

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0051834 (43) 공개일자 2014년05월02일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/444</i> (2006.01) <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61P 3/10</i> (2006.01) <i>A61P 9/10</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2013-7023610 (22) 출원일자(국제) 2012년03월08일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2013년09월06일 (86) 국제출원번호 PCT/JP2012/055905 (87) 국제공개번호 WO 2012/121314 국제공개일자 2012년09월13일 (30) 우선권주장 JP-P-2011-051178 2011년03월09일 일본(JP) JP-P-2011-242421 2011년11월04일 일본(JP)		(71) 출원인 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 (72) 발명자 가네코 사토루 일본 도쿄도 시나가와쿠 히로마치 1쵸메 2방 58고 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이 츠루오카 히로유키 일본 도쿄도 시나가와쿠 히로마치 1쵸메 2방 58고 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이 (뒷면에 계속) (74) 대리인 특허법인코리어나

전체 청구항 수 : 총 28 항

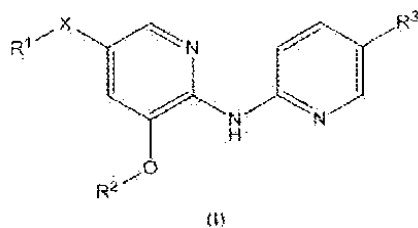
(54) 발명의 명칭 **디피리달아민 유도체**

(57) 요약

(과제) 본 발명은 우수한 글루코키나아제 활성화 작용을 갖는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염에 관한 것이다.

(해결 수단) 일반식 (I)

[화학식 1]



[식 중, R¹ 은 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C₆-C₁₀ 아릴기 등 ; X 는 단결합 등 ; R² 는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C₆-C₁₀ 아릴기 등 ; R³ 은 1H-테트라졸-5-일기 또는 5-옥소-4,5-디하이드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일기 ; 치환기군 A 는 할로젠 원자 등으로 이루어지는 군 ; 치환기군 B 는 할로젠 원자 등으로 이루어지는 군] 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

(72) 발명자

혼즈미 마사토시

일본 도쿄도 시나가와쿠 히로마치 1쵸메 2방 58고
다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이

아베 마나부

일본 도쿄도 시나가와쿠 히로마치 1쵸메 2방 58고
다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이

요시다 다이시

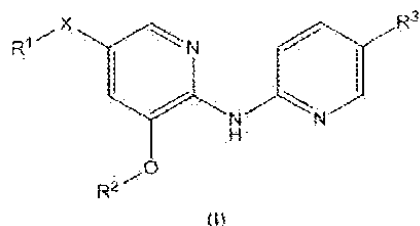
일본 도쿄도 시나가와쿠 히로마치 1쵸메 2방 58고
다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이

특허청구의 범위

청구항 1

일반식 (I)

[화학식 1]



[식 중,

R^1 은 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C_6-C_{10} 아릴기, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 복소 고리기, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 C_3-C_6 시클로알킬기 또는 치환기군 B 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고,

X 는 단결합, 산소 원자, 황 원자 또는 식 $-N(R^4)-$ 로 나타내는 기 (R^4 는 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기를 나타낸다) 를 나타내고,

단, X 가 단결합을 나타내고, 또한 R^1 이 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C_6-C_{10} 아릴기 또는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 복소 고리기를 나타내는 경우는 제외하고,

R^2 는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C_6-C_{10} 아릴기 또는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 복소 고리기를 나타내고,

R^3 은 1H-테트라졸-5-일기 또는 5-옥소-4,5-디하이드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일기를 나타내고,

치환기군 A 는 할로젠 원자, C_1-C_6 알킬기, C_1-C_6 할로젠화알킬기, 하이드록시기, C_1-C_6 하이드록시알킬기, C_1-C_6 알콕시기, 카르복실기, C_2-C_7 알킬카르보닐기, C_2-C_7 알콕시카르보닐기, C_2-C_7 알킬카르보닐옥시기, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 모노- C_1-C_6 알킬아미노기, 디-(C_1-C_6 알킬)아미노기, C_1-C_6 알킬술파닐기, C_1-C_6 알킬술파닐기, C_1-C_6 알킬술폰닐기, 식 $-C(=O)-NR^5R^6$ 으로 나타내는 기 (R^5 , R^6 은 동일 또는 상이하고, 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기를 나타낸다) 및 식 $-NR^7R^8$ 로 나타내는 기 (R^7 은 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고, R^8 은 C_2-C_7 알킬카르보닐기, C_1-C_6 알킬술파닐기 또는 C_1-C_6 알킬술폰닐기를 나타낸다) 로 이루어지는 군을 나타내고,

치환기군 B 는 할로젠 원자, 1 개의 C_1-C_6 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C_3-C_6 시클로알킬기, 하이드록시기, C_1-C_6 알콕시기, C_2-C_7 알킬카르보닐기, C_2-C_7 알콕시카르보닐기, 아미노기, 모노- C_1-C_6 알킬아미노기, 디-(C_1-C_6 알킬)아미노기, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C_6-C_{10} 아릴기 및 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 복소 고리기로 이루어지는 군을 나타낸다] 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

치환기군 A 가 할로젠 원자, C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 할로젠화알킬기, C₁-C₆ 하이드록시알킬기, C₂-C₇ 알콕시카르보닐기, C₁-C₆ 알킬술폰닐기 및 식 $-C(=O)-NR^5R^6$ 으로 나타내는 기로 이루어지는 군인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

치환기군 B 가 할로젠 원자, 1 개의 C₁-C₆ 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C₃-C₆ 시클로알킬기, 하이드록시기, C₁-C₆ 알콕시기, C₂-C₇ 알콕시카르보닐기 및 디-(C₁-C₆ 알킬)아미노기로 이루어지는 군인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹ 이 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 피리딜기, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 피리미디닐기 또는 치환기군 B 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹ 이 (C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 할로젠화알킬기, C₁-C₆ 하이드록시알킬기 및 C₂-C₇ 알콕시카르보닐기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 또는 2 개 치환되어 있어도 되는 2-피리딜기, 2-피리미디닐기 또는 (할로젠 원자, 1 개의 C₁-C₆ 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C₃-C₆ 시클로알킬기, 하이드록시기, C₁-C₆ 알콕시기, C₂-C₇ 알콕시카르보닐기 및 디-(C₁-C₆ 알킬)아미노기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹ 이 2-피리딜기, 5-하이드록시메틸-2-피리딜기, 5-에톡시카르보닐-2-피리딜기, 2-피리미디닐기, 이소프로필기, 시클로프로필메틸기, 트리플루오로메틸기, 3-하이드록시프로필기, 3-메톡시프로필기, 3-메톡시-1-메틸프로필기, 2-플루오로-3-메톡시프로필기 또는 4-메톡시부틸기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 7

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹ 이 시클로프로필기 또는 2-시클로프로필에틸기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

X 가 단결합 또는 황 원자인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

R² 가 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 페닐기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 (할로젠 원자, C_1-C_6 할로젠화알킬기, C_1-C_6 알킬술폰닐기 및 식 $-C(=O)-NR^5R^6$ 으로 나타내는 기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 또는 2 개 치환되어 있는 페닐기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 11

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 4-플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 3,4-디플루오로페닐기 또는 2-클로로-4-플루오로페닐기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 이 1H-테트라졸-5-일기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 13

[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,

6-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}니코틴산에틸,

6-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}피리딘-3-일메탄올,

[3-(4-플루오로페녹시)-5-[(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,

[5-(시클로프로필메틸술폰닐)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,

[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,

[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,

[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민, 또는,

[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 14

[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,

[5-(2-시클로프로필에틸)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,

[3-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,

[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-시클로프로필피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,

[3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민, 또는,

[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

의약 조성물이 글루코키나아제 활성화 작용을 갖는 의약 조성물.

청구항 17

제 15 항에 있어서,

의약 조성물이, 글루코키나아제 활성화 작용에 의해, 치료 및/또는 예방되는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 의약 조성물.

청구항 18

제 15 항에 있어서,

의약 조성물이 글루코키나아제를 활성화시키고, 글루코오스의 항상성의 유지 또는 혈당 조절이 달성됨으로써, 증상의 치료, 개선, 경감 및/또는 예방이 이루어지는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 의약 조성물.

청구항 19

제 15 항에 있어서,

의약 조성물이 당뇨병, 내당능 이상, 임신 당뇨병, 당뇨병 만성 합병증 (당뇨병성 말초 신경 장애, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 대혈관증을 포함한다) 또는 메타볼릭 신드롬의 치료 및/또는 예방을 위한 의약 조성물.

청구항 20

제 15 항에 있어서,

의약 조성물이 당뇨병 또는 내당능 이상의 치료 및/또는 예방을 위한 의약 조성물.

청구항 21

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 글루코키나아제 활성화제.

청구항 22

의약 조성물을 제조하기 위한, 제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염의 사용.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

의약 조성물이 글루코키나아제를 활성화하기 위한 조성물인 사용.

청구항 24

제 22 항에 있어서,

의약 조성물이 당뇨병, 내당능 이상, 임신 당뇨병, 당뇨병 만성 합병증 (당뇨병성 말초 신경 장애, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 대혈관증을 포함한다) 또는 메타볼릭 신드롬의 치료 및/또는 예방을 위한 조성물인 사용.

청구항 25

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염의 약리적인 유효량을 온혈 동물에 투여하는 글루코키나아제 활성화 방법.

청구항 26

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염의 약리적인 유효량을 온혈 동물에 투여하는 질병의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

질병이 당뇨병, 내당능 이상, 임신 당뇨병, 당뇨병 만성 합병증 (당뇨병성 말초 신경 장애, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 대혈관증을 포함한다) 또는 메타볼릭 신드롬인 방법.

청구항 28

제 25 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

온혈 동물이 사람인 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 우수한 글루코키나아제 활성화 작용을 갖고, 당뇨병 등의 치료약으로서 유용한 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 글루코키나아제 (glucokinase, 본 명세서 중에서는 GK 라고 약기하는 경우가 있다 ; EC2.7.1.1) 는 포유류에 있어서 발견된 4 종류의 헥소키나아제 중 하나 (헥소키나아제 IV) 이다. 헥소키나아제는 세포 내에 있어서의 해당 (解糖) 계의 최초의 단계에서 글루코오스로부터 글루코오스-6-인산으로의 변환을 촉매하는 효소인데, 그 중 GK 는 그 발현이 주로 간장과 췌장 베타 세포에 국한되어 있다. 췌장 베타 세포에서는 글루코오스 자극 인슐린 분비를 규정하는 세포 외 글루코오스 농도의 감지 기구로서 기능하고, 간장에서는 GK 의 효소 반응이 율 속 단계가 되어, 이하의 해당, 글리코젠 합성 등의 반응이 조절된다. 간장과 췌장 베타 세포의 GK 는 스플라이싱의 상이에 의해 N 말단측 15 아미노산의 배열이 상이하지만, 효소학적 성질은 동일하다. GK 이외의 3 개의 헥소키나아제 (I, II, III) 는 1 mM 이하의 글루코오스 농도로 효소 활성이 포화하는 데에 반하여, GK 의 글루코오스에 대한 친화성은 낮고, 그 Km 치는 8-15 mM 로 생리적인 혈당치에 가깝다. 따라서, 정상 혈당치 (5 mM 전후) 로부터 식후 고혈당 (10 - 15 mM) 의 혈당 변화에 호응한 형태로, GK 를 개재한 세포 내 글루코오스 대사의 향진이 일어난다.

[0003] 오래 전부터, GK 가 간장 및 췌장 베타 세포 내에서 글루코오스 센서로서 기능하고 있다는 가설이 제창되어 왔다 (비특허문헌 1 내지 3).

[0004] 최근의 연구 결과로부터, GK 가 실제로 전신의 글루코오스 항상성의 유지에 중요한 역할을 담당하는 것이 증명되어 가설은 실증되었다. 예를 들어, 글루코키나아제 유전자를 파괴한 마우스는 생후 얼마 지나지 않아 매우 분명한 고혈당 증상을 나타내며 사망하고, 또한 GK 헤테로 결손 마우스는 내당능 불량으로, 당 자극에 의한 인슐린 분비가 장애되어 있었다 (비특허문헌 4). 한편, GK 를 과잉 발현시킨 정상 마우스에서는 혈당치의 저하, 간 중 글리코젠 함량의 증대 등을 볼 수 있고, 그 현상은 인위적으로 당뇨병을 발증시킨 마우스에 있어서도 동일하였다 (비특허문헌 5).

[0005] 또한, 사람에 있어서도 GK 는 글루코오스 센서로서 기능하여, 글루코오스 항상성의 유지에 중요한 역할을 하고 있는 것이 최근의 연구로부터 밝혀졌다. MODY2 (Maturity Onset Diabetes of the Young) 라고 불리는 청년 발증 성인형 당뇨병의 가계로부터 GK 유전자의 이상이 발견되어, 이 증례와 GK 활성의 관련이 밝혀졌다 (비특허문헌 6). 한편, GK 활성을 상승시키는 돌연변이를 갖는 가계도 발견되어, 이와 같은 가계에서는 혈장 중 인슐린 농도의 상승을 수반하는 공복시 저혈당 증상을 볼 수 있다 (비특허문헌 7). 이상의 보고로부터, GK 는 사람을 포함하는 포유류에서 글루코오스 센서로서 기능하고, 혈당 조절에 중요한 역할을 하고 있다.

따라서, II 형 당뇨병을 비롯한 당대사 질환에 있어서, GK 활성화 작용을 갖는 물질은 약제로서 유용한 것으로 생각된다. 특히 GK 활성화 물질에는 간장에 대한 당 취입 촉진 작용 및 당 방출 억제 작용, 췌장 베타 세포에 대한 인슐린 분비 촉진 작용을 동시에 기대할 수 있기 때문에, 기존의 약제에서는 도달할 수 없는 강력한 치료 효과를 가져올 수 있을 것으로 예상된다.

[0006] 최근, 췌장 베타 세포형 GK 가 래트 뇌의 섭식 중추 (Ventromedial hypothalamus, VMH) 에 국한되어 발현하고 있는 것이 분명해졌다. VMH 에는 글루코오스 농도에 응답하는 뉴런이 존재하는 것이 종래부터 알려져 있다.

래트 뇌실 내에 글루코오스를 투여하면 섭식량이 저하되는 데에 반하여, 글루코오스 유연체인 글루코사민을 투여하여 글루코오스 대사를 저해하면 섭식이 항진된다 (비특허문헌 8). 전기 생리학적 실험으로부터 글루코오스 응답성 뉴런은 생리적인 글루코오스 농도 변화 (5-20 mM) 에 응답하여 활성화되는 것이 알려져 있고, 이때에 글루코키나아제가 말초 조직과 동일하게 글루코오스 센서로서 기능하고 있는 것이 밝혀졌다 (비특허문헌 9). 따라서 간장, 췌장 베타 세포뿐만 아니라 VMH 의 글루코키나아제 활성화를 초래하는 물질은 혈당 저하 작용뿐만 아니라, 많은 II 형 당뇨병 환자에게 부수적인 문제가 되고 있는 비만도 시정하는 작용을 기대할 수 있다.

[0007] 상기의 기재로부터, GK 활성화 작용을 갖는 물질은, 당뇨병의 치료 및 예방약으로서, 혹은, 망막증, 신증, 신경증, 허혈성 심질환, 동맥 경화 등의 당뇨병의 만성 합병증의 치료 및 예방약으로서 유용하다.

[0008] GK 활성화능을 갖는 2-아미노피리딘 함유 화합물로서, 특허문헌 1 에는, 2-(피리딘-2-일)아미노피리딘을 갖는 화합물 등이 기재되어 있다. 이들 화합물에서는, 1 개의 피리딘 고리는 5 위치 (와 3 위치) 에 치환기를 가지고 있지만, 다른 1 개의 피리딘 고리는 치환기를 가지고 있지 않다. 한편, 본원에 포함되는 화합물에서는, 1 개의 피리딘 고리는 3 위치와 5 위치에 치환기를 갖고, 다른 1 개의 피리딘 고리는 5 위치에 치환기를 가지고 있다. 또한, 특허문헌 2 내지 7 에는, 2-(티아졸-2-일)아미노피리딘, 2-([1,2,4]티아디아졸-5-일)아미노피리딘을 갖는 화합물 등이 기재되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2009/046784호 팜플렛
(특허문헌 0002) 국제 공개 제2007/053345호 팜플렛
(특허문헌 0003) 국제 공개 제2007/089512호 팜플렛
(특허문헌 0004) 국제 공개 제2007/117381호 팜플렛
(특허문헌 0005) 국제 공개 제2008/091770호 팜플렛
(특허문헌 0006) 국제 공개 제2008/118718호 팜플렛
(특허문헌 0007) 국제 공개 제2009/042435호 팜플렛

비특허문헌

[0010] (비특허문헌 0001) Am J Physiol. 1984 Sep ; 247(3 Pt 2) : R527-36.
(비특허문헌 0002) Diabetes. 1986 Jan ; 35(1) : 61-7.
(비특허문헌 0003) Diabetes. 1986 Oct ; 35(10) : 1163-73.
(비특허문헌 0004) Cell. 1995 Oct 6 ; 83(1) : 69-78.
(비특허문헌 0005) Proc Natl AcadSci U S A. 1996 Jul 9 ; 93(14) : 7225-30.
(비특허문헌 0006) Nature. 1992 Apr 23 ; 356(6371) : 721-2.
(비특허문헌 0007) N Engl J Med. 1998 Jan 22 ; 338(4) : 226-30.
(비특허문헌 0008) Life Sci. 1985 Dec 30 ; 37(26) : 2475-82.

(비특허문헌 0009) Diabetes. 2006 Feb ; 55(2) : 412-20. Erratum in : Diabetes. 2006 Mar ; 55(3) : 862

발명의 내용

해결하려는 과제

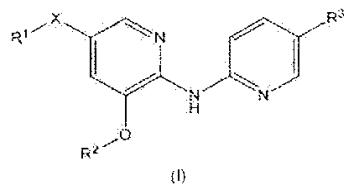
[0011] 본 발명의 과제는 디피리달아민 유도체나, 이것을 사용한 GK 활성화 약을 제공하고, 특히 당뇨병, 내당능 이상의 치료 및 예방약을 제공하는 것에 있다. 발명자들은 GK 활성화 작용을 갖는 화합물에 대하여 예의 연구를 실시한 결과, 특정한 화학 구조를 갖는 함질소 방향 고리 화합물이 우수한 GK 활성화 작용을 갖는 것을 알아냈다. 또한, 본 발명 화합물은 우수한 GK 선택성을 가지고 있으며, 독성이 낮고, 부작용도 적다. 본 발명자들은, 이 함질소 방향 고리 화합물이 당뇨병, 내당능 이상, 임신 당뇨병, 당뇨병 만성 합병증 (당뇨병성 말초 신경 장애, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 대혈관증을 포함한다) 및 메타볼릭 신드롬으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 유효 성분으로서 유용한 것을 알아냈다. 본 발명은 상기의 지견을 기초로 하여 완성되었다.

[0012] 또한, 본 화합물이 안전성이 높은 점에 있어서도 우수하다는 것을 알아냈다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 (1) 일반식 (I)

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] [식 중,

[0017] R^1 은 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C_6-C_{10} 아릴기, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 복소 고리기, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 C_3-C_6 시클로알킬기 또는 치환기군 B 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고,

[0018] X 는 단결합, 산소 원자, 황 원자 또는 식 $-N(R^4)-$ 로 나타내는 기 (R^4 는 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기를 나타낸다) 를 나타내고,

[0019] 단, X 가 단결합을 나타내고, 또한 R^1 이 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C_6-C_{10} 아릴기 또는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 복소 고리기를 나타내는 경우는 제외하고,

[0020] R^2 는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C_6-C_{10} 아릴기 또는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 복소 고리기를 나타내고,

[0021] R^3 은 1H-테트라졸-5-일기 또는 5-옥소-4,5-디하이드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일기를 나타내고,

[0022] 치환기군 A 는 할로젠 원자, C_1-C_6 알킬기, C_1-C_6 할로젠화알킬기, 하이드록시기, C_1-C_6 하이드록시알킬기, C_1-C_6 알콕시기, 카르복실기, C_2-C_7 알킬카르보닐기, C_2-C_7 알콕시카르보닐기, C_2-C_7 알킬카르보닐옥시기, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 모노- C_1-C_6 알킬아미노기, 디-(C_1-C_6 알킬)아미노기, C_1-C_6 알킬술폰닐기, C_1-C_6 알킬술폰피닐기,

C₁-C₆ 알킬술폰닐기, 식 -C(=O)-NR⁵R⁶ 으로 나타내는 기 (R⁵, R⁶ 은 동일 또는 상이하고, 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기를 나타낸다) 및 식 -NR⁷R⁸ 로 나타내는 기 (R⁷ 은 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기를 나타내고, R⁸ 은 C₂-C₇ 알킬카르보닐기, C₁-C₆ 알킬술폰닐기 또는 C₁-C₆ 알킬술폰닐기를 나타낸다) 로 이루어지는 군을 나타내고,

[0023] 치환기군 B 는 할로젠 원자, 1 개의 C₁-C₆ 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C₃-C₆ 시클로알킬기, 하이드록시기, C₁-C₆ 알콕시기, C₂-C₇ 알킬카르보닐기, C₂-C₇ 알콕시카르보닐기, 아미노기, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노기, 디-(C₁-C₆ 알킬)아미노기, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C₆-C₁₀ 아릴기 및 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 복소 고리기로 이루어지는 군을 나타낸다] 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

[0024] 본 발명에 있어서, 바람직하게는,

[0025] (2) (1) 에 있어서,

[0026] 치환기군 A 가 할로젠 원자, C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 할로젠화알킬기, C₁-C₆ 하이드록시알킬기, C₂-C₇ 알콕시카르보닐기, C₁-C₆ 알킬술폰닐기 및 식 -C(=O)-NR⁵R⁶ 으로 나타내는 기로 이루어지는 군인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

[0027] (3) (1) 또는 (2) 에 있어서,

[0028] 치환기군 B 가 할로젠 원자, 1 개의 C₁-C₆ 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C₃-C₆ 시클로알킬기, 하이드록시기, C₁-C₆ 알콕시기, C₂-C₇ 알콕시카르보닐기 및 디-(C₁-C₆ 알킬)아미노기로 이루어지는 군인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

[0029] (4) (1) 내지 (3) 에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,

[0030] R¹ 이 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 피리딜기, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 피리미디닐기 또는 치환기군 B 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

[0031] (5) (1) 내지 (3) 에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,

[0032] R¹ 이 (C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 할로젠화알킬기, C₁-C₆ 하이드록시알킬기 및 C₂-C₇ 알콕시카르보닐기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 또는 2 개 치환되어 있어도 되는 2-피리딜기, 2-피리미디닐기 또는 (할로젠 원자, 1 개의 C₁-C₆ 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C₃-C₆ 시클로알킬기, 하이드록시기, C₁-C₆ 알콕시기, C₂-C₇ 알콕시카르보닐기 및 디-(C₁-C₆ 알킬)아미노기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

[0033] (6) (1) 내지 (3) 에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,

[0034] R¹ 이 2-피리딜기, 5-하이드록시메틸-2-피리딜기, 5-메톡시카르보닐-2-피리딜기, 2-피리미디닐기, 이소프로필기, 시클로프로필메틸기, 트리플루오로메틸기, 3-하이드록시프로필기, 3-메톡시프로필기, 3-메톡시-1-메틸프로필기, 2-플루오로-3-메톡시프로필기 또는 4-메톡시부틸기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

[0035] (7) (1) 내지 (3) 에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,

[0036] R¹ 이 2-피리딜기, 5-하이드록시메틸-2-피리딜기, 5-메톡시카르보닐-2-피리딜기, 2-피리미디닐기, 이소프로필기, 시클로프로필메틸기, 트리플루오로메틸기, 3-하이드록시프로필기, 3-메톡시프로필기, 3-메톡시-1-메틸프로필기 또는 2-플루오로-3-메톡시프로필기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

[0037] (8) (1) 내지 (3) 에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,

[0038] R¹ 이 시클로프로필기 또는 2-시클로프로필에틸기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

- [0039] (9) (1) 내지 (8) 에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,
- [0040] X 가 단결합 또는 황 원자인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0041] (10) (1) 내지 (9) 에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,
- [0042] R^2 가 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 페닐기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0043] (11) (1) 내지 (9) 에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,
- [0044] R^2 가 (할로젠 원자, C_1-C_6 할로젠화알킬기, C_1-C_6 알킬술폰닐기 및 식 $-C(=O)-NR^5R^6$ 으로 나타내는 기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 또는 2 개 치환되어 있는 페닐기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0045] (12) (1) 내지 (9) 에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,
- [0046] R^2 가 4-플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 3,4-디플루오로페닐기 또는 2-클로로-4-플루오로페닐기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0047] (13) (1) 내지 (9) 에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,
- [0048] R^2 가 4-플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기 또는 3,4-디플루오로페닐기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0049] (14) (1) 내지 (13) 에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,
- [0050] R^3 이 1H-테트라졸-5-일기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0051] (15) (1) 에 있어서,
- [0052] R^1 이 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 피리딜기, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 피리미디닐기 또는 치환기군 B 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기이고, X 가 산소 원자 또는 황 원자이고, R^2 가 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 페닐기이고, R^3 이 1H-테트라졸-5-일기 또는 5-옥소-4,5-디하이드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일기이고, 치환기군 A 가 할로젠 원자, C_1-C_6 알킬기, C_1-C_6 할로젠화알킬기, C_1-C_6 하이드록시알킬기, C_2-C_7 알콕시카르보닐기, C_1-C_6 알킬술폰닐기 및 식 $-C(=O)-NR^5R^6$ 으로 나타내는 기로 이루어지는 군이고, 치환기군 B 가 할로젠 원자, 1 개의 C_1-C_6 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C_3-C_6 시클로알킬기, 하이드록시기, C_1-C_6 알콕시기, C_2-C_7 알콕시카르보닐기 및 디-(C_1-C_6 알킬)아미노기로 이루어지는 군인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0053] (16) (1) 에 있어서,
- [0054] R^1 이 (C_1-C_6 알킬기, C_1-C_6 할로젠화알킬기, C_1-C_6 하이드록시알킬기 및 C_2-C_7 알콕시카르보닐기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 또는 2 개 치환되어 있어도 되는 2-피리딜기, 2-피리미디닐기 또는 (할로젠 원자, 1 개의 C_1-C_6 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C_3-C_6 시클로알킬기, 하이드록시기, C_1-C_6 알콕시기, C_2-C_7 알콕시카르보닐기 및 디-(C_1-C_6 알킬)아미노기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 C_1-C_6 알킬기이고, X 가 황 원자이고, R^2 가 (할로젠 원자, C_1-C_6 할로젠화알킬기, C_1-C_6 알킬술폰닐기 및 식 $-C(=O)-NR^5R^6$ 으로 나타내는 기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 또는 2 개 치환되어 있는 페닐기이고, R^3 이 1H-테트라졸-5-일기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0055] (17) (1) 에 있어서,

- [0056] R^1 이 2-피리딜기, 5-하이드록시메틸-2-피리딜기, 5-에톡시카르보닐-2-피리딜기, 2-피리미디닐기, 이소프로필기, 시클로프로필메틸기, 트리플루오로메틸기, 3-하이드록시프로필기, 3-메톡시프로필기, 3-메톡시-1-메틸프로필기 또는 2-플루오로-3-메톡시프로필기이고, X 가 단결합 또는 황 원자이고, R^2 가 4-플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기 또는 3,4-디플루오로페닐기이고, R^3 이 1H-테트라졸-5-일기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0057] (18) (1) 에 있어서,
- [0058] R^1 이 2-피리딜기, 5-하이드록시메틸-2-피리딜기, 5-에톡시카르보닐-2-피리딜기, 2-피리미디닐기, 이소프로필기, 시클로프로필메틸기, 트리플루오로메틸기, 3-하이드록시프로필기, 3-메톡시프로필기, 3-메톡시-1-메틸프로필기, 2-플루오로-3-메톡시프로필기 또는 4-메톡시부틸기이고, X 가 단결합 또는 황 원자이고, R^2 가 4-플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 3,4-디플루오로페닐기, 2-클로로-4-플루오로페닐기, 시클로프로필기 또는 2-시클로프로필에틸기이고, R^3 이 1H-테트라졸-5-일기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0059] (19) (1) 에 있어서,
- [0060] R^1 이 2-피리딜기, 5-하이드록시메틸-2-피리딜기, 5-에톡시카르보닐-2-피리딜기, 2-피리미디닐기, 이소프로필기, 시클로프로필메틸기, 트리플루오로메틸기, 3-하이드록시프로필기, 3-메톡시프로필기, 3-메톡시-1-메틸프로필기, 2-플루오로-3-메톡시프로필기 또는 4-메톡시부틸기이고, X 가 단결합 또는 황 원자이고, R^2 가 4-플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 3,4-디플루오로페닐기 또는 2-클로로-4-플루오로페닐기이고, R^3 이 1H-테트라졸-5-일기인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0061] (20) [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0062] [3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0063] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0064] [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0065] 6-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰}니코틴산에틸,
- [0066] 6-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰}피리딘-3-일메탄올,
- [0067] [3-(4-플루오로페녹시)-5-[(3-메톡시프로필술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0068] [5-(시클로프로필메틸술폰)피리딘-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0069] [5-(2-플루오로-3-메톡시프로필술폰)피리딘-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0070] [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0071] 3-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰}프로판-1-올,
- [0072] [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(1-메틸에틸술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0073] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0074] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민, 또는
- [0075] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민
- [0076] 인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0077] (21) (20) 에 기재되어 있는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염 중의 화합물.

- [0078] (22) [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0079] 6-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰}니코틴산에틸,
- [0080] 6-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰}피리딘-3-일메탄올,
- [0081] [3-(4-플루오로페녹시)-5-[(3-메톡시프로필술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0082] [5-(시클로프로필메틸술폰)피리딘-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0083] [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0084] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0085] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민, 또는,
- [0086] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민
- [0087] 인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0088] (23) (22) 에 기재되어 있는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염 중의 화합물.
- [0089] (24) [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0090] [5-(2-시클로프로필에틸)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0091] [3-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0092] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-시클로프로필피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민,
- [0093] [3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민, 또는,
- [0094] [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민
- [0095] 인 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0096] (25) (24) 에 기재되어 있는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염 중의 화합물.
- [0097] (26) (1) 내지 (25) 에서 선택되는 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물.
- [0098] (27) 의약 조성물이 글루코키나아제 활성화 작용을 갖는 (26) 에 기재된 의약 조성물.
- [0099] (28) 의약 조성물이, 글루코키나아제 활성화 작용에 의해, 치료 및/또는 예방되는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 (26) 에 기재된 의약 조성물.
- [0100] (29) 의약 조성물이 글루코키나아제를 활성화시키고, 글루코오스의 항상성의 유지 또는 혈당 조절이 달성됨으로써, 증상의 치료, 개선, 경감 및/또는 예방이 이루어지는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 (26) 에 기재된 의약 조성물.
- [0101] (30) 의약 조성물이 당뇨병, 내당능 이상, 임신 당뇨병, 당뇨병 만성 합병증 (당뇨병성 말초 신경 장애, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 대혈관증을 포함한다) 또는 대사분류 신드롬의 치료 및/또는 예방을 위한 (26) 에 기재된 의약 조성물.
- [0102] (31) 의약 조성물이 당뇨병 또는 내당능 이상의 치료 및/또는 예방을 위한 (26) 에 기재된 의약 조성물.
- [0103] (32) 의약 조성물이 당뇨병의 치료 및/또는 예방을 위한 (26) 에 기재된 의약 조성물.
- [0104] (33) 의약 조성물이 내당능 이상의 치료 및/또는 예방을 위한 (26) 에 기재된 의약 조성물.
- [0105] (34) 의약 조성물이 임신 당뇨병의 치료 및/또는 예방을 위한 (26) 에 기재된 의약 조성물.
- [0106] (35) (1) 내지 (25) 에서 선택되는 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서

함유하는 글루코키나아제 활성화제.

