

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0092297
C07D 471/04 (2006.01) (43) 공개일자 2006년08월22일

(21) 출원번호	10-2006-7005902	(87) 국제공개번호	WO 2005/030770
(22) 출원일자	2006년03월24일	국제공개일자	2005년04월07일
번역문 제출일자	2006년03월24일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2004/052377		
국제출원일자	2004년09월30일		

(30) 우선권주장 03022046.1 2003년10월01일 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인 알타나 파마 아게
독일 (데-78467) 콘스탄츠 빅-굴덴-스트랏세 2

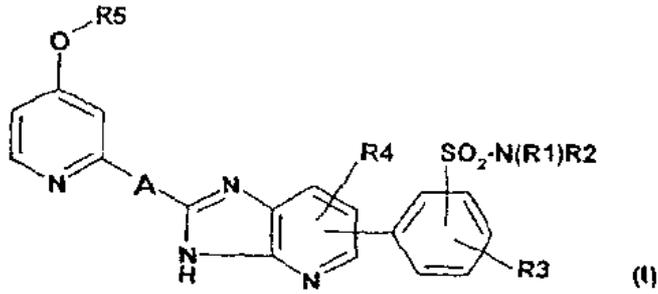
(72) 발명자 올리히, 울프-루에디게르
독일 78464 콘스탄츠 알펜스트라세 2
푸히스, 토마스
독일 78315 라돌프젤 메즈게르와이드링 43
마르틴, 토마스
독일 78462 콘스탄츠 스트-마르틴스-웨그 13
보에르, 라이네르
독일 78464 콘스탄츠 레베르그스트라세 43
스트러브, 안드레아스
독일 78315 라돌프젤 세인트 니콜라우스스트라세 4a
엘트제, 만프리트
독일 78462 콘스탄츠 슈에트젠스트라세 20
레흐네르, 마르틴
독일 78465 콘스탄츠 카피탄-로메르-스트라세 43

(74) 대리인 강승욱
김성기

심사청구 : 없음

(54) 유도성 일산화질소 합성효소 억제제인 이미다조피리딘유도체

요약
R1, R2, R3, R4, R5 및 A가 상세한 설명에 기재된 의미를 갖는 화학식 (I)의 화합물은 신규한 효과적 iNOS 억제제이다.



명세서

기술분야

본 발명은 제약학적 조성물의 제조를 위해 제약 산업에서 사용되는, 신규한 이미다조피리딘 유도체에 관한 것이다.

배경기술

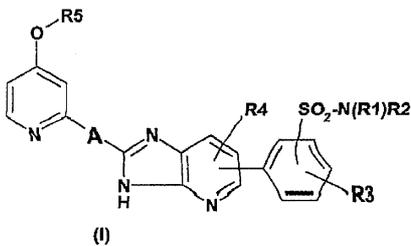
독일 특허 출원 DE 2504252 및 유럽 특허 출원 EP 0125756에는 항궤양 활성을 갖는 3H-이미다조[4,5-b]피리딘 유도체가 개시되어 있다.

국제 출원 WO 0049015는 일산화질소 생성 억제 활성을 갖는 피리딘 화합물을 개시한다.

발명의 상세한 설명

이하 상세히 기술하는 신규한 아미노술폰닐페닐-치환된 이미다조피리딘 유도체가, 뛰어나며 특히 유리한 특성을 갖는다는 것이 밝혀졌다.

따라서 제1 실시예(실시예 a)에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염에 관한 것이다:



식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노,

R12는 1-4C-알킬 또는 할로젠,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 완전히 포화된 또는 부분적으로 불포화된 모노- 또는 융합된 바이사이클릭 링 또는 제1 성분 및 제2 성분으로 이루어진 링 시스템이고,

제1 성분은 3 내지 7원 모노사이클릭 완전히 포화된 비방향족 헤테로사이클릭 링 B이고,

헤테로사이클릭 링 B는 질소, 산소 및 황 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하고, 헤테로사이클릭 링 B는 1 또는 2개의 옥소기로 선택적으로 치환되고,

제2 성분은 선택적으로 상기 제1 성분에 융합되는, 벤젠 링이고,

상기 링 Het은 링 탄소 원자가 R21로 선택적으로 치환되고,

및/또는 링 Het은 링 탄소 원자가 R22로 선택적으로 더 치환되고,

및/또는 링 Het은 에틸렌디옥시기로 선택적으로 치환되고,

및/또는 링 Het은 링 질소 원자가 R23으로 선택적으로 치환되고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 페닐카보닐,

R22는 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노-2-4C-알킬, 페닐, 피리미딜, 피리딜, 포르밀, 3-7C-사이클로알킬, 3-7C-사이클로알킬메틸, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고; 및

식중 R4는 수소, 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시,

R5는 1-4C-알킬,

A는 1-4C-알킬렌.

제2 실시예(실시예 b)에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염에 관한 것이다:

식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딘, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노,

R12는 1-4C-알킬 또는 할로젠,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은, 산소, 황 및 질소로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 내지 3개 헤테로 원자를 포함하며, 링 탄소 원자가 R21로 선택적으로 치환되고 및/또는 링 탄소 원자가 R22로 더 치환되고 및/또는 링 질소 원자가 R23으로 치환되는 3 내지 10원 포화된 또는 부분적으로 포화된 헤테로사이클릭 링이고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 페닐카보닐,

R22는 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노-2-4C-알킬, 페닐, 피리미딘, 피리딘, 포르밀, 3-7C-사이클로알킬, 3-7C-사이클로알킬메틸 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시; 및

식중 R4는 수소, 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시,

R5는 1-4C-알킬,

A는 1-4C-알킬렌.

1-4C-알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지 알킬기이다. 예를 들면, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 프로필, 이소프로필, 그리고, 특히, 에틸 및 메틸기이다.

2-4C-알킬은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지 알킬기이다. 예를 들면, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 프로필, 이소프로필 그리고, 특히, 에틸기이다.

1-4C-알킬렌은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 알킬렌이다. 이와 관련하여 언급될 수 있는 예는, 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂-CH₂-), 트리메틸렌(-CH₂-CH₂-CH₂-) 및 테트라메틸렌(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) 기이다.

1-4C-알콕시는, 산소 원자에 더하여 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분기 알킬기를 포함하는 기이다. 이와 관련하여 언급될 수 있는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시기는, 예를 들어 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 및 특히, 에톡시 및 메톡시기이다.

3-7C-사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 나타내고, 그 중에서 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸이 바람직하다.

3-7C-사이클로알킬메틸은 상술한 3-7C-사이클로알킬기 중 하나로 치환된 메틸기를 나타낸다. 예를 들면 사이클로프로필메틸 및 사이클로헥실메틸기이다.

본 발명의 의미에 포함되는 할로젠은 브롬 또는 바람직하게는 염소 또는 플루오르이다.

완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시는, 예를 들면, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시, 퍼플루오로에톡시, 1,2,2-트리플루오로에톡시 및 특히 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 트리플루오로메톡시 및 디플루오로메톡시기이고, 그 중에서 디플루오로메톡시기가 바람직하다. 이와 관련하여 "주로"는 1-4C-알콕시의 수소 원자 중 반 이상이 플루오르 원자로 치환되는 것을 의미한다.

1-4C-알콕시-2-4C-알킬은 상술한 1-4C 알콕시기 중 하나로 치환된 상술한 2-4C-알킬기 중 하나를 나타낸다. 언급될 수 있는 예를 들면, 2-(메톡시)에틸 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$), 3-(메톡시)프로필 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$), 2-(에톡시)에틸 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 및 2-(이소프로폭시)에틸 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 기이다.

하이드록시-2-4C-알킬은 하이드록시기로 치환된 상술한 2-4C 알킬기 중 하나를 나타낸다. 언급될 수 있는 예를 들면, 2-하이드록시에틸 및 3-하이드록시프로필기이다.

모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노기는 질소 원자에 더하여 상술한 1-4C 알킬기 중 1 또는 2개를 포함한다. 바람직하게는 디-1-4C-알킬아미노기, 특히 디메틸아미노, 디에틸아미노 및 디이소프로필아미노기이다.

