/12/01 2008/11/27 2005/12/01 2012/07/03 2007/02/14 2012/12/12

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		JP 2007-536280 A	2007/12/13
		JP 2007-536280 T	2007/12/13
		MX PA06012613 A	2007/01/31
		US 2006-0009453 A1	2006/01/12
		US 2011-201602 A1	2011/08/18
		US 7880000 B2	2011/02/01
		US 8476434 B2	2013/07/02
		WO 2005-113494 A3	2006/03/16
WO 02-079145 A1	2002/10/10	AT 368643 T	2007/08/15
		AU 2002-303178 A8	2002/10/15
		DE 60221505 D1	2007/09/13
		EP 1373194 A1	2004/01/02
		EP 1373194 B1	2007/08/01
		EP 1393119 A2	2004/03/03
		WO 02-079817 A2	2002/10/10
		WO 02-079817 A3	2003/11/13