- [0107] (36) 의약 조성물을 제조하기 위한, (1) 내지 (25) 에서 선택되는 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염의 사용.
- [0108] (37) 의약 조성물이 글루코키나아제를 활성화하기 위한 조성물인 (36) 에 기재된 사용.
- [0109] (38) 의약 조성물이 당뇨병, 내당능 이상, 임신 당뇨병, 당뇨병 만성 합병증 (당뇨병성 말초 신경 장애, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 대혈관증을 포함한다) 또는 메타볼릭 신드롬의 치료 및/또는 예방을 위한 조성물인 (36) 에 기재된 사용.
- [0110] (39) 의약 조성물이 당뇨병 또는 내당능 이상의 치료 및/또는 예방을 위한 조성물인 (36) 에 기재된 사용.
- [0111] (40) (1) 내지 (25) 에서 선택되는 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염의 약리적인 유효량을 온혈 동물에 투여하는 글루코키나아제 활성화 방법.
- [0112] (41) (1) 내지 (25) 에서 선택되는 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염의 약리적인 유효량을 온혈 동물에 투여하는 질병의 치료 및/또는 예방 방법.
- [0113] (42) 질병이 당뇨병, 내당능 이상, 임신 당뇨병, 당뇨병 만성 합병증 (당뇨병성 말초 신경 장애, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 대혈관증을 포함한다) 또는 메타볼릭 신드롬인 (41) 에 기재된 방법.
- [0114] (43) 질병이 당뇨병 또는 내당능 이상인 (41) 에 기재된 방법.
- [0115] (44) 질병이 당뇨병인 (41) 에 기재된 방법.
- [0116] (45) 질병이 내당능 이상인 (41) 에 기재된 방법.
- [0117] (46) 질병이 임신 당뇨병인 (41) 에 기재된 방법.
- [0118] (47) 온혈 동물이 사람인 (40) 내지 (46) 에서 선택되는 어느 한 항에 기재된 방법
- [0119] 을 들 수 있다.
- [0120] 본 발명에 있어서, 「할로겐 원자」 는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이다. 바람직하게는 불소 원자 또는 염소 원자이고, 보다 바람직하게는 불소 원자이다.
- [0121] 본 발명에 있어서, 「C₁-C₆ 알킬기」 는 탄소수 1 내지 6 개의 직사슬 또는 분기 사슬 알킬기이다. 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 2-메틸부틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 4-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 1-메틸펜틸, 3,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,1-디메틸부틸 또는 1,2-디메틸부틸기이다. R¹ 에 있어서는, 바람직하게는, 탄소수 1 내지 3 개의 직사슬 또는 분기 사슬 알킬기 (C₁-C₃ 알킬기) 이고, 보다 바람직하게는, 메틸기, 프로필기 또는 이소프로필기이다. R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 치환기군 A 에 있어서는, 바람직하게는, 탄소수 1 내지 4 개의 직사슬 또는 분기 사슬 알킬기 (C₁-C₄ 알킬기) 이고, 보다 바람직하게는, 메틸기 또는 에틸기 (C₁-C₂ 알킬기) 이고, 더욱 바람직하게는 메틸기이다.
- [0122] 본 발명에 있어서, 「C₁-C₆ 할로겐화알킬기」 는 동일 또는 상이한 1 내지 5 개의 상기 「할로겐 원자」 가 상기 「C₁-C₆ 알킬기」 에 결합한 기이다. 예를 들어, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 디브로모메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-브로모에틸, 2-클로로에틸 또는 2-플루오로에틸기이다. 바람직하게는, 동일 또는 상이한 1 내지 5 개의 「할로겐 원자」 가 「C₁-C₄ 알킬기」 에 결합한 기 (C₁-C₄ 할로겐화알킬기) 이고, 보다 바람직하게는, 동일 또는 상이한 1 내지 5 개의 「할로겐 원자」 가 「C₁-C₂ 알킬기」 에 결합한 기 (C₁-C₂ 할로겐화알킬기) 이고, 더욱 바람직하게는 트리플루오로메틸기이다.
- [0123] 본 발명에 있어서, 「C₁-C₆ 하이드록시알킬기」 는 1 개의 하이드록시기가 상기 「C₁-C₆ 알킬기」 에 결합한 기이다. 예를 들어, 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 1-하이드록시에틸 또는 3-하이드록시프로필기이다. 바람직하게는, 1 개의 하이드록시기가 「C₁-C₂ 알킬기」 에 결합한 기이고, 보다 바람직하게는 하이드록시메틸

기이다.

[0124] 본 발명에 있어서, 「 C_1-C_6 알콕시기」는 상기 「 C_1-C_6 알킬기」가 산소 원자에 결합한 기이고, 탄소수 1 내지 6 개의 직사슬 또는 분기 사슬 알콕시기이다. 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 2-메틸부톡시, 3-에틸프로폭시, 네오펜톡시, 헥실옥시 또는 2,3-디메틸부톡시기이다. 바람직하게는, 탄소수 1 내지 4 개의 직사슬 또는 분기 사슬 알콕시기 (C_1-C_4 알콕시기)이고, 보다 바람직하게는, 메톡시기 또는 에톡시기 (C_1-C_2 알콕시기)이고, 더욱 바람직하게는 메톡시기이다.

[0125] 본 발명에 있어서, 「 C_2-C_7 알킬카르보닐기」는 1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」가 카르보닐기에 결합한 기이다. 예를 들어, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 펜타노일, 피발로일 또는 발레틸기이다. 바람직하게는, 1 개의 「 C_1-C_4 알킬기」가 카르보닐기에 결합한 기 (C_2-C_5 알킬카르보닐기)이고, 보다 바람직하게는, 아세틸기 또는 프로피오닐기 (C_2-C_3 알킬카르보닐기)이고, 더욱 바람직하게는 프로피오닐기이다.

[0126] 본 발명에 있어서, 「 C_2-C_7 알콕시카르보닐기」는 1 개의 상기 「 C_1-C_6 알콕시기」가 카르보닐기에 결합한 기이다. 예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, s-부톡시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐기이다. 바람직하게는, 1 개의 「 C_1-C_4 알콕시기」가 카르보닐기에 결합한 기 (C_2-C_5 알콕시카르보닐기)이고, 보다 바람직하게는 메톡시카르보닐기 또는 에톡시카르보닐기 (C_2-C_3 알콕시카르보닐기)이고, 더욱 바람직하게는 에톡시카르보닐기이다.

[0127] 본 발명에 있어서, 「 C_2-C_7 알킬카르보닐옥시기」는 1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」가 결합된 카르보닐기가 산소 원자에 결합한 기이다. 예를 들어, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 부티록시, 이소부티록시, 펜타노일옥시, 피발로일옥시, 발레틸옥시 또는 이소발레틸옥시기이다. 바람직하게는, 1 개의 「 C_1-C_4 알킬기」가 결합된 카르보닐기가 산소 원자에 결합한 기 (C_2-C_5 알킬카르보닐옥시기)이고, 보다 바람직하게는, 아세톡시 또는 프로피오닐옥시기 (C_2-C_3 알킬카르보닐옥시기)이고, 더욱 바람직하게는 프로피오닐옥시기이다.

[0128] 본 발명에 있어서, 「모노- C_1-C_6 알킬아미노기」는 1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」가 결합된 아미노기이다. 예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노 또는 부틸아미노기이다. 바람직하게는, 1 개의 「 C_1-C_4 알킬기」가 결합된 아미노기 (모노- C_1-C_4 알킬아미노기)이고, 보다 바람직하게는 메틸아미노기 또는 에틸아미노기 (모노- C_1-C_2 알킬아미노기)이고, 더욱 바람직하게는 메틸아미노기이다.

[0129] 본 발명에 있어서, 「디-(C_1-C_6 알킬)아미노기」는 동일 또는 상이한 2 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」가 결합된 아미노기이다. 예를 들어, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-메틸-N-프로필아미노 또는 N-부틸-N-메틸아미노기이다. 바람직하게는, 동일 또는 상이한 2 개의 「 C_1-C_4 알킬기」가 결합된 아미노기 (디-(C_1-C_4 알킬)아미노기)이고, 보다 바람직하게는, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기 또는 N-에틸-N-메틸아미노기 (디-(C_1-C_2 알킬)아미노기)이고, 더욱 바람직하게는 디메틸아미노기이다.

[0130] 본 발명에 있어서, 「 C_1-C_6 알킬술팜닐기」는 1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」가 황 원자에 결합한 기이다. 예를 들어, 메틸술팜닐, 에틸술팜닐, 프로필술팜닐, 이소프로필술팜닐, 부틸술팜닐 또는 헥실술팜닐기이다. 바람직하게는, 탄소수 1 내지 4 개의 직사슬 또는 분기 사슬 알킬술팜닐기 (C_1-C_4 알킬술팜닐기)이고, 보다 바람직하게는 메틸술팜닐기 또는 에틸술팜닐기 (C_1-C_2 알킬술팜닐기)이고, 더욱 바람직하게는 메틸술팜닐기이다.

[0131] 본 발명에 있어서, 「 C_1-C_6 알킬술피닐기」는 1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」가 술피닐기에 결합한 기이다. 예를 들어, 메틸술피닐, 에틸술피닐, 프로필술피닐, 이소프로필술피닐, 부틸술피닐 또는 헥실술피닐기이다. 바람직하게는, 탄소수 1 내지 4 개의 직사슬 또는 분기 사슬 알킬술피닐기 (C_1-C_4 알킬술피닐기)이고, 보다 바람직하게는, 메틸술피닐 또는 에틸술피닐기 (C_1-C_2 알킬술피닐기)이고, 더욱 바람직하게는 메틸술피닐기이다.

[0132] 본 발명에 있어서, 「 C_1-C_6 알킬술포닐기」는 1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」가 술포닐기에 결합한 기이다. 예를 들어, 메틸술포닐, 에틸술포닐, 프로필술포닐, 이소프로필술포닐 또는 헥실술포닐기이다. 바람직하게

는, 탄소수 1 내지 4 개의 직사슬 또는 분기 사슬 알킬술폰닐기 (C_1-C_4 알킬술폰닐기) 이고, 보다 바람직하게는, 메틸술폰닐 또는 에틸술폰닐기 (C_1-C_2 알킬술폰닐기) 이고, 더욱 바람직하게는 메틸술폰닐기이다.

[0133] 본 발명에 있어서, 「식 $-C(=O)-NR^5R^6$ 으로 나타내는 기 (R^5 , R^6 은 동일 또는 상이하고, 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기를 나타낸다)」 는 카르바모일기, 「모노- C_1-C_6 알킬아미노카르보닐기 (1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」 가 결합된 아미노기가 카르보닐기에 결합한 기)」 또는 「디-(C_1-C_6 알킬)아미노카르보닐기 (동일 또는 상이한 2 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」 가 결합된 아미노기가 카르보닐기에 결합한 기)」 이다. 예를 들어, 카르바모일, 메틸아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐, 프로필아미노카르보닐, 디메틸아미노카르보닐, 디에틸아미노카르보닐, 디프로필아미노카르보닐, N-에틸-N-메틸아미노카르보닐 또는 N-메틸-N-프로필아미노카르보닐기이다. 바람직하게는, 카르바모일기, 메틸아미노카르보닐기 또는 디메틸아미노카르보닐기이고, 보다 바람직하게는 디메틸아미노카르보닐기이다.

[0134] 본 발명에 있어서, 「식 $-NR^7R^8$ 로 나타내는 기 (R^7 은 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고, R^8 은 C_2-C_7 알킬카르보닐기, C_1-C_6 알킬술폰닐기 또는 C_1-C_6 알킬술폰닐기를 나타낸다)」 는 「모노- C_2-C_7 알킬카르보닐아미노기 (1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」 가 결합된 카르보닐기가 아미노기에 결합한 기)」, 「모노- C_2-C_7 알킬술폰닐아미노기 (1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」 가 결합된 술폰닐기가 아미노기에 결합한 기)」,

[0135] 「모노- C_2-C_7 알킬술폰닐아미노기 (1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」 가 결합된 술폰닐기가 아미노기에 결합한 기)」, 「 C_2-C_7 알킬카르보닐 (C_1-C_6 알킬)아미노기 (1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」 가 결합된 카르보닐기가 상기 「모노- C_1-C_6 알킬아미노기」 에 결합한 기)」, 「 C_2-C_7 알킬술폰닐 (C_1-C_6 알킬)아미노기 (1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」 가 결합된 술폰닐기가 상기 「모노- C_1-C_6 알킬아미노기」 에 결합한 기)」 또는 「 C_2-C_7 알킬술폰닐 (C_1-C_6 알킬)아미노기 (1 개의 상기 「 C_1-C_6 알킬기」 가 결합된 술폰닐기가 상기 「모노- C_1-C_6 알킬아미노기」 에 결합한 기)」 이다. 바람직하게는, 메틸카르보닐아미노, 에틸카르보닐아미노, 메틸술폰닐아미노, 메틸술폰닐아미노, 메틸카르보닐(메틸)아미노, 에틸카르보닐(메틸)아미노, 메틸카르보닐(에틸)아미노, 메틸술폰닐(메틸)아미노 또는 메틸술폰닐(메틸)아미노기이다.

[0136] 본 발명에 있어서, 「 C_3-C_6 시클로알킬기」 는 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기 또는 시클로헥실기이다. R^1 에 있어서는, 바람직하게는 시클로펜틸기 또는 시클로헥실기이다. 치환기군 B 에 있어서는, 바람직하게는 시클로프로필기이다.

[0137] 본 발명에 있어서, 「1 개의 C_1-C_6 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C_3-C_6 시클로알킬기」 는 상기 「 C_3-C_6 시클로알킬기」 또는 1 개의 상기 「 C_1-C_6 하이드록시알킬기」 가 결합된 상기 「 C_3-C_6 시클로알킬기」 이다. 예를 들어, 시클로프로필, 2-하이드록시메틸시클로프로필, 2-(2-하이드록시에틸)시클로프로필, 시클로부틸, 3-하이드록시메틸시클로부틸, 3-하이드록시메틸시클로펜틸 또는 4-하이드록시메틸시클로헥실기이다. 바람직하게는, 시클로프로필기 또는 2-하이드록시메틸시클로프로필기이고, 보다 바람직하게는 시클로프로필기이다.

[0138] 본 발명에 있어서, 「 C_6-C_{10} 아릴기」 는 탄소수 6 내지 10 개의 방향족 탄화수소의 고리에 결합하는 수소 원자가 1 개 이탈하여 발생하는 기이다. 예를 들어, 페닐 또는 나프틸기이다. 바람직하게는 페닐기이다.

[0139] 본 발명에 있어서, 「복소 고리기」 는 황 원자, 산소 원자 또는/및 질소 원자를 1 내지 3 개 포함하고, 추가로 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유해도 되고, 당해 황 원자는 2 개의 산소 원자가 결합해도 되는 4 내지 7 원자 복소 고리기이다. 예를 들어, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 아제피릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 피라닐, 피리디, 피리다지닐, 피리미디닐 혹은 피라지닐기와 같은 「방향족 복소 고리기」, 또는 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 디옥소라닐, 디옥사닐 혹은 5,6-디하이드로-4H-1,3-옥사진기와 같은 「부분 혹은 완전 환원형의 포화 복소 고리기」 이고, 상기 복소 고리기는 벤젠 고리와 같은 다른 고리형 기와 축환되어 있어도

되고 (「축합 2 고리형 복소 고리기」), 예를 들어, 벤조티아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 이소벤조푸라닐, 1,3-디하이드로이소벤조푸라닐, 퀴놀릴, 1,3-벤조디옥소라닐, 1,4-벤조디옥사닐, 인돌릴, 이소인돌릴 혹은 인돌리닐기이다. 바람직하게는, 5 원자 또는 6 원자의 방향족 복소 고리기이고, 보다 바람직하게는, 트리아졸릴기, 피리딜기 또는 피리미디닐기이고, 더욱 바람직하게는 2-피리딜기 또는 2-피리미디닐기이다.

[0140] 본 발명에 있어서, 「치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C₆-C₁₀ 아릴기」는 상기 「C₆-C₁₀ 아릴기」 또는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있는 상기 「C₆-C₁₀ 아릴기」이다. 바람직하게는, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 페닐기이고, 보다 바람직하게는, (할로젠 원자, C₁-C₆ 할로젠화알킬기, C₁-C₆ 알킬술폰닐기 및 식 -C(=O)-NR⁵R⁶ 으로 나타내는 기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 또는 2 개 치환되어 있는 페닐기이고, 더욱 바람직하게는, 4-플루오로페닐기, 4-트리플루오로메틸페닐기, 4-메틸술폰페닐기, 4-디메틸아미노카르보닐페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 3,4-디플루오로페닐기 또는 2-클로로-4-플루오로페닐기이고, 특히 바람직하게는, 4-플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 3,4-디플루오로페닐기 또는 2-클로로-4-플루오로페닐기이고, 가장 바람직하게는, 4-플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기 또는 3,4-디플루오로페닐기이다.

[0141] 본 발명에 있어서, 「치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 복소 고리기」는 상기 「복소 고리기」 또는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있는 상기 「복소 고리기」이다. 바람직하게는, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 피리딜기 또는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 피리미디닐기이고, 보다 바람직하게는, (C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 할로젠화알킬기, C₁-C₆ 하이드록시알킬기 및 C₂-C₇ 알콕시카르보닐기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 또는 2 개 치환되어 있어도 되는 2-피리딜기 또는 2-피리미디닐기이고, 더욱 바람직하게는, 2-피리딜기, 3-메틸-2-피리딜기, 3-트리플루오로메틸-2-피리딜기, 5-하이드록시메틸-2-피리딜기, 5-에톡시카르보닐-2-피리딜기 또는 2-피리미디닐기이고, 특히 바람직하게는, 2-피리딜기, 5-하이드록시메틸-2-피리딜기 또는 5-에톡시카르보닐-2-피리딜기이다.

[0142] 본 발명에 있어서, 「치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 C₃-C₆ 시클로알킬기」는 상기 「C₃-C₆ 시클로알킬기」 또는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있는 상기 「C₃-C₆ 시클로알킬기」이다. 바람직하게는, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 시클로헥실기, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 시클로펜틸기 또는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 4 개 치환되어 있어도 되는 시클로프로필기이고, 보다 바람직하게는 시클로프로필기이다.

[0143] 본 발명에 있어서, 「치환기군 B 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기」는 상기 「C₁-C₆ 알킬기」 또는 치환기군 B 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있는 상기 「C₁-C₆ 알킬기」이다. 바람직하게는, (할로젠 원자, 1 개의 C₁-C₆ 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C₃-C₆ 시클로알킬기, 하이드록시기, C₁-C₆ 알콕시기, C₂-C₇ 알콕시카르보닐기 및 디-(C₁-C₆ 알킬)아미노기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기이고, 보다 바람직하게는, (할로젠 원자, C₃-C₆ 시클로알킬기, 하이드록시기 및 C₁-C₆ 알콕시기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 C₁-C₃ 알킬기이고, 더욱 바람직하게는, 이소프로필기, 시클로프로필메틸기, 트리플루오로메틸기, 3-하이드록시프로필기, 3-메톡시프로필기, 3-메톡시-1-메틸프로필기, 2-플루오로-3-메톡시프로필기, 4-메톡시부틸기 또는 2-시클로프로필에틸기이고, 특히 바람직하게는, 이소프로필기, 시클로프로필메틸기, 트리플루오로메틸기, 3-하이드록시프로필기, 3-메톡시프로필기, 3-메톡시-1-메틸프로필기 또는 2-플루오로-3-메톡시프로필기이다.

[0144] 본 발명에 있어서, 「1H-테트라졸-5-일기」는 경우에 따라서는 2H-테트라졸-5-일기라고 나타내는 경우도 있지만, 양자는 동일한 기를 나타낸다.

[0145] 본 발명에 있어서, 바람직한 R¹ 은 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되

는 피리딜기, 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 피리미디닐기 또는 치환기군 B 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 5 개 치환되어 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기이고, 보다 바람직한 R¹ 은 (C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 할로젠화알킬기, C₁-C₆ 하이드록시알킬기 및 C₂-C₇ 알콕시카르보닐기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 또는 2 개 치환되어 있어도 되는 2-피리딜기, 2-피리미디닐기 또는 (할로젠 원자, 1 개의 C₁-C₆ 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C₃-C₆ 시클로알킬기, 하이드록시기, C₁-C₆ 알콕시기, C₂-C₇ 알콕시카르보닐기 및 디-(C₁-C₆ 알킬)아미노기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기이고, 더욱 바람직한 R¹ 은 2-피리딜기, 5-하이드록시메틸-2-피리딜기, 5-에톡시카르보닐-2-피리딜기, 2-피리미디닐기, 이소프로필기, 시클로프로필메틸기, 트리플루오로메틸기, 3-하이드록시프로필기, 3-메톡시프로필기, 3-메톡시-1-메틸프로필기, 2-플루오로-3-메톡시프로필기, 4-메톡시부틸기, 시클로프로필기 또는 2-시클로프로필에틸기이고, 특히 바람직한 R¹ 은 2-피리딜기, 5-하이드록시메틸-2-피리딜기, 5-에톡시카르보닐-2-피리딜기, 2-피리미디닐기, 이소프로필기, 시클로프로필메틸기, 트리플루오로메틸기, 3-하이드록시프로필기, 3-메톡시프로필기, 3-메톡시-1-메틸프로필기 또는 2-플루오로-3-메톡시프로필기이다.

[0146] 본 발명에 있어서, 바람직한 R² 는 치환기군 A 에서 선택되는 기로 독립적으로 1 내지 3 개 치환되어 있어도 되는 페닐기이고, 보다 바람직한 R² 는 (할로젠 원자, C₁-C₆ 할로젠화알킬기, C₁-C₆ 알킬술폰닐기 및 식 -C(=O)-NR⁵R⁶ 으로 나타내는 기) 로 이루어지는 군에서 선택되는 기로 독립적으로 1 또는 2 개 치환되어 있는 페닐기이고, 더욱 바람직한 R² 는 4-플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기, 3,4-디플루오로페닐기 또는 2-클로로-4-플루오로페닐기이고, 특히 바람직한 R² 는 4-플루오로페닐기, 2,4-디플루오로페닐기 또는 3,4-디플루오로페닐기이다.

[0147] 본 발명에 있어서, 바람직한 R³ 은 1H-테트라졸-5-일기이다.

[0148] 본 발명에 있어서, 바람직한 R⁴ 는 수소 원자 또는 메틸기이다.

[0149] 본 발명에 있어서, 바람직한 R⁵ 는 수소 원자 또는 메틸기이다.

[0150] 본 발명에 있어서, 바람직한 R⁶ 은 수소 원자 또는 메틸기이다.

[0151] 본 발명에 있어서, 바람직한 R⁷ 은 수소 원자 또는 메틸기이다.

[0152] 본 발명에 있어서, 바람직한 R⁸ 은 아세틸기, 메틸술폰닐기 또는 메틸술폰포닐기이다.

[0153] 본 발명에 있어서, 바람직한 X 는 단결합 또는 황 원자이다.

[0154] 본 발명에 있어서, 바람직한 치환기군 A 는 할로젠 원자, C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 할로젠화알킬기, C₁-C₆ 하이드록시알킬기, C₂-C₇ 알콕시카르보닐기, C₁-C₆ 알킬술폰닐기 및 식 -C(=O)-NR⁵R⁶ 으로 나타내는 기로 이루어지는 군이다.

[0155] 본 발명에 있어서, 바람직한 치환기군 B 는 할로젠 원자, 1 개의 C₁-C₆ 하이드록시알킬기로 치환되어 있어도 되는 C₃-C₆ 시클로알킬기, 하이드록시기, C₁-C₆ 알콕시기, C₂-C₇ 알콕시카르보닐기 및 디-(C₁-C₆ 알킬)아미노기로 이루어지는 군이다.

[0156] 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 모든 이성체 (케토-에놀 이성체, 디아스테레오 이성체, 광학 이성체, 회전 이성체 등) 를 갖는다.

[0157] 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은, 그 분자 내에 부제 탄소 원자가 존재하기 때문에, 다양한 이성체를 갖는다. 본 발명의 화합물에 있어서는, 이들 이성체 및 이들 이성체의 혼합물이 모두 단일의 식, 즉 일반식 (I) 로 나타내고 있다. 따라서, 본 발명은 이들 이성체 및 이들 이성체의

임의의 비율의 혼합물도 모두 포함하는 것이다.

- [0158] 상기와 같은 입체 이성체는 광학 활성의 원료 화합물을 사용하거나, 또는 부제 합성 혹은 부제 유도의 수법을 이용하여 본 발명에 관련된 화합물을 합성하거나, 혹은 합성한 본 발명에 관련된 화합물을 원하는 바에 따라 통상적인 광학 분할법 또는 분리법을 이용하여 단리함으로써 얻을 수 있다.
- [0159] 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 이와 같은 화합물을 구성하는 원자의 1 이상에 원자 동위체의 비천연 비율도 함유할 수 있다. 원자 동위체로는, 예를 들어, 중수소 (^2H), 트리튬 (^3H), 요오드-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C) 등을 들 수 있다. 또한, 상기 화합물은, 예를 들어, 트리튬 (^3H), 요오드-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C) 등의 방사성 동위체로 방사성 표지될 수 있다. 방사성 표지된 화합물은 치료 또는 예방제, 연구 시약, 예를 들어, 아세이 시약, 및 진단제, 예를 들어, 인비보 화학 진단제로서 유용하다. 본 발명의 화합물의 모든 동위체 변이종은, 방사성 여부에 상관없이, 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 한다.
- [0160] 「그 약리상 허용되는 염」 이란, 현저한 독성을 갖지 않아, 의약으로서 사용될 수 있는 염을 말한다. 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물은, 염기성의 기를 갖는 경우에는 산과 반응시킴으로써, 또한 산성의 기를 갖는 경우에는 염기와 반응시킴으로써, 염으로 할 수 있다.
- [0161] 염기성 기에 기초하는 염으로는, 예를 들어, 불화수소산염, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염과 같은 할로겐화수소산염, 질산염, 과염소산염, 황산염, 인산염 등의 무기산염 ; 메탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 에탄술폰산염과 같은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염과 같은 아릴술폰산염, 아세트산염, 말산염, 푸말산염, 숙신산염, 시트르산염, 아스코르브산염, 타르타르산염, 옥살산염, 말레산염 등의 유기산염 ; 및, 글리신염, 리신염, 아르기닌염, 오르니틴염, 글루탐산염, 아스파르트산염과 같은 아미노산염을 들 수 있다.
- [0162] 한편, 산성 기에 기초하는 염으로는, 예를 들어, 나트륨염, 칼륨염, 리튬염과 같은 알칼리 금속염, 칼슘염, 마그네슘염과 같은 알칼리 토금속염, 알루미늄염, 철염 등의 금속염 ; 암모늄염과 같은 무기염, t-옥틸아민염, 디벤질아민염, 모르폴린염, 글루코사민염, 페닐글리신알킬에스테르염, 에틸렌디아민염, N-메틸글루카민염, 구아니딘염, 디에틸아민염, 트리에틸아민염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, 클로로프로카인염, 프로카인염, 디에탄올아민염, N-벤질페네틸아민염, 피페라진염, 테트라메틸암모늄염, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄염과 같은 유기염 등의 아민염 ; 및, 글리신염, 리신염, 아르기닌염, 오르니틴염, 글루탐산염, 아스파르트산염과 같은 아미노산염을 들 수 있다.
- [0163] 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은, 대기 중에 방치하거나 또는, 재결정을 함으로써, 수분을 흡수하여, 흡착수가 부착되거나 수화물이 되는 경우가 있으며, 그러한 수화물도 본 발명의 염에 포함된다.
- [0164] 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 다른 어떤 종류의 용매를 흡수하여, 용매화물이 되는 경우가 있으며, 그러한 용매화물도 본 발명의 염에 포함된다.
- [0165] 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 바람직하게는 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물이다.
- [0166] 본 발명에 있어서, 「메타볼릭 신드롬」 이란, 인슐린 저항성을 기반으로 하고, 복수의 관혈관 위험 인자의 집적에 의해, 관동맥 질환의 리스크가 현저하게 증가한 병태 (생활 습관병인 고지혈증, 당뇨병, 비만, 고혈압 등) 를 의미한다 (Diabetes, Obesity and Metabolism, 9, 2007, 246-258, Journal of the American Medical Association, 285 : 2486-2497 (2001), Diabet. Med., 15 : 539-553 (1998)).
- 발명의 효과**
- [0167] 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 우수한 GK 활성화 작용을 가지고 있으며, 온혈 동물 (바람직하게는 포유류 동물이고, 사람을 포함한다) 에 있어서의, 당뇨병, 내당능 이상, 임신 당뇨병, 당뇨병 만성 합병증 (당뇨병성 말초 신경 장애, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 대혈관증을 포함한다) 및 메타볼릭 신드롬으로 이루어지는 군에서 선택되는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 의약으로서 유용하다. 또한, 본 발명에 의해 제공되는 일반식 (I) 로 나타내는 신규 화합물 또는 그 약리상 허용되는

염은 우수한 GK 활성화 작용을 가지고 있으며, 온혈 동물 (바람직하게는 포유류 동물이고, 사람을 포함한다) 에 있어서의 상기 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 유효 성분으로서 유용하다. 바람직한 질환으로는, 당뇨병 또는 내당능 이상이다. 바람직하게는, 상기 질환의 치료를 위한 의약으로서 사용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0168] 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물은 이하에 기재하는 A 법 내지 F 법에 따라 제조할 수 있다.

[0169] 하기 A 법 내지 F 법의 각 공정의 반응에 있어서 사용되는 용매는 반응을 저해하지 않고, 출발 원료를 어느 정도 용해시키는 것이면 특별히 한정되지 않으며, 예를 들어, 하기 용매 군에서 선택된다. 용매 군은 펜탄, 헥산, 옥탄, 석유 에테르, 리그로인, 시클로헥산과 같은 탄화수소류 ; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리디논, 헥사메틸인산트리아미드와 같은 아미드류 ; 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 시클로헥틸메틸에테르와 같은 에테르류 ; 메탄올, 에탄올, n-프로판올, i-프로판올, n-부탄올, 2-부탄올, 2-메틸-1-프로판올, t-부탄올, 이소아밀알코올, 디에틸렌글리콜, 글리세린, 옥탄올, 시클로헥산올, 메틸셀룰로스와 같은 알코올류 ; 디메틸술폰과 같은 술폰류 ; 아세트산과 같은 카복시산류 ; 아세트산에틸, 아세트산프로필, 아세트산부틸, 탄산디에틸과 같은 에스테르류 ; 아세톤, 메틸에틸케톤, 4-메틸-2-펜타논, 메틸이소부틸케톤, 이소포논, 시클로헥사논과 같은 케톤류 ; 니트로에탄, 니트로벤젠과 같은 니트로 화합물류 ; 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 클로로포름, 사염화탄소와 같은 할로젠화탄화수소류 ; 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 방향족 탄화수소류 ; 아세트산, 포름산, 프로피온산, 부틸산, 트리플루오로아세트산과 같은 카복시산류 ; N-메틸모르폴린, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디시클로헥실아민, N-메틸피페리딘, 피리딘, 2,6-루티딘, 4-피롤리디노피리딘, 피롤린, 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘, 2,6-디(t-부틸)-4-메틸피리딘, 퀴놀린, N,N-디메틸아닐린, N,N-디에틸아닐린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]노나-5-엔 (DBN), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔 (DBU), 피페리딘과 같은 아민류 ; 물 ; 및, 이들의 혼합 용매로 이루어진다.

[0170] 하기 A 법 내지 F 법의 각 공정의 반응에 있어서 사용되는 염기는, 예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산리튬, 탄산세슘과 같은 알칼리 금속 탄산염류 ; 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산수소리튬과 같은 알칼리 금속 탄산수소염류 ; 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 아세트산리튬, 아세트산세슘과 같은 알칼리 금속 아세트산염류 ; 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨과 같은 알칼리 금속 수소화물류 ; 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬과 같은 알칼리 금속 수산화물류 ; 불화나트륨, 불화칼륨과 같은 알칼리 금속 불화물류 등의 무기 염기류 ; 나트륨테트라하이드로알루미늄사이드, 나트륨테트라하이드로알루미늄사이드와 같은 알칼리 금속 알콕사이드류 ; 나트륨트리메틸실록사이드, 칼륨트리메틸실록사이드, 리튬트리메틸실록사이드와 같은 알칼리 금속 트리알킬실록사이드류 ; N-메틸모르폴린, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디시클로헥실아민, N-메틸피페리딘, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-피롤리디노피리딘, 피롤린, 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘, 2,6-디(t-부틸)-4-메틸피리딘, 퀴놀린, N,N-디메틸아닐린, N,N-디에틸아닐린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]노나-5-엔 (DBN), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔 (DBU) 과 같은 유기 염기류 ; 리튬디이소프로필아미드, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 유기 금속 염기류 ; 또는 프롤린과 같은 아미노산이다.

[0171] 하기 A 법 내지 F 법의 각 공정의 반응에 있어서, 반응 온도는 용매, 출발 원료, 시약 등에 따라 상이하고, 반응 시간은 용매, 출발 원료, 시약, 반응 온도 등에 따라 상이하다.