모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노-2-4C-알킬은 상술한 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노기 중 하나로 치환된 상술한 2-4C-알킬기 중 하나를 나타낸다. 언급될 수 있는 예를 들면 2-(디메틸아미노)에틸기이다.

페닐-14C-알킬은 페닐기로 치환된 상술한 1-4C-알킬기 중 하나를 나타낸다. 언급될 수 있는 예를 들면 페네틸 및 벤질기이다.

1-4C-알킬카보닐은 상술한 1-4C 알킬기 중 하나가 결합된 카보닐기이다. 예를 들면 아세틸 [$\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-$] 기이다.

질소산화물(N-oxide)은 $-\text{OR}_5$ 로 치환된 피리딘 상의 질소산화물을 나타낸다.

첫 번째 관점(관점 a)에서 Het은 완전히 포화된 또는 부분적으로 불포화된 모노- 또는 융합된 바이사이클릭 링 또는 제1 성분 및 제2 성분으로 이루어진 링 시스템이고, 제1 성분은 3 내지 7원 모노사이클릭 완전히 포화된 비방향족 헤테로사이클릭 링 B이고, 헤테로사이클릭 링 B는 질소, 산소 및 황 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하고, 헤테로사이클릭 링 B는 1 또는 2개의 옥소기로 선택적으로 치환되고, 제2 성분은, 선택적으로 상기 제1 성분에 융합되는, 벤젠 링이고, 상기 링 Het은 링 탄소 원자가 R21로 선택적으로 치환되고, 및/또는 링 Het은 링 탄소 원자가 R22로 선택적으로 더 치환되고, 및/또는 링 Het은 에틸렌디옥시기로 선택적으로 치환되고, 및/또는 링 Het은 링 질소 원자가 R23으로 선택적으로 치환된다.

관점 a에 따른 Het의 예는, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐, 및 상술한 예의 옥소 치환된 유도체, 예를 들면, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소이미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2,5-디옥소피롤리디닐, 2,5-디옥소이미다졸리디닐, 2,6-디옥소피페리디닐, 2-옥소피페라지닐, 또는 5-옥소-1,4-디아제파닐, 및 티오모르폴린 S-옥사이드 또는 티오모르폴린 S,S-디옥사이드, 및 상술한 예의 벤조-융합된 유도체, 예를 들면, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐 또는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

여기서 사용되는, 용어 "옥소"는 탄소 원자에 결합될 때 카보닐 부분(moiety)을 형성하고, 황 원자에 결합될 때 술폭사이드 부분을, 두 개의 옥소가 황 원자에 결합될 때 술폰 부분을 형성한다.

두 번째 관점(관점 b)에서 Het은, 관점 a의 구체예이며, 산소, 황 및 질소로 이루어진 군 중에서 선택되는 총 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고, 링 탄소 원자가 R21로 선택적으로 치환되고 및/또는 링 탄소 원자가 R22로 더 치환되고 및/또는 링 질소 원자가 R23로 치환되는, 3 내지 10원 포화된 또는 부분적으로 포화된 헤테로사이클릭 링기를 나타낸다.

관점 b에 따른 Het기의 예는 R21 및/또는 R22 및/또는 R23으로 선택적으로 치환될 수 있고, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일, 이미다졸리딘-1-일, 티오모르폴린-4-일, 호모피페리딘-1-일, 호모피페라진-1-일, 인돌린-1-일, 이소인돌린-1-일, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일, 1,4-디아제판-5-온-1-일, 피페라진-3-온-1-일, 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

이와 관련하여, 관점 b에 따른 Het의 구체적인 예는, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일을 언급할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

또한, 관점 b에 따른 Het의 더욱 구체적인 예는,

R21로 치환된 피페리딘-1-일, 바람직하게는 R21은 1-4C-알킬 또는 페닐카보닐, 예를 들어, 4-메틸-피페리딘-1-일, 또는 4-벤조일-피페리딘-1-일;

R21 및/또는 R22로 치환된 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일, 바람직하게는 R21은 1-4C-알콕시이고, R22는 1-4C-알콕시, 예를 들어, 6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일, 또는 6,7-디에톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일;

4-N이 R23으로 치환된 피페라진-1-일, 적절하게는 R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노-2-4C-알킬, 페닐, 피리미딜, 피리딜, 포르밀, 3-7C-사이클로알킬, 3-7C-사이클로알킬메틸, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐, 여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬이고, R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬이며, 바람직하게는 R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐, 여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬이고, R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬이며, 예를 들어, 4-N-메틸-피페라진-1-일, 4-N-에틸-피페라진-1-일, 4-N-벤질-피페라진-1-일, 4-N-(2-페네틸)-피페라진-1-일, 4-N-(2-메톡시에틸)-피페라진-1-일, 4-N-아세틸-피페라진-1-일, 4-N-페닐-피페라진-1-일, 4-N-(3,5-디클로로페닐)-피페라진-1-일, 4-N-(4-시아노페닐)-피페라진-1-일, 4-N-(4-메틸페닐)-피페라진-1-일, 4-N-(2-메틸페닐)-피페라진-1-일, 4-N-(2,4-디메틸페닐)-피페라진-1-일, 또는 4-N-(2,6-디메틸페닐)-피페라진-1-일;

4-N이 R23으로 치환된 1,4-디아제판-5-온-1-일, 바람직하게는 R23은 1-4C-알킬 또는 페닐-1-4C-알킬, 예를 들어, 4-N-메틸-1,4-디아제판-5-온-1-일, 4-N-에틸-1,4-디아제판-5-온-1-일, 또는 4-N-벤질-1,4-디아제판-5-온-1-일; 또는

4-N이 R23으로 치환된 호모피페라진-1-일, 바람직하게는 R23은 1-4C-알킬, 예를 들어, 4-N-메틸-호모피페라진-1-일을 언급할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

치환에 따른 화학식 I의 화합물의 적합한 염은 모든 산 첨가 염 또는 모든 염기를 갖는 염이다. 특히 약학에서 상업적으로 사용되는 약학적으로 허용가능한 무기 및 유기 산과 염기를 언급할 수 있다. 한편, 적합한 것으로는 물-불용성 및, 특히, 산을 갖는 수용성 산 첨가 염, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 아세트산, 시트르산, D-글루콘산, 벤조산, 2-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 부티르산, 술포살리실산, 말레인산, 라우르산, 말린산, 푸마르산, 숙신산, 옥살산, 타르타르산, 엠본산, 스테아르산, 톨루엔술포산, 메탄술포산 또는 3-하이드록시-2-나프토산이며, 상기 산은, 모노 또는 다염기 산에 관한 것이냐에 따라 그리고 등몰량 비율(equimolar quantitative ratio) 또는 다른 비율로 어떠한 염이 요구되는지에 따라, 염 제조에 적용된다.

한편, 염기를 갖는 염 또한, 치환에 따라, 적합하다. 염기를 갖는 염의 예로서, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 티타늄, 암모늄, 메글루민 또는 구아니디늄 염이 언급되고, 상기 염기는 등몰량 비율 또는 다른 비율로 염 제조에 적용된다.

예를 들어 산업적 규모로 본 발명에 따른 화합물의 제조 중에 공정 산물로서 얻어질 수 있는 약학적으로 허용되지 않는 염은, 당업자에게 공지된 공정에 의해 약학적으로 허용가능한 염으로 전환된다.

당업자의 지식에 따르면, 본 발명의 화합물 및 그 염은 예를 들어 결정형으로 단리된 때, 다양한 양의 용매를 포함할 수 있다. 따라서, 모든 용매화합물 및 특히 모든 용매화합물 뿐만 아니라 화학식 I의 화합물의 모든 수화물 및 특히 화학식 I의 화합물의 염의 모든 수화물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

당업자는 그 전문 지식에 기초하여 본 발명에 따른 화합물이 융합된 이미다조 링에 있어서, 서로 다른 호변이성 형태, 예를 들면 1-H 형태 또는 바람직하게는 화학식 I에 나타낸 3-H 형태로 존재할 수 있음을 알 수 있다. 본 발명은 순수 형태 및 혼합 비율의 모든 예상가능한 호변이성체를 포함한다. 특히 본 발명은 순수한 1-H- 및 바람직하게는 3-H-호변이성체 및 그 혼합물을 포함한다.