[0172] 하기 A 법 내지 F 법의 각 공정의 반응에 있어서, 반응 종료 후, 각 목적 화합물은 통상적인 방법에 따라, 반응 혼합물로부터 채취된다. 예를 들어, 반응 혼합물을 적절히 중화시키고, 또한, 불용물이 존재하는 경우에는 여과에 의해 제거한 후, 물과 아세트산에틸과 같은 혼화되지 않는 유기 용매를 첨가하여 목적 화합물을 포함하는 유기층을 분리하고, 물 등으로 세정 후, 무수 황산마그네슘, 무수 황산나트륨 등으로 건조, 여과 후, 용제를 증류 제거함으로써 얻어진다. 얻어진 목적 화합물은 필요한 경우, 통상적인 방법, 예를 들어 재결정, 재침전, 크로마토그래피 (예를 들어, 실리카 겔, 알루미늄, 마그네슘-실리카 겔 계의 플로리질과 같은 담체를 사용한 흡착 칼럼 크로마토그래피법 ; 세파텍스 LH-20 (파마시아사 제조), 앰버라이트 XAD-11 (롬·앤·하스사 제조), 다이아이온 HP-20 (미즈비시 화학사 제조) 과 같은 담체를 사용한 분배 칼럼 크로마토그래피 등의 합성 흡착제를 사용하는 방법 ; 이온 교환 크로마토를 사용하는 방법 ; 실리카 겔 혹은 알킬화 실리카 겔에 의한 순상·역상 칼럼 크로마토그래피법 (바람직하게는, 고속 액체 크로마토그래피) 을 적절히 조합하여, 적절한 용리

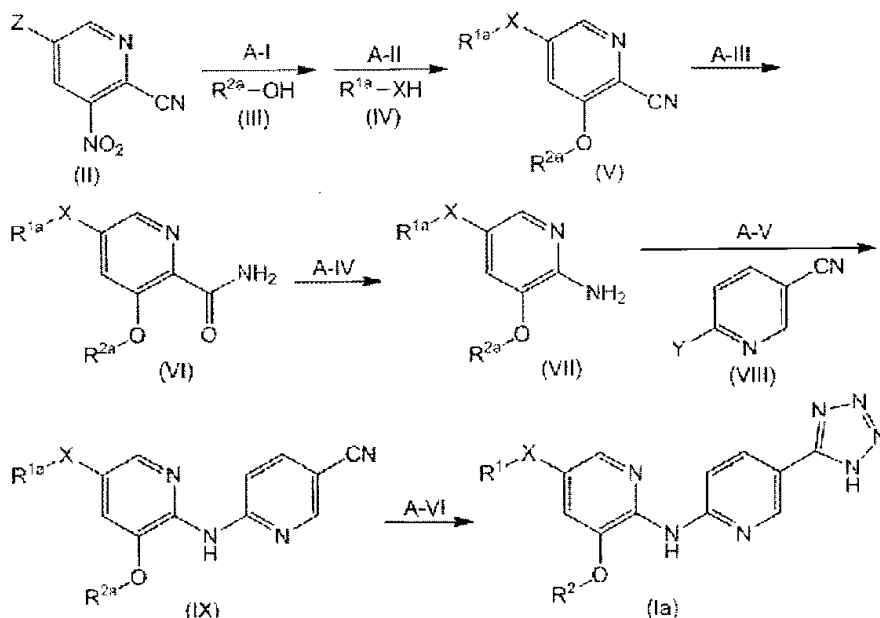
제로 용출시킨다) 등의 통상적으로, 유기 화합물의 분리 정제에 관용되고 있는 방법을 적절히 조합하여, 분리, 정제할 수 있다. 용매에 불용인 목적 화합물에서는, 얻어진 고체의 미정제 생성물을 용매로 세정하여, 정제할 수 있다. 또한, 각 공정의 목적 화합물은 정제하지 않고 그대로 다음 반응에 사용할 수도 있다.

- [0173] 하기 A 법 내지 F 법의 각 공정의 반응에 있어서, R^1 , R^2 , X 는 전술한 것과 동일한 의의를 나타낸다. R^{1a} , R^{2a} 는, R^1 , R^2 의 기에 치환기로서 포함되는 아미노기, 하이드록시기 및/또는 카르복실기가 보호되어도 되는 아미노기, 하이드록시기 및/또는 카르복실기인 것 외에, R^1 , R^2 의 기의 정의에 있어서의 기와 동일한 기를 나타낸다. $R^{9a}CH_2CH_2$ 는 R^{1a} 를 나타낸다. Z 는 할로겐 원자 (바람직하게는, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, 보다 바람직하게는 브롬 원자이다) 를 나타낸다. Z^1 은 할로겐 원자 (바람직하게는, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, 보다 바람직하게는 염소 원자이다) 를 나타낸다. Y 는 할로겐 원자 또는 술폰닐옥시기 (바람직하게는, 염소 원자, 브롬 원자 또는 트리플루오로메탄술폰닐옥시기이고, 보다 바람직하게는 염소 원자이다) 를 나타낸다. Prot 는 유기 합성 화학의 분야에서 사용되는 카르복실기의 보호기 (바람직하게는 C_1 - C_6 알킬기이고, 보다 바람직하게는 메틸기, 에틸기, 프로필기 또는 2-에틸헥실기이다) 를 나타낸다.
- Prot¹ 은 유기 합성 화학 분야에서 사용되는 하이드록시기의 보호기 (바람직하게는 2,3-디메틸-2,3-부틸리덴 기 또는 벤질리덴기이고, 보다 바람직하게는 2,3-디메틸-2,3-부틸리덴기이다) 를 나타낸다.

- [0174] A 법은, 일반식 (I) 로 나타내는 화합물 중에서, R^3 이 1H-테트라졸-5-일기인 일반식 (Ia) 로 나타내는 화합물을 제조하는 방법이다.

- [0175] (A 법)

- [0176] [화학식 2]



- [0177]

- [0178] A-I 공정, A-II 공정

- [0179] 본 공정은, 용매 중, 염기의 존재하, 일반식 (II) 로 나타내는 화합물을, 일반식 (III) 으로 나타내는 화합물과 반응시키는 A-I 공정과, 이어서, 용매 중, 염기의 존재하, 일반식 (IV) 로 나타내는 화합물과 반응시키는 A-II 공정을 거쳐, 일반식 (V) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다. A-I 공정과 A-II 공정은 단계별로, 혹은 원 포트르 실시하는 것이 가능하다.

- [0180] 일반식 (II) 로 나타내는 화합물, 일반식 (III) 으로 나타내는 화합물, 일반식 (IV) 로 나타내는 화합물은 공지 화합물이거나, 혹은 공지 화합물을 출발 원료로 공지된 방법 또는 그에 유사한 방법에 따라 용이하게 제조된다.

- [0181] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는 바람직하게는 에테르류 또는 아미드류이고, 보다 바람직하게는 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, N,N-디메틸포름아미드 또는 N-메틸피롤리돈이다.

- [0182] 본 공정에 있어서 사용되는 염기는 바람직하게는 알칼리 금속 수소화물류이고, 보다 바람직하게는 수소화나트륨 또는 수소화칼륨이다.
- [0183] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 냉각 온도 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 -50 °C 내지 100 °C 이고, 바람직하게는 -20 °C 내지 20 °C 이다.
- [0184] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 48 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.
- [0185] A-III 공정
- [0186] 본 공정은, 용매 중, 일반식 (V) 로 나타내는 화합물을, 산 또는 염기와 반응시킴으로써, 일반식 (VI) 으로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.
- [0187] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는 바람직하게는 물이다.
- [0188] 본 공정에 있어서 사용되는 산은 바람직하게는 프로톤산류이고, 보다 바람직하게는 황산, 염산 또는 질산이다.
- [0189] 본 공정에 있어서 사용되는 염기는 바람직하게는 알칼리 금속 수산화물류이고, 보다 바람직하게는 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이다.
- [0190] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 냉각 온도 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 -50 °C 내지 100 °C 이고, 바람직하게는 0 °C 내지 40 °C 이다.
- [0191] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 48 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.
- [0192] A-IV 공정
- [0193] 본 공정은, 용매 중, 일반식 (VI) 으로 나타내는 화합물을, 브롬 및 알칼리 금속 수산화물류의 혼합 시약과 반응시킴으로써, 일반식 (VII) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.
- [0194] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는 바람직하게는 에테르류이고, 보다 바람직하게는 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 또는 1,4-디옥산이다.
- [0195] 본 공정에 있어서 사용되는 알칼리 금속 수산화물류는 바람직하게는 수산화나트륨이다.
- [0196] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 냉각 온도 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 -50 °C 내지 100 °C 이고, 바람직하게는 0 °C 내지 40 °C 이다.
- [0197] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 48 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.
- [0198] A-V 공정
- [0199] 본 공정은, 용매 중, 팔라듐 촉매와 염기의 존재하, 일반식 (VII) 로 나타내는 화합물을, 일반식 (VIII) 로 나타내는 화합물과 반응시킴으로써, 일반식 (IX) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.
- [0200] 일반식 (VIII) 로 나타내는 화합물은 공지 화합물이거나, 혹은 공지 화합물을 출발 원료로 공지된 방법 또는 그 에 유사한 방법에 따라 용이하게 제조된다.
- [0201] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는, 바람직하게는, 에테르류, 방향족 탄화수소류, 알코올류 또는 아미드류이고, 보다 바람직하게는, 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈이다.
- [0202] 본 공정에 있어서 사용되는 팔라듐 촉매는, 바람직하게는, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드디클로로메탄 부가물 또는 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐이다.
- [0203] 본 공정에 있어서, 필요에 따라, 팔라듐의 리간드로서 포스핀 유도체를 첨가해도 된다. 사용되는 리간드로는, 바람직하게는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐이다.
- [0204] 본 공정에 있어서 사용되는 염기는, 바람직하게는, 유기 염기류, 알칼리 금속 탄산염류, 알칼리 금속 탄산수소염류, 알칼리 금속 알콕사이드류 또는 알칼리 금속 수소화물류이고, 보다 바람직하게는, 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 4-(디메틸아미노)피리딘, N-메틸모르폴린, 2,6-루티딘, 콜리딘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산수소나트륨, 나트륨에톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드, 수소화나트륨 또는 수소화칼륨이다.
- [0205] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 냉각 온도 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다.

통상적으로 -50 °C 내지 150 °C 이고, 바람직하게는 80 °C 내지 120 °C 이다.

[0206] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 48 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.

[0207] A-VI 공정

[0208] 본 공정은, 용매 중, 일반식 (IX) 로 나타내는 화합물을, 아지드 화합물과 반응시킨 후, 원하는 바에 따라 R^{1a} 및/또는 R^{2a} 에 있어서의 아미노기, 하이드록시기 및/또는 카르복실기의 보호기를 제거함으로써, 일반식 (Ia) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.

[0209] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는, 바람직하게는, 방향족 탄화수소류 또는 아미드류이고, 보다 바람직하게는 벤젠, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈이다.

[0210] 본 공정에 있어서 사용되는 아지드 화합물은 바람직하게는 아지드트리부틸주석, 트리메틸실릴아지드 또는 나트륨아지드이다.

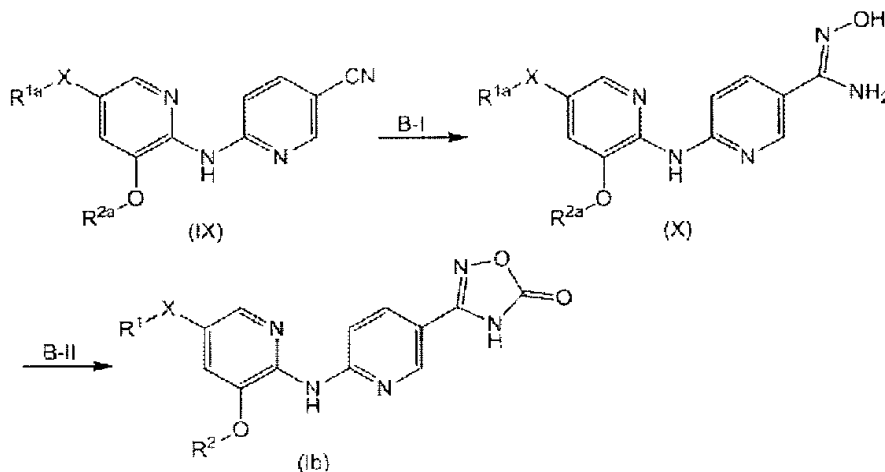
[0211] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 냉각 온도 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 -50 °C 내지 150 °C 이고, 바람직하게는 90 °C 내지 130 °C 이다.

[0212] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 48 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.

[0213] B 법은, 일반식 (I) 로 나타내는 화합물 중에서, R^3 이 5-옥소-4,5-디하이드로-[1,2,4]옥사디아졸-3-일기인 일반식 (Ib) 로 나타내는 화합물을 제조하는 방법이다.

[0214] (B 법)

[0215] [화학식 3]



[0216]

[0217] B-I 공정

[0218] 본 공정은, 용매 중, 일반식 (IX) 로 나타내는 화합물을, 하이드록시아민과 반응시킴으로써, 일반식 (X) 으로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.

[0219] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는 바람직하게는 에테르류, 알코올류 또는 아미드류이고, 보다 바람직하게는 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈이다.

[0220] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 냉각 온도 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 -50 °C 내지 150 °C 이고, 바람직하게는 60 °C 내지 100 °C 이다.

[0221] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 48 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.

[0222] B-II 공정

[0223] 본 공정은, 용매 중, 일반식 (X) 으로 나타내는 화합물을, 카르보닐기 등가체와 반응시킨 후, 원하는 바에 따라 R^{1a} 및/또는 R^{2a} 에 있어서의 아미노기, 하이드록시기 및/또는 카르복실기의 보호기를 제거함으로써, 일반식 (Ib) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.

로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.

[0224] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는 바람직하게는 에테르류 또는 아미드류이고, 보다 바람직하게는, 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈이다.

[0225] 본 공정에 있어서 사용되는 카르보닐기 등가체는 바람직하게는 1,1-카르보닐디이미다졸, 포스겐, 트리포스겐 또는 클로로포름산에틸이고, 더욱 바람직하게는 1,1-카르보닐디이미다졸이다.

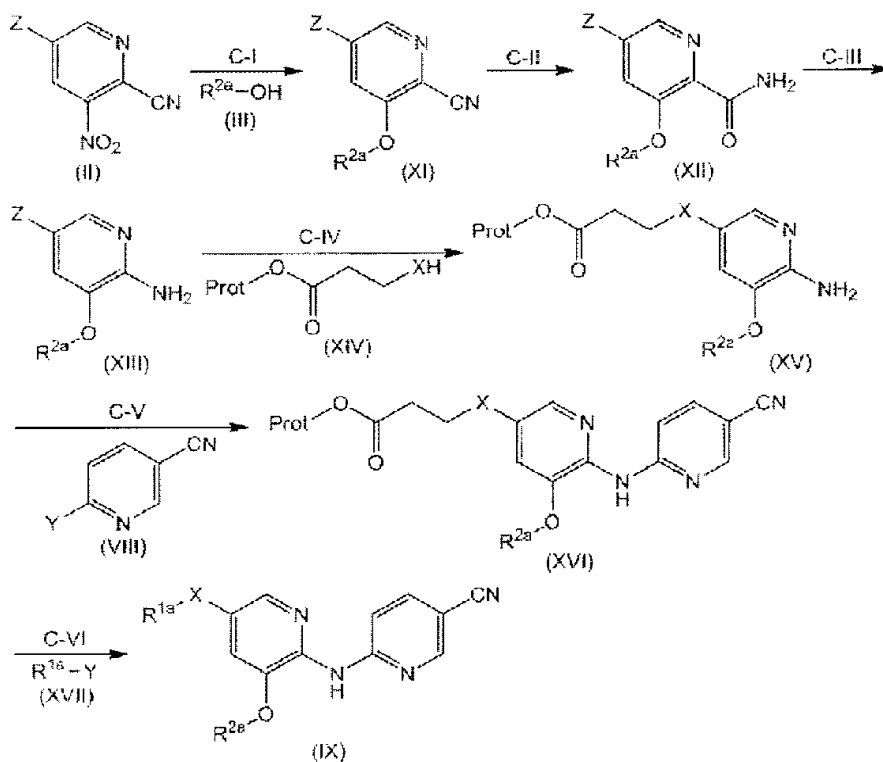
[0226] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 냉각 온도 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 -50 °C 내지 150 °C 이고, 바람직하게는 80 °C 내지 100 °C 이다.

[0227] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 48 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.

[0228] C 법은 상기 A 법의 A-VI 공정 및 B 법의 B-I 공정에서 사용하는 일반식 (IX) 로 나타내는 화합물을 제조하는 방법이다.

[0229] (C 법)

[0230] [화학식 4]



[0231]

[0232] C-I 공정

[0233] 본 공정은, 용매 중, 염기의 존재하, 일반식 (II) 로 나타내는 화합물을, 일반식 (III) 으로 나타내는 화합물과 반응시킴으로써, 상기 A 법의 A-I 공정과 동일하게 실시되어, 일반식 (XI) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.

[0234] C-II 공정

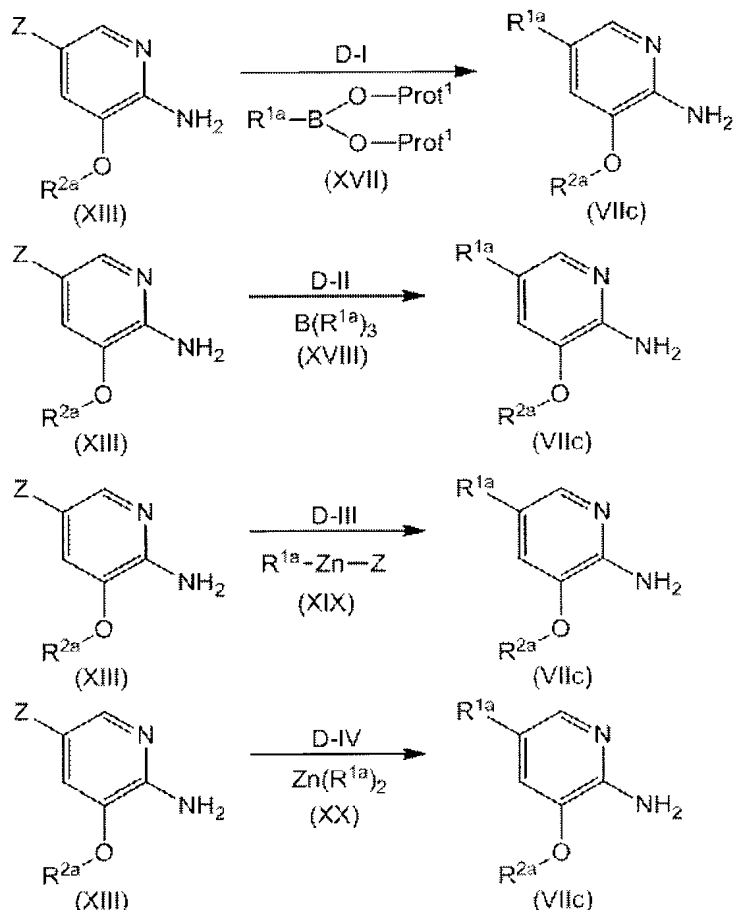
[0235] 본 공정은, 용매 중, 일반식 (XI) 로 나타내는 화합물을, 산 또는 염기와 반응시킴으로써, 상기 A 법의 A-III 공정과 동일하게 실시되어, 일반식 (XII) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.

[0236] C-III 공정

[0237] 본 공정은, 용매 중, 일반식 (XII) 로 나타내는 화합물을, 브롬 및 알칼리 금속 수산화물류의 혼합 시약과 반응시킴으로써, 상기 A 법의 A-IV 공정과 동일하게 실시되어, 일반식 (XIII) 으로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.

- [0238] C-IV 공정
- [0239] 본 공정은, 용매 중, 팔라듐 촉매와 염기의 존재하, 일반식 (XIII) 으로 나타내는 화합물을, 일반식 (XIV) 로 나타내는 화합물과 반응시킴으로써, 일반식 (XV) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.
- [0240] 본 공정에 있어서 사용되는 일반식 (XIV) 로 나타내는 화합물은 공지 화합물이거나, 혹은 공지 화합물을 출발 원료로 공지된 방법 또는 그에 유사한 방법에 따라 용이하게 제조된다.
- [0241] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는, 바람직하게는, 에테르류, 방향족 탄화수소류, 알코올류 또는 아미드류이고, 보다 바람직하게는, 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈이다.
- [0242] 본 공정에 있어서 사용되는 팔라듐 촉매는, 바람직하게는, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드디클로로메탄 부가물 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐이다.
- [0243] 본 공정에 있어서, 필요에 따라, 팔라듐의 리간드로서 포스핀 유도체를 첨가해도 된다. 사용되는 리간드로는, 바람직하게는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐이다.
- [0244] 본 공정에 있어서 사용되는 염기는, 바람직하게는, 유기 염기류, 알칼리 금속 탄산염류, 알칼리 금속 탄산수소염류, 알칼리 금속 알콕사이드류 또는 알칼리 금속 수소화물류이고, 보다 바람직하게는, 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 4-(디메틸아미노)피리딘, N-메틸모르폴린, 2,6-루티딘, 콜리딘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산수소나트륨, 나트륨메톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드, 수소화나트륨 또는 수소화칼륨이다.
- [0245] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 냉각 온도 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 -50 ℃ 내지 100 ℃ 이고, 바람직하게는 80 ℃ 내지 120 ℃ 이다.
- [0246] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 48 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.
- [0247] C-V 공정
- [0248] 본 공정은, 용매 중, 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하, 일반식 (XV) 로 나타내는 화합물을, 일반식 (VIII) 로 나타내는 화합물과 반응시킴으로써, 상기 A 법의 A-V 공정과 동일하게 실시되어, 일반식 (XVI) 으로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.
- [0249] C-VI 공정
- [0250] 본 공정은, 용매 중, 염기의 존재하, 일반식 (XVI) 으로 나타내는 화합물을, 일반식 (XVII) 로 나타내는 화합물과 반응시킴으로써, 일반식 (IX) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.
- [0251] 일반식 (XVII) 로 나타내는 화합물은 공지 화합물이거나, 혹은 공지 화합물을 출발 원료로 공지된 방법 또는 그에 유사한 방법에 따라 용이하게 제조된다.
- [0252] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는, 바람직하게는, 에테르류, 알코올류 또는 아미드류이고, 보다 바람직하게는, 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈이다.
- [0253] 본 공정에 있어서 사용되는 염기는, 바람직하게는, 알칼리 금속 알콕사이드류 또는 알칼리 금속 수소화물류이고, 보다 바람직하게는, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드, 수소화나트륨 또는 수소화칼륨이다.
- [0254] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 냉각 온도 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 -50 ℃ 내지 150 ℃ 이고, 바람직하게는 0 ℃ 내지 40 ℃ 이다.
- [0255] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 48 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.
- [0256] D 법은, 상기 A 법의 A-V 공정에서 사용하는 일반식 (VII) 로 나타내는 화합물 중에서, X 가 단결합인 일반식 (VIIc) 로 나타내는 화합물을 제조하는 방법이다.
- [0257] (D 법)

[0258] [화학식 5]



[0259]

[0260] D-I 공정

[0261] 본 공정은, 용매 중, 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하, 일반식 (XIII) 으로 나타내는 화합물을, 일반식 (XVII) 로 나타내는 화합물과 반응시킴으로써, 일반식 (VIIc) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다 (스즈키-미우라 커플링).

[0262] 일반식 (XVII) 로 나타내는 화합물은 공지 화합물이거나, 혹은 공지 화합물을 출발 원료로 공지된 방법 또는 그 에 유사한 방법에 따라 용이하게 제조된다.

[0263] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는, 바람직하게는, 할로젠화탄화수소류, 에테르류, 방향족 탄화수소류, 아미드 류, 물 또는 이들의 혼합 용매이고, 보다 바람직하게는, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, N,N-디메 틸포름아미드, 물 또는 이들의 혼합 용매이고, 더욱 바람직하게는, 톨루엔과 물의 혼합 용매이다.

[0264] 본 공정에 있어서 사용되는 팔라듐 촉매는, 바람직하게는, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) 이다.

[0265] 본 공정에 있어서 사용되는 염기는, 바람직하게는, 알칼리 금속 탄산염류, 알칼리 금속 탄산수소염류 또는 알칼 리 금속 수산화물류이고, 보다 바람직하게는, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨 또는 수산화나트륨이고, 더욱 바람직하게는 탄산나트륨이다.

[0266] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 0 °C 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 0 °C 내지 150 °C 이고, 바람직하게는 10 °C 내지 120 °C 이다.

[0267] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 24 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.

[0268] 본 공정은, 일반식 (XVII) 로 나타내는 화합물의 하이드록시기를 보호하지 않은 채로, 반응시킬 수도 있다.

[0269] D-II 공정

[0270] 본 공정은, 용매 중, 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하, 일반식 (XIII) 으로 나타내는 화합물을, 일반식 (XVIII) 로 나타내는 화합물과 반응시킴으로써, 상기 D 법의 D-I 공정과 동일하게 실시되어, 일반식 (VIIc) 로 나타내는

화합물을 제조하는 공정이다 (스즈키-미우라 커플링).

[0271] 일반식 (XVIII) 로 나타내는 화합물은 공지 화합물이거나, 혹은 공지 화합물을 출발 원료로 공지된 방법 또는 그에 유사한 방법에 따라 용이하게 제조된다.

[0272] D-III 공정

[0273] 본 공정은, 용매 중, 팔라듐 촉매의 존재하, 일반식 (XIII) 으로 나타내는 화합물을, 일반식 (XIX) 로 나타내는 화합물과 반응시킴으로써, 일반식 (VIIc) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다 (네기시 커플링).

[0274] 일반식 (XIX) 로 나타내는 화합물은 공지 화합물이거나, 혹은 공지 화합물을 출발 원료로 공지된 방법 또는 그에 유사한 방법에 따라 용이하게 제조된다.

[0275] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는, 바람직하게는, 에테르류, 방향족 탄화수소류 또는 이들의 혼합 용매이고, 보다 바람직하게는, 테트라하이드로푸란, 톨루엔 또는 이들의 혼합 용매이고, 더욱 바람직하게는 테트라하이드로푸란이다.

[0276] 본 공정에 있어서 사용되는 팔라듐 촉매는, 바람직하게는, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) 또는 아세트산팔라듐 (II) 이다.

[0277] 본 공정에 있어서, 필요에 따라, 팔라듐의 리간드로서 포스핀 유도체를 첨가해도 된다. 사용되는 리간드로는, 바람직하게는, 2-디시클로헥실포스피노 2',6'-디메톡시비페닐이다.

[0278] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 0 °C 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 0 °C 내지 150 °C 이고, 바람직하게는 10 °C 내지 120 °C 이다.

[0279] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 24 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.

[0280] D-IV 공정

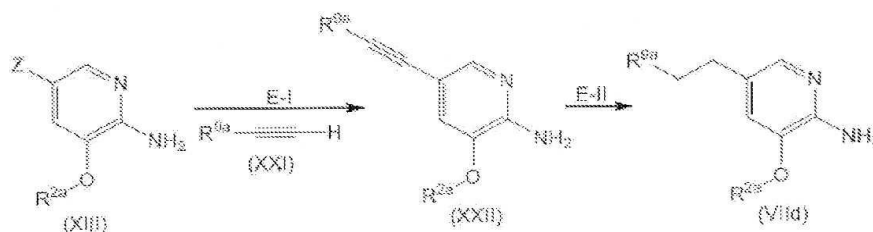
[0281] 본 공정은, 용매 중, 팔라듐 촉매의 존재하, 일반식 (XIII) 으로 나타내는 화합물을, 일반식 (XX) 으로 나타내는 화합물과 반응시킴으로써, 상기 D 법의 D-III 공정과 동일하게 실시되어, 일반식 (VIIc) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다 (네기시 커플링).

[0282] 일반식 (XX) 으로 나타내는 화합물은 공지 화합물이거나, 혹은 공지 화합물을 출발 원료로 공지된 방법 또는 그에 유사한 방법에 따라 용이하게 제조된다.

[0283] E 법은, 상기 A 법의 A-V 공정에서 사용하는 일반식 (VII) 로 나타내는 화합물 중에서, X 가 단결합이고, R^{1a} 가 R^{9a}CH₂CH₂ 인 일반식 (VIId) 로 나타내는 화합물을 제조하는 방법이다.

[0284] (E 법)

[0285] [화학식 6]



[0286]

[0287] E-I 공정

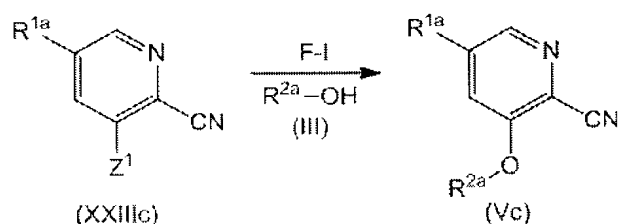
[0288] 본 공정은, 용매 중, 팔라듐 촉매 및/또는 구리 촉매 및 염기의 존재하, 일반식 (XIII) 으로 나타내는 화합물을, 일반식 (XXI) 로 나타내는 화합물과 반응시킴으로써, 일반식 (XXII) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다 (소노가시라 커플링).

[0289] 일반식 (XXI) 로 나타내는 화합물은 공지 화합물이거나, 혹은 공지 화합물을 출발 원료로 공지된 방법 또는 그에 유사한 방법에 따라 용이하게 제조된다.

- [0290] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는, 바람직하게는, 할로젠화탄화수소류, 에테르류, 방향족 탄화수소류, 아미드류, 물 또는 이들의 혼합 용매이고, 보다 바람직하게는, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 물 또는 이들의 혼합 용매이고, 더욱 바람직하게는 N,N-디메틸아세트아미드와 물의 혼합 용매이다.
- [0291] 본 공정에 있어서 사용되는 팔라듐 촉매는 바람직하게는 팔라듐-탄소이다.
- [0292] 본 공정에 있어서 사용되는 구리 촉매는 바람직하게는 요오드화구리이다.
- [0293] 본 공정에 있어서, 필요에 따라, 팔라듐의 리간드로서 포스핀 유도체를 첨가해도 된다.
- [0294] 본 공정에 있어서 사용되는 염기는 바람직하게는 유기 염기류이고, 보다 바람직하게는 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민이다.
- [0295] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 0 °C 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 0 °C 내지 150 °C 이고, 바람직하게는 10 °C 내지 100 °C 이다.
- [0296] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 30 분간 내지 24 시간이고, 바람직하게는 1 시간 내지 8 시간이다.
- [0297] E-II 공정
- [0298] 본 공정은, 수소 기류하, 용매 중, 촉매의 존재하, 일반식 (XXII) 로 나타내는 화합물을, 접촉 환원시킴으로써, 일반식 (VIIId) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.
- [0299] 본 공정에 있어서 사용되는 용매는 바람직하게는 알코올류 또는 에테르류이고, 보다 바람직하게는, 에탄올, 메탄올 또는 테트라하이드로푸란이고, 더욱 바람직하게는 에탄올 또는 메탄올이다.
- [0300] 본 공정에 있어서, 필요에 따라 산을 첨가해도 된다. 바람직하게는, 아세트산 또는 트리플루오로아세트산이다.
- [0301] 본 공정에 있어서 사용되는 촉매는 팔라듐-탄소, 산화백금, 탄산스트론튬, 로듐/알루미나 또는 로듐/탄소이고, 바람직하게는 팔라듐-탄소이다.
- [0302] 본 공정에 있어서 사용되는 촉매의 사용량은 통상적으로 일반식 (XXII) 로 나타내는 화합물에 대하여 1 % 내지 50 % (W/W) 이고, 바람직하게는, 3 % 내지 20 % (W/W) 이다.
- [0303] 본 공정에 있어서의 반응 온도는 0 °C 내지 가열 환류 온도이고, 가열 환류 온도는 용매에 따라 상이하다. 통상적으로 0 °C 내지 100 °C 이고, 바람직하게는 20 °C 내지 60 °C 이다.
- [0304] 본 공정에 있어서의 반응 시간은 통상적으로 3 시간 내지 24 시간이고, 바람직하게는 5 시간 내지 8 시간이다.
- [0305] 본 공정에 있어서의 수소압은 통상적으로 상압 내지 10 Mpa 이고, 바람직하게는 상압 내지 1.5 Mpa 이다.
- [0306] F 법은, 상기 A 법의 A-III 공정에서 사용하는 일반식 (V) 로 나타내는 화합물 중에서, X 가 단결합인 일반식 (Vc) 로 나타내는 화합물을 제조하는 방법이다.

[0307] (F 법)

[0308] [화학식 7]



[0309]

[0310] F-I 공정

[0311] 본 공정은, 용매 중, 염기의 존재하, 일반식 (XXIIIc) 로 나타내는 화합물을, 일반식 (III) 으로 나타내는 화합물과 반응시킴으로써, 상기 A 법의 A-I 공정과 동일하게 실시되어, 일반식 (Vc) 로 나타내는 화합물을 제조하는 공정이다.

[0312] 일반식 (XXIIIc) 로 나타내는 화합물은 공지 화합물이거나, 혹은 공지 화합물을 출발 원료로 공지된 방법 또는 그에 유사한 방법에 따라 용이하게 제조된다.

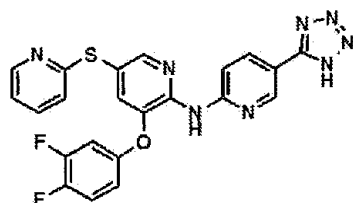
[0313] 상기에 있어서, R^{1a} , R^{2a} 및 R^{9a} 의 정의에 있어서의 「보호되어도 되는 아미노기」, 「보호되어도 되는 하이드록시기」 및 「보호되어도 되는 카르복실기」의 보호기란, 가수소 분해, 가수 분해, 전기 분해, 광 분해와 같은 화학적 방법에 의해 개열할 수 있는 보호기를 말하며, 유기 합성 화학에서 일반적으로 사용되는 보호기를 나타낸다 (예를 들어, T. W. Greene 등, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999년) 참조).

[0314] 상기에 있어서, R^{1a} , R^{2a} 및 R^{9a} 의 정의에 있어서의 「보호되어도 되는 하이드록시기」의 「보호기」는 유기 합성 화학의 분야에서 사용되는 하이드록시기의 보호기이면 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어, 포르밀기, 상기 「 C_2-C_7 알킬카르보닐기」, 2,2,2-트리클로로에틸카르보닐과 같은 C_2-C_7 할로겐화알킬카르보닐기, 메톡시아세틸과 같은 알콕시아알킬카르보닐기, 아크릴로일, 프로피올로일, 메타크릴로일, 크로토노일, 이소크로토노일, (E)-2-메틸-2-부텐노일과 같은 불포화 알킬카르보닐기 등의 「알킬카르보닐기」; 벤조일, α -나프토일, β -나프토일과 같은 아릴카르보닐기, 2-브로모벤조일, 4-클로로벤조일과 같은 할로겐화아릴카르보닐기, 2,4,6-트리메틸벤조일, 4-톨루오일과 같은 C_1-C_6 알킬화아릴카르보닐기, 4-아니소일과 같은 C_1-C_6 알콕시아아릴카르보닐기, 4-니트로벤조일, 2-니트로벤조일과 같은 니트로화아릴카르보닐기, 2-(메톡시카르보닐)벤조일과 같은 C_2-C_7 알콕시카르보닐화아릴카르보닐기, 4-페닐벤조일과 같은 아릴화아릴카르보닐기 등의 「아릴카르보닐기」; 상기 「 C_2-C_7 알콕시카르보닐기」, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 2-트리메틸실릴에톡시카르보닐과 같은 할로겐 또는 트리-(C_1-C_6 알킬)실릴기로 치환된 C_2-C_7 알콕시카르보닐기 등의 「알콕시카르보닐기」; 테트라하이드로피란-2-일, 3-브로모테트라하이드로피란-2-일, 4-메톡시테트라하이드로피란-4-일, 테트라하이드로티오피란-2-일, 4-메톡시테트라하이드로티오피란-4-일과 같은 「테트라하이드로피라닐 또는 테트라하이드로티오피라닐기」; 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로티오프란-2-일과 같은 「테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로티오프라닐기」; 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 이소프로필디메틸실릴, t-부틸디메틸실릴, 메틸디이소프로필실릴, 메틸디-t-부틸실릴, 트리이소프로필실릴과 같은 트리-(C_1-C_6 알킬)실릴기, 디페닐메틸실릴, 디페닐부틸실릴, 디페닐이소프로필실릴, 페닐디이소프로필실릴과 같은 (C_1-C_6 알킬)디아릴실릴 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아릴실릴기 등의 「실릴기」; 메톡시메틸, 1,1-디메틸-1-메톡시메틸, 에톡시메틸, 프로폭시메틸, 이소프로폭시메틸, 부톡시메틸, t-부톡시메틸과 같은 (C_1-C_6 알콕시)메틸기, 2-메톡시에톡시메틸과 같은 (C_1-C_6 알콕시)-(C_1-C_6 알콕시)메틸기, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸과 같은 (C_1-C_6 할로겐화알콕시)메틸 등의 「알콕시메틸기」; 1-에톡시에틸, 1-(이소프로폭시)에틸과 같은 (C_1-C_6 알콕시)에틸기, 2,2,2-트리클로로에틸과 같은 할로겐화에틸기 등의 「치환 에틸기」; 벤질, α -나프틸메틸, β -나프틸메틸, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, α -나프틸디페닐메틸, 9-안트릴메틸과 같은 1 내지 3 개의 아릴기로 치환된 C_1-C_6 알킬기, 4-메틸벤질, 2,4,6-트리메틸벤질, 3,4,5-트리메틸벤질, 4-메톡시벤질, 4-메톡시페닐디페닐메틸, 2-니트로벤질, 4-니트로벤질, 4-클로로벤질, 4-브로모벤질, 4-시아노벤질과 같은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 니트로, 할로겐, 시아노기로 아릴 고리가 치환된 1 내지 3 개의 아릴기로 치환된 C_1-C_6 알킬기 등의 「아르알킬기」; 비닐옥시카르보닐, 알릴옥시카르보닐과 같은 「알케닐옥시카르보닐기」; 벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐, 4-니트로벤질옥시카르보닐과 같은, 1 또는 2 개의 C_1-C_6 알콕시 또는 니트로기로 아릴 고리가 치환되어 있어도 되는 「아르알킬옥시카르보닐기」이고, 바람직하게는 알킬카르보닐기, 실릴기 또는 아르알킬기이다.

[0315] 상기에 있어서, R^{1a} , R^{2a} 및 R^{9a} 의 정의에 있어서의 「보호되어도 되는 카르복실기」의 「보호기」는 유기 합성 화학 분야에서 사용되는 카르복실기의 보호기이면 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어, 상기 「 C_1-C_6 알킬기」; 비닐, 알릴과 같은 C_2-C_6 알케닐기; 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-메틸-2-프로피닐, 1-부티닐과 같은 C_2-C_6 알키닐기; 상기 「 C_1-C_6 할로겐화알킬기」; 상기 「 C_1-C_6 하이드록시알킬기」; 아세틸메틸과 같은 (C_2-C_7 알킬카르보닐)-(C_1-C_6 알킬)기; 상기 「아르알킬기」; 또는 상기 「실릴기」이고, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬기 또는 아르알킬기이다.

- [0316] 상기에 있어서, R^{1a} , R^{2a} 및 R^{9a} 의 정의에 있어서의 「보호되어도 되는 아미노기」의 「보호기」는 유기 합성 화학 분야에서 사용되는 아미노기의 보호기이면 특별히 한정되는 되지 않지만, 예를 들어, 상기 「하이드록시기의 보호기」에 있어서의, 「알킬카르보닐기」; 「아릴카르보닐기」; 「알콕시카르보닐기」; 「실릴기」; 「아르알킬기」; 「알케닐옥시카르보닐기」; 또는 「아르알킬옥시카르보닐기」와 동일한 기를 나타내거나 혹은 N,N-디메틸아미노메틸렌, 벤질리덴, 4-메톡시벤질리덴, 4-니트로벤질리덴, 살리실리덴, 5-클로로살리실리덴, 디페닐메틸렌, (5-클로로-2-하이드록시페닐)페닐메틸렌과 같은 「시프 염기를 형성하는 치환된 메틸렌기」이고, 바람직하게는, 알킬카르보닐기, 아릴카르보닐기 또는 알콕시카르보닐기이고, 보다 바람직하게는 알콕시카르보닐기이다.
- [0317] 보호·탈보호가 필요한 공정은 이미 알려진 방법 (예를 들어, "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 저, 1999년, Wiley-Interscience Publication 발행) 등에 기재된 방법)에 준하여 실시된다.
- [0318] 본 발명의 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 다양한 형태로 투여할 수 있다. 그 투여 형태로는, 예를 들어, 정제, 캡슐제, 과립제, 유제, 환제, 산제, 시럽제 (액제) 등에 의한 경구 투여, 또는 주사제 (정맥 내, 근육 내, 피하 또는 복강 내 투여), 점적제, 좌제 (직장 투여) 등에 의한 비경구 투여를 들 수 있다. 이들 각종 제제는 통상적인 방법에 따라 주약에 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 교미교취제, 용해 보조제, 현탁제, 코팅제 등의 의약의 제제 기술 분야에 있어서 통상적으로 사용할 수 있는 보조제를 이용하여 제제화할 수 있다.
- [0319] 정제로서 사용하는 경우, 담체로서 예를 들어, 유당, 백당, 염화나트륨, 글루코오스, 우레아, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 결정 셀룰로오스, 규산 등의 부형제; 물, 에탄올, 프로판올, 단시럽, 글루코오스액, 전분액, 젤라틴 용액, 카르복시메틸셀룰로오스, 셀락, 메틸셀룰로오스, 인산칼슘, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제; 건조 전분, 알긴산나트륨, 한천말, 라미나란말, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르, 라우릴황산나트륨, 스테아르산모노글리세리드, 전분, 유당 등의 붕괴제; 백당, 스테아린, 카카오 버터, 수소 첨가 유 등의 붕괴 억제제; 제 4 급 암모늄염류, 라우릴황산나트륨 등의 흡수 촉진제; 글리세린, 전분 등의 보습제; 전분, 유당, 카올린, 벤토나이트, 콜로이드상 규산 등의 흡착제; 정제 탭크, 스테아르산염, 붕산말, 폴리에틸렌글리콜 등의 윤택제 등을 사용할 수 있다. 또한, 필요에 따라 통상적인 제법을 실시한 정제, 예를 들어 당의정, 젤라틴 피포정, 장용피정, 필름 코팅정 혹은 이중정, 다층정으로 할 수 있다.
- [0320] 환제로서 사용하는 경우, 담체로서 예를 들어, 글루코오스, 유당, 카카오 버터, 전분, 경화 식물유, 카올린, 탭크 등의 부형제; 아라비아 고무말, 트라칸트말, 젤라틴, 에탄올 등의 결합제; 라미나란, 한천 등의 붕괴제 등을 사용할 수 있다.
- [0321] 좌제로서 사용하는 경우, 담체로서 이 분야에서 종래 공지된 것을 널리 사용할 수 있으며, 예를 들어 폴리에틸렌글리콜, 카카오 버터, 고급 알코올, 고급 알코올의 에스테르류, 젤라틴, 반합성 글리세리드 등을 들 수 있다.
- [0322] 주사제로서 사용하는 경우, 액제, 유제 또는 현탁제로서 사용할 수 있다. 이들 액제, 유제 또는 현탁제는 살균되고, 혈액과 등장인 것이 바람직하다. 이들 액제, 유제 또는 현탁제의 제조에 사용하는 용매는 의료용 희석제로서 사용할 수 있는 것이면 특별히 한정되지 않으며, 예를 들어, 물, 에탄올, 프로필렌글리콜, 에톡시화 이소스테아릴알코올, 폴리옥시화 이소스테아릴알코올, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르류 등을 들 수 있다. 또한, 이 경우, 등장성의 용액을 조제하는 데에 충분한 양의 식염, 글루코오스 또는 글리세린을 제제 중에 포함하고 있어도 되고, 또한 통상적인 용해 보조제, 완충제, 무통화제 등을 포함하고 있어도 된다.
- [0323] 또한, 상기 제제에는, 필요에 따라, 착색제, 보존제, 향료, 풍미제, 감미제 등을 포함할 수도 있고, 추가로 다른 의약품을 포함할 수도 있다.
- [0324] 상기 제제에 포함되는 유효 성분 화합물의 양은 특별히 한정되지 않고 광범위하게 적절히 선택되지만, 통상적으로, 전체 조성물 중 0.5 내지 70 중량%, 바람직하게는 1 내지 30 중량% 포함한다.
- [0325] 그 사용량은 환자 (온혈 동물, 특히 인간)의 증상, 연령 등에 따라 상이한데, 경구 투여의 경우에는, 1 회당, 하한으로서 0.001 mg/kg체중 (바람직하게는, 0.01 mg/kg체중), 상한으로서 500 mg/kg체중 (바람직하게는, 50 mg/kg체중)을, 정맥 내 투여의 경우에는, 1 회당, 하한으로서 0.005 mg/kg체중 (바람직하게는, 0.05 mg/kg체중), 상한으로서 50 mg/kg체중 (바람직하게는, 5 mg/kg체중)을 1 일당 1 내지 수 회 증상에 따라 투여하는 것이 바람직하다.
- [0326] 실시예

- [0327] 이하, 실시예 및 시험예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명의 범위는 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0328] 실시예 중, 칼럼 크로마토그래피에 있어서의 용출은 TLC (Thin Layer Chromatography, 박층 크로마토그래피) 에 의한 관찰하에 실시되었다. TLC 관찰에 있어서는, TLC 플레이트로서 머크 (Merck) 사 제조의 실리카 겔 60F₂₅₄ 를, 전개 용매로는 칼럼 크로마토그래피에서 용출 용매로서 이용된 용매를, 검출법으로서 UV 검출기를 채용하였다. 칼럼용 실리카 겔은 동일하게 메르크사 제조의 실리카 겔 SK-85 (230 ~ 400 메시), 혹은 후지시리시아 화학사 제조의 실리카 겔 FL100B 를 사용하였다. 통상적인 칼럼 크로마토그래피 외에, 아키미즈 사이언티픽사의 자동 크로마토그래피 장치 (Purif-α2) 와 디스포저블 칼럼 (Purif-pack), 및 야마젠사의 자동 분취 장치를 적절히 사용하였다. 또한, 실시예에서 사용하는 약호는 다음과 같은 의의를 갖는다.
- [0329] mg : 밀리그램, g : 그램, ml : 밀리리터, Mhz : 메가헤르츠, Hz : 헤르츠
- [0330] 이하의 실시예에 있어서, 핵자기 공명 (이하, ¹H-NMR) 스펙트럼은, 테트라메틸실란을 표준 물질로 하여, 케미컬 시프트 값을 δ 값 (ppm) 으로 기재하였다. 측정 용매는 CDCl₃ : 중클로로포름, 혹은 DMSO-d₆ : 중디메틸설폭사이드를 사용하였다. 분열 패턴은 일중선을 s, 이중선을 d, 삼중선을 t, 사중선을 q, 오중선을 quint, 육중선을 sext, 칠중선을 hept, 다중선을 m, 브로드를 br 로 나타냈다.
- [0331] 질량 분석 (이하, MS) 은 FAB (Fast Atom Bombardment) 법, EI (Electron Ionization) 법, 혹은 ESI (Electron Spray Ionization) 법으로 실시하였다.
- [0332] LCMS 는 Agilent 1100 Series LC/MSD 를 이용하여 실시하였다. 분석 조건은,
- [0333] 칼럼 : Intakt Cadenza CD-C18 (3 μm)
- [0334] 용매 A : 0.1 % 아세트산암모늄 수용액
- [0335] 용매 B : 아세토니트릴
- [0336] 프로그램 : 0 - 1.5 min (A : B = 70 : 30 - 0 : 100, linear gradient), 0.8 ml/min ;
- [0337] 1.5 - 3.8 min (A : B = 0 : 100), 0.8 ml/min ; 3.8 - 4.5 min (A : B = 70 : 30), 1.2 ml/min
- [0338] 검출 : UV 254 nm
- [0339] 이다.
- [0340] (실시예 1)
- [0341] [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민
- [0342] [화학식 8]



- [0343]
- [0344] (1a) 3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카르보니트릴

- [0345] 질소 기류하, 3,4-디플루오로페놀 (1.6 g, 12.3 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 용액 (12 ml) 에, 0 °C 에서 수소화나트륨 (63 % 함유) (0.49 g, 12.9 mmol) 을 첨가하여, 10 분간 교반한 후, 반응액에 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보니트릴 (2.8 g, 12.3 mmol) 을 첨가하여, 30 분간 교반하였다. 반응액에, 2-메르캅토피리딘 (1.37 g, 12.3 mmol) 을 첨가한 후, 재차, 수소화나트륨 (63 % 함유) (0.47 g, 12.3 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (3.07 g, 74 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.43-8.42(1H, m), 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67-7.62 (1H, dt, J = 7.4, 1.9 Hz), 7.45(1H, d, J = 1.5 Hz), 7.34-7.32 (1H, m), 7.24-7.18 (2H, m), 7.04-6.99 (1H, m), 6.91-6.87 (1H, m)。

[0346]

(1b) 3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카복시아미드

[0347]

질소 기류하, 실시예 (1a) 에서 얻은 화합물 (3.0 g, 8.8 mmol) 을 황산 (6 ml) 에 용해시키고, 50 °C 에서 1.5 시간 교반하였다. 반응액을 빙랭하고, 수산화나트륨 수용액으로 pH 6 으로 중화시킨 후, 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여, 표기 목적 화합물의 미정제 생성물 (3.0 g) 을 얻었다. 추가적인 정제는 실시하지 않고, 다음 공정에 사용하였다.

[0348]

(1c) 2-아미노-3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘

[0349]

2N-수산화나트륨 수용액 (16.6 ml) 에, 0 °C 에서 브롬 (0.51 ml, 10 mmol) 을 첨가하고, 실온에서 15 분간 교반하였다. 실시예 (1b) 에서 얻은 화합물 (3.0 g, 8.3 mmol) 의 1,4-디옥산 용액 (25 ml) 에, 조정된 시약을 실온에서 적하하고, 1 시간 교반하였다. 반응액을 빙랭 후, 진한 염산 (4.5 ml) 을 첨가하고 5 분간 교반하고, 빙랭하, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화하였다. 생성물을 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (2.2 g, 80 %) 을 얻었다.

[0350]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.38-8.37(1H, m), 8.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48 (1H, ddd, J = 9.4, 7.4, 2.0 Hz), 7.21(1H, d, J = 1.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 18.4, 8.6 Hz), 7.00 (1H, m), 6.93-6.91(2H, m), 6.80-6.78 (1H, m), 4.97 (2H, brs)。

[0351]

(1d) 6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0352]

질소 기류하, 실온에서, 실시예 (1c) 에서 얻은 화합물 (1.0 g, 3.0 mmol) 과 6-클로로니코티노니트릴 (0.42 g, 3.0 mmol), 탄산세슘 (2.1 g, 6.0 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 착물 (0.14 g, 0.15 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐 (0.43 g, 0.75 mmol) 을 1,4-디옥산 (10 ml) 에 용해시키고, 100 °C 에서 10 분간 교반한 후, 물 (0.11 ml, 6.0 mmol) 을 첨가하고, 추가로 3 시간 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물을 디클로로메탄-메탄올 용액 (9 : 1, v/v) 에 용해시키고, 실리카 겔 (5 g) 을 첨가하여 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (1.2 g, 93 %) 을 얻었다.

[0353]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.68 (1H, s), 8.68 (1H, dd, J = 1.4, 1.2 Hz), 8.38 (1H, ddd, J = 4.7, 2.0, 0.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.22-8.15 (2H, m), 7.70-7.65 (1H, m), 7.65-7.55 (1H, m), 7.55(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.49-7.47 (1H, m), 7.38 (1H, ddd, J = 11.7, 7.0, 3.1 Hz), 7.18-7.14 (2H, m), 7.05-7.00 (1H, m)。

[0354]

(1e) [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0355]

질소 기류하, 실시예 (1d) 에서 얻은 화합물 (0.87 g, 2.0 mmol) 과 아지드트리부틸주석 (1.1 ml, 4.0 mmol) 의 톨루엔 용액 (1 ml) 을, 110 °C 에서 9 시간 가열 환류하였다. 반응액을 농축한 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸 → 아세트산에틸-메탄올) 로 정제하고, 추가로 얻어진 화합물을 아세트산에틸-디에틸에테르 혼합액 중에서 현탁시키고, 여과함으로써 표기 목적 화합물 (0.52 g, 55 %) 을 얻었다.

[0356]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 9.38 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.41-8.35 (3H, m), 8.30 (1H, s), 7.69-7.66 (1H, m), 7.53-7.47 (2H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 7.18-7.14 (2H, m), 7.07-7.05 (1H, m);
LCMS(ESI, m/z): 477 (M+H)⁺, retention time: 2.0 min.

[0357]

[0358]

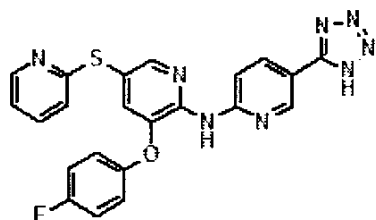
(실시예 2)

[0359]

[3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0360]

[화합식 9]



[0361]

(2a) 3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카르보니트릴

[0362]

실시예 (1a) 와 동일하게 하여, 4-플루오로페놀 (4.5 g, 40 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (11.2 g, 87 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.41-8.39 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63 (1H, dt, J = 7.4, 1.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.32-7.30 (1H, m), 7.18 (1H, ddd, J = 7.8, 5.1, 1.2 Hz), 7.13-7.10 (4H, m).

[0364]

(2b) 3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카르복시아미드

[0365]

실시예 (2a) 에서 얻은 화합물 (11.2 g, 34.6 mmol) 을 에탄올 (140 ml) 에 용해시키고, 1N-수산화칼륨 수용액 (140 ml) 을 첨가하여, 60 °C 에서 1 시간 교반하였다. 반응 후, 실온까지 냉각시키고, 아세트산 (10 ml) 을 첨가하여, 용매를 감압 증류 제거하였다. 아세트산에틸에 용해 후, 포화 식염수에 의해 세정하고, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸 → 아세트산에틸-메탄올) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (6.9 g, 58 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.41-8.39 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.61-7.57 (1H, dt, J = 7.4, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.22 (1H, dt, J = 9.0, 0.8 Hz), 7.13 (1H, ddd, J = 7.8, 5.1, 1.2 Hz), 7.06 (2H, d, J = 1.6 Hz), 7.05 (2H, s), 5.64 (2H, brs).

[0367]

(2c) 2-아미노-3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘

[0368]

실시예 (1c) 와 동일하게 하여, 실시예 (2b) 에서 얻은 화합물 (1.0 g, 3.2 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.74 g, 79 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.38-8.36 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, dt, J = 7.4, 2.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.08-6.96 (5H, m), 6.89-6.87 (1H, m), 5.02 (2H, brs).

[0370]

(2d) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0371]

실시예 (1d) 와 동일하게 하여, 실시예 (2c) 에서 얻은 화합물 (0.43 g, 1.37 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물

[0372]

(0.37 g, 65 %) 을 얻었다.

[0373] LCMS(ESI, m/z): 416 (M+H)⁺, retention time: 2.9 min.

[0374] (2e) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0375] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (2d) 에서 얻은 화합물 (0.36 g, 0.87 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.23 g, 58 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9.28 (1H, brs), 8.92-8.90 (1H, m), 8.44-8.42 (1H, m), 8.37-8.35 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67 (1H, ddd, J = 9.4, 7.4, 2.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 2.7 Hz), 7.26 (2H, s), 7.16 (1H, ddd, J = 7.4, 5.1, 1.2 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2, 0.8 Hz);

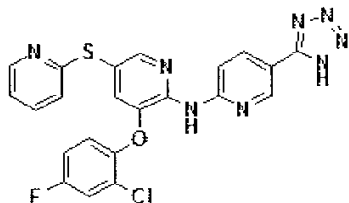
LCMS(ESI, m/z): 459 (M+H)⁺, retention time: 2.0 min.

[0376]

[0377] (실시예 3)

[0378] [3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0379] [화합식 10]



[0380]

[0381] (3a) 3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카르보니트릴

[0382] 실시예 (1a) 와 동일하게 하여, 2-클로로-4-플루오로페놀 (1.05 g, 10 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (3.1 g, 86 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.41-8.39 (2H, m), 7.62 (1H, dt, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.30-7.25 (2H, m), 7.23-7.16 (3H, m), 7.07 (1H, ddd, J = 10.2, 7.4, 2.7 Hz).

[0383]

[0384] (3b) 3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카르복시아미드

[0385] 실시예 (1b) 와 동일하게 하여, 실시예 (3a) 에서 얻은 화합물 (3.1 g, 8.7 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물의 조정제물 (3.0 g) 을 얻었다. 추가적인 정제는 실시하지 않고, 다음 공정에 사용하였다.

[0386] (3c) 2-아미노-3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘

[0387] 실시예 (1c) 와 동일하게 하여, 실시예 (3b) 에서 얻은 화합물 (3.0 g, 8.0 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (2.3 g, 82 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.37 (1H, ddd, J = 5.1, 2.0, 0.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.45 (1H, ddd, J = 9.4, 7.4, 2.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.8, 2.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 7.03-6.96 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.84 (1H, dt, J = 8.2, 1.2 Hz), 5.09 (2H, brs).

[0388]

[0389] (3d) 6-[3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0390] 실시예 (1d) 와 동일하게 하여, 실시예 (3c) 에서 얻은 화합물 (1.04 g, 3.0 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (1.15 g, 85 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ : 9.67-9.65(1H, m), 8.72 (1H, s), 8.37-8.36 (1H, m), 8.27-8.24 (2H, m), 8.21-8.19 (1H, m), 8.69-8.64 (2H, m), 7.44-7.41 (1H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 7.24 (1H, t, J = 2.0Hz), 7.18-7.15 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz)。

[0391]

[0392] (3e) [3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0393] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (3d) 에서 얻은 화합물 (0.90 g, 2.0 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.75 g, 76 %) 을 얻었다.

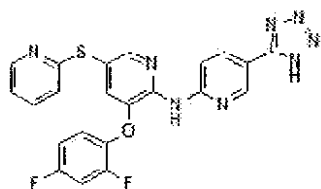
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.32 (1H, s), 8.92 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 8.6, 0.8 Hz), 8.40-8.36 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.69-7.64 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 7.32 (1H, ddd, J = 11.0, 7.8, 3.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.4, 4.7, 1.8 Hz), 7.06 (1H, dt, J = 8.2, 0.8 Hz);
LCMS(ESI, m/z): 493, 495 (M+H)⁺, retention time: 2.0 min.

[0394]

[0395] (실시예 4)

[0396] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0397] [화합식 11]



[0398]

[0399] (4a) 3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카르보니트릴

[0400] 질소 기류하, 2,4-디플루오로페놀 (0.98 g, 7.5 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 용액 (10 ml) 에, 0 ℃ 에서 수소화나트륨 (55 % 함유) (360 mg, 8.25 mmol) 을 첨가하여, 10 분간 교반한 후, 반응액에 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보니트릴 (1.71 g, 7.5 mmol) 을 첨가하고, 30 분간 교반하였다. 반응액에, 2-메르캅토피리딘 (0.83 g, 7.5 mmol) 을 첨가한 후, 재차, 수소화나트륨 (55 % 함유) (360 mg, 8.25 mmol) 을 첨가하고, 실온에서 1.5 시간 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 3 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (2.06 g, 81 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.42-8.40(1H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.66 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.32-7.30 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.20-7.01 (2H, m), 7.03-6.94 (2H, m)。

[0401]

[0402] (4b) 3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카르복시아미드

[0403] 질소 기류하, 실시예 (4a) 에서 얻은 화합물 (2.06 g, 6.04 mmol) 을 황산 (6 ml) 에 용해시키고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, 수산화나트륨 수용액으로 pH 6 으로 중화시킨 후, 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨

후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (726 mg, 78 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.40-8.38(1H, m), 8.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.60 (1H, brs), 7.58 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36(1H, s), 7.19 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.18-7.12 (2H, m), 6.97-6.87 (2H, m), 5.71(1H, brs)。

(4c) 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘

2N-수산화나트륨 수용액 (10.6 ml) 에, 0 °C 에서 브롬 (0.30 ml, 5.82 mmol) 을 첨가하고, 15 분간 교반하였다. 실시예 (4b) 에서 얻은 화합물 (1.90 g, 5.29 mmol) 의 1,4-디옥산 용액 (40 ml) 에, 실온에서, 조정된 시약을 적하하고, 1 시간 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 1 : 2) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (0.43 g, 25 %) 을 갈색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.47 (1H, dt, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.15 (1H, dt, J = 13.8, 4.5 Hz), 7.00-6.86 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.87-6.83(1H, m), 6.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.12 (2H, brs)。

(4d) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

질소 기류하, 실온에서, 실시예 (4c) 에서 얻은 화합물 (428 mg, 1.29 mmol) 과 6-클로로니코티노니트릴 (197 mg, 1.42 mmol), 탄산세슘 (842 mg, 2.58 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 착물 (59 mg, 0.06 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐 (112 mg, 0.15 mmol) 을 1,4-디옥산 (10 ml) 에 용해시키고, 10 분간 교반한 후, 물 (47 μl , 2.58 mmol) 을 첨가하고, 100 °C 에서 3 시간 가열 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 3 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (330 mg, 59 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.56 (1H, s), 8.38 (1H, brs), 8.37 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.23 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.24-7.19 (1H, m), 7.12-7.10(1H, m), 7.04-6.92 (4H, m)。

(4e) [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

질소 기류하, 실시예 (4d) 에서 얻은 화합물 (287 mg, 0.66 mmol) 과 아지드트리부틸주석 (440 mg, 1.32 mmol) 의 톨루엔 용액 (0.3 ml) 을, 110 °C 에서 9 시간 가열 환류하였다. 반응액을 농축한 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (157 mg, 49 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

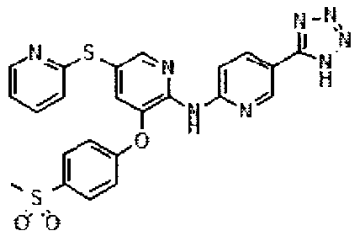
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.46 (1H, s), 8.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.45-8.36 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.68(1H, dt, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.55-7.42 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.8 Hz);

MS(FAB, m/z): 499 (M+Na)⁺, 477 (M+H)⁺。

(실시예 5)

{3-[4-(메틸술폰닐)페녹시]-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일}-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0416] [화학식 12]



[0417]

[0418] (5a) 5-브로모-3-[4-(메틸술포닐)페녹시]피리딘-2-카르보니트릴

[0419] 질소 기류하, 4-(메틸술포닐)페놀 (2.0 g, 12 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 용액 (20 ml) 에, 0 °C 에서 수소화나트륨 (60 % 함유) (511 mg, 13 mmol) 을 첨가하여, 10 분간 교반한 후, 반응액에 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보니트릴 (2.8 g, 12 mmol) 을 첨가하여, 2 시간 교반하였다. 반응액을 물에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 1 : 2) 로 정제 후, 디이소프로필에테르로 세정하여, 표기 목적 화합물 (3.4 g, 83 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.10 (3H, s).

[0420]

[0421] (5b) 3-[4-(메틸술포닐)페녹시]-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카르보니트릴

[0422] 질소 기류하, 실시예 (5a) 에서 얻은 화합물 (1.6 g, 4.5 mmol) 과 2-메르캅토피리딘 (504 mg, 4.5 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 용액 (10 ml) 에, 0 °C 에서 수소화나트륨 (60 % 함유) (199 mg, 5.0 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응액을 물에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 1 : 2) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (1.4 g, 84 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.51 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.68-7.64 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 7.28 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.23-7.19 (1H, m), 3.10 (3H, s).

[0423]

[0424] (5c) 3-[4-(메틸술포닐)페녹시]-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카복시아미드

[0425] 질소 기류하, 실시예 (5b) 에서 얻은 화합물 (1.8 g, 5.0 mmol) 을 황산 (3.0 ml) 에 용해시켜, 50 °C 에서 2 시간 교반하였다. 빙랭하 반응액을 빙수에 붓고, 5N-수산화나트륨 수용액으로 pH 8 로 중화시킨 후, 염화메틸렌으로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 염화메틸렌으로 세정하여, 표기 목적 화합물 (1.4 g, 91 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ : 8.60 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.95-7.89 (3H, m), 7.78-7.73 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.28-7.23 (1H, m), 7.17 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.20 (3H, s).

[0426]

[0427] (5d) 2-아미노-3-[4-(메틸술포닐)페녹시]-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘

[0428] 2N-수산화나트륨 수용액 (9.0 ml) 에, 0 °C 에서 브롬 (0.35 ml, 6.9 mmol) 을 첨가하여, 30 분간 교반하였다. 실시예 (5c) 에서 얻은 화합물 (1.4 g, 3.4 mmol) 의 1,4-디옥산 용액 (10 ml) 에, 실온에서, 조정된 시약을

적하하고, 1 시간 교반하였다. 빙랭하 반응액에 진한 염산을 첨가하고, 실온에서 20 분간 교반하였다. 5N-수산화나트륨 수용액으로 pH 8 로 중화시킨 후, 염화메틸렌으로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다.

얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸) 로 정제 후, 아세트산에틸-디이소프로필에테르 혼합액으로 세정하여, 표기 목적 화합물 (800 mg, 63 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.18 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.53-7.49 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.04-7.01 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.93(2H, brs), 3.07 (3H, s);

MS(FAB, m/z): 374 ($M+H$) $^+$.

[0429]

(5e) 6-{3-[4-(메틸술폰닐)페녹시]-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일아미노}니코티노니트릴

[0430]

질소 기류하, 실온에서, 실시예 (5d) 에서 얻은 화합물 (355 mg, 0.95 mmol) 과 6-브로모니코티노니트릴 (261 mg, 1.4 mmol), 탄산세슘 (619 mg, 1.9 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 착물 (87 mg, 0.10 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐 (110 mg, 0.20 mmol) 을 1,4-디옥산 (3 ml) 에 용해시키고, 100 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3 시간 가열 교반하였다. 반응액을 물에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물을 메탄올-염화메틸렌 혼합액으로 세정하여, 표기 목적 화합물 (226 mg, 51 %) 을 담회색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.89 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.43-8.41 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.15(1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.72-7.67 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.20-7.16 (2H, m), 3.20 (3H, s);

MS(FAB, m/z): 476 ($M+H$) $^+$.

[0432]

(5f) {3-[4-(메틸술폰닐)페녹시]-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일}-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0433]

질소 기류하, 실시예 (5e) 에서 얻은 화합물 (226 mg, 0.48 mmol) 과 아지드트리부틸주석 (0.26 ml, 0.95 mmol) 의 톨루엔 용액 (5 ml) 을, 110 $^{\circ}\text{C}$ 에서 15 시간 가열 환류하였다. 반응액을 농축한 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 : 메탄올 = 9 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (88 mg, 35 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.55 (1H, s), 8.87 (1H, dd, $J = 2.0, 1.2$ Hz), 8.42-8.41 (1H, m), 8.38 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.36-8.34 (2H, m), 7.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.72-7.67 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.19-7.16 (2H, m), 3.20 (3H, s);

MS(FAB, m/z): 519 ($M+H$) $^+$.

[0435]

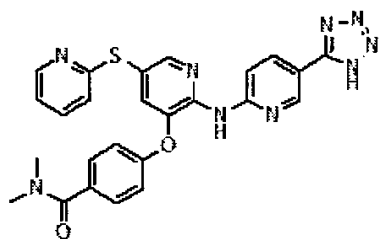
(실시예 6)

[0436]

N,N-디메틸-4-{5-(피리딘-2-일술폰닐)-2-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일옥시}벤즈아미드

[0437]

[0438] [화학식 13]



[0439]

[0440] (6a) 4-[2-시아노-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-3-일옥시]-N,N-디메틸벤즈아미드

[0441] 실시예 (1a) 와 동일하게 하여, N,N-디메틸-4-하이드록시벤즈아미드 (1.8 g, 11 mmol), 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보닐트릴 (2.5 g, 11 mmol), 2-메르캅토피리딘 (1.2 g, 11 mmol) 으로부터, 표기 목적 화합물 (2.5 g, 62 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.43 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.66-7.61 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 0.8Hz), 7.33 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20-7.15 (3H, m), 3.13 (3H, brs), 3.02 (3H, brs);

[0442] LCMS(ESI, m/z): 377 (M+H)⁺.

[0443] (6b) 3-[4-(디메틸카르바모일)페녹시]-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카르복시아미드

[0444] 실시예 (5c) 와 동일하게 하여, 실시예 (6a) 에서 얻은 화합물 (2.5 g, 6.7 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (2.6 g, 100 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42-8.41 (1H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48-7.42 (2H, m), 7.26-7.24 (1H, m), 7.16-7.12 (1H, m), 7.09-7.05 (2H, m), 5.62 (1H, brs), 3.10 (3H, brs), 3.00 (3H, brs);

[0445] LCMS(ESI, m/z): 395 (M+H)⁺.

[0446] (6c) 4-[2-아미노-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-3-일옥시]-N,N-디메틸벤즈아미드

[0447] 실시예 (5d) 와 동일하게 하여, 실시예 (6b) 에서 얻은 화합물 (2.6 g, 6.7 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (1.4 g, 57 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.38 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.50-7.43 (4H, m), 7.09-7.05 (2H, m), 7.02-6.98 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.01 (2H, brs), 3.12 (3H, brs), 3.02 (3H, brs).

[0448]

[0449] (6d) 4-[2-(5-시아노피리딘-2-일아미노)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-3-일옥시]-N,N-디메틸벤즈아미드

[0450] 질소 기류하, 실온에서, 실시예 (6c) 에서 얻은 화합물 (360 mg, 0.98 mmol) 과 6-클로로니코티노니트릴 (204 mg, 1.5 mmol), 탄산세슘 (640 mg, 2.0 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 착물 (90 mg, 0.10 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐 (114 mg, 0.20 mmol) 을 1,4-디옥산 (3 ml) 에 용해시키고, 1 시간 교반한 후, 물 (35 μl, 2.0 mmol) 을 첨가하고, 100 °C 에서 1.5 시간 가열 교반하였다. 반응액을 물에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 : 메탄올 = 9 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (343 mg, 75 %) 을 황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.79 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.40-8.36 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.51-7.47 (3H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.17-7.15 (2H, m), 7.05-7.02 (2H, m), 3.11 (3H, brs), 3.02 (3H, brs);

LCMS(ESI, m/z): 469 (M+H)⁺.

(6e) N,N-디메틸-4-(5-(피리딘-2-일술폴닐)-2-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일옥시}벤즈아미드

실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (6d) 에서 얻은 화합물 (343 mg, 0.73 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (150 mg, 40 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

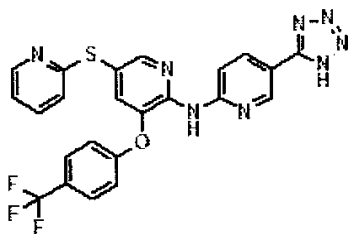
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9.32 (1H, s), 8.89 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 8.41-8.39 (2H, m), 8.36 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.71-7.66 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.49-7.45 (2H, m), 7.22-7.14 (4H, m), 2.94 (6H, brs);

MS(FAB, m/z): 512 (M+H)⁺.

(실시예 7)

[5-(피리딘-2-일술폴닐)-3-(4-트리플루오로메틸페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[화학식 14]



(7a) 5-(피리딘-2-일술폴닐)-3-(4-트리플루오로메틸페녹시)피리딘-2-카르보니트릴

실시예 (4a) 와 동일하게 하여, 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보니트릴 (1.14 g, 5.0 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (1.37 g, 73 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.45 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.42-8.40 (1H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.18 (1H, m).

(7b) 5-(피리딘-2-일술폴닐)-3-(4-트리플루오로메틸페녹시)피리딘-2-카르복시아미드

실시예 (4b) 와 동일하게 하여, 실시예 (7a) 에서 얻은 화합물 (1.37 g, 3.67 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (1.11 g, 77 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.64-7.58 (5H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.17-7.14 (1H, m), 7.08 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.53 (1H, brs).

[0465] (7c) 2-아미노-5-(피리딘-2-일술파닐)-3-(4-트리플루오로메틸페녹시)피리딘

[0466] 실시예 (4c) 와 동일하게 하여, 실시예 (7b) 에서 얻은 화합물 (1.11 g, 2.84 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (286 mg, 28 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.39 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, dt, J = 11.1, 3.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.02-7.00 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.00 (2H, brs).

[0467]

[0468] (7d) 6-[5-(피리딘-2-일술파닐)-3-(4-트리플루오로메틸페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0469] 실시예 (4d) 와 동일하게 하여, 실시예 (7c) 에서 얻은 화합물 (285 mg, 0.78 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (147 mg, 40 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.26 (1H, brs), 7.95 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.68 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.53 (1H, dt, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.0 Hz).

[0470]

[0471] (7e) [5-(피리딘-2-일술파닐)-3-(4-트리플루오로메틸페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0472] 실시예 (4e) 와 동일하게 하여, 실시예 (7d) 에서 얻은 화합물 (147 mg, 0.32 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (107 mg, 66 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.38 (1H, brs), 8.87 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.38-8.32 (3H, m), 7.79 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.70 (1H, dt, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19-7.15 (2H, m);

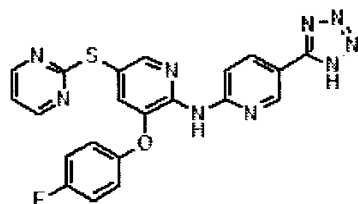
MS(FAB, m/z): 509 ($M+H$) $^+$.

[0473]

[0474] (실시예 8)

[0475] [3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술파닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0476] [화학식 15]



[0477]

[0478] (8a) 3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술파닐)피리딘-2-카르보니트릴

[0479] 질소 기류하, 4-플루오로페놀 (0.56 g, 5.0 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 용액 (10 ml) 에, 0 °C 에서 수소화나트륨 (55 % 함유) (240 mg, 5.5 mmol) 을 첨가하여, 10 분간 교반한 후, 반응액에 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보니트릴 (1.14 g, 5.0 mmol) 을 첨가하여, 30 분간 교반하였다. 반응액에, 2-메르캅토피리미딘 (0.56 g, 5.0 mmol) 을 첨가한 후, 재차, 수소화나트륨 (55 % 함유) (240 mg, 5.5 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 붓고 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다.

다. 얻어진 잔류물은 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 4 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (0.77 g, 48 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.54 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.50 (2H, d, J = 5.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, t, J = 5.2 Hz)。

(8b) 3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술폴닐)피리딘-2-카르복시아미드

질소 기류하, 실시에 (8a) 에서 얻은 화합물 (0.77 g, 2.37 mmol) 을 황산 (4 ml) 에 용해시키고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, 수산화나트륨 수용액으로 pH 6 으로 중화시킨 후, 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (726 mg, 78 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.51 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.48 (2H, d, J = 5.2 Hz), 7.64 (1H, brs), 7.56 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.05 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.78 (1H, brs)。

(8c) 2-아미노-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술폴닐)피리딘

2N-수산화나트륨 수용액 (4.26 ml) 에, 0 °C 에서 브롬 (0.12 ml, 2.35 mmol) 을 첨가하여, 15 분간 교반하였다. 실시에 (8b) 에서 얻은 화합물 (0.73 g, 2.13 mmol) 의 1,4-디옥산 용액 (14 ml) 에, 실온에서, 조정된 시약을 적하하고, 1 시간 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 1 : 5) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (0.44 g, 65 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.46 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.97 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.05 (2H, brs)。

(8d) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술폴닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

질소 기류하, 실온에서, 실시에 (8c) 에서 얻은 화합물 (435 mg, 1.38 mmol) 과 6-클로로니코티노니트릴 (211 mg, 1.52 mmol), 탄산세슘 (902 mg, 2.77 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 착물 (63 mg, 0.07 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐 (120 mg, 0.21 mmol) 을 1,4-디옥산 (10 ml) 에 용해시키고, 10 분간 교반한 후, 물 (50 μl, 2.77 mmol) 을 첨가하고, 100 °C 에서 3 시간 가열 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 : 아세트산에틸 = 20 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (407 mg, 71 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.81 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.47 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.37 (1H, brs), 8.23 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (2H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 5.2 Hz)。

(8e) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술폴닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0491] 질소 기류하, 실시예 (8d) 에서 얻은 화합물 (186 mg, 0.45 mmol) 과 아지드트리부틸주석 (297 mg, 0.89 mmol) 의 톨루엔 용액 (1 ml) 을, 110 °C 에서 5 시간 가열 환류하였다. 반응액을 농축한 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 : 메탄올 = 5 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (122 mg, 60 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.27 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.62 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 9.2, 2.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.32-7.24 (4H, m);

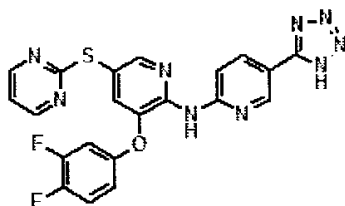
MS(FAB, m/z): 482 (M+Na)⁺.

[0492]

[0493] (실시예 9)

[0494] [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0495] [화학식 16]



[0496]

[0497] (9a) 3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카르보니트릴

[0498] 실시예 (8a) 와 동일하게 하여, 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보니트릴 (1.71 g, 7.5 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (1.31 g, 51 %) 을 담황색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.52 (2H, d, J = 4.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.26-7.24 (1H, m), 7.12 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.07-7.05 (1H, m), 6.97-6.95 (1H, m).

[0499]

[0500] (9b) 3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술폰닐)피리딘-2-카르복시아미드

[0501] 실시예 (8b) 와 동일하게 하여, 실시예 (9a) 에서 얻은 화합물 (1.31 g, 3.83 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (1.38 g, 86 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.55 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.51 (2H, d, J = 4.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.64 (1H, brs), 7.17-7.15 (1H, m), 7.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 6.96-6.94 (1H, m), 6.84-6.82 (1H, m), 5.67 (1H, brs).

[0502]

[0503] (9c) 2-아미노-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술폰닐)피리딘

[0504] 실시예 (8c) 와 동일하게 하여, 실시예 (9b) 에서 얻은 화합물 (0.22 g, 0.61 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (116 mg, 57 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.48 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 18.4, 9.2 Hz), 6.97-6.95 (1H, m), 6.85-6.83 (1H, m), 4.98 (2H, brs).

[0505]

[0506] (9d) 6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0507] 실시예 (8d) 와 동일하게 하여, 실시예 (9c) 에서 얻은 화합물 (115 mg, 0.35 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (118 mg, 79 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.80 (1H, dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.4, 0.8$ Hz), 8.49 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.27 (1H, brs), 8.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 18.8, 8.8$ Hz), 7.07-7.06 (1H, m), 7.02 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.93-6.92 (1H, m)。

[0508]

[0509] (9e) [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리미딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0510] 실시예 (8e) 와 동일하게 하여, 실시예 (9d) 에서 얻은 화합물 (118 mg, 0.27 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (113 mg, 87 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 9.30 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.63 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 18.8, 8.8$ Hz), 7.41-7.40 (1H, m), 7.28 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 7.06-7.05 (1H, m);

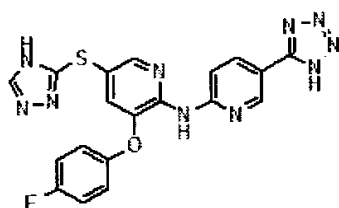
MS(FAB, m/z): 478 ($M+H$) $^+$.

[0511]

[0512] (실시예 10)

[0513] [3-(4-플루오로페녹시)-5-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0514] [화학식 17]



[0515]

[0516] (10a) 3-(4-플루오로페녹시)-5-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐)피리딘-2-카르보니트릴

[0517] 실시예 (1a) 와 동일하게 하여, 4-플루오로페놀 (2.5 g, 23 mmol), 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보니트릴 (5.5 g, 23 mmol), 3-메르캅토-[1,2,4]트리아졸 (2.3 g, 23 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (5.5 g, 77 %) 을 황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 8.75 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.36-7.28 (6H, m);

LCMS(ESI, m/z): 314 ($M+H$) $^+$.

[0518]

[0519] (10b) 3-(4-플루오로페녹시)-5-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐)피리딘-2-카르복시아미드

[0520] 실시예 (5c) 와 동일하게 하여, 실시예 (10a) 에서 얻은 화합물 (5.5 g, 18 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (5.1 g, 89 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ : 8.69 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.94 (1H, s),
7.58 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.25-7.20 (2H, m), 7.08-7.05 (2H, m);
LCMS(ESI, m/z): 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0521]

[0522]

(10c) 2-아미노-3-(4-플루오로페녹시)-5-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐)피리딘

[0523]

실시예 (5d) 와 동일하게 하여, 실시예 (10b) 에서 얻은 화합물 (5.1 g, 16 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (2.2 g, 47 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

[0524]

[0525]

(10d) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0526]

실시예 (6d) 와 동일하게 하여, 실시예 (10c) 에서 얻은 화합물 (491 mg, 1.6 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (360 mg, 56 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

[0527]

[0528]

(10e) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0529]

실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (10d) 에서 얻은 화합물 (100 mg, 0.25 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (50 mg, 47 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

[0530]

[0531]

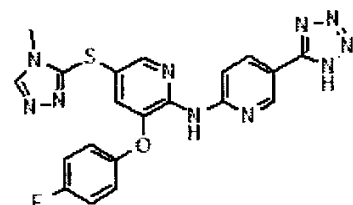
(실시예 11)

[0532]

[3-(4-플루오로페녹시)-5-(4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0533]

[화학식 18]



[0534]

[0535]

및

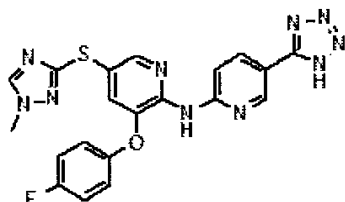
[0536]

(실시예 12)

[0537]

[3-(4-플루오로페녹시)-5-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0538] [화학식 19]



[0539]

[0540] (11a-12a)

[0541] 실시예 (10c) 에서 얻은 화합물 (500 mg, 1.6 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 용액 (5 ml) 에, 0 °C 에서 탄산칼륨 (456 mg, 3.3 mmol), 요오드화메틸 (0.1 ml, 1.6 mmol) 을 순차적으로 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다.

반응액을 물에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 : 메탄올 = 9 : 1) 로 정제하여, 저극성 아민체 (166 mg, 33 %) 를 담황색 유상 물질로서, 고극성 아민체 (213 mg, 42 %) 를 담황색 유상 물질로서 얻었다.

저극성 아민체 : ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.02 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, s), 7.09-7.00 (4H, m), 3.84 (3H, s);

MS(FAB, m/z): 318 (M+H)⁺.

고극성 아민체 : ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.07-6.99 (4H, m), 3.84 (3H, s);

MS(FAB, m/z): 318 (M+H)⁺.

[0542]

[0543] (11b-12b)

[0544] 실시예 (6d) 와 동일하게 하여, 실시예 (11a-12a) 에서 얻은 저극성 아민체 (166 mg, 0.52 mmol) 로부터, 대응하는 저극성 니트릴체 (93 mg, 43 %) 를 등색 고체 물질로서, 또한 고극성 아민체 (213 mg, 0.67 mmol) 로부터, 대응하는 고극성 니트릴체 (119 mg, 42 %) 를 담황색 고체 물질로서 각각 얻었다.

저극성 니트릴체 : ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.74 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 8.32 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.15-7.06 (4H, m), 3.87 (3H, s);

MS(FAB, m/z): 420 (M+H)⁺.

고극성 니트릴체 : ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.75 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 8.27 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.11-7.07 (4H, m), 3.86 (3H, s);

MS(FAB, m/z): 420 (M+H)⁺.

[0545]

[0546] (11c-12c) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민 및 [3-(4-플루오로페녹시)-5-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0547] 실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (11b-12b) 에서 얻은 저극성 니트릴체 (93 mg, 0.22 mmol) 로부터, 대응하는 표기 목적 화합물 A (72 mg, 71 %) 를 백색 고체 물질로서, 또한 고극성 니트릴체 (119 mg, 0.28 mmol) 로부터, 대응하는 표기 목적 화합물 B (79 mg, 61 %) 를 각각 얻었다.

표기 목적 화합물 A: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 9.25 (1H, s), 8.89 (1H, dd, $J = 2.0, 1.2$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.96 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.31-7.20 (4H, m), 3.84 (3H, s);

MS(FAB, m/z): 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

표기 목적 화합물 B: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 9.20 (1H, s), 8.88 (1H, dd, $J = 2.0, 1.2$ Hz), 8.49 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.32-7.21 (4H, m), 3.81 (3H, s);

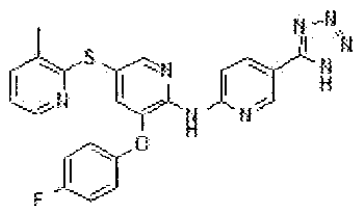
MS(FAB, m/z): 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0548]

[0549] (실시예 13)

[0550] [3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-메틸피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0551] [화합식 20]



[0552]

[0553] (13a) 5-브로모-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-카르보니트릴

[0554] 질소 기류하, 4-플루오로페놀 (2.4 g, 22 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 용액 (50 ml) 에, 0 °C 에서 수소화나트륨 (60 % 함유) (954 mg, 24 mmol) 을 첨가하여, 10 분간 교반한 후, 반응액에 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보니트릴 (5.2 g, 22 mmol) 을 첨가하여, 30 분간 교반하였다. 반응액을 물에 부어 디에틸에테르로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물을, 디이소프로필에테르에서 세정하여, 표기 목적 화합물 (5.7 g, 89 %) 을 담회색 고체 물질로서 얻었다.

[0555] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.21-7.10 (4H, m).

[0556] (13b) 5-브로모-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복시아미드

[0557] 질소 기류하, 실시예 (13a) 에서 얻은 화합물 (2.0 g, 6.8 mmol) 을 황산 (4.4 ml) 에 용해시켜, 50 °C 에서 30 분간 교반하였다. 빙랭하 반응액을 빙수에 붓고, 5N-수산화나트륨 수용액으로 pH 8 로 중화시킨 후, 염화메틸렌으로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물 및 디이소프로필에테르로 순차적으로 세정하여, 표기 목적 화합물 (2.1 g, 100 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

[0558] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.53 (1H, brs), 7.37 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.14-7.04 (4H, m), 5.67 (1H, brs).

[0559] (13c) 2-아미노-5-브로모-3-(4-플루오로페녹시)피리딘

[0560] 2N-수산화나트륨 수용액 (17 ml) 에, 0 °C 에서 브롬 (0.70 ml, 14 mmol) 을 첨가하여, 20 분간 교반하였다. 실시예 (13b) 에서 얻은 화합물 (2.1 g, 6.8 mmol) 의 1,4-디옥산 용액 (20 ml) 에, 실온에서, 조정된 시약을 적하하고, 40 분간 교반하였다. 빙랭하, 반응액에 진한 염산을 첨가하여, 실온에서 20 분간 교반하였다. 5N-수산화나트륨 수용액으로 pH 8 로 중화시킨 후, 염화메틸렌으로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적

으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다.

얻어진 잔류물을, 아세트산에틸-디이소프로필에테르 혼합액으로 세정하여, 표기 목적 화합물 (1.0 g, 54 %) 을 담회색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.87 (1H, s), 7.11-7.08 (2H, m), 7.03-6.98 (3H, m), 4.77 (2H, brs).

[0561]

(13d) 3-[6-아미노-5-(4-플루오로페녹시)피리딘-3-일술폰닐]프로피온산메틸

[0562]

질소 기류하, 실온에서, 실시예 (13c) 에서 얻은 화합물 (1.0 g, 3.6 mmol) 과 3-메르캅토프로피온산메틸 (437 mg, 3.6 mmol), 디이소프로필에틸아민 (1.6 ml, 9.1 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 착물 (333 mg, 0.36 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐 (421 mg, 0.73 mmol) 을 1,4-디옥산 (11 ml) 에 용해시키고, 90 °C 에서 1.5 시간 가열 교반하였다. 반응액을 물에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 1 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (754 mg, 64 %) 을 담회색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.93 (1H, s), 7.10-7.07 (2H, m), 7.02-6.99 (3H, m), 4.87 (2H, brs), 3.65 (3H, s), 2.92 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.3 Hz).

[0564]

(13e) 3-[6-(5-시아노피리딘-2-일아미노)-5-(4-플루오로페녹시)피리딘-3-일술폰닐]프로피온산메틸

[0565]

질소 기류하, 실온에서, 실시예 (13d) 에서 얻은 화합물 (754 mg, 2.3 mmol) 과 6-클로로니코티노니트릴 (486 mg, 3.5 mmol), 탄산세슘 (1.5 g, 4.7 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 착물 (214 mg, 0.23 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐 (271 mg, 0.47 mmol) 을 1,4-디옥산 (7 ml) 에 용해시키고, 1 시간 교반한 후, 물 (84 μl, 4.6 mmol) 을 첨가하고, 100 °C 에서 1 시간 가열 교반하였다. 반응액을 물에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 2 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (520 mg, 53 %) 을 황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.72 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.16-7.06 (5H, m), 3.66 (3H, s), 3.01 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.2 Hz).

[0567]

(13f) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-메틸피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0568]

질소 기류하, 실시예 (13e) 에서 얻은 화합물 (137 mg, 0.32 mmol) 과 2-브로모-3-피콜린 (54 μl, 0.48 mmol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (1 ml) 에 용해시키고, 빙랭하, 칼륨tert-부톡사이드 (72 mg, 0.65 mmol) 를 첨가하고, 90 °C 에서 4 시간 교반하였다. 반응액을 물에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 2 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (34 mg, 25 %) 을 담회색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.79 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.31 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.14-8.12 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.37-7.35 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.14-7.06 (4H, m), 6.96 (1H, dd, J = 7.4, 4.7 Hz), 2.33 (3H, s).

[0570]

(13g) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-메틸피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아

[0571]

민

[0572] 실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (13f) 에서 얻은 화합물 (34 mg, 79 μ mol) 로부터, 표기 목적 화합물 (6 mg, 16 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ : 9.23 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.20-8.19(2H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.31-7.24 (5H, m), 7.12-7.09 (1H, m), 2.31-2.29 (3H, m);

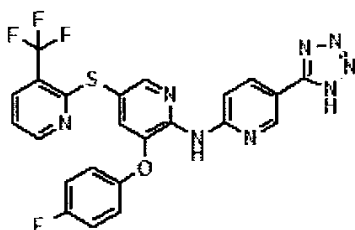
$\text{MS}(\text{FAB}, m/z)$: 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0573]

(실시예 14)

[3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-트리플루오로메틸피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0576] [화학식 21]



[0577]

(14a) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-트리플루오로메틸피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0579] 실시예 (13f) 와 동일하게 하여, 실시예 (13e) 에서 얻은 화합물 (144 mg, 0.34 mmol), 2-브로모-3-(트리플루오로메틸)피리딘 (100 mg, 0.44 mmol) 으로부터, 표기 목적 화합물 (81 mg, 49 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.81 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.36 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.15-7.07 (5H, m);

$\text{LCMS}(\text{ESI}, m/z)$: 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0580]

(14b) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-트리플루오로메틸피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0582] 실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (14a) 에서 얻은 화합물 (81 mg, 0.17 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (43 mg, 48 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.91 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 8.32 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.11 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.18-7.03 (6H, m);

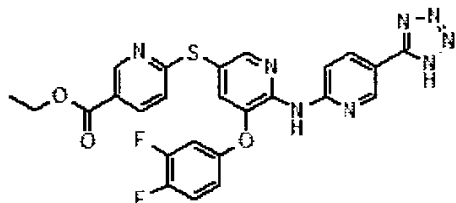
$\text{MS}(\text{FAB}, m/z)$: 527 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0583]

(실시예 15)

[0585] 6-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}니코틴산에틸

[0586] [화학식 22]



[0587]
[0588] (15a) 3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-브로모피리딘-2-카르복시아미드

[0589] 질소 기류하, 3,4-디플루오로페놀 (5.2 g, 40 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 용액 (40 ml) 에, 0 °C 에서 수소화나트륨 (63 % 함유) (1.6 g, 42 mmol) 을 첨가하여, 실온까지 승온하고 10 분간 교반하였다. 재차, 0 °C 로 냉각 후, 반응액에 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보닐트릴 (9.1 g, 40 mmol) 을 첨가하여 10 분간 교반 후, 실온으로 승온하여 2 시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가 후, 농축하고, 얻어진 잔류물을 아세트산에틸에 용해시키고, 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 고체를 얻었다. 얻어진 고체를 황산 (25 ml) 에 용해시키고, 50 °C 에서 3 시간 교반하였다. 반응액을 빙랭하고, 6N-수산화나트륨 수용액 (150 ml) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화하였다. 얻어진 혼합물에 물 (200 ml) 을 첨가하고, 석출되어 있는 고체를 여과하고, 물에 의해 세정하였다. 얻어진 고체를 건조시킴으로써, 표기 목적 화합물 (11.6 g, 88 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 8.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95 (1H, brs), 7.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63 (1H, brs), 7.50-7.43 (1H, m), 7.26 (1H, ddd, J = 11.7, 6.7, 3.1 Hz), 6.92-6.88 (1H, m)。

[0590]
[0591] (15b) 3-[6-아미노-5-(3,4-디플루오로페녹시)피리딘-3-일술폰닐]프로피온산 2-에틸헥실

[0592] 실시예 (13c) 와 동일하게 하여, 실시예 (15a) 에서 얻은 화합물 (11.6 g, 35 mmol) 로부터, 2-아미노-3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-브로모피리딘 (7.1 g) 을 얻었다. 추가로, 실시예 (13d) 와 동일하게 하여, 얻어진 화합물 (6.5 g) 및 3-메르캅토프로피온산 2-에틸헥실 (4.9 ml, 21.5 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (8.9 g, 통산 수율 64 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.99 (1H, s), 7.20-7.13 (2H, m), 6.90-6.86 (1H, m), 6.77-6.75 (1H, m), 4.82 (2H, brs), 4.02-3.96 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.55 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.58-1.53 (1H, m), 1.37-1.27 (8H, m), 0.90-0.86 (6H, m)。

[0593]
[0594] (15c) 3-[6-(5-시아노피리딘-2-일아미노)-5-(3,4-디플루오로페녹시)피리딘-3-일술폰닐]프로피온산 2-에틸헥실

[0595] 실시예 (1d) 와 동일하게 하여, 실시예 (15b) 에서 얻은 화합물 (6.5 g, 15 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (7.4 g, 93 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.71 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.53 (1H, s), 8.16-8.14 (2H, m), 7.92-7.90 (1H, m), 7.24-7.21 (1H, m), 7.16 (1H, s), 6.98-6.94 (1H, m), 6.86-6.84 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.04 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.56-1.52 (1H, m), 1.36-1.25 (8H, m), 0.89-0.86 (6H, m)。

[0596]
[0597] (15d) 6-[5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-(5-시아노피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일술폰닐]니코틴산에틸

[0598] 질소 기류하, 실시예 (15c) 에서 얻은 화합물 (0.27 g, 0.5 mmol) 및 6-클로로니코틴산메틸 (0.10 g, 0.6 mmol) 을 에탄올 (5 ml) 에 용해시키고, 20 % 나트륨에톡사이드에탄올 용액 (0.43 ml) 을 0 °C 에서 첨가하여, 실온에서 15 시간 교반하였다. 반응 후, 5 % 아세트산 수용액을 첨가하여, 석출한 고체를 여과 채취하고, 수세

함으로써, 표기 목적 화합물 (0.12 g, 46 %) 을 얻었다.

[0599] LCMS(ESI, m/z): 506 (M+H)⁺, retention time: 3.1 min.

[0600] (15e) 6-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}니코틴산에틸

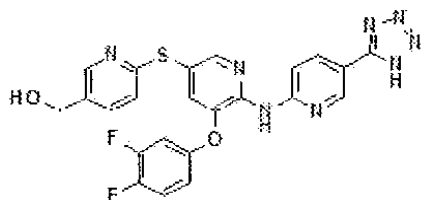
[0601] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (15d) 에서 얻은 화합물 (0.11 g, 0.22 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (98 mg, 82 %) 을 얻었다.

[0602] LCMS(ESI, m/z): 549 (M+H)⁺, retention time: 2.2 min.

[0603] (실시예 16)

[0604] 6-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}피리딘-3-일메탄올

[0605] [화합식 23]



[0606]

[0607] 질소 기류하, 실시예 (15e) 에서 얻은 화합물 (92 mg, 0.167 mmol) 의 테트라하이드로푸란 용액 (2 ml) 에, 0 ℃ 에서 1M-수소화디소부틸알루미늄-톨루엔 용액 (1.0 ml, 1.0 mmol) 을 적하하고, 30 분간 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 붓고 디클로로메탄으로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표기 목적 화합물 (15 mg, 18 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9.19 (1H, brs), 8.88 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.34-8.33 (2H, m), 8.28-8.27 (1H, m), 7.62-7.61 (1H, m), 7.53-7.47 (2H, m), 7.45-7.41 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.07-7.06 (1H, m);

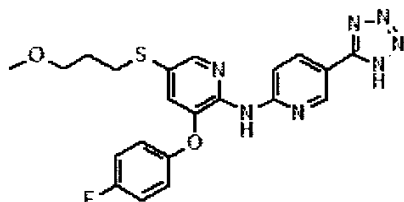
LCMS(ESI, m/z): 507 (M+H)⁺.