언급될만한 본 발명의 실시예 a에 따른 화합물은 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염으로서,

식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 디-1-4C-알킬아미노,

R12는 1-4C-알킬 또는 할로젠,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 완전히 포화된 또는 부분적으로 불포화된 모노- 또는 융합된 바이사이클릭 링 또는 제1 성분 및 제2 성분으로 이루어진 링 시스템이고,

제1 성분은 3 내지 7원 모노사이클릭 완전히 포화된 비방향족 헤테로사이클릭 링 B이고,

헤테로사이클릭 링 B는 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 호모피페라진, 피페리딘, 피롤리딘 또는 아제티딘이고, 헤테로사이클릭 링 B는 1 또는 2개의 옥소기로 선택적으로 치환되고,

제2 성분은 선택적으로 상기 제1 성분에 융합되는, 벤젠 링이고,

상기 링 Het은 링 탄소 원자가 R21로 선택적으로 치환되고,

및/또는 링 Het은 링 탄소 원자가 R22로 선택적으로 더 치환되고,

및/또는 링 Het은 에틸렌디옥시기로 선택적으로 치환되고,

및/또는 링 Het은 링 질소 원자가 R23으로 선택적으로 치환되고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 페닐카보닐,

R22는 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

식중 R4는 수소, 또는 1-4C-알킬,

R5는 메틸,

A는 에틸렌이다.

언급될만한 본 발명의 실시예 b에 따른 화합물은 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염으로서,

식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고, R12는 할로젠이거나,

또는 R11은 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고, R12는 1-4C-알킬이며,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 링 탄소 원자가 R21로 선택적으로 치환되고 및/또는 링 탄소 원자가 R22로 더 치환되고 및/또는 링 질소 원자가 R23로 치환되고, 상기 Het은 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일, 티오모르폴린--4-일, 호모피페리딘-1-일, 호모피페라진-1-일, 인돌린-1-일, 이소인돌린-1-일, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일, 1,4-디아제판-5-온-1-일, 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로 [4.5]데칸-8-일이고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 페닐카보닐,

R22는 1-4C-알콕시,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

R4는 수소,

R5는 메틸,

A는 에틸렌이다.

더욱 언급될만한 본 발명의 실시예 a에 따른 화합물은 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염으로서,

식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 디-1-4C-알킬아미노,

R12는 1-4C-알킬 또는 할로젠,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐, 또는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, S-옥소-티오모르폴리닐 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리닐, 또는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐 또는 디-(1-4C-알콕시)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 에틸렌디옥시 또는 R21로 치환된 피페리디닐, 또는 4N-(R23)-피페라지닐 또는 4N-(R23)-호모피페라지닐, 또는 4N-(H)-1,4-디아제판-5-온-1-일 또는 4N-(R23)-1,4-디아제판-5-온-1-일이고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 또는 페닐카보닐,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

식중 R4는 수소, 또는 1-4C-알킬,

R5는 메틸,

A는 에틸렌이다.

더욱 언급될만한 본 발명의 실시예 b에 따른 화합물은 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염으로서,

식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12- 치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고, R12는 할로젠이거나,

또는 R11은 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고, R12는 1-4C-알킬이며,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시, 또는 특히 수소이고;

또는 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 피페리딘-1-일, 또는 R21로 치환된 피페리딘-1-일이며,

여기서 R21은 1-4C-알킬 또는 페닐카보닐이고,

또는 Het은 R21 및 R22로 치환된 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일이며,

여기서 R21은 1-4C-알콕시,

R22는 1-4C-알콕시이고,

또는 Het은 4-N이 R23으로 치환된 피페라진-1-일이며,

여기서 R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232- 치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬이고,

또는 Het은 1,4-디아제판-5-온-1-일, 또는 4-N이 R23으로 치환된 1,4-디아제판-5-온-1-일이며,

여기서 R23은 1-4C-알킬 또는 페닐-1-4C-알킬이고,

또는 Het은 4-N이 R23으로 치환된 호모피페라진-1-일이며,

여기서 R23은 1-4C-알킬이고,

또는 Het은 모르폴린-4-일, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일이고,
R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

R4는 수소,

R5는 메틸,

A는 에틸렌이다.

특히 언급될만한 본 발명의 실시예 a에 따른 화합물은 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염으로서,

식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딘, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 또는 디-1-4C-알킬아미노이고, R12는 할로젠이거나,

또는 R11은 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 디-1-4C-알킬아미노이고, R12는 1-4C-알킬이며,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소이고;

또는 식중 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 피페리딘, 피롤리딘 또는 아제티딘, 또는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, S-옥소-티오모르폴리닐 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리닐, 또는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐 또는 디-(1-4C-알콕시)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 에틸렌디옥시 또는 R21로 치환된 피페리딘, 또는 4N-(R23)-피페라지닐 또는 4N-(1-4C-알킬)-호모피페라지닐, 또는 4N-(H)-1,4-디아제판-5-온-1-일, 4N-(페닐-1-4C-알킬)-1,4-디아제판-5-온-1-일 또는 4N-(1-4C-알킬)-1,4-디아제판-5-온-1-일이고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 또는 페닐카보닐,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

식중 R4는 수소, 또는 1-4C-알킬,

R5는 메틸,

A는 에틸렌이다.

특히 언급될만한 본 발명의 실시예 b에 따른 화합물은 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염으로서,

식중 R1은 메틸,

R2는 메틸, 및

R3은 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고;

또는 R1은 사이클로헥실, 벤질, 2-하이드록시에틸, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 메틸, 메톡시 또는 디메틸아미노이고, R12는 염소 또는 플루오르이거나,

또는 R11은 염소, 플루오르, 메톡시 또는 디메틸아미노이고, R12는 메틸이며,

R2는 수소 또는 메틸,

또는 R1 및 R2는 둘다 2-하이드록시에틸, 및

R3은 수소이고;

또는 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 피페리딘-1-일, 또는 R21로 치환된 피페리딘-1-일이며,

여기서 R21은 메틸 또는 페닐카보닐이고,

또는 Het은 R21 및 R22로 치환된 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일이며,

여기서 R21은 메톡시,

R22는 메톡시이고,

또는 Het은 4-N이 R23으로 치환된 피페라진-1-일이며,

여기서 R23은 메틸, 에틸, 벤질, 페네틸, 아세틸, 2-메톡시에틸, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 염소, 시아노 또는 메틸,

R232는 염소 또는 메틸이고,

또는 Het은 1,4-디아제판-5-온-1-일, 또는 4-N이 R23으로 치환된 1,4-디아제판-5-온-1-일이며,

여기서 R23은 메틸, 에틸 또는 벤질이고,

또는 Het은 4-N이 R23으로 치환된 호모피페라진-1-일이며,

여기서 R23은 메틸이고,

또는 Het은 모르폴린-4-일, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일이고,

R3은 수소, 플루오르, 염소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고;

R4는 수소,

R5는 메틸,

A는 에틸렌이다.

더욱 특히 언급될만한 본 발명의 실시예 a에 따른 화합물은 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염으로서,

식중 R1은 메틸,

R2는 메틸, 및

R3은 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시이고;

또는 식중 R1은 사이클로헥실, 사이클로부틸, 사이클로프로필, 벤질, 2-하이드록시-에틸, 2-메톡시-에틸, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 메틸, 메톡시, 또는 디메틸아미노이고, R12는 플루오르이거나,

또는 R11은 플루오르, 염소, 메톡시, 또는 디메틸아미노이고, R12는 메틸이며,

R2는 수소, 2-하이드록시-에틸, 2-메톡시-에틸, 또는 메틸, 및

R3은 수소이고;

또는 식중 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 피페리딘, 피롤리딘 또는 아제티딘, 또는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, S-옥소-티오모르폴리닐 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리닐, 또는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 디-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 디-에톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 4,4-에틸렌디옥시-피페리딘 또는 4-(R21)-피페리딘, 또는 4N-(R23)-피페라지닐 또는 4N-메틸-호모피페라지닐, 또는 4N-(H)-1,4-디아제판-5-온-1-일, 4N-벤질-1,4-디아제판-5-온-1-일, 4N-메틸-1,4-디아제판-5-온-1-일, 또는 4N-에틸-1,4-디아제판-5-온-1-일이고,

여기서 R21은 메틸, 또는 페닐카보닐,

R23은 메틸, 에틸, 벤질, 페네틸, 아세틸, 2-메톡시-에틸, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232- 치환된 페닐,

여기서 R231은 염소, 시아노 또는 메틸이고, R232은 염소이거나,

또는 R231은 염소, 시아노 또는 메틸이고, R232은 메틸이며,

R3은 수소, 플루오르, 염소, 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시이고;

식중 R4는 수소, 또는 메틸,

R5는 메틸,

A는 에틸렌이다.