[0608]

[0609] (실시예 17)

[0610] [3-(4-플루오로페녹시)-5-[(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0611] [화합식 24]



[0612]

[0613] (17a) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0614] 질소 기류하, 실시예 (13e) 에서 얻은 화합물 (900 mg, 2.1 mmol) 과 1-브로모-3-메톡시프로판 (422 mg, 2.8 mmol) 을 테트라하이드로푸란 (10 ml) 에 용해시키고, 빙랭하, 칼륨tert-부톡사이드 (523 mg, 4.7 mmol) 를 첨가하고, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응액을 물에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 2 : 1) 로 정제하여, 표기

목적 화합물 (600 mg, 70 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.71 (1H, dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 2.4, 0.8$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 7.15–7.05 (5H, m), 3.43 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.30 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.85–1.78 (2H, m);

LCMS(ESI, m/z): 411 ($M+H$) $^+$.

(17b) [3-(4-플루오로페녹시)-5-[(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (17a) 에서 얻은 화합물 (600 mg, 1.5 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (578 mg, 85 %) 을 황색 고체 물질로서 얻었다.

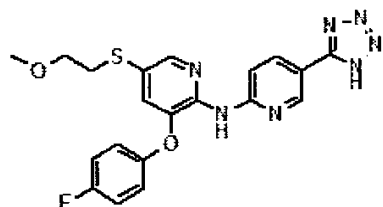
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.98 (1H, s), 8.44 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.05–6.96 (5H, m), 3.40 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.26 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.81–1.75 (2H, m);

MS(FAB, m/z): 454 ($M+H$) $^+$.

(실시예 18)

[3-(4-플루오로페녹시)-5-(2-메톡시에틸술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[화학식 25]



(18a) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(2-메톡시에틸술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (13e) 에서 얻은 화합물 (116 mg, 0.27 mmol) 과 2-브로모에틸메틸에테르 (39 μl , 0.41 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (72 mg, 67 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.71 (1H, dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 2.4, 0.8$ Hz), 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 7.15–7.05 (5H, m), 3.51 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.31 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J = 6.4$ Hz).

(18b) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(2-메톡시에틸술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (18a) 에서 얻은 화합물 (72 mg, 0.18 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (30 mg, 38 %) 을 황색 고체 물질로서 얻었다.

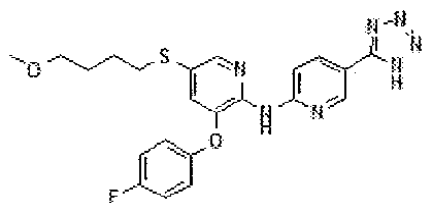
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.96 (1H, s), 8.40 (1H, brs), 7.97 (1H, s), 7.06–6.98 (5H, m), 3.47 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.26 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J = 6.3$ Hz);

MS(FAB, m/z): 440 ($M+H$) $^+$.

[0629] (실시예 19)

[0630] 3-(4-플루오로페녹시)-5-[4-(4-메톡시부틸설파닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0631] [화합식 26]



[0632]

[0633] (19a) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸설파닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0634] 실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (13e) 에서 얻은 화합물 (316 mg, 0.74 mmol) 과 4-브로모부틸메틸에테르 (170 mg, 0.97 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (283 mg, 90 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.71 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.15-7.04 (5H, m), 3.36-3.34 (2H, m), 3.30 (3H, s), 2.82-2.78 (2H, m), 1.66-1.61 (4H, m);

MS(FAB, m/z): 425 (M+H)⁺.

[0635]

[0636] (19b) 3-(4-플루오로페녹시)-5-[4-(4-메톡시부틸설파닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0637] 실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (19a) 에서 얻은 화합물 (283 mg, 0.67 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (234 mg, 75 %) 을 황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 9.01 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.08-6.98 (5H, m), 3.34 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.29 (3H, s), 2.76 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.64-1.59 (4H, m);

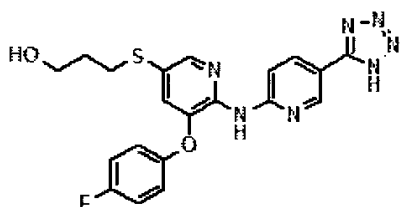
MS(FAB, m/z): 468 (M+H)⁺.

[0638]

[0639] (실시예 20)

[0640] 3-{5-[3-(tert-부틸디메틸실록시)프로필설파닐]-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노}피리딘-3-일설파닐}프로판-1-올

[0641] [화합식 27]



[0642]

[0643] (20a) 6-{5-[3-(tert-부틸디메틸실록시)프로필설파닐]-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노}니코티노니트릴

[0644] 실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (13e) 에서 얻은 화합물 (700 mg, 1.6 mmol) 과 (3-브로모프로폭시)-tert-부틸디메틸실란 (0.5 ml, 2.1 mmol) 으로부터, 표기 목적 화합물 (660 mg, 78 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.71 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.15-7.03 (5H, m), 3.67 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.79-1.72 (2H, m), 0.87 (9H, s), 0.03 (6H, s);
MS(FAB, m/z): 511 (M+H)⁺.

[0645]

[0646]

(20b) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-하이드록시프로필술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0647]

질소 기류하, 실시예 (20a) 에서 얻은 화합물 (660 mg, 1.3 mmol) 을 테트라하이드로푸란 (5 ml) 에 용해시키고, 빙랭하, 불화테트라부틸암모늄의 1M 테트라하이드로푸란 용액 (3.0 ml, 3.0 mmol) 을 첨가하고, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응액을 물에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다.

얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물을, 아세트산에틸-디이소프로필에테르 혼합액으로 세정하여, 표기 목적 화합물 (447 mg, 87 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.71 (1H, dd, J = 8.6, 0.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.15-7.05 (5H, m), 3.74 (2H, dt, J = 5.9, 5.5 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.85-1.78 (2H, m), 1.39 (1H, t, J = 5.5 Hz);

[0648]

MS(FAB, m/z): 397 (M+H)⁺.

[0649]

(20c) 3-{5-(4-플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}프로판-1-올

[0650]

실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (20b) 에서 얻은 화합물 (447 mg, 1.1 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (185 mg, 38 %) 을 황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 9.07 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (1H, s), 7.30-7.19 (5H, m), 4.53 (1H, brs), 3.45 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.68-1.62 (2H, m);

[0651]

MS(FAB, m/z): 440 (M+H)⁺.

[0652]

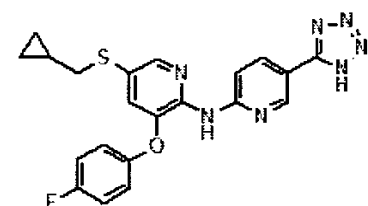
(실시예 21)

[0653]

[5-(시클로프로필메틸술폰닐)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0654]

[화합식 28]



[0655]

[0656]

(21a) 6-[5-(시클로프로필메틸술폰닐)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0657]

실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (13e) 에서 얻은 화합물 (320 mg, 0.75 mmol) 과 (브로모메틸)시클로프로판 (95 μl, 0.98 mmol) 으로부터, 표기 목적 화합물 (200 mg, 68 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.71 (1H, dd, J = 8.6, 0.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.15-7.04 (5H, m), 2.71 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.00-0.90 (1H, m), 0.56-0.51 (1H, m), 0.18-0.14 (2H, m).

[0658]

[0659] (21b) [5-(시클로프로필메틸술팜닐)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0660] 실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (21a) 에서 얻은 화합물 (200 mg, 0.51 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (151 mg, 68 %) 을 황색 고체 물질로서 얻었다.

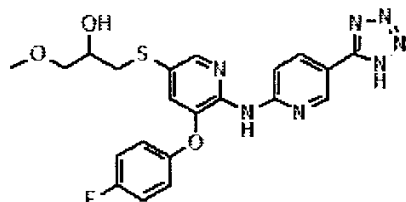
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.97 (1H, s), 8.43-8.42 (2H, m), 7.97 (1H, s), 7.06-6.99 (5H, m), 2.66 (2H, d, J = 7.0 Hz), 0.94-0.86 (1H, m), 0.51-0.46 (2H, m), 0.15-0.11 (2H, m);
MS(FAB, m/z): 436 (M+H)⁺.

[0661]

[0662] (실시예 22)

[0663] 1-{5-(4-플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술팜닐}-3-메톡시프로판-2-올

[0664] [화합식 29]



[0665]

[0666] (22a) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(2-하이드록시-3-메톡시프로필술팜닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0667] 실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (13e) 에서 얻은 화합물 (252 mg, 0.59 mmol) 과 글리시딜메틸에테르 (80 μl, 0.89 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (176 mg, 70 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.71 (1H, dd, J = 8.7, 0.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.23 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.15-7.05 (5H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.45 (1H, dd, J = 9.6, 3.9 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 9.6, 5.9 Hz), 3.35 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J = 13.7, 5.5 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 2.52 (1H, d, J = 4.3 Hz);

[0668] MS(FAB, m/z): 427 (M+H)⁺.

[0669] (22b) 1-{5-(4-플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술팜닐}-3-메톡시프로판-2-올

[0670] 실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (22a) 에서 얻은 화합물 (176 mg, 0.41 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (150 mg, 78 %) 을 황색 고체 물질로서 얻었다.

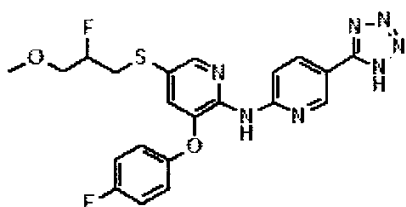
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 9.07 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.31-7.18 (5H, m), 5.13 (1H, brs), 3.69 (1H, brs), 3.31 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.20 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J = 13.7, 4.6 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 13.7, 6.8 Hz);
MS(FAB, m/z): 470 (M+H)⁺.

[0671]

[0672] (실시예 23)

[0673] [5-(2-플루오로-3-메톡시프로필술폰과닐)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0674] [화합식 30]



[0675]

[0676] (23a) 6-[5-(2-플루오로-3-메톡시프로필술폰과닐)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0677] 실시예 (22a) 에서 얻은 화합물 (170 mg, 0.40 mmol) 을 염화메틸렌 (2 ml) 에 용해시키고, 빙랭하, 비스(2-메톡시에틸)아미노술폰과 트리플루오라이드 (73 μl, 0.40 mmol) 를 첨가하고, 실온에서 20 분간 교반하였다. 반응액을 물에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 2 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (97 mg, 57 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.72 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.24 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.16-7.05 (5H, m), 4.73-4.56 (1H, m), 3.62 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 3.9, 2.2 Hz), 3.35 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J = 6.3, 2.2 Hz), 3.03 (1H, d, J = 6.3 Hz);

[0678] MS(FAB, m/z): 429 (M+H)⁺.

[0679] (23b) [5-(2-플루오로-3-메톡시프로필술폰과닐)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0680] 실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (23a) 에서 얻은 화합물 (97 mg, 0.23 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (50 mg, 46 %) 을 황색 고체 물질로서 얻었다.

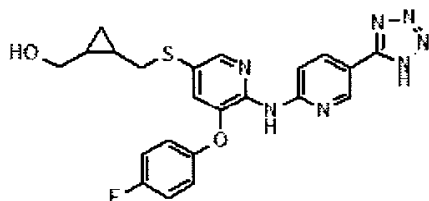
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.98 (1H, s), 8.48-8.42 (2H, m), 8.03 (1H, s), 7.09-7.00 (5H, m), 4.70-4.56 (1H, m), 3.57 (2H, d, J = 20.0 Hz), 3.33 (3H, s), 3.02 (2H, dd, J = 20.0, 5.9 Hz);

[0681] MS(FAB, m/z): 472 (M+H)⁺.

[0682] (실시예 24)

[0683] 2-{5-(4-플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰과닐메틸}시클로프로필메탄올

[0684] [화학식 31]



[0685]

[0686] (24a) 6-{5-[2-(tert-부틸디메틸실록시메틸)시클로프로필메틸술팜아닐]-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노}니코티노니트릴

[0687] 실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (13e) 에서 얻은 화합물 (503 mg, 1.2 mmol) 과 [2-(브로모메틸)시클로프로필]메톡시-tert-부틸디메틸실란 (430 mg, 1.5 mmol) 으로부터, 표기 목적 화합물 (325 mg, 50 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.72 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.15-7.04 (5H, m), 3.46 (2H, d, J = 5.9 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 13.0, 6.8 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 13.0, 6.8 Hz), 0.90-0.84 (2H, m), 0.87 (9H, s), 0.53-0.49 (1H, m), 0.40-0.35 (1H, m), 0.02 (6H, s);

MS(FAB, m/z): 537 (M+H)⁺.

[0688]

[0689] (24b) 6-{3-(4-플루오로페녹시)-5-[2-(하이드록시메틸)시클로프로필메틸술팜아닐]피리딘-2-일아미노}니코티노니트릴

[0690] 실시예 (20b) 와 동일하게 하여, 실시예 (24a) 에서 얻은 화합물 (325 mg, 0.61 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (242 mg, 94 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.72 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.16-7.05 (5H, m), 3.51-3.45 (1H, m), 3.38-3.32 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J = 13.1, 6.8 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 13.1, 6.8 Hz), 1.27 (1H, brs), 1.01-0.86 (2H, m), 0.55-0.45 (2H, m);

MS(FAB, m/z): 423 (M+H)⁺.

[0691]

[0692] (24c) 2-{5-(4-플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술팜아닐메틸}시클로프로필메탄올

[0693] 실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (24b) 에서 얻은 화합물 (242 mg, 0.57 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (145 mg, 55 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

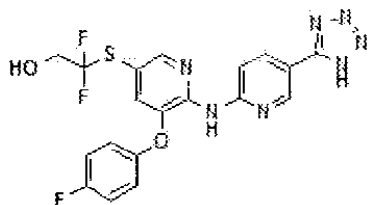
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.07 (1H, s), 8.85 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30-7.18 (5H, m), 4.43 (1H, brs), 3.23-3.15 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J = 13.1, 6.8 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 13.1, 6.8 Hz), 0.85-0.77 (2H, m), 0.42-0.38 (1H, m), 0.35-0.31 (1H, m);

MS(FAB, m/z): 466 (M+H)⁺.

[0694]

[0695] (실시예 25)

[0696] 2,2-디플루오로-2-{5-(4-플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}에탄올
 [0697] [화합식 32]



[0698]

[0699] (25a) [6-(5-시아노피리딘-2-일아미노)-5-(4-플루오로페녹시)피리딘-3-일술폰닐]디플루오로아세트산에틸

[0700] 실시예 (13f) 와 동일하게 하여, 실시예 (13e) 에서 얻은 화합물 (250 mg, 0.59 mmol), 브로모디플루오로아세트산에틸 (0.10 ml, 0.77 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (100 mg, 36 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.77 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.36 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 9.4, 2.3 Hz), 7.17-7.04 (5H, m), 2.80 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz);

LCMS(ESI, m/z): 460 (M^+).

[0701]

[0702] (25b) 6-{5-[(1,1-디플루오로-2-하이드록시에틸)술폰닐]-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노}니코티노니트릴

[0703] 질소 기류하, 실시예 (25a) 에서 얻은 화합물 (100 mg, 0.21 mmol) 을 에탄올-테트라하이드로푸란 혼합액 (8 ml, 3 : 1 v/v) 에 용해시키고, 빙랭하, 수소화붕소나트륨 (8 mg, 0.21 mmol) 을 첨가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 물 및 아세톤을 부어 디에틸에테르-아세트산에틸 혼합액으로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 2 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (24 mg, 27 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.20-7.07 (5H, m), 3.91 (2H, td, J = 11.5, 7.1 Hz), 2.06 (1H, t, J = 7.1 Hz);

MS(FAB, m/z): 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0704]

[0705] (25c) 2,2-디플루오로-2-{5-(4-플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}에탄올

[0706] 실시예 (5f) 와 동일하게 하여, 실시예 (25b) 에서 얻은 화합물 (24 mg, 57 μmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (8 mg, 30 %) 을 백색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 9.28 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.37 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.23 (1H, s), 7.33-7.25 (5H, m), 5.99 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.80-3.74 (2H, m);

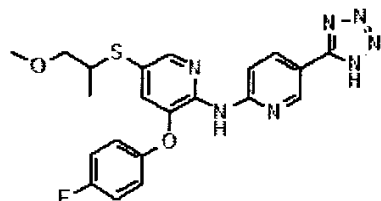
MS(FAB, m/z): 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0707]

[0708] (실시예 26)

[0709] [3-(4-플루오로페녹시)-5-(2-메톡시-1-메틸에틸술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0710] [화학식 33]



[0711]

[0712] (26a) 3-[6-아미노-5-(4-플루오로페녹시)피리딘-3-일술폰닐]프로피온산 2-에틸헥실

[0713] 실시예 (13d) 와 동일하게 하여, 2-아미노-5-브로모-3-(4-플루오로페녹시)피리딘 (3.00 g, 10.6 mmol) 으로부터, 표기 목적 화합물 (4.07 g, 91 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.11-6.99 (4H, m), 7.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.85 (2H, brs), 4.14-3.94 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.62-1.25 (9H, m), 0.90-0.86 (6H, m).

[0714]

[0715] (26b) 3-[6-(5-시아노피리딘-2-일아미노)-5-(4-플루오로페녹시)피리딘-3-일술폰닐]프로피온산 2-에틸헥실

[0716] 실시예 (1d) 와 동일하게 하여, 실시예 (26a) 에서 얻은 화합물 (0.87 g, 2.07 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.47 g, 43 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.53 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15-7.12 (2H, m), 7.09-7.06 (3H, m), 4.01-3.95 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.56-1.53 (1H, m), 1.36-1.25 (8H, m), 0.89-0.86 (6H, m).

[0717]

[0718] (26c) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(2-메톡시-1-메틸에틸술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0719] 실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (26b) 에서 얻은 화합물 (0.42 g, 0.80 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (119 mg, 36 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.27 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.16-7.06 (5H, m), 3.34 (2H, dd, J = 6.5, 1.8 Hz), 3.30 (3H, s), 3.14 (1H, q, J = 6.7 Hz), 1.23 (3H, d, J = 6.6 Hz).

[0720]

[0721] (26d) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(2-메톡시-1-메틸에틸술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0722] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (26c) 에서 얻은 화합물 (118 mg, 0.29 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (98 mg, 75 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

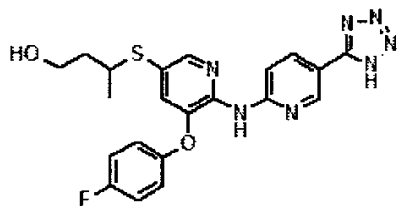
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.09 (1H, brs), 8.88 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.34 (2H, d, J = 1.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.33-7.22 (5H, m), 3.35-3.28 (3H, m), 3.19 (3H, s), 1.15 (3H, d, J = 6.6 Hz); MS(FAB, m/z): 454 (M+H)⁺.

[0723]

[0724] (실시예 27)

[0725] 3-{5-(4-플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}부탄-1-올

[0726] [화학식 34]



[0727]

[0728] (27a) 6-{5-[3-(tert-부틸디메틸실록시)-1-메틸프로필술폰파닐]-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노}니코티노니트릴

[0729] 실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (26b) 에서 얻은 화합물 (1.33 g, 2.46 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (1.24 g, 96 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.75 (1H, d, J = 9.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.25 (1H, brs), 8.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.15-7.11 (2H, m), 7.08-7.05 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 3.75-3.72 (1H, m), 3.70-3.67 (1H, m), 3.21-3.15 (1H, m), 1.73-1.65 (2H, m), 1.22 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.86 (9H, s), 0.02 (3H, s), 0.02 (3H, s).

[0730]

[0731] (27b) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-하이드록시-1-메틸프로필술폰파닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0732] 질소 기류하, 실온에서, 실시예 (27a) 에서 얻은 화합물 (246 mg, 0.47 mmol) 의 테트라하이드로푸란 용액 (5 ml) 을 불화테트라부틸암모늄의 1M 테트라하이드로푸란 용액 (1.41 ml, 1.41 mmol) 과 아세트산 (113 mg, 1.88 mmol) 의 혼합액에 첨가하여, 하룻밤 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 헥산과 아세트산에틸의 혼합 용매에 현탁하여, 고형물을 여과 채취하여, 표기 목적 화합물 (108 mg, 56 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ : 9.45 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.12-8.06 (3H, m), 7.28-7.16 (5H, m), 4.50 (1H, t, J = 4.9 Hz), 3.50-3.45 (2H, m), 3.31-3.27 (1H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.8 Hz).

[0733]

[0734] (27c) 3-{5-(4-플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}부탄-1-올

[0735] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (27b) 에서 얻은 화합물 (107 mg, 0.26 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (78 mg, 66 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.11 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.34 (2H, s), 8.14 (1H, s), 7.34-7.28 (2H, m), 7.24-7.21 (3H, m), 4.52 (1H, brs), 3.50-3.48 (2H, m), 3.25 (1H, d, J = 7.0 Hz), 1.67-1.52 (2H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.6 Hz);

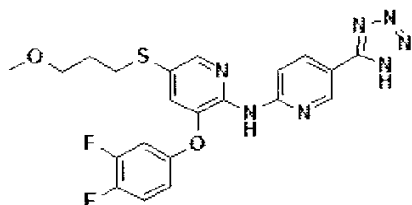
MS(FAB, m/z): 454 (M+H)⁺.

[0736]

[0737] (실시예 28)

[0738] [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰파닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0739] [화학식 35]



[0740]

[0741] (28a) 6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0742] 질소 기류하, 실시예 (15c) 에서 얻은 화합물 (0.43 g, 0.8 mmol) 및 1-브로모-3-메톡시프로판 (0.18 ml) 을 테트라하이드로푸란 (8 ml) 에 용해시키고, 칼륨 tert-부톡사이드 (0.23 g, 2.0 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 후, 5 % 아세트산 수용액을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (0.32 g, 94 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.69 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.12-8.11 (2H, m), 7.90 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.26-7.19 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.94 (1H, ddd, J = 10.6, 6.3, 2.7 Hz), 6.85-6.81 (1H, m), 3.44 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.30 (3H, s), 2.89 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.86-1.80 (2H, m)。

[0743]

[0744] (28b) [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0745] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (28a) 에서 얻은 화합물 (0.31 g, 0.72 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.17 g, 50 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 9.17 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, s), 7.52-7.46 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.36-7.32 (1H, m), 6.99-6.97 (1H, m), 3.37 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.19 (3H, s), 2.93 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.76-1.71 (2H, m);

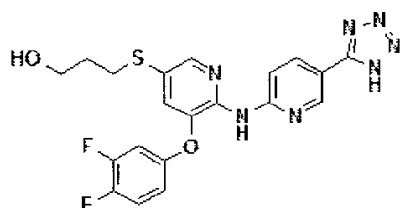
LCMS(ESI, m/z): 472 (M+H)⁺, retention time: 2.0 min.

[0746]

[0747] (실시예 29)

[0748] 3-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰}프로판-1-올

[0749] [화학식 36]



[0750]

[0751] (29a) 6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(3-하이드록시프로필술폰)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0752] 질소 기류하, 실시예 (15c) 에서 얻은 화합물 (0.43 g, 0.8 mmol) 및 (3-브로모프로폭시)-tert-부틸디메틸실란 (0.28 ml, 1.2 mmol) 을 테트라하이드로푸란 (8 ml) 에 용해시키고, 칼륨 tert-부톡사이드 (0.23 g, 2.0 mmol) 를 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 후, 5 % 아세트산 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출

하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸) 로 정제하여 니트릴체를 얻었다. 추가로 얻어진 니트릴체를 테트라하이드로푸란 (5 ml) 에 용해시키고, 불화테트라부틸암모늄의 1M 테트라하이드로푸란 용액 (2.4 ml, 2.4 mmol) 을 첨가하여, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 후, 5 % 아세트산 수용액을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하고, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (0.14 g, 42 %) 을 얻었다.

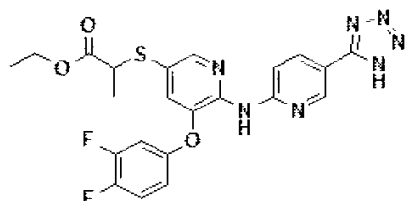
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.50 (1H, s), 8.60 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 20.0, 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 11.7, 6.7, 3.1 Hz), 6.95-6.91 (1H, m), 4.53 (1H, t, J = 5.1 Hz), 3.45 (2H, q, J = 5.9 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.67-1.66 (2H, m)。

(29b) 3-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}프로판-1-올 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (29a) 에서 얻은 화합물 (0.14 g, 0.34 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (62 mg, 40 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ : 9.16 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.31-8.29 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, s), 7.52-7.46 (1H, m), 7.41-7.40 (1H, m), 7.36-7.32 (1H, m), 6.98-6.96 (1H, m), 4.53 (1H, brs), 3.46 (2H, s), 2.94 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.69-1.64 (2H, m)。

(실시예 30)

2-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}프로피온산에틸 [화합식 37]



(30a) 2-[5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-(5-시아노피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일술폰닐]프로피온산에틸

질소 기류하, 실시예 (15c) 에서 얻은 화합물 (0.54 g, 1.0 mmol) 및 2-브로모프로피온산에틸 (0.20 ml, 1.5 mmol) 을 에탄올 (10 ml) 에 용해시키고, 20 % 나트륨에톡사이드에탄올 용액 (0.86 ml) 을 0 °C 에서 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 후, 5 % 아세트산 수용액을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (0.40 g, 87 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.54-8.53 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.25-7.21 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.00-6.96 (1H, m), 6.88-6.85 (1H, m), 4.13-4.05 (2H, m), 3.57 (1H, q, J = 7.3 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.3 Hz)。

(30b) 2-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}프로피온산

에틸

[0765] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (30a) 에서 얻은 화합물 (0.40 g, 0.87 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.31 g, 72 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.31 (1H, s), 8.89-8.88 (1H, m), 8.36-8.30 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.53 (1H, q, J = 9.4 Hz), 7.40-7.35 (2H, m), 7.03-7.01 (1H, m), 4.00 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.89 (1H, q, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.07 (3H, t, J = 7.0 Hz);

LCMS(ESI, m/z): 500 (M+H)⁺, retention time: 2.1 min.

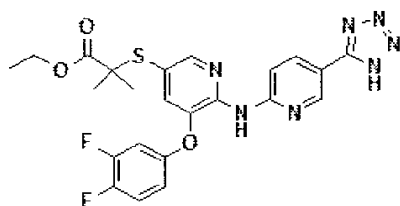
[0766]

(실시예 31)

[0767]

[0768] 2-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일숯파닐}-2-메틸프로피온산에틸

[0769] [화학식 38]



[0770]

[0771] (31a) 2-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-시아노피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일숯파닐}-2-메틸프로피온산에틸

[0772]

실시예 (30a) 와 동일하게 하여, 실시예 (15c) 에서 얻은 화합물 (0.27 g, 0.5 mmol) 및 2-브로모-2-메틸프로피온산에틸 (0.18 ml, 1.3 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.15 g, 65 %) 을 얻었다.

[0773] LCMS(ESI, m/z): 471 (M+H)⁺, retention time: 3.1 min.

[0774] (31b) 2-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일숯파닐}-2-메틸프로피온산에틸

[0775] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (31a) 에서 얻은 화합물 (0.15 g, 0.32 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (70 mg, 44 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.34 (1H, s), 8.91-8.90 (1H, m), 8.39-8.34 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58-7.50 (1H, m), 7.39 (1H, ddd, J = 11.7, 7.0, 3.1 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.06-7.01 (1H, m), 3.97 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.40 (6H, s), 1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz);

LCMS(ESI, m/z): 514 (M+H)⁺, retention time: 2.2 min.

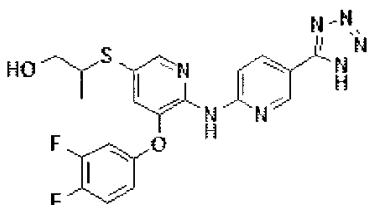
[0776]

(실시예 32)

[0777]

[0778] 2-{5-(3,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일숯파닐}프로판-1-올

[0779] [화학식 39]



[0780]

[0781] 실시예 16 과 동일하게 하여, 실시예 (30b) 에서 얻은 화합물 (0.30 g, 0.60 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.23 g, 85 %) 을 얻었다.

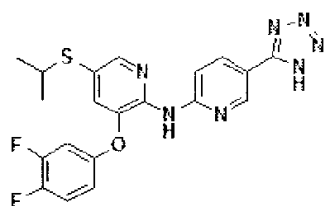
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 9.21 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.34-8.31 (1H, m), 8.28-8.26 (1H, m), 8.19-8.18 (1H, m), 7.53-7.47 (1H, m), 7.45-7.44 (1H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 7.00-6.98 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 3.46-3.43 (1H, m), 3.34-3.31 (1H, m), 3.19-3.15 (1H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.8 Hz);

LCMS(ESI, m/z): 458 (M+H)⁺.

[0782] (실시예 33)

[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(1-메틸에틸술팜닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[화합식 40]



[0786]

[0787] 실시예 (30a) 와 동일하게 하여, 실시예 (15c) 에서 얻은 화합물 (0.43 g, 0.8 mmol) 및 2-요오도프로판 (0.16 ml, 1.6 mmol) 으로부터, 6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(1-메틸에틸술팜닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴 (0.30 g) 을, 불순물을 포함하는 혼합물로서 얻었다. 추가로, 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 본 혼합물과 아지트트리부틸주석 (0.41 ml, 1.5 mmol) 을 반응시켜, 표기 목적 화합물 (0.22 g, 67 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9.19 (1H, s), 8.85 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 8.34-8.31 (1H, m), 8.29-8.27 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54-7.46 (1H, m), 7.39-7.35 (2H, m), 7.01-6.97 (1H, m), 3.37-3.31 (1H, m), 1.19 (6H, d, J = 6.7 Hz);

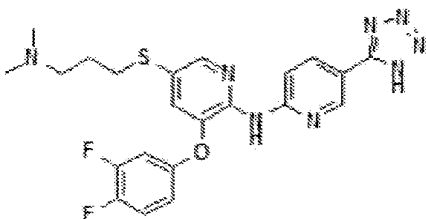
LCMS(ESI, m/z): 442 (M+H)⁺, retention time: 2.1 min.

[0788]

[0789] (실시예 34)

[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-[3-(디메틸아미노)프로필술팜닐]피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[화합식 41]



[0792]

[0793] (34a) 6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-[3-(디메틸아미노)프로필술팜닐]피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0794] 질소 기류하, 실시예 (15c) 에서 얻은 화합물 (0.43 g, 0.8 mmol) 및 (3-클로로프로필)디메틸아민염산염 (0.19 g, 1.2 mmol) 을 테트라하이드로퓨란 (8 ml) 에 용해시키고, 칼륨tert-부톡사이드 (0.23 g, 2.0 mmol) 를 첨가하여, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 후, 아세트산 (1 ml), 셀라이트 (2 g) 를 첨가하여, 용매를 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물

(0.16 g, 46 %) 을 얻었다.

[0795] LCMS(ESI, m/z): 442 (M+H)⁺.

[0796] (34b) {3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-[3-(디메틸아미노)프로필술폰닐]피리딘-2-일}-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0797] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (34a) 에서 얻은 화합물 (0.16 g, 0.36 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (66 mg, 38 %) 을 얻었다.

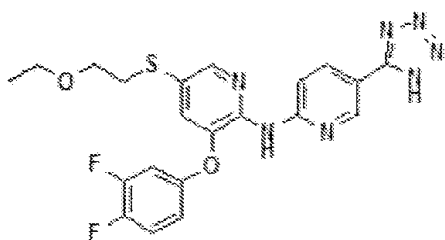
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.79 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.63 (1H, s), 8.25-8.24 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.54-7.47 (1H, m), 7.40-7.35 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.73 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.44 (6H, s), 1.77-1.70 (2H, m);

[0798] LCMS(ESI, m/z): 485 (M+H)⁺.

[0799] (실시예 35)

[0800] [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(2-에톡시에틸술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0801] [화합식 42]



[0802]

[0803] (35a) 6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(2-에톡시에틸술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0804] 실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (15c) 에서 얻은 화합물 (0.43 g, 0.8 mmol) 및 2-에톡시에틸브로마이드 (0.13 ml, 1.2 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.27 mg, 79 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.70 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (1H, brs), 7.91 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.26-7.21 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.94 (1H, ddd, J = 10.6, 6.3, 2.7 Hz), 6.85-6.82 (1H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[0805]

[0806] (35b) [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(2-에톡시에틸술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0807] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (35a) 에서 얻은 화합물 (0.26 g, 0.61 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.13 g, 44 %) 을 얻었다.

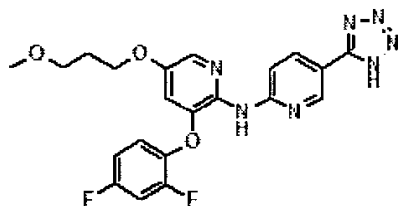
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 9.18 (1H, brs), 8.84 (1H, dd, $J = 2.4$, 0.8 Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 9.0$, 2.4 Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 9.0$, 0.8 Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.53-7.46 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.36 (1H, ddd, $J = 11.7$, 6.7, 3.1 Hz), 7.01-6.97 (1H, m), 3.51 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.38 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.04 (3H, t, $J = 7.0$ Hz);

LCMS(ESI, m/z): 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, retention time: 2.0 min.