본 발명의 화합물의 특별한 실시예는 R5가 메틸인 화학식 I의 화합물들을 포함한다.

본 발명의 화합물의 또 다른 특별한 실시에는 A가 에틸렌인 화학식 I의 화합물들을 포함한다.

본 발명의 화합물의 또 다른 특별한 실시에는 R5가 메틸이고 A가 에틸렌인 화학식 I의 화합물들을 포함한다.

본 발명의 화합물의 또 다른 특별한 실시에는 R4가 수소인 화학식 I의 화합물들을 포함한다.

본 발명의 화합물의 또 다른 특별한 실시에는 R4가 메틸인 화학식 I의 화합물들을 포함한다.

본 발명의 화합물의 또 다른 특별한 실시에는 R4가 수소이고, R5가 메틸이고 A가 에틸렌인 화학식 I의 화합물들을 포함한다.

본 발명의 화합물의 또 다른 특별한 실시에는 R4가 메틸이고, R5가 메틸이고 A가 에틸렌인 화학식 I의 화합물들을 포함한다.

본 발명의 화합물의 또 다른 특별한 실시에는 아미노술폰페닐 부분이 이미다조피리딘 링 시스템의 6-위치에 결합되는 화학식 I의 화합물들을 포함한다.

본 발명에 따른 화합물의 치환기 R3 및 아미노술폰페닐기는, 페닐 링이 이미다조피리딘 링 시스템에 결합되는 결합 위치에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치에 결합될 수 있고, 그에 따라 본 발명의 화합물의 특별한 실시에는 아미노술폰페닐기가 메타 또는 특히 파라 위치에 결합되는 화학식 I의 화합물들을 포함한다.

이와 관련하여, 본 발명의 화합물의 또 다른 실시에는, 페닐 링이 이미다조피리딘 링 시스템에 결합되는 결합 위치에 대하여 R3이 오르토 또는 메타 위치에 결합되고 아미노술폰페닐기가 파라 위치에 결합되는 화학식 I의 화합물들을 포함한다.

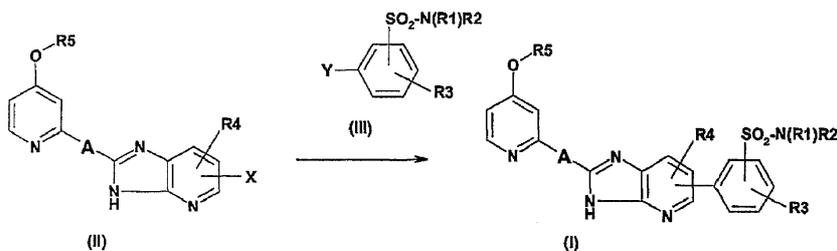
본 발명에 따른 화합물의 치환기 R11 및 R12는 페닐 링이 질소 원자에 결합되는 결합 위치에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치에서 결합될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물의 치환기 R231 및 R232는 페닐 링이 질소 원자에 결합되는 결합 위치에 대하여 오르토, 메타 또는 파라 위치에서 결합될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 하기 서술하고 하기 반응식에서 나타내는 바와 같이 또는 하기 실시예의 예로써 특징하는 바와 같이 또는 그와 유사하거나 비슷하게 얻어질 수 있다.

따라서, 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이 화학식 II의 화합물(식중 R4, R5 및 A는 상기 주어진 의미를 갖고 X는 적당한 이탈기(leaving group), 바람직하게는 브롬 또는 특히, 요오드)은 화학식 III(식중 R1, R2 및 R3은 상기 주어진 의미를 갖고 Y는 붕소산기 또는 특히 붕소산 에스테르기, 적당한 사이클릭 붕소산 에스테르기, 예를 들어 붕소산 피나콜 에스테르기)의 붕소산 또는 특히 붕소산 에스테르(예를 들어 피나콜 에스테르)와 스즈키 반응(Suzuki reaction)을 위한 적당한 조건 하에 반응시키고 화학식 I의 화합물(식중 R1, R2, R3, R4, R5 및 A는 상술한 의미를 갖는다)을 얻도록 한다.

반응식 1



적절하게는, 스즈키 반응은 당업자에게 공지된 대로 및/또는 하기 기재되고 하기 실시예의 예로써 특징하는 바와 같이 또는 이와 유사하거나 비슷하게 수행된다.

더욱 구체적으로, 상기 스즈키 반응은 유기 용매 단독, 예를 들어 톨루엔, 벤젠, 디메틸포름아마이드에서 또는 에테르상 (ethereal) (예를 들어 디메톡시에탄 또는, 특히, 디옥산) 또는 알코올 용매에서 또는 그 혼합물에서, 또는 바람직하게는 유기 용매(특히 디옥산) 및 물을 포함하는 혼합물에서, 유기(예를 들어 트리에틸아민) 또는 바람직하게는 무기 염기(예를 들어 수산화칼륨, 수산화탈륨, 중탄산나트륨, 탄산세슘, 불화세슘 또는 특히, 탄산칼륨)와 함께, 전이금속 촉매 예를 들어 니켈 또는 특히 팔라듐 촉매(예를 들어 Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂ 또는, 특히, Pd(PPh₃)₄), 및 선택적으로, 염화리튬의 존재 하에서 수행될 수 있다. 반응은 20°내지 160°C, 통상 60°내지 130°C의 온도 범위에서 10분 내지 5일간, 통상 30분 내지 24시간 동안 수행된다. 바람직하게는, 사용되는 용매는 탈기되고 반응은 보호 가스(protective gas) 하에서 수행된다.

스즈키 반응은 예를 들어 Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4467, J. Org. Chem. 1999, 64, 1372 또는 Heterocycles 1992,34, 1395에 기재되어 있다. 붕소산과 아릴 할라이드 사이의 스즈키 크로스-커플링에 대한 일반적 고찰은 Miyaura, N; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457에서 볼 수 있다.

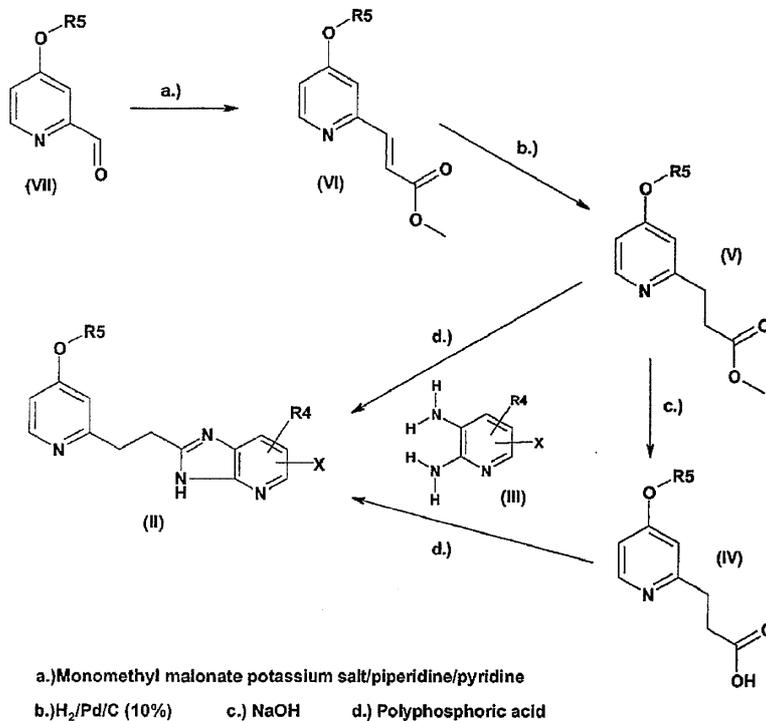
R1, R2, R3 및 Y가 상술한 의미를 갖는 화학식 III의 붕소산 또는 붕소산 에스테르(예를 들어 피나콜 에스테르)는 공지되거나 또는 당업계에 알려진 방법 또는 공지 화합물과 유사하거나 비슷한 당업계 공지 방법으로 얻어질 수 있다. 화학식 III의 붕소산 에스테르(예를 들어 피나콜 에스테르)는, 예를 들어 페닐 트리플레이트 또는, 특히 페닐 할라이드, 바람직하게는 브롬화물 또는 요오드화물에서 출발하여, 전이금속, 바람직하게는 팔라듐 촉매의 존재 하에서, 예를 들어 비스-(피나콜라토)-디보론을 사용하는 하기 예에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 선택적으로, 얻어진 붕소산 에스테르는 분리될 수 있고, 또는 바람직하게는 이들은 계내(in-situ) 생성되고 이어서 분리 없이 스즈키 반응에서 사용된다.

R4, R5, X 및 A가 상술한 의미를 갖는 화학식 II의 화합물은 하기 실시예에 기재된 예와 같이 또는 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이 또는 이와 유사하거나 비슷하게 얻어진다.

하기 반응식 2에서 R4, R5 및 X가 상술한 의미를 갖고 A가 에틸렌인 화학식 II의 화합물의 합성이 예시적으로 기재된다.

반응식 2

Reaction Scheme 2:



화학식 VII의 화합물의 2-위치의 탄소 사슬은, 예를 들어 축합(말론산 유도체와의) 및 이후의 수소화 반응에 의해 연장된다. 혹은, 탄소 사슬은 Wittig 반응(Wittig reaction) 다음의 수소화 반응을 이용하여 연장될 수 있다.

당업계 공지 방법으로 얻어질 수 있는, 메틸 3-(4-(1-4C)-알콕시피리딘-2-일)프로피오네이트(화학식 V의 화합물) 또는 대응하는 산(화학식 IV의 화합물)은, 2,3-디아미노피리딘 유도체(화학식 III의 화합물)로 변환되어 목적하는 화학식 II의 화합물을 준다.

4-메톡시-피리딘-2-카르브알데하이드(화학식 VII의 화합물)의 합성은 예를 들어 Ashimori et al, Chem Pharm Bull 38, 2446-2458 (1990)에 기재되어 있다.

화학식 VII의 화합물은 또한 상업적으로 입수가 가능한 4-니트로-2-피콜린-N-옥사이드로부터 시작하여 니트로기를 1-4C-알콕시기로 치환함으로써 제조될 수 있다. 그런 다음 얻어진 4-(1-4C)-알콕시-2-피콜린-N-옥사이드는 재배치 및 산화 단계를 통해 4-(1-4C)-알콕시-피리딘-2-카르브알데하이드(화학식 VII의 화합물)로 전환된다.

3-(4-메톡시피리딘-2-일)프로피온산(화학식 IV의 화합물)의 합성은 paragraph Starting Materials에 기재되어 있다.

R4 및 X가 상술한 의미를 갖는 화학식 III의 화합물은 공지되어 있거나 또는 공지된 방법 또는 공지 화합물의 제조와 유사하거나 비슷한 방법으로 제조될 수 있다.

선택적으로, 화학식 I의 화합물은 그 염으로 전환될 수 있고, 또는 선택적으로, 화학식 I의 화합물의 염은 유리 화합물(free compound)로 전환될 수 있다. 대응하는 공정은 당업자에게 공지이다.

선택적으로, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 메탄올 중에서 과산화수소의 도움으로 또는 디클로로메탄 중에서 m-클로로페록시벤조산의 도움으로, 그 질소산화물로 전환될 수 있다.

당업자는 그 전문 지식에 기초하여 질소 산화(N-oxidation)를 수행하기 위해 특이적으로 필요한 반응 조건에 대해 잘 알고 있다.

출발 또는 중간체 화합물에 여러 개의 반응성 중심(reactive centers)이 있다면, 원하는 반응 중심에서 특이적으로 반응을 진행시키기 위해, 1 또는 그 이상의 반응성 중심을 보호기에 의해 일시적으로 차단하는 것이 필요하다는 것은 당업자에게 공지이다. 입증된 많은 보호기의 용도에 대한 상세한 기재는, 예를 들어, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 제3판, 또는 P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000 에서 볼 수 있다.

본 발명에 따른 물질은 그 자체로 공지된 방법, 예를 들어 용매를 진공에서 증류하고 적절한 용매로부터 얻어진 잔사를 재결정하는 것 또는 적절한 지지체 재료 상의 컬럼 크로마토그래피와 같은 종래의 정제법 중 하나에 적용하는 것에 의해 분리되고 정제된다.

염은, 소망하는 산을 함유하는 또는 소망하는 산이 이후에 첨가되는 적당한 용매(예를 들어, 아세톤, 메틸에틸케톤 또는 메틸이소부틸케톤과 같은 케톤, 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란 또는 디옥산과 같은 에테르, 염화메틸렌 또는 클로로포름과 같은 염소화된 탄화수소, 또는 에탄올, 이소프로판올과 같은 저분자량 지방족 알코올)에 유리 화합물을 용해시킴으로써 얻어진다. 염은 여과, 재결정, 첨가 염에 대한 비용매로 결정화 또는 용매 증발에 의해 얻어진다. 얻어진 염은 염기화(basification)에 의해 유리 화합물로 전환될 수 있고 이는 또한 염으로 전환될 수 있다. 이러한 방법으로, 약학적으로 허용되지 않는 염은 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다.

바람직하게는 본 발명에서 언급된 전환(conversion)은 당업자에게 그 자체가 잘 알려진 방법과 유사하거나 비슷하게, 예를 들어 하기 실시예의 예로써 기재된 방법으로 수행될 수 있다.

당업자는 그 전문 지식 및 본 발명의 상세한 설명에 나타내고 기재된 합성 루트에 기초하여, 본 발명의 화합물을 위한 다른 가능한 합성 루트를 발견하는 법을 알 수 있다. 이러한 모든 가능한 다른 합성 루트 또한 본 발명의 일부분이다.

본 발명을 상세히 기재하나, 본 발명의 범위는 이들 기재된 특성 또는 실시예에만 한정되지는 않는다. 당업자에게 자명하듯이, 기재된 발명에 대한 수정, 유사, 변형, 유도, 인가(homologisations) 및 응용은, 첨부된 청구항의 범위에 의해 규정되는 본 발명의 범위 및 정신을 벗어나지 않는 범위 내에서 당업계의 지식 및/또는 특히 본 발명의 기재에 기초하여 수행될 수 있다.

하기 실시예에는 본 발명을 더욱 구체적으로 서술하나 본 발명을 한정하는 것은 아니다. 또한, 그 제법이 명시적으로 기재되지 않은 본 발명에 따른 다른 화합물들은 유사한 방법 또는 당업자에게 공지된 방법으로 통상적인 제조 방법 및 공정 기술을 이용하여 제조될 수 있다.

실시예에 언급되는 화합물 및 그 염은 본 발명의 바람직한 주제이다.

실시예에서, m.p.는 녹는점, h는 시간, d는 일, min은 분, TLC는 박막 크로마토그래피, Rf는 유지 계수(retention factor), MS는 질량분석 스펙트럼, M는 분자 이온(molecular ion)을 나타내고, 기타 약어는 그 자체가 당업자에게 통상적인 의미를 갖는다.