(실시예 36)

[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로폭시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[화합식 43]



(36a) 3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로폭시)피리딘-2-카르보니트릴

실시예 (4a) 와 동일하게 하여, 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보니트릴 (1.14 g, 5.0 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.27 g, 17 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.11 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.23 (1H, dt, $J = 9.2$, 4.4 Hz), 7.03-6.96 (2H, m), 6.53-6.52 (1H, m), 4.06 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.32 (3H, s), 2.03 (2H, t, $J = 6.1$ Hz)。

(36b) 3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로폭시)피리딘-2-카르복시아미드

실시예 (4b) 와 동일하게 하여, 실시예 (36a) 에서 얻은 화합물 (0.58 g, 1.81 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.41 g, 68 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.54 (1H, brs), 7.14-7.09 (1H, m), 7.00-6.96 (1H, m), 6.91-6.86 (1H, m), 6.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.51 (1H, brs), 4.06 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.51 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.33 (3H, s), 2.03 (2H, quint, $J = 6.4$ Hz)。

(36c) 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로폭시)피리딘

실시예 (4c) 와 동일하게 하여, 실시예 (36b) 에서 얻은 화합물 (0.41 g, 1.22 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (229 mg, 60 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.55 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.09 (1H, dt, $J = 13.8$, 4.5 Hz), 7.02-6.96 (1H, m), 6.92-6.87 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.50 (2H, brs), 3.96 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.33 (3H, s), 2.01-1.94 (2H, quint, $J = 6.3$ Hz)。

(36d) 6-[5-(피리딘-2-일술폰닐)-3-(4-트리플루오로메틸페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0823] 실시예 (4d) 와 동일하게 하여, 실시예 (36c) 에서 얻은 화합물 (228 mg, 0.73 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (177 mg, 58 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, brs), 7.85 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.17 (1H, dt, J = 13.5, 4.4 Hz), 7.04-7.02 (1H, m), 7.00-6.93 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 2.5 Hz), 4.02 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.33 (3H, s), 2.00 (2H, quint, J = 5.9 Hz)。

[0824]

[0825] (36e) [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로폭시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0826] 실시예 (4e) 와 동일하게 하여, 실시예 (36d) 에서 얻은 화합물 (177 mg, 0.43 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (157 mg, 80 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 9.01 (1H, brs), 8.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.54-7.48 (1H, m), 7.39-7.33 (1H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.03 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.44 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.23 (3H, s), 1.90 (2H, quint, J = 6.3 Hz);

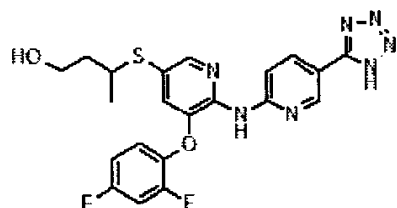
MS(FAB, m/z): 456 ($M+H$) $^+$ 。

[0827]

[0828] (실시예 37)

[0829] 3-{5-(2,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}부탄-1-올

[0830] [화합식 44]



[0831]

[0832] (37a) 3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-브로모피리딘-2-카르복시아미드

[0833] 실시예 (15a) 와 동일하게 하여, 2,4-디플루오로페놀 (6.5 g, 50 mmol) 과 5-브로모-3-니트로피리딘-2-카르보닐트릴 (11.4 g, 50 mmol) 로부터, 3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-브로모피리딘-2-카르보닐트릴 (14.5 g, 93 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.49 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.30-7.24 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.10-7.04 (1H, m), 7.03-6.99 (1H, m).

[0834]

[0835] 추가로, 얻어진 화합물 (14.5 g, 46.7 mmol) 을 황산 중에서 가수 분해하여, 표기 목적 화합물 (13.3 g, 87 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.41 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.41 (1H, brs), 7.31 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.19-7.16 (1H, m), 7.04-6.92 (2H, m), 5.59 (1H, brs)。

[0836]

[0837] (37b) 3-[6-아미노-5-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-3-일술폰닐]프로피온산 2-에틸헥실

[0838] 실시예 (13c) 와 동일하게 하여, 실시예 (37a) 에서 얻은 화합물 (3.62 g, 11 mmol) 로부터, 2-아미노-5-브로모-

3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘 (2.9 g, 88 %) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.86 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.14-7.09 (1H, m), 7.02-6.98 (1H, m), 6.94-6.90 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 4.83 (2H, brs).

[0839]

추가로, 실시예 (13d) 와 동일하게 하여, 얻어진 화합물 (1.4 g, 4.65 mmol) 및 3-메르캅토프로피온산 2-에틸헥실 (1.12 g, 5.11 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (2.16 g, 100 %) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.94 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.12 (1H, dt, $J = 13.8, 4.5$ Hz), 7.03-6.97 (1H, m), 6.94-6.90 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.92 (2H, brs), 4.02-3.94 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.52 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.56-1.53 (1H, m), 1.37-1.25 (8H, m), 0.90-0.86 (6H, m).

[0841]

(37c) 3-[6-(5-시아노피리딘-2-일아미노)-5-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-3-일술폰닐]프로피온산 2-에틸헥실

[0842]

실시예 (1d) 와 동일하게 하여, 실시예 (37b) 에서 얻은 화합물 (2.04 g, 4.65 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (1.84 g, 73 %) 을 얻었다.

[0843]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.73 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.28 (1H, brs), 8.11 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.21 (1H, dt, $J = 13.6, 4.5$ Hz), 7.07-6.96 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 4.00-3.95 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.56-1.53 (1H, m), 1.37-1.25 (8H, m), 0.90-0.86 (6H, m).

[0844]

(37d) 6-{5-[3-(tert-부틸디메틸실록시)-1-메틸프로필술폰닐]-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노}니코티노니트릴

[0845]

실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (37c) 에서 얻은 화합물 (0.54 g, 1.0 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.34 g, 63 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

[0846]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.55 (1H, s), 8.28 (1H, brs), 8.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 7.22 (1H, dt, $J = 17.5, 7.7$ Hz), 7.06-7.04 (1H, m), 7.03-6.94 (2H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.69-3.64 (1H, m), 3.21-3.15 (1H, m), 1.76-1.61 (2H, m), 1.21 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.87 (9H, s), 0.03 (3H, s), 0.02 (3H, s).

[0847]

(37e) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-하이드록시-1-메틸프로필술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0848]

실시예 (27b) 와 동일하게 하여, 실시예 (37d) 에서 얻은 화합물 (0.34 g, 0.63 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (236 mg, 87 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

[0849]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 9.61 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.15-8.08 (3H, m), 7.54-7.50 (1H, m), 7.40-7.35 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.16-7.14 (1H, m), 4.51 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.52-3.44 (2H, m), 3.30-3.26 (1H, m), 1.66-1.52 (2H, m), 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz).

[0850]

- [0851] (37f) 3-{5-(2,4-디플루오로페녹시)-6-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일술폰닐}부탄-1-올
- [0852] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (37e) 에서 얻은 화합물 (236 mg, 0.55 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (206 mg, 79 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.30 (1H, brs), 8.90 (1H, s), 8.37-8.32 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58-7.52 (1H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 4.51 (1H, brs), 3.53-3.43 (2H, m), 3.28-3.22 (1H, m), 1.66-1.51 (2H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.6 Hz);

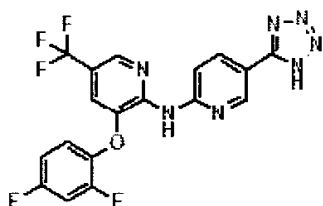
MS(FAB, m/z): 472 (M+H)⁺.

[0853]

[0854] (실시예 38)

[0855] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0856] [화합식 45]



[0857]

[0858] (38a) 3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘-2-카르보니트릴

[0859] 질소 기류하, 2,4-디플루오로페놀 (0.57 ml, 6.0 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 용액 (6 ml) 에, 0 °C 에서 수산화나트륨 (63 % 함유) (0.23 g, 6.0 mmol) 을 첨가하여, 10 분간 교반한 후, 반응액에 3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘-2-카르보니트릴 (2.8 g, 12.3 mmol) 을 첨가하여, 1 시간 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 붓고, 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (1.3 g, 71 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.68-8.67 (1H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 7.11-7.02 (2H, m).

[0860]

[0861] (38b) [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘-2-카르복시아미드

[0862] 질소 기류하, 실시예 (38a) 에서 얻은 화합물 (1.3 g, 4.3 mmol) 을 황산 (2.5 ml) 에 용해시키고, 50 °C 에서 2 시간 교반하였다. 반응액을 빙랭하고, 탄산수소나트륨 수용액으로 pH 6 으로 중화시킨 후, 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여, 표기 목적 화합물의 미정제 생성물 (1.26 g) 을 백색 고체 물질로서 얻었다. 추가적인 정제는 실시하지 않고, 다음 공정에 사용하였다.

[0863] (38c) 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘

[0864] 실시예 (1c) 와 동일하게 하여, 실시예 (38b) 에서 얻은 화합물 (1.2 g, 3.8 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.55 g, 46 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.09-8.08 (1H, m), 7.18-7.12 (1H, m), 7.05-6.99 (1H, m), 7.97-6.92 (1H, m), 6.87 (1H, s), 5.12 (2H, brs).

[0865]

[0866] (38d) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0867] 실시예 (1d) 와 동일하게 하여, 실시예 (38c) 에서 얻은 화합물 (0.49 g, 1.7 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.47 g, 71 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.58 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.26-7.22 (1H, m), 7.09-6.99 (3H, m)。

[0868]

[0869]

(38e) [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0870]

실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (38d) 에서 얻은 화합물 (0.20 g, 0.5 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.14 g, 64 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 9.65 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.46-8.39 (3H, m), 7.57-7.54 (1H, m), 7.50-7.45 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.22-7.18 (1H, m);

LCMS(ESI, m/z): 436 (M+H)⁺, retention time: 2.0 min.

[0871]

[0872]

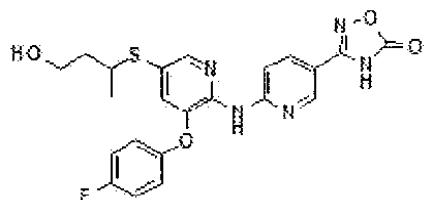
(실시예 39)

[0873]

3-{6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)-피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0874]

[화학식 46]



[0875]

[0876]

(39a) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일아미노]-N-하이드록시니코틴아미딘

[0877]

실시예 (2d) 에서 얻은 화합물 (0.10 g, 0.25 mmol) 을 에탄올 (2.5 ml) 에 용해시키고, 50 % 하이드록시아민 수용액 (0.25 ml) 을 첨가하여, 2 시간 가열 환류하였다. 반응 후, 용매 증류 제거하고, 잔류물에 물을 첨가하여 현탁시키고, 석출된 고체를 여과 채취함으로써, 표기 목적 화합물의 미정제 생성물 (105 mg) 을 얻었다.

[0878]

(39b) 3-{6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0879]

실시예 (39a) 에서 얻은 화합물 (0.10 g, 0.23 mmol) 의 1,4-디옥산 (10 ml) 용액에, 1,1-카르보닐디이미다졸 (45 mg, 0.28 mmol), 1,8-디아자비스클로[5,4,0]운데카-7-엔 (39 μl, 0.26 mmol) 을 첨가하여, 110 °C 에서, 2 시간 가열 환류하였다. 반응 후, 10 % 시트르산 수용액을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄-메탄올) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (48 mg, 43 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 13.0 (1H, brs), 9.37 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.39-8.38 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, s), 7.30-7.24 (4H, m), 7.16 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.8 Hz);

LCMS(ESI, m/z): 475 (M+H)⁺, retention time: 2.1 min.

[0880]

[0881]

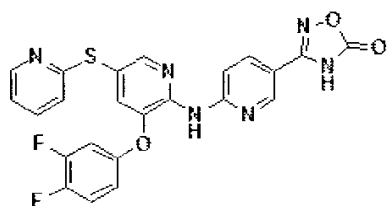
(실시예 40)

[0882]

3-{6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폰닐)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-

5-온

[화학식 47]



(40a) 6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폴닐)피리딘-2-일아미노]-N-하이드록시니코틴아미딘

실시예 (39a) 와 동일하게 하여, 실시예 (1d) 에서 얻은 화합물 (0.13 g, 0.3 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물의 미정제 생성물 (0.13 g) 을 얻었다.

(40b) 3-{6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(피리딘-2-일술폴닐)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

실시예 (39b) 와 동일하게 하여, 실시예 (40a) 에서 얻은 화합물 (0.10 g, 0.23 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (84 mg, 61 %) 을 얻었다.

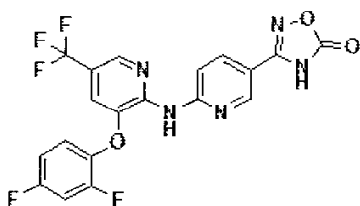
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ : 13.0 (1H, brs), 9.47 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.30-8.29 (1H, m), 8.16-8.13 (1H, m), 7.70-7.66 (1H, m), 7.54-7.42 (2H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 7.19-7.14 (2H, m), 7.06-7.04 (1H, m);

LCMS(ESI, m/z): 493 ($M+H$) $^+$, retention time: 2.1 min.

(실시예 41)

3-{6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[화학식 48]



(41a) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘-2-일아미노]-N-하이드록시니코틴아미딘

실시예 (39a) 와 동일하게 하여, 실시예 (38d) 에서 얻은 화합물 (0.20 g, 0.5 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물의 미정제 생성물 (0.20 g) 을 얻었다.

(41b) 3-{6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-트리플루오로메틸피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

실시예 (39b) 와 동일하게 하여, 실시예 (41a) 에서 얻은 화합물 (0.20 g, 0.47 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.15 g, 71 %) 을 얻었다.

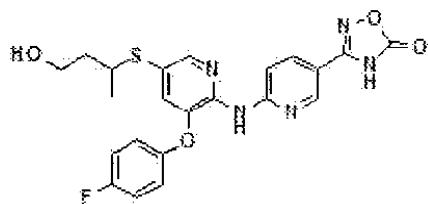
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ : 13.0 (1H, brs), 9.74 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15-8.14 (1H, m), 7.49-7.44 (2H, m), 7.21-7.17 (1H, m);

LCMS(ESI, m/z): 452 ($M+H$) $^+$, retention time: 2.1 min.

[0899] (실시예 42)

[0900] 3-{6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-하이드록시-1-메틸프로필술폰아닐)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0901] [화학식 49]



[0902]

[0903] (42a) 3-{6-[5-(3-tert-부틸디메틸실록시-1-메틸프로필술폰아닐)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0904] 실시예 (39a) 와 동일하게 하여, 실시예 (27a) 에서 얻은 화합물 (0.38 g, 0.72 mmol) 로부터, 6-{5-[3-(tert-부틸디메틸실록시)-1-메틸프로필술폰아닐]-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노}-N-하이드록시니코틴아미딘을 얻었다. 정제하지 않고, 다음 반응에 이용하여, 실시예 (39b) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (117 mg, 30 %) 을 담황색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.15-7.06 (5H, m), 3.74-3.66 (2H, m), 3.21-3.15 (1H, m), 1.75-1.64 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.87 (9H, s), 0.03 (3H, s), 0.02 (3H, s).

[0905]

[0906] (42b) 3-{6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-하이드록시-1-메틸프로필술폰아닐)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0907] 실시예 (27b) 와 동일하게 하여, 실시예 (42a) 에서 얻은 화합물 (117 mg, 0.20 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (41 mg, 44 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

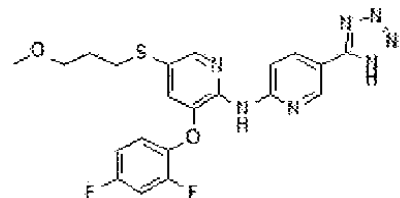
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 13.0 (1H, brs), 9.23 (1H, brs), 8.63 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 10.2, 2.4 Hz), 7.35-7.19 (5H, m), 4.52 (1H, t, J = 5.1 Hz), 3.54-3.45 (2H, m), 3.30-3.24 (1H, m), 1.74-1.50 (2H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.6 Hz);
MS(FAB, m/z): 470 (M+H)⁺.

[0908]

[0909] (실시예 43)

[0910] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰아닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0911] [화학식 50]



[0912]

[0913] (43a) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0914] 실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (37c) 에서 얻은 화합물 (0.54 g, 1.00 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (276 mg, 65 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, brs), 8.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.20 (1H, dt, J = 13.7, 4.4 Hz), 7.07-7.03 (1H, m), 7.02-6.96 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 3.43 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.30 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.82 (2H, quint, J = 7.4 Hz).

[0915]

[0916] (43b) [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0917] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (43a) 에서 얻은 화합물 (275 mg, 0.64 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (226 mg, 75 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

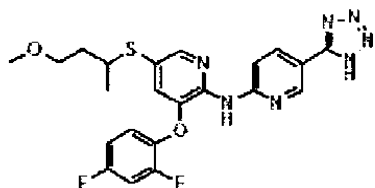
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9.22 (1H, brs), 8.88 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57-7.51 (1H, m), 7.41 (1H, dt, J = 14.2, 4.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.18-7.15 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.18 (3H, s), 2.90 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.71 (2H, quint, J = 7.1 Hz); MS(FAB, m/z): 472 (M+H)⁺.

[0918]

[0919] (실시예 44)

[0920] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0921] [화합식 51]



[0922]

[0923] (44a) 6-[5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰닐)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0924] 실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (37c) 에서 얻은 화합물 (1.62 g, 3.0 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (418 mg, 32 %) 을 담황색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.28 (1H, brs), 8.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.20 (1H, dt, J = 13.7, 4.4 Hz), 7.06-6.95 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 1.6 Hz), 3.53-3.41 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.16-3.11 (1H, m), 1.81-1.67 (2H, m), 1.22 (3H, d, J = 6.7 Hz).

[0925]

[0926] (44b) [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0927] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (44a) 에서 얻은 화합물 (163 mg, 0.38 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (128 mg, 69 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9.12 (1H, brs), 8.88 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.33 (2H, d, J = 1.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59-7.53 (1H, m), 7.44 (1H, dt, J = 14.1, 4.6 Hz), 7.22-7.17 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 1.6 Hz), 3.45-3.34 (2H, m), 3.21-3.13 (1H, m), 3.17 (3H, s), 1.70-1.59 (2H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.7 Hz);

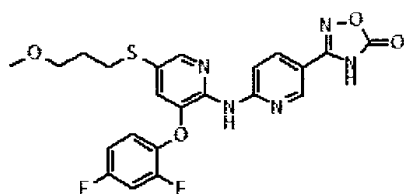
MS(FAB, m/z): 486 (M+H)⁺.

[0928]

[0929] (실시예 45)

[0930] 3-{6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0931] [화학식 52]



[0932]

[0933] (45a) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일아미노]-N-하이드록시니코틴아미딘

[0934] 실시예 (39a) 와 동일하게 하여, 실시예 (43a) 에서 얻은 화합물 (497 mg, 1.16 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물의 미정제 생성물 (540 mg, 100 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

[0935] (45b) 3-{6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0936] 실시예 (39b) 와 동일하게 하여, 실시예 (45a) 에서 얻은 화합물 (540 mg, 1.16 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (293 mg, 51 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13.0 (1H, brs), 9.34 (1H, brs), 8.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.1, 3.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.56-7.50 (1H, m), 7.39 (1H, dt, J = 14.2, 4.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.21-7.15 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.18 (3H, s), 2.90 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.75-1.68 (2H, m);

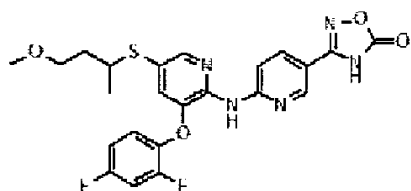
MS(FAB, m/z): 488 (M+H)⁺.

[0937]

[0938] (실시예 46)

[0939] 3-{6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰닐)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0940] [화학식 53]



[0941]

[0942] (46a) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰과닐)피리딘-2-일아미노]-N-하이드록시니코틴아미딘

[0943] 실시예 (39a) 와 동일하게 하여, 실시예 (44a) 에서 얻은 화합물 (254 mg, 0.59 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물의 미정제 생성물 (279 mg, 99 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

[0944] (46b) 3-{6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰과닐)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0945] 실시예 (39b) 와 동일하게 하여, 실시예 (46a) 에서 얻은 화합물 (279 mg, 0.61 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (185 mg, 60 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 13.0 (1H, brs), 9.40 (1H, brs), 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58-7.52 (1H, m), 7.41 (1H, dt, J = 14.1, 4.6 Hz), 7.21-7.18 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 3.23-3.18 (1H, m), 3.16 (3H, s), 1.69-1.62 (2H, m), 1.17 (3H, d, J = 7.1 Hz);

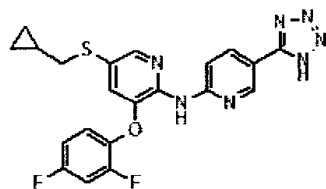
MS(FAB, m/z): 502 (M+H)⁺.

[0946]

[0947] (실시예 47)

[0948] [5-(시클로프로필메틸술폰과닐)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0949] [화학식 54]



[0950]

[0951] (47a) 6-[5-(시클로프로필메틸술폰과닐)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0952] 실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (37c) 에서 얻은 화합물 (463 mg, 0.86 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (213 mg, 61 %) 을 담황색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.71 (1H, dd, J = 9.0, 0.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.19 (1H, dt, J = 9.0, 5.5 Hz), 7.06-6.94 (3H, m), 2.70 (2H, d, J = 7.0 Hz), 0.99-0.86 (1H, m), 0.55-0.50 (2H, m), 0.17-0.13 (2H, m);

MS(FAB, m/z): 411 (M+H)⁺.

[0953]

[0954] (47b) [5-(시클로프로필메틸술폰과닐)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-

일]아민

[0955] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (47a) 에서 얻은 화합물 (213 mg, 0.52 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (141 mg, 60 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 9.23 (1H, s), 8.88 (1H, dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz), 8.33 (2H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.56-7.50 (1H, m), 7.40 (1H, dt, $J = 9.0, 5.5$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.20-7.14 (1H, m), 2.83 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.96-0.88 (1H, m), 0.49-0.44 (2H, m), 0.17-0.13 (2H, m);

MS(FAB, m/z): 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0956]

(실시예 48)

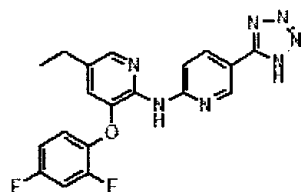
[0957]

[5-에틸-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0958]

[화학식 55]

[0959]



[0960]

(48a) 6-[5-브로모-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0961]

실시예 (1d) 와 동일하게 하여, 실시예 (37b) 에서 합성된 2-아미노-5-브로모-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘 (1.5 g, 5.0 mmol) 으로부터, 표기 목적 화합물 (0.62 g, 31 %) 을 얻었다.

[0962]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 7.69 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.24-8.23 (1H, m), 8.14 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.55-7.50 (1H, m), 7.45-7.38 (2H, m), 7.19-7.14 (1H, m).

[0963]

(48b) 6-[5-에틸-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0964]

질소 기류하, 실시예 (48a) 에서 얻은 화합물 (0.30 g, 0.74 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 디클로로메탄 부가물 (30 mg, 0.037 mmol) 을 1,4-디옥산 (5 ml) 에 용해시키고, 1.09 M 의 디에틸아연헥산 용액 (1.4 ml) 을 적하하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 추가로 2 시간 가열 환류를 실시하였다. 포화 식염수에 의해 반응 정지 후, 아세트산에틸로 추출하고, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄-메탄올) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (0.24 g, 92 %) 을 얻었다.

[0965]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 9.40 (1H, s), 8.60 (1H, dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz), 7.52-7.46 (1H, m), 7.31-7.28 (1H, m), 7.16-7.11 (2H, m), 2.55 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 1.12 (3H, t, $J = 7.8$ Hz).

[0966]

(48c) [5-에틸-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0967]

실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (48b) 에서 얻은 화합물 (0.12 g, 0.34 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (91 mg, 68 %) 을 얻었다.

[0968]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9.03 (1H, brs), 8.84 (1H, s), 8.31-8.28 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, s), 7.54-7.49 (1H, m), 7.38-7.33 (1H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 7.10 (1H, s), 2.58-2.53 (2H, m), 1.13 (3H, t, J = 7.8 Hz);

LCMS(ESI, m/z): 396 (M+H)⁺, retention time: 1.9 min.

[0969]

[0970]

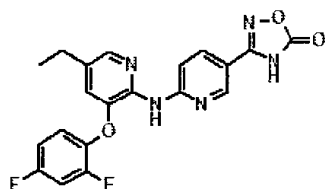
(실시예 49)

[0971]

3-{6-[5-에틸-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0972]

[화합식 56]



[0973]

[0974]

(49a) 6-[5-에틸-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]-N-하이드록시니코틴아미딘

[0975]

실시예 (39a) 와 동일하게 하여, 실시예 (48b) 에서 얻은 화합물 (0.12 g, 0.34 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물의 미정제 생성물 (0.10 g, 78 %) 을 얻었다.

[0976]

(49b) 3-{6-[5-에틸-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0977]

실시예 (39b) 와 동일하게 하여, 실시예 (49a) 에서 얻은 화합물 (0.10 g, 0.26 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (76 mg, 72 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.9 (1H, brs), 9.15 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.07-8.05 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.53-7.48 (1H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 7.16-7.13 (1H, m), 7.10 (1H, s), 2.57-2.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.3 Hz);

LCMS(ESI, m/z): 412 (M+H)⁺, retention time: 2.0 min.

[0978]

[0979]

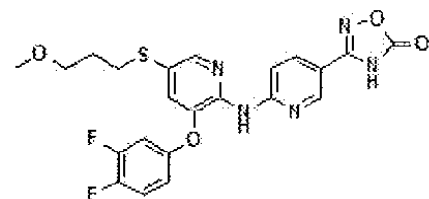
(실시예 50)

[0980]

3-{6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0981]

[화합식 57]



[0982]

[0983]

(50a) 6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일아미노]-N-하이드록시니코틴아미딘

[0984]

실시예 (39a) 와 동일하게 하여, 실시예 (28a) 에서 얻은 화합물 (0.19 g, 0.44 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물의 미정제 생성물 (0.17 g, 85 %) 을 얻었다.

[0985]

(50b) 3-{6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시프로필술폰닐)피리딘-2-일아미노]피리딘-3-일}-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온

[0986] 실시예 (39b) 와 동일하게 하여, 실시예 (50a) 에서 얻은 화합물 (0.17 g, 0.37 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.14 g, 79 %) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 12.9 (1H, brs), 9.27 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J = 2.0, 0.8$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.52-7.45 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.32 (1H, ddd, $J = 11.7, 6.7, 2.7$ Hz), 6.98-6.94 (1H, m), 3.37 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.19 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.77-1.70 (2H, m);

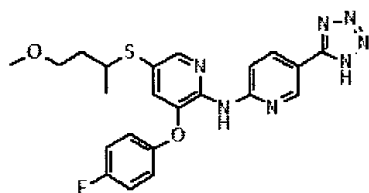
LCMS(ESI, m/z): 488 ($M+H$) $^+$, retention time: 2.1 min.

[0987]

[0988] (실시예 51)

[0989] [3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰아닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0990] [화합식 58]



[0991]

[0992] (51a) 6-[5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰아닐)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[0993] 실시예 (17a) 와 동일하게 하여, 실시예 (26b) 에서 얻은 화합물 (1.20 g, 2.30 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (165 mg, 17 %) 을 담황색 유상 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.74 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.25 (1H, brs), 8.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 7.16-7.04 (5H, m), 3.53-3.41 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.17-3.11 (1H, m), 1.81-1.67 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 7.0$ Hz).

[0994]

[0995] (51b)

[3-(4-플루오로페녹시)-5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰아닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[0996] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (51a) 에서 얻은 화합물 (165 mg, 0.39 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (125 mg, 67 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 8.88 (1H, brs), 8.86 (1H, brs), 8.35-8.31 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.33-7.20 (5H, m), 3.44-3.37 (2H, m), 3.19-3.14 (1H, m), 3.17 (3H, s), 1.70-1.62 (2H, m), 1.18 (3H, d, $J = 6.6$ Hz);

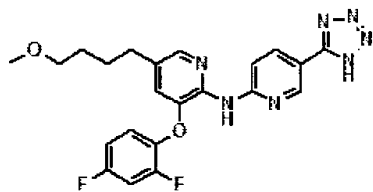
MS(FAB, m/z): 468 ($M+H$) $^+$.

[0997]

[0998] (실시예 52)

[0999] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1000] [화학식 59]



[1001]

[1002] (52a) 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘

[1003]

질소 기류하, 실시예 (37b) 에서 얻은 2-아미노-5-브로모-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘 (602 mg, 2.0 mmol), 3-부틸닐메틸에테르 (235 mg, 2.8 mmol), 10 % 팔라듐탄소 촉매 (수분 52 % 함유) (205 mg), 요오드화구리 (38 mg, 0.2 mmol), 트리페닐포스핀 (53 mg, 0.2 mmol) 및 디이소프로필아민 (0.34 ml, 2.4 mmol) 을 N,N-디메틸아세트아미드와 물 (10 : 1) 의 혼합 용매 (12 ml) 에 용해시켜, 80 °C 에서 8 시간 교반하였다. 반응액을 셀라이트로 여과한 후, 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 : 아세트산에틸 = 2 : 1) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (407 mg, 67 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.91(1H, s), 7.12-7.07 (1H, m), 7.01-6.97 (1H, m), 6.92-6.88 (1H, m), 6.79 (1H, s), 4.88 (2H, brs), 3.54 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.39 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 6.8 Hz)。

[1004]

[1005] (52b) 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘

[1006]

수소 기류하, 실시예 (52a) 에서 얻은 화합물 (406 mg, 1.33 mmol) 의 메탄올 용액 (8 ml) 에, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (40 mg) 를 첨가하여, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응액을 셀라이트로 여과하여, 표기 목적 화합물 (387 mg, 100 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.60 (1H, s), 7.09 (1H, dt, J = 13.6, 4.5 Hz), 7.03-6.98 (1H, m), 6.94-6.89 (1H, m), 6.73 (1H, s), 5.22 (2H, brs), 3.37-3.34 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.47-2.44 (2H, m), 1.57-1.53 (4H, m)。

[1007]

[1008] (52c) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1009]

실시예 (4d) 와 동일하게 하여, 실시예 (52b) 에서 얻은 화합물 (386 mg, 1.25 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (368 mg, 72 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.71 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.53 (1H, s), 8.18 (1H, brs), 7.89 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.16 (1H, dt, J = 13.6, 4.5 Hz), 7.06-7.00 (1H, m), 6.97-6.95 (1H, m), 6.76 (1H, s), 3.37 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.31 (3H, s), 2.53 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.60-1.57 (4H, m)。

[1010]

[1011] (52d) [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1012]

실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (52c) 에서 얻은 화합물 (368 mg, 0.90 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (316 mg, 78 %) 을 얻었다.

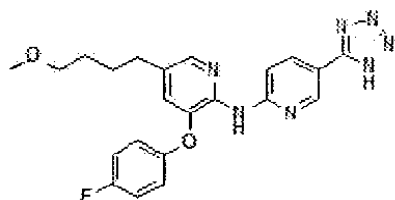
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9.00 (1H, brs), 8.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.53 (1H, dt, J = 11.2, 4.3 Hz), 7.39-7.33 (1H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 1.6 Hz), 3.30 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.19 (3H, s), 2.53 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.55-1.46 (4H, m);
MS(ESI, m/z): 454 (M+H)⁺.