실시예

최종 생성물

1. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-메틸피페라진-1-일-술포닐)-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

40 ml의 탈기된 디옥산 중 1.12 g의 1-(4-브로모-벤젠-술포닐)-4-메틸-피페라진, 0.978 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.06 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.077 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 1.03 g의 초산 칼륨의 혼합물을 N₂ 하에 8시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 15 ml에, 15 ml의 탈기된 물 중 0.931 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘(출발 물질 A1), 0.283 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.678 g의 탄산칼륨 용액 및 0.208 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 혼합물을 N₂ 하에서 16시간 동안 환류로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 15-10:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 193-195°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.545 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 493.4 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

2. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-벤질피페라진-1-일-술포닐)-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

8 ml의 탈기된 디옥산 중 0.593 g의 1-(4-브로모-벤젠-술포닐)-4-벤질-피페라진, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 16시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 4ml에, 4 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에서 17시간 동안 110°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 에틸아세테이트로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 22-20:1 1% NEt₃) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 160-162°C의 갈색 고체인 상기 표제 화합물 0.128 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 569.4 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

3. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-페닐피페라진-1-일-술포닐)-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

8 ml의 탈기된 디옥산 중 0.572 g의 1-(4-브로모-벤젠-술포닐)-4-페닐-피페라진, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 7시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 4 ml에, 4 ml의 탈기된 물 중 0.399 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(출발 물질 A1), 0.121 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.29 g의 탄산칼륨 용액 및 0.089 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 에틸아세테이트로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나

트럼으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 28-26:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 아세트니트릴/메탄올(3:1)로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 218-220°C의 갈색 고체인 상기 표제 화합물 0.27 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 555.4 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

4. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-{4-[4-(4-시아노페닐)-피페라진-1-일-술포닐]-페닐}-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.406 g의 1-(4-브로모-벤젠-술포닐)-4-(4-시아노페닐)-피페라진, 0.28 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.017 g의 1,1'-비스-(디페닐포스포노)-페로센, 0.022 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스포노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.294 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 18시간 동안 85°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 4 ml에, 4 ml의 탈기된 물 중 0.228 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.069 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.165 g의 탄산칼륨 용액 및 0.051 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 5시간 동안 110°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 에틸아세테이트로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 에틸아세테이트로부터 결정화한다. 에틸아세테이트로, 그 다음 아세트니트릴로 재결정하여 m.p. 217-219°C의 갈색 고체인 상기 표제 화합물 0.295 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 580.5 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

5. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-p-톨일)-피페라진-1-일-술포닐]-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.395 g의 1-(4-브로모-벤젠-술포닐)-4-(p-톨일)-피페라진, 0.28 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.017 g의 1,1'-비스-(디페닐포스포노)-페로센, 0.022 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스포노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.294 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 16시간 동안 85°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 4 ml에, 4 ml의 탈기된 물 중 0.228 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.069 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.165 g의 탄산칼륨 용액 및 0.051 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 7.5시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 에틸아세테이트로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 25-20:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트/디에틸에테르로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 150-154°C의 갈색 고체인 상기 표제 화합물 0.128 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 569.5 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

6. 6-{4-[4-(2,4-디메틸페닐)-피페라진-1-일-술포닐]페닐}-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

8 ml의 탈기된 디옥산 중 0.614 g의 1-(4-브로모-벤젠-술포닐)-4-(2,4-디메틸페닐)-피페라진, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스포노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스포노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 7시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 10 ml에, 10 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 23시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 에틸아세테이트로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 25-20:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 208-209°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.27 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 583.5 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

7. 6-{4-[4-(3,5-디클로르페닐)-피페라진-1-일-술포닐]-페닐}-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

8 ml의 탈기된 디옥산 중 0.675 g의 1-(4-브로모-벤젠-술포닐)-4-(3,5-디클로르페닐)-피페라진, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 6시간 동안 85°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 4 ml에, 4 ml의 탈기된 물 중 0.342 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.104 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.25 g의 탄산칼륨 용액 및 0.076 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 110°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 에틸아세테이트로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 28-24:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 220-222°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.047 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 623.5 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

8. 6-[4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일-술포닐]-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.363 g의 1-(4-브로모-벤젠-술포닐)-4-(2-메톡시-에틸)-피페라진, 0.28 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.017 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.022 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.294 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 20시간 동안 85°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 4 ml에, 4 ml의 탈기된 물 중 0.228 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.69 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.165 g의 탄산칼륨 용액 및 0.051 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 7시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 25-20:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트/디에틸에테르(9:1)로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 206-208°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.16 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 537.4 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

9. 6-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일-술포닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.347 g의 1-(4-브로모-벤젠-술포닐)-4-아세틸-피페라진, 0.28 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.017 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.022 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.294 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 20시간 동안 85°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 4 ml에, 4 ml의 탈기된 물 중 0.228 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.069 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.165 g의 탄산칼륨 용액 및 0.051 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 7시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 에틸아세테이트로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 25-20:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트/디에틸에테르(9:1)로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 138-140°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.175 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 521.4 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

10. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(모르폴린-4-일-술포닐)-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

8 ml의 탈기된 디옥산 중 0.405 g의 4-(4-브로모-벤젠-술포닐)-모르폴린, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 7시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 4 ml에, 4 ml의 탈기된 물 중 0.399 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.121 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.29 g의 탄산칼륨 용액 및

0.089 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 에틸아세테이트로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 30-24:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 210-212°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.073 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 480.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

11. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-메틸-[1,4]디아제판-1-일-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.5 g의 1-(4-브로모-벤젠-술폰닐)-4-메틸-[1,4]디아제판, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스포노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스포노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 17시간 동안 85°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 7시간 동안 120°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 22-15:1 + 1% NH₄OH) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 잔사의 결정화 및 에틸아세테이트/아세토니트릴(4:1)로부터의 재결정화로 m.p. 160-162°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.275 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 507.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

12. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-메틸-피페리딘-1-일-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.477 g의 1-(4-브로모-벤젠-술폰닐)-4-메틸-피페리딘, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스포노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스포노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 6시간 동안 85°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 3 ml의 탈기된 물 중 0.342 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.104 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.25 g의 탄산칼륨 용액 및 0.076 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 110°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축한다. 에틸아세테이트로부터의 잔사의 결정화 및 아세토니트릴로부터의 재결정화로 m.p. 186-188°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.185 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 492.4 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

13. 6-[4-(4-벤조일-피페리딘-1-일-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.612 g의 1-(4-브로모-벤젠-술폰닐)-4-벤조일-피페리딘, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스포노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스포노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 6시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 6 ml에, 6 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 19시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 30-25:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 174-175°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.21 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 582.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

14. 6-[4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.543 g의 8-(4-브로모-벤젠-술포닐)-1,4-디옥사-8-아자스피로[4,5]데칸, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센] 팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 7시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 8 ml에, 8 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 30-25:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 121-122°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.185 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 536.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

15. 6-[4-(6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일-술포닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

9 ml의 탈기된 디옥산 중 0.619 g의 2-(4-브로모-벤젠-술포닐)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센] 팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 7시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 15 ml에, 10 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 30-25:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 207-208°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.396 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 586.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

16. 6-[4-(1,4-디아제판-5-온-1-일-술포닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.50 g의 1-(4-브로모-벤젠-술포닐)-1,4-디아제판-5-온, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센] 팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 17시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 7시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 20-12:1 + 1% NH₄OH) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 아세토니트릴로부터의 잔사의 결정화로 m.p. 230-232°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.125 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 507.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

17. N-(2-하이드록시에틸)-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}벤젠술포나미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.42 g의 N-(2-하이드록시에틸)-4-브로모벤젠술포나미드, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센] 팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 7시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-

3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 15-8:1 + 1% NH₄OH) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에탄올로부터의 결정화로 m.p. 218-220°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.20 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 454.1 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

18. N,N-비스-(2-하이드록시에틸)-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-6-일}벤젠술폰아미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.486 g의 N,N-비스-(2-하이드록시에틸)-4-브로모벤젠술폰아미드, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 6.5시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 15-8:1 + 1% NH₄OH) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에탄올로부터의 결정화로 m.p. 127-128°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.29 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 498.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

19. N-벤질-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-6-일}벤젠술폰아미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.49 g의 N-벤질-4-브로모벤젠술폰아미드, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 6시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 120°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 22-15:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트/아세토니트릴(1:1)로부터의 결정화로 m.p. 211-212°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.26 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 500.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

20. N-사이클로헥실-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-6-일}벤젠술폰아미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.477 g의 N-사이클로헥실-4-브로모벤젠술폰아미드, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 6시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 120°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 22-15:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트/아세토니트릴(1:1)로부터의 결정화로 m.p. 199-200°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.27 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 492.4 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

21. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N,N-디메틸-2-트리플루오르메톡시-벤젠술폰아미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.477 g의 N,N-디메틸-4-브로모-2-트리플루오르메톡시벤젠술폰아미드, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스포노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스포노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 19시간 동안 85°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 5.5시간 동안 120°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 30-26:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 결정화로 m.p. 145-146°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.425 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 522.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

22. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N,N-디메틸-2-트리플루오르메틸-벤젠술폰아미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.480 g의 N,N-디메틸-4-브로모-2-트리플루오르메틸벤젠술폰아미드, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스포노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스포노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 17시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 7시간 동안 120°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 30-25:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 결정화(2회)로 m.p. 189-190°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.31 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 506.2 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

23. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N,N-디메틸-3-메틸-벤젠술폰아미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.417 g의 N,N-디메틸-4-브로모-3-메틸벤젠술폰아미드, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스포노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스포노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 6시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 30-25:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 결정화로 m.p. 179-180°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.19 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 452.2 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

24. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-페닐-벤젠술폰아미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.468 g의 N-페닐-4-브로모-벤젠술폰아미드, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스포노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스포노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 6시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 16시간 동안 120°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로

로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 28-15:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 아세트니트릴로부터의 결정화로 m.p. 231-233°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.125 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 507.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

25. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-p-톨일-벤젠술폰아미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.489 g의 N-p-톨일-4-브로모-벤젠술폰아미드, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 17시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 6.5시간 동안 120°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 25-15:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트/아세트니트릴(1:1)로부터의 결정화로 m.p. 219-220°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.22 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 500.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

26. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-(2-메톡시페닐)-벤젠술폰아미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.513 g의 N-(2-메톡시페닐)-4-브로모-벤젠술폰아미드, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 17시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 19시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 28-20:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 결정화로 m.p. 215-216°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.14 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 516.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

27. N-(4-디메틸아미노-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-6-일}벤젠술폰아미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.400 g의 N-(4-디메틸아미노-페닐)-4-브로모-벤젠술폰아미드, 0.315 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.019 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.025 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.332 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 17시간 동안 90°C로 가열한다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.278 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.085 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.202 g의 탄산칼륨 용액 및 0.062 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 17시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 25-15:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 결정화로 m.p. 221-222°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.06 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 529.2 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

28. N-(4-클로르페닐)-N-메틸-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-6-일}벤젠술폰아미드

6 ml의 탈기된 디옥산 중 0.541 g의 N-(4-클로르페닐)-N-메틸-4-브로모-벤젠술폰아미드, 0.42 g의 비스-(피나콜라토)-디보론, 0.025 g의 1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센, 0.033 g의 [1,1'-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐-디클로라이드(CH₂Cl₂와의 복합체), 0.442 g의 초산 칼륨의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 N₂ 하에 17시간 동안 90°C로 가열한

다. 탈기된 디옥산의 상기 얻어진 혼합물 5 ml에, 5 ml의 탈기된 물 중 0.371 g의 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1), 0.113 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 및 0.27 g의 탄산칼륨 용액 및 0.083 g의 염화리튬을 N₂ 하에 첨가한다. 상기 튜브를 다시 밀봉하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 6시간 동안 115°C로 가열하고, 냉각하고, 물을 첨가하고 pH를 7로 맞춘 다음 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 수집된 유기용매층을 황산나트륨으로 건조하고, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼(디클로로메탄/메탄올 30-25:1) 상에 크로마토그래피한다. 크로마토그래피 분석으로 순수한 분획의 농축 및 에틸아세테이트로부터의 결정화로 m.p. 191-192°C의 고체인 상기 표제 화합물 0.17 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 534.3 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

당업자에게 공지된 방법으로 또는 예를 들어 in situ에서 적절한 브로모-벤젠술폰아미드 유도체로부터 등과 같이 상기 실시예에서 기재된 것과 유사하거나 비슷하게 제조될 수 있는, 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (출발 물질 A1) 및 적절한 붕소산 또는 붕소산 에스테르 유도체로부터 출발하여, 상술한 실시예에서 예로써 기재된 공정에 따라 또는 그와 유사하거나 비슷하게 하기 화합물이 얻어질 수 있다.

29. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(4-페네틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C32 H34 N6 O3 S; MW: calc.: 582.73

MS: fnd.: 583.5 (MH⁺)

30. 6-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C26 H30 N6 O3 S; MW: calc.: 506.63

MS: fnd.: 507.4 (MH⁺)

31. 6-{4-[4-(2,6-디메틸-페닐)-피페라진-1-술폰닐]-페닐}-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C32 H34 N6 O3 S; MW: calc.: 582.73

MS: fnd.: 583.5 (MH⁺)

32. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(4-*o*-톨일-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C31 H32 N6 O3 S; MW: calc.: 568.70

MS: fnd.: 569.4 (MH⁺)

33. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[3-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C25 H28 N6 O3 S; MW: calc.: 492.60

MS: fnd.: 493.3 (MH⁺)

34. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(피페리딘-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C25 H27 N5 O3 S; MW: calc.: 477.59

MS: fnd.: 478.3 (MH⁺)

35. 4-(2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-N-페닐-벤젠술폰아미드

EF: C₂₆H₂₃N₅O₃S; MW: calc.: 485.57

MS: fnd.: 486.2 (MH⁺)

36. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-3-트리플루오로메톡시-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C₂₆H₂₇F₃N₆O₄S; MW: calc.: 576.60

MS: fnd.: 577.3 (MH⁺)

37. 6,7-디에톡시-2-(4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린

EF: C₃₃H₃₅N₅O₅S; MW: calc.: 613.74

MS: fnd.: 614.3 (MH⁺)

38. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-3-트리플루오로메틸-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C₂₆H₂₇F₃N₆O₃S; MW: calc.: 560.60

MS: fnd.: 561.2 (MH⁺)

39. 6-[3-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘

EF: C₂₅H₂₇F₁N₆O₃S; MW: calc.: 510.59

MS: fnd.: 511.4 (MH⁺)

40. 6-[3-클로로-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C₂₅H₂₇Cl₁N₆O₃S; MW: calc.: 527.05

MS: fnd.: 527.3 (MH⁺)

41. 6-[2-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘

EF: C₂₅H₂₇F₁N₆O₃S; MW: calc.: 510.59

MS: fnd.: 511.3 (MH⁺)

42. 4-벤질-1-(4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘-6-일}-벤젠술폰닐)-[1,4]디아제판-5-온

EF: C32 H32 N6 O4 S; MW: calc.: 596.71

MS: fnd.: 597.3 (MH⁺)

43. 4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-N-페닐-벤젠술폰아미드

EF: C27 H25 N5 O3 S; MW: calc.: 499.60

MS: fnd.: 500.20 (MH⁺)

44. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰일)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C26 H30 N6 O3 S; MW: calc.: 506.63

MS: fnd.: 507.4 (MH⁺)

45. 1-(4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰일)-4-메틸-[1,4]디아제판-5-온

EF: C26 H28 N6 O4 S; MW: calc.: 520.61

MS: fnd.: 521.3 (MH⁺)

46. 4-에틸-1-(4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰일)-[1,4]디아제판-5-온

EF: C27 H30 N6 O4 S; MW: calc.: 534.64

MS: fnd.: 535.3 (MH⁺)

47. 4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-o-톨일-벤젠술폰아미드

EF: C27 H25 N5 O3 S; MW: calc.: 499.60

MS: fnd.: 500.2 (MH⁺)

48. 4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-N-피리딘-4-일-벤젠술폰아미드

EF: C26 H24 N6 O3 S; MW: calc.: 500.58

MS: fnd.: 501.3 (MH⁺)

49. 4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-N-p-톨일-벤젠술폰아미드

EF: C28 H27 N5 O3 S; MW: calc.: 513.62

MS: fnd.: 514.3 (MH⁺)

50. N-(4-디메틸아미노-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-벤젠술폰아미드

EF: C29 H30 N6 O3 S; MW: calc.: 542.66

MS: fnd.: 543.2 (MH⁺)