[1013]

[1014] (실시예 53)

[1015] [3-(4-플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1016] [화학식 60]



[1017]

[1018] (53a) 2-아미노-3-(4-플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘

[1019] 실시예 (52a) 와 동일하게 하여, 실시예 (13c) 에서 얻은 2-아미노-5-브로모-3-(4-플루오로페녹시)피리딘 (566 mg, 2.0 mmol) 으로부터, 표기 목적 화합물 (312 mg, 55 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.92 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.99 (2H, dd, J = 9.1, 4.6 Hz), 6.91 (1H, s), 4.82 (2H, brs), 3.55 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.39 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 6.6 Hz)。

[1020]

[1021] (53b) 2-아미노-3-(4-플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘

[1022] 실시예 (52b) 와 동일하게 하여, 실시예 (53a) 에서 얻은 화합물 (312 mg, 1.09 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (307 mg, 97 %) 을 담황색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.69 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.08-7.04 (2H, m), 6.98-6.95 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 1.9 Hz), 4.61 (2H, brs), 3.38-3.35 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.48-2.45 (2H, m), 1.59-1.55 (4H, m)。

[1023]

[1024] (53c) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1025] 실시예 (4d) 와 동일하게 하여, 실시예 (53b) 에서 얻은 화합물 (307 mg, 1.06 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (273 mg, 66 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.72 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.15 (1H, brs), 7.90 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9.1, 2.5 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.06-7.02 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.9 Hz), 3.37 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.31 (3H, s), 2.53 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.60-1.58 (4H, m)。

[1026]

[1027] (53d) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(4-메톡시부틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1028] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (53c) 에서 얻은 화합물 (272 mg, 0.69 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물

(301 mg, 100 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 8.84 (1H, brs), 8.82 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.29-7.25 (2H, m), 7.18-7.14 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 1.9 Hz), 3.31 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.20 (3H, s), 2.54 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.55-1.49 (4H, m);
MS(ESI, m/z): 436 (M+H)⁺.

[1029]

[1030]

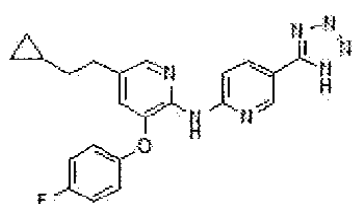
(실시예 54)

[1031]

[5-(2-시클로프로필에틸)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1032]

[화학식 61]



[1033]

[1034]

(54a) 2-아미노-5-(시클로프로필에틸)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘

[1035]

실시예 (52a) 와 동일하게 하여, 실시예 (13c) 에서 얻은 2-아미노-5-브로모-3-(4-플루오로페녹시)피리딘 (770 mg, 2.72 mmol) 과 시클로프로필에틴 (252 mg, 3.81 mmol) 으로부터, 표기 목적 화합물 (475 mg, 65 %) 을 갈색 유상 물질로서 얻었다.

[1036]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.90 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.09-7.04 (2H, m), 7.02-6.98 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.81 (2H, brs), 1.42-1.36 (1H, m), 0.85-0.81 (2H, m), 0.78-0.72 (2H, m).

[1037]

(54b) 2-아미노-5-(2-시클로프로필에틸)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘

[1038]

실시예 (52b) 와 동일하게 하여, 실시예 (54a) 에서 얻은 화합물 (474 mg, 1.77 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (464 mg, 97 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

[1039]

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.72 (1H, s), 7.07-7.04 (2H, m), 6.98-6.95 (2H, m), 6.85 (1H, s), 4.58 (2H, brs), 2.55 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 0.66-0.63 (1H, m), 0.42-0.39 (2H, m), 0.03-0.00 (2H, m).

[1040]

(54c) 6-[5-(2-시클로프로필에틸)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1041]

실시예 (4d) 와 동일하게 하여, 실시예 (54b) 에서 얻은 화합물 (464 mg, 1.70 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (357 mg, 56 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

[1042]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.14 (1H, brs), 7.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.14-7.09 (2H, m), 7.06-7.02 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 1.9 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.43 (2H, q, J = 7.0 Hz), 0.66-0.60 (1H, m), 0.43-0.39 (2H, m), 0.03-0.00 (2H, m).

[1043] (54d) [5-(2-시클로프로필에틸)-3-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1044] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (54c) 에서 얻은 화합물 (356 mg, 0.95 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (396 mg, 100 %) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 8.85 (1H, brs), 8.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.29-7.25 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.18-7.14 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.43 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 0.68-0.64 (1H, m), 0.39-0.34 (2H, m), 0.04-0.00 (2H, m);

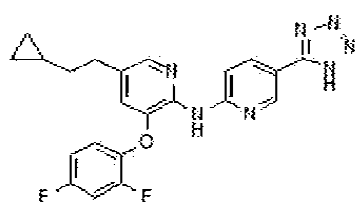
MS(ESI, m/z): 418 ($M+H$) $^+$.

[1045]

[1046] (실시예 55)

[1047] [5-(2-시클로프로필에틸)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1048] [화학식 62]



[1049]

[1050] (55a) 2-아미노-5-(시클로프로필에틸)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘

[1051] 실시예 (52a) 와 동일하게 하여, 실시예 (37b) 에서 얻은 2-아미노-5-브로모-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘 (602 mg, 2.0 mmol) 과 시클로프로필에틸 (185 mg, 2.0 mmol) 으로부터, 표기 목적 화합물 (537 mg, 94 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.88 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.09 (1H, dt, $J = 13.8, 4.5$ Hz), 7.01-6.96 (1H, m), 6.92-6.87 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 4.88 (2H, brs), 1.42-1.35 (1H, m), 0.85-0.79 (2H, m), 0.78-0.72 (2H, m).

[1052]

[1053] (55b) 2-아미노-5-(2-시클로프로필에틸)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘

[1054] 실시예 (52b) 와 동일하게 하여, 실시예 (55a) 에서 얻은 화합물 (536 mg, 1.87 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (491 mg, 90 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.71 (1H, s), 7.06 (1H, dt, $J = 13.6, 4.3$ Hz), 7.04-6.98 (1H, m), 6.93-6.90 (1H, m), 6.74 (1H, s), 4.71 (2H, brs), 2.55 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.41 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 0.65-0.63 (1H, m), 0.43-0.38 (2H, m), 0.03-0.00 (2H, m).

[1055]

[1056] (55c) 6-[5-(2-시클로프로필에틸)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1057] 실시예 (4d) 와 동일하게 하여, 실시예 (55b) 에서 얻은 화합물 (490 mg, 1.69 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (302 mg, 46 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, brs), 7.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 6.2, 2.4 Hz), 7.16 (1H, dt, J = 13.8, 4.5 Hz), 7.05-7.00 (1H, m), 6.97-6.92 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 0.62-0.60 (1H, m), 0.42-0.37 (2H, m), 0.01-0.02 (2H, m)。

[1058]

[1059]

[1060]

(55d) [5-(2-시클로프로필에틸)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (55c) 에서 얻은 화합물 (302 mg, 0.77 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (314 mg, 94 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9.00 (1H, brs), 8.86 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.25 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57-7.51 (1H, m), 7.37 (1H, dt, J = 14.2, 4.5 Hz), 7.21-7.15 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 0.67-0.63 (1H, m), 0.39-0.34 (2H, m), 0.04-0.00 (2H, m);

MS(ESI, m/z): 436 (M+H)⁺.

[1061]

[1062]

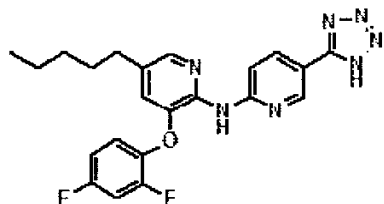
[1063]

[1064]

(실시예 56)

[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-펜틸피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[화학식 63]



[1065]

[1066]

[1067]

(56a) 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(펜타-1-일)피리딘

실시예 (52a) 와 동일하게 하여, 실시예 (37b) 에서 얻은 2-아미노-5-브로모-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘 (602 mg, 2.0 mmol) 과 1-펜틴 (191 mg, 2.8 mmol) 으로부터, 표기 목적 화합물 (570 mg, 99 %) 을 담황색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.90 (1H, s), 7.13-7.07 (1H, m), 7.00-6.96 (1H, m), 6.92-6.86 (1H, m), 6.78 (1H, s), 4.87 (2H, brs), 2.32 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.60-1.54 (2H, m), 1.00 (3H, t, J = 7.6 Hz)。

[1068]

[1069]

[1070]

(56b) 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-펜틸피리딘

실시예 (52b) 와 동일하게 하여, 실시예 (56a) 에서 얻은 화합물 (569 mg, 1.97 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (300 mg, 52 %) 을 무색 유상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.08 (1H, dt, J = 13.8, 4.5 Hz), 7.03-6.98 (1H, m), 6.93-6.89 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.14 (2H, brs), 2.42 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.52-1.44 (2H, m), 1.32-1.22 (4H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.1 Hz).

[1071]

[1072]

(56c) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-펜틸피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1073]

실시예 (4d) 와 동일하게 하여, 실시예 (56b) 에서 얻은 화합물 (299 mg, 1.02 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (224 mg, 55 %) 을 무색 고체 물질로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, s), 8.17 (1H, brs), 7.88-7.87 (2H, m), 7.15 (1H, dt, J = 12.6, 4.5 Hz), 7.04-7.00 (1H, m), 6.96-6.93 (1H, m), 6.74 (1H, s), 2.49 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.53-1.49 (2H, m), 1.32-1.26 (4H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz).

[1074]

[1075]

(56d) [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-펜틸피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1076]

실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (56c) 에서 얻은 화합물 (223 mg, 0.57 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (213 mg, 86 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.00 (1H, brs), 8.85 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56-7.50 (1H, m), 7.36 (1H, dt, J = 14.1, 4.5 Hz), 7.19-7.15 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 2.52 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.54-1.48 (2H, m), 1.31-1.18 (4H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.1 Hz);
MS(ESI, m/z): 438 (M+H)⁺.

[1077]

[1078]

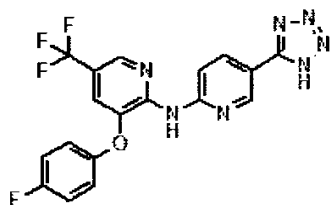
(실시예 57)

[1079]

[3-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1080]

[화합식 64]



[1081]

[1082]

(57a) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보니트릴

[1083]

4-플루오로페놀 (0.67 g, 6.0 mmol) 로부터 실시예 (38a) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (1.6 g, 93 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.66-8.64 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.16-7.12 (2H, m).

[1084]

[1085]

(57b) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실산아미드

[1086]

실시예 (57a) 에서 얻은 화합물 (1.55 g, 5.5 mmol) 로부터 실시예 (38b) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물을 정량적으로 얻었다. 추가적인 정제는 실시하지 않고, 다음 공정에 사용하였다.

[1087] (57c) 2-아미노-3-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘

[1088] 실시예 (57b) 에서 얻은 화합물 (1.7 g, 5.5 mmol) 로부터 실시예 (1c) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (1.3 g, 85 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.08 (1H, dd, J = 0.8, 2.0 Hz), 7.13-7.08 (2H, m), 7.04-6.99 (3H, m), 5.14 (2H, brs).

[1089]

[1090] (57d) 6-[3-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1091] 실시예 (57c) 에서 얻은 화합물 (1.2 g, 4.3 mmol) 로부터 실시예 (1d) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (0.90 g, 56 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 9.76 (1H, s), 8.73 (1H, dd, J = 0.8, 2.4 Hz), 5.48-5.47 (1H, m), 8.28 (1H, dd, J = 0.8, 9.0 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.33-7.24 (4H, m).

[1092]

[1093] (57e) [3-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1094] 실시예 (57d) 에서 얻은 화합물 (0.70 g, 1.9 mmol) 로부터 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (0.41 g, 52 %) 을 얻었다.

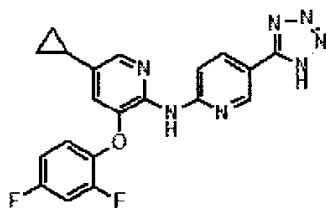
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ : 9.47 (1H, brs), 8.93 (1H, dd, J = 0.8, 2.4 Hz), 8.47-8.44 (2H, m), 8.39 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.34-7.27 (4H, m).

[1095] LCMS(ESI, m/z): 418 (M+H)⁺, retention time: 2.0 min.

[1096] (실시예 58)

[1097] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-시클로프로필피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1098] [화학식 65]



[1099]

[1100] (58a) 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-시클로프로필피리딘

[1101] 실시예 (37b) 에서 얻은 2-아미노-5-브로모-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘 (0.30 g, 1.0 mmol) 을 톨루엔-물 (10 : 1, v/v, 6.6 ml) 에 용해시키고, 질소 분위기하, 시클로프로필붕산 (0.17 g, 2 mmol), 탄산나트륨 (0.32 g, 3 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.12 g, 0.1 mmol) 를 첨가하고, 7.5 시간 가열 환류하였다.

반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 부어 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 물, 식염수로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (0.18 g, 70 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.04-6.95 (2H, m), 6.89-6.84 (1H, m), 6.59-6.57 (1H, m), 4.60 (2H, brs), 1.77-1.70 (1H, m), 0.87-0.82 (2H, m), 0.52-0.48 (2H, m).

[1102]

[1103] (58b) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-시클로프로필피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1104] 실시예 (58a) 에서 얻은 화합물 (0.17 g, 0.65 mmol) 로부터 실시예 (1d) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (0.12 g, 49 %) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ : 9.41 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.06-8.04 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50-7.46 (1H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 7.13-7.09 (1H, m), 6.96 (1H, s), 1.95-1.89 (1H, m), 0.95-0.91 (2H, m), 0.67-0.64 (2H, m).

[1105]

[1106] (58c) [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-시클로프로필피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1107] 실시예 (58b) 에서 얻은 화합물 (0.11 g, 0.30 mmol) 로부터 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (43 mg, 35 %) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.92 (1H, brs), 8.81 (1H, dd, $J = 0.8, 2.4$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 0.8, 8.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.53-7.47 (1H, m), 7.33-7.27 (1H, m), 7.16-7.11 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 1.94-1.88 (1H, m), 0.94-0.89 (2H, m), 0.66-0.62 (2H, m).

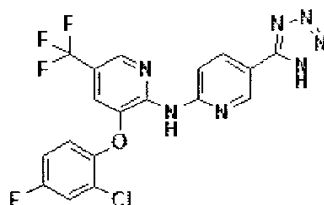
MS(ESI, m/z): 408 ($M+H$) $^+$.

[1108]

[1109] (실시예 59)

[1110] [3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1111] [화합식 66]



[1112]

[1113] (59a) [3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보니트릴

[1114] 2-클로로-4-플루오로페놀 (0.73 g, 5.0 mmol) 로부터 실시예 (38a) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (1.5 g, 93 %) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.67 (1H, s), 7.35-7.33 (1H, m), 7.28-7.26 (1H, m), 7.16-7.14 (2H, m).

[1115]

[1116] (59b) [3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실산아미드

[1117] 실시예 (59a) 에서 얻은 화합물 (1.5 g, 4.6 mmol) 로부터 실시예 (38b) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물을 정량적으로 얻었다. 추가적인 정제는 실시하지 않고, 다음 공정에 사용하였다.

[1118] (59c) 2-아미노-[3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘

[1119] 실시예 (59b) 에서 얻은 화합물 (1.5 g, 4.3 mmol) 로부터 실시예 (1c) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (0.69 g, 52 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.09 (1H, s), 7.29-7.27 (1H, m), 7.12-7.04 (2H, m), 6.82 (1H, s), 5.20 (2H, brs).

[1120]

[1121] (59d) 6-[3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1122] 실시예 (59c) 에서 얻은 화합물 (0.69 g, 2.25 mmol) 로부터 실시예 (1d) 와 동일하게 하여 합성하고, 추가로 에테르-헥산 혼합 용매를 첨가하고, 현탁시켜, 고체를 여과 채취함으로써 정제하여, 표기 목적 화합물 (0.71 g, 77 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.47 (1H, brs), 8.32 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.7, 7.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 4.7, 9.0 Hz), 7.15-7.10 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[1123]

[1124] (59e) [3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1125] 실시예 (59d) 에서 얻은 화합물 (0.71 g, 1.7 mmol) 로부터 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (0.32 g, 42 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ : 9.54 (1H, brs), 8.95 (1H, dd, J = 0.8, 2.4 Hz), 8.48-8.39 (2H, m), 8.41 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 3.1, 8.2 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 5.1, 9.0 Hz), 7.37 (1H, ddd, J = 3.1, 8.2, 11.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.0 Hz).

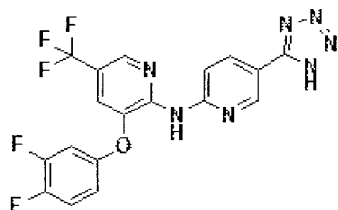
LCMS(ESI, m/z): 452 (M+H)⁺, retention time: 2.1 min.

[1126]

[1127] (실시예 60)

[1128] [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1129] [화학식 67]



[1130]

[1131] (60a) [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보니트릴

[1132] 3,4-디플루오로페놀 (0.65 g, 5.0 mmol) 로부터 실시예 (38a) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (1.4 g, 92 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.70 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.35-7.29 (1H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 7.92-7.90 (1H, m).

[1133]

[1134] (60b) [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실산아미드

[1135] 실시예 (60a) 에서 얻은 화합물 (1.5 g, 4.6 mmol) 로부터 실시예 (38b) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물을 정량적으로 얻었다. 추가적인 정제는 실시하지 않고, 다음 공정에 사용하였다.

[1136] (60c) 2-아미노-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘

[1137] 실시예 (60b) 에서 얻은 화합물 (1.4 g, 4.2 mmol) 로부터 실시예 (1c) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물

(0.67 g) 을 불순물과의 혼합물로서 얻었다. 추가적인 정제는 실시하지 않고, 다음 공정에 사용하였다.

[1138] (60d) 6-[3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1139] 실시예 (60c) 에서 얻은 화합물 (0.67 g) 로부터 실시예 (1d) 와 동일하게 하여 합성하고, 추가로 에테르-헥산 혼합 용매를 첨가하여 현탁시키고, 고체를 여과 채취함으로써 정제하여, 표기 목적 화합물 (0.59 g, 66 %) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.79 (1H, dd, J = 0.8, 9.0 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 0.8, 2.4 Hz), 8.36-8.35 (2H, m), 7.98-7.95 (1H, m), 7.31-7.24 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, ddd, J = 2.4, 6.3, 10.2 Hz), 6.90-6.86 (1H, m).

[1141] (60e) [3-(3,4-디플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1142] 실시예 (60d) 에서 얻은 화합물 (0.59 g, 1.5 mmol) 로부터 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 표기 목적 화합물 (0.23 g, 35 %) 을 얻었다.

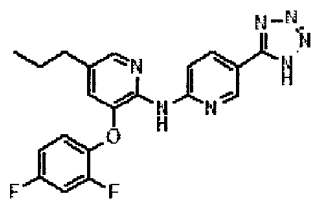
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 9.55 (1H, s), 8.92 (1H, dd, J = 0.8, 3.1 Hz), 8.50-8.49 (1H, m), 8.42 (1H, dd, J = 1.2, 9.0 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.57-7.49 (1H, m), 7.48-7.42 (1H, m), 7.09-7.05 (1H, m).

LCMS(ESI, m/z): 436 (M+H)⁺, retention time: 2.1 min.

[1144] (실시예 61)

[1145] [5-n-프로필-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1146] [화학식 68]



[1148] (61a) 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-n-프로필피리딘

[1149] 질소 분위기하, 실시예 (37b) 에서 얻은 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-브로모피리딘 (0.90 g, 3.0 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (67 mg, 0.3 mmol), 및 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시비페닐 (0.25 g, 0.6 mmol) 을 테트라하이드로푸란 (12 ml) 에 용해시키고, n-프로필아연브로마이드 (12 ml, 0.5 M 테트라하이드로푸란 용액, 알드리치) 를 적하하고, 실온 18 시간 교반하였다. 반응 후, 염화암모늄 수용액에 의해 반응 정지 후, 아세트산에틸에 의해 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산-아세트산에틸) 로 정제하여, 표기 목적 화합물 (0.45 g, 57 %) 을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.06-6.95 (2H, m), 6.89-6.84 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.61 (2H, brs), 2.40 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.56-1.46 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[1151] (61b) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-n-프로필피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1152] 실시예 (61a) 에서 얻은 화합물 (0.44 g, 1.7 mmol) 로부터, 실시예 (1d) 와 동일하게 하여 합성하여, 표기 목적 화합물 (0.44 g, 73 %) 을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.71 (1H, dd, J = 0.8, 9.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 0.8, 2.4 Hz), 8.17 (1H, s), 7.88 (2H, dt, J = 2.7, 5.1 Hz), 7.15 (1H, dt, J = 5.1, 8.6 Hz), 7.05-6.99 (1H, m), 6.97-6.92 (1H, m), 6.74 (1H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.57-1.50 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[1153]

[1154] (61c) [5-n-프로필-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1155] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (61b) 에서 얻은 화합물 (0.44 g, 1.2 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.26 g, 53 %) 을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9.04 (1H, brs), 8.84 (1H, dd, J = 0.8, 2.4 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 0.8, 9.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.54-7.49 (1H, m), 7.35 (1H, dt, J = 5.5, 9.0 Hz), 7.18-7.13 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 2.50-2.47 (2H, m), 1.52 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 0.86 (3H, t, J = 7.0 Hz).

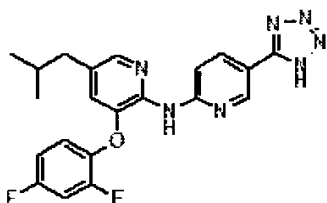
LCMS(ESI, m/z): 410 (M+H)⁺, retention time: 2.0 min.

[1156]

[1157] (실시예 62)

[1158] [5-(2-메틸프로필)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1159] [화학식 69]



[1160]

[1161] (62a) 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-메틸프로필)피리딘

[1162] 실시예 (37b) 에서 얻은 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-브로모피리딘 (0.90 g, 3.0 mmol), 및 2-메틸프로필아연브로마이드 (12 ml, 0.5 M 테트라하이드로푸란 용액, 알드리치) 로부터, 실시예 (61a) 와 동일한 방법으로, 표기 목적 화합물 (0.56 g, 67 %) 을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05-6.95 (2H, m), 6.89-6.84 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 4.61 (2H, brs), 2.29 (2H, d, J = 7.4 Hz), 1.74-1.64 (1H, m), 0.85 (6H, d, J = 6.7 Hz).

[1163]

[1164] (62b) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(2-메틸프로필)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1165] 실시예 (62a) 에서 얻은 화합물 (0.55 g, 2.0 mmol) 로부터, 실시예 (1d) 와 동일하게 하여 합성하여, 표기 목적 화합물 (0.54 g, 71 %) 을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.72 (1H, dd, J = 0.8, 8.6 Hz), 8.51 (1H, d, J = 0.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, s), 7.88 (1H, ddd, J = 0.8, 2.4, 9.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.15 (1H, dt, J = 5.1, 9.0 Hz), 7.04-6.99 (1H, m), 6.97-6.91 (1H, m), 6.71 (1H, s), 2.36 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.78-1.68 (1H, m), 0.87 (6H, d, J = 6.7 Hz).

[1166]

- [1167] (62c) [5-(2-메틸프로필)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민
- [1168] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (62b) 에서 얻은 화합물 (0.53 g, 1.4 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (0.29 g, 48 %) 을 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9.05 (1H, brs), 8.84 (1H, dd, J = 1.2, 2.4 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 0.8, 8.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55-7.49 (1H, m), 7.35 (1H, dt, J = 5.5, 9.0 Hz), 7.19-7.13 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 2.39 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.79-1.69 (1H, m), 0.83 (6H, d, J = 6.6 Hz).

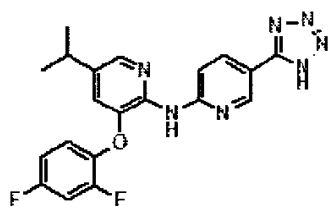
LCMS(ESI, m/z): 424 (M+H)⁺, retention time: 2.1 min.

[1169]

[1170] (실시예 63)

[1171] [5-(1-메틸에틸)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1172] [화합식 70]



[1173]

[1174] (63a) 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(1-메틸에틸)피리딘

[1175] 실시예 (37b) 에서 얻은 2-아미노-3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-브로모피리딘 (0.90 g, 3.0 mmol), 및 2-프로필아 연브로마이드 (12 ml, 0.5 M 테트라하이드로푸란 용액, 알드리치) 로부터, 실시예 (61a) 와 동일한 방법으로, 표기 목적 화합물을 실시예 (61a) 의 화합물과의 혼합물 (0.59 g, 75 %, 순도 60 %) 로서 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05-6.95 (2H, m), 6.89-6.85 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.69 (2H, brs), 2.82-2.72 (1H, m), 1.15 (6H, d, J = 7.0 Hz).

[1176]

[1177] (63b) 6-[3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(1-메틸에틸)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1178] 실시예 (63a) 에서 얻은 화합물 (0.59 g, 2.2 mmol) 로부터, 실시예 (1d) 와 동일하게 합성하여, 표기 목적 화합물을 실시예 (61b) 의 화합물과의 혼합물 (0.60 g, 73 %, 순도 60 %) 로서 얻었다.

[1179] LCMS(ESI, m/z): 367 (M+H)⁺, retention time: 2.9 min.

[1180] (63c) [5-(1-메틸에틸)-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

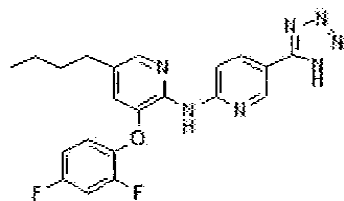
[1181] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (63b) 에서 얻은 화합물 (0.60 g, 1.6 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물을 실시예 (61c) 의 화합물과의 혼합물 (0.41 g, 60 %, 순도 60 %) 로서 얻었다.

[1182] LCMS(ESI, m/z): 410 (M+H)⁺, retention time: 2.1 min.

[1183] (실시예 64)

[1184] [5-부틸-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1185] [화학식 71]



[1186]

[1187] (64a) 2-아미노-5-부틸-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘

[1188] 질소 기류하, 실시예 (37b) 에서 합성한 2-아미노-5-브로모-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘 (0.50 g, 1.66 mmol) 및 탄산나트륨 (351 mg, 3.32 mmol) 을 물 (1.6 ml) 과 톨루엔 (7 ml) 에 용해시키고, 1 M 의 트리부틸붕소 디에틸에테르 용액 (3.3 ml, 3.3 mmol) 을 적하하였다. 추가로 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (30 mg, 0.037 mmol) 을 첨가하여 가열 환류하, 8 시간 교반하였다. 포화 식염수에 의해 반응 정지 후, 아세트산에틸 로 추출하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하, 농축하여 잔류물을 얻었다. 얻어진 잔류물은, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표기 목적 화합물 (269 mg, 58 %) 을 얻었다.

[1189]

[1190] (64b) 6-[5-부틸-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일아미노]니코티노니트릴

[1191] 실시예 (1d) 와 동일하게 하여, 실시예 (64a) 에서 얻은 화합물 (269 mg, 0.967 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (174.4 mg, 31 %) 을 얻었다.

[1192]

[1193] (64c) [5-부틸-3-(2,4-디플루오로페녹시)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민

[1194] 실시예 (1e) 와 동일하게 하여, 실시예 (64b) 에서 얻은 화합물 (50 mg, 0.15 mmol) 로부터, 표기 목적 화합물 (37 mg, 60 %) 을 얻었다.

[1195]

[1196] (실시예 65)

[1197] [3-(2,4-디플루오로페녹시)-5-(3-메톡시-1-메틸프로필술폰아닐)피리딘-2-일]-[5-(1H-테트라졸-5-일)피리딘-2-일]아민 트리플루오로아세트산염

[1198] 실시예 (44b) 에서 얻은 화합물 (101.0 mg) 을 시마즈 제작소 제조 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (SCL-10A/CTO-10AC/LC-10AD) 으로, 다이셀 화학 공업 제조 Chiralpak AD-H 칼럼 (n-헥산 : 에탄올 : 디에틸아민 : 트리플루오로아세트산 = 80 : 20 : 0.1 : 0.1, 1 ml/min, 칼럼 사이즈 0.46 cm I.D.×15 cm, 40 °C) 으로 분할 하였다. 피크 1 (유지 시간 11.8 min) 의 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물에 물과 아세트산을 첨가하여

실온에서 교반하였다. 발생한 고체를 여과 채취하고 수세 후, 건조시켜, 표기 목적 화합물 (43.4 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 8.91 (1H, d, J=2.4Hz), 8.38 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.30 (1H, d, J=9.0Hz), 8.12 (1H, d, J=2.0Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.22-7.17 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=4.0Hz), 3.34-3.45 (2H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.16 (3H, s), 1.49-1.72 (2H, m), 1.18 (3H, d, J = 7.0 Hz)。

[1199]

[1200] 피크 2 (유지 시간 14.4 min)로부터 표기 목적 화합물 (45.3 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 8.91 (1H, d, J=2.4Hz), 8.38 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.30 (1H, d, J=9.0Hz), 8.12 (1H, d, J=2.0Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.22-7.17 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=4.0Hz), 3.34-3.45 (2H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.16 (3H, s), 1.49-1.72 (2H, m), 1.18 (3H, d, J = 7.0 Hz)。

[1201]

[1202] (시험예 1)

[1203] (1) GK 의 조제

[1204] 사람 췌장형 GK 폴리펩티드를 코드하는 cDNA (GenBank Accssion No. NM_000162 humanglucokinase, variant1) 를 사람 cDNA 라이브러리로부터 폴리머라아제 연쇄 반응 (polymerase chainreaction : 이하, 「PCR」 이라고 한다) 에 의해 클로닝하여, 글루타티온 S 트랜스퍼라아제 (이하 GST 라고 한다) 융합 단백질 발현 벡터 (GEX4T, GE 헬스케어 바이오사이언스) 에 도입하였다. 대장균 (BL21, Invitrogen) 에 벡터를 도입하고, 형질 전환된 대장균을 37 °C 에서 하룻밤 배양하고 균체를 회수하였다. 회수한 균체를 동결-융해시킨 후, 인산 완충액에 트라이톤-X 를 최종농도 1 % 로 첨가한 것에 현탁하고, 초음파 파쇄기로 파쇄하였다. 호모제네이트를 저속 원심 처리 (10,000×g, 30 분간) 한 상청을 추가로 고속 원심 처리 (100,000×g, 10 분) 하여 상청을 회수하고, GST 융합 단백질 정제 시스템 (Bulk GST purification module, GE 헬스케어 바이오사이언스) 을 이용하여 융합 단백질을 정제하였다. GK 융합 단백질은 소용량으로 나누어, -80 °C 에서 보존하였다.

[1205] (2) GK 활성 시험

[1206] (1) 에서 정제한 GK 를 이용하여 GK 활성을 측정하였다. 구체적으로는, 글루코오스 측정 키트 (D-글루코오스 UV 메소드, 로슈·다이아그노스틱스) 의 용액 1 에 대하여 (1) 에서 정제한 GK, 및 글루코오스-6-인산데하이드로게나아제 (시그마) 를 첨가하고 효소액으로 하였다. ELISA 용 96 웰 플레이트 상에서 효소액, 시험 화합물 희석액, 글루코오스 (최종농도 5 mM) 를 혼합하고, 실온에서 30 분간 반응시켰다. 반응 종료 후, 스펙트라맥스 플러스 (몰레큘러 프로브) 를 이용하여 파장 340 나노미터의 흡광도를 측정하였다. 또한, 미반응 (글루코오스 미첨가시) 의 흡광도를 백그라운드로 하였다.

[1207] GK 활성화의 비율은 (시험 화합물 첨가시, 30 분간 반응 후의 흡광도)/(시험 화합물 미첨가, 30 분간 반응 후의 흡광도) 의 수식으로 계산하였다. 실시예 1 내지 65 의 화합물은, 시험 화합물 농도 10 μM 에 있어서, 1.4 배 이상의 GK 활성화 비율을 나타냈다.

[1208] 제제예 1 : 캡슐제

[1209] 실시예 1 의 화합물 50 mg

[1210] 유당 128 mg

[1211] 옥수수 전분 70 mg

[1212] 스테아르산마그네슘 2 mg

[1213]

- [1214] 250 mg
- [1215] 상기 처방의 분말을 혼합하고, 60 메시의 체를 통과시킨 후, 이 분말을 250 mg 의 젤라틴 캡슐에 넣어, 캡슐제로 한다.
- [1216] 제제예 2 : 정제
- [1217] 실시예 1 의 화합물 50 mg
- [1218] 유당 126 mg
- [1219] 옥수수 전분 23 mg
- [1220] 스테아르산마그네슘 1 mg
- [1221] _____
- [1222] 200 mg
- [1223] 상기 처방의 분말을 혼합하고, 옥수수 전분 풀을 이용하여 조립 (造粒), 건조시킨 후, 타정기에 의해 타정하여, 1 정 200 mg 의 정제로 한다. 이 정제는 필요에 따라 당의를 실시할 수 있다.
- [1224] 산업상 이용가능성
- [1225] 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 우수한 GK 활성화 작용을 가지며, 온혈 동물 (특히, 사람) 용의, 당뇨병, 내당능 이상, 임신 당뇨병, 당뇨병 만성 합병증 (당뇨병성 말초 신경장애, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 대혈관증을 포함한다) 또는 메타볼릭 신드롬 (특히, 당뇨병 또는 내당능 이상) 의 치료제 혹은 예방제 (특히, 치료제) 로서 유용하다.