51. N-(2-플루오로-4-메틸-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰아미드

EF: C27 H24 F N5 O3 S; MW: calc.: 517.59

MS: fnd.: 518. 2 (MH⁺)

52. N-(4-메톡시-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰아미드

EF: C27 H25 N5 O4 S; MW: calc.: 515.60

MS: fnd.: 516.3 (MH⁺)

53. N-(4-메톡시-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-벤젠술폰아미드

EF: C28 H27 N5 O4 S; MW: calc.: 529.62

MS: fnd.: 530. 2 (MH⁺)

54. 4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-N-o-톨일-벤젠술폰아미드

EF: C28 H27 N5 O3 S; MW: calc.: 513.62

MS: fnd.: 514.2 (MH⁺)

55. N-(4-클로로-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰아미드

EF: C26 H22 Cl N5 O3 S; MW: calc.: 520.01

MS: fnd.: 520.1 (MH⁺)

56. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(피롤리딘-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C24 H25 N5 O3 S; MW: calc.: 463.56

MS: fnd.: 464.3 (MH⁺)

57. 6-[4-(아세트산-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C23 H23 N5 O3 S; MW: calc.: 449.54

MS: fnd.: 450.2 (MH⁺)

58. N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠
술폰아미드

EF: C₂₆ H₃₁ N₅ O₅ S; MW: calc.: 525.63

MS: fnd.: 526.4 (MH⁺)

59. N-사이클로부틸-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-일}- 벤젠-술폰아미
드

EF: C₂₄ H₂₅ N₅ O₃ S; MW: calc.: 463.56

MS: fnd.: 464.3 (MH⁺)

60. N-사이클로프로필-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠-술폰아
미드

EF: C₂₃ H₂₃ N₅ O₃ S; MW: calc. :449.54

MS: fnd.: 450.2 (MH⁺)

61. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-7-메틸-6-[4-(피롤리딘-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C₂₅ H₂₇ N₅ O₃ S; MW: calc.: 477.59

MS: fnd.: 478. 2 (MH⁺)

62. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-7-메틸-6-[4-(피페리딘-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C₂₆ H₂₉ N₅ O₃ S; MW: calc.: 491.62

MS: fnd.: 492.3 (MH⁺)

63. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-7-메틸-6-[4-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C₂₅ H₂₇ N₅ O₄ S; MW: calc.: 493.59

MS: fnd.: 494.3 (MH⁺)

64. 6-[4-(아제티딘-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-7-메틸-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘

EF: C₂₄ H₂₅ N₅ O₃ S; MW: calc.: 463.56

MS: fnd.: 464.3 (MH⁺)

65. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(티오모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF : C₂₄ H₂₅ N₅ O₃ S₂; MW: calc.: 495.63

MS: *fund.*: 496.3 (MH⁺)

66. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(1-옥소-11(4)-티오모르폴린-4-술포닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C₂₄H₂₅N₅O₄S₂; MW: *calc.*: 511.63

MS: *fund.*: 512.2 (MH⁺)

67. 6-[4-(1,1-디옥소-11(6)-티오모르폴린-4-술포닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

EF: C₂₄H₂₅N₅O₅S₂; MW: *calc.*: 527.63

MS: *fund.*: 528.2 (MH⁺)

68. 2-(4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3-H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린

EF: C₂₉H₂₇N₅O₃S; MW: *calc.*: 525.63

MS: *fund.*:

출발 물질:

A1. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-이오도-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

교반하면서, 8.06 g의 3-(4-메톡시피리딘-2-일)프로피온산 (출발 물질 B1), 9.5 g의 2,3-디아미노-5-이오도피리딘 (Cugola et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 22, 2749-2754 (1996)) 및 150 g의 폴리인산(PPA)의 혼합물을 22시간 동안 140°C로 가열한다. 냉각 후, 상기 혼합물을 약 1000ml의 얼음물에 붓고, 6N 수산화나트륨 수용액을 이용하여 중화시킨다 (pH 7-8). 상기 혼합물을 에틸아세테이트로 4회 추출하고, 수집된 유기용매층을 증발 건조시킨다. 잔사를 첫번째로 에틸아세테이트로부터, 그다음 메탄올로부터 결정화하여 m.p. 207-208°C의 밝은 베이지색 분말인 표제 화합물 9.4 g을 얻는다; 질량분석 스펙트럼은 381.2 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

B1. 3-(4-메톡시피리딘-2-일)프로피온산

41.95 g의 메틸 3-(4-메톡시피리딘-2-일)프로피오네이트 (출발 물질 C1)를 700 ml의 테트라하이드로퓨란에 용해시키고, 217 ml의 1N 수산화나트륨 용액을 첨가한다. 출발 물질이 검출되지 않을 때까지(TLC) 상기 혼합물을 실온에서 교반한다. 상기 혼합물을 217 ml의 1N 염산 용액을 사용하여 중화시키고, 증발 건조시키고 고진공 하에 건조시킨다. 무색의 잔사를 분쇄하고 클로로메탄/메탄올(9:1)로 4회 추출한다. 수집된 추출물을 증발 건조한다. 이렇게 해서 m.p. 131-132°C의 무색 분말인 표제 화합물 33.2 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 182 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

C1. 메틸 3-(4-메톡시피리딘-2-일)프로피오네이트

600 ml의 메탄올 중 43.1 g의 메틸 3-(4-메톡시피리딘-2-일)아크릴레이트 (출발 물질 D1)을, 출발 물질이 사라질 때까지(TLC) 3.0g의 Pd/C(10% 농도)로 수소화한다. 촉매를 여과 제거한 다음 혼합물을 농축하고 고진공 하에 건조시킨다. 이렇게 해서 밝은황색 오일인 표제 화합물 41.95 g을 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 196 Da에서 분자 피크(molecular peak) MH⁺ 를 나타낸다.

D1. 메틸 3-(4-메톡시피리딘-2-일)아크릴레이트

700 ml의 피리딘 중 45 g의 4-메톡시피리딘-2-카르보알데하이드 (Ashimori et al., Chem. Pharm. Bull. 38, 2446-2458 (1990)), 75.80 g의 피리딘 염산염, 102.45 g의 모노메틸 말론산 칼륨염 및 4.1 ml의 피페리딘의 혼합물을 교반하면서 120°C로 천천히 가열한다. 가스 발생이 시작될 때, 가열원을 일시적으로 제거하여 반응이 너무 격렬하게 되지 않도록 한다. 반응이 진정되면, 혼합물을 120°C에서 2.5시간 동안 더 교반하고, 그런 다음 피리딘을 감압 하에서 증류한다. 잔사를 에틸아세테이트/물 사이에 배분하고 유기용매층을 물로 세척하고 건조한다. 농축 후 얻어진 잔사는 실리카 겔 컬럼 상에 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 2:1을 사용하여 크로마토그래피한다. 이렇게 해서, 정지하여 결정화한 다음 m.p. 80-82°C를 나타내는 황색 오일인 표제 화합물 43.2 g을 최초로 얻는다. 질량분석 스펙트럼은 194 Da에서 분자 피크 (molecular peak) MH^+ 를 나타낸다.

상업적 적용가능성

본 발명에 따른 화합물은 이들을 상업적으로 이용가능하게 하는 유용한 약물학적 특성을 갖는다. 이들은 효소 유도성 일산화질소 합성효소의 선택적 억제제이다. 일산화질소 합성효소(NO-synthases, NOSs)는 아미노산 아르기닌으로부터 NO 및 시트룰린을 생성하는 효소이다. 아르기닌 고갈 또는 테트라하이드로바이오테린 고갈과 같은 어떠한 병태생리학적 상태에서, NO-합성효소로부터 NO 대신 또는 NO와 함께 O_2^- 의 생성이 보고된 바 있다. NO는 오랫동안 포유류 및 인간을 포함한 대부분의 생물체에서 신호 분자(signalling molecule)로 알려져 있다. NO의 가장 두드러진 작용은, 가용성 구아닐레이트 사이클라제의 활성화에 의해 분자 레벨에서 유발되는 평활근 이완 작용이다. 종래 많은 다른 효소들이 NO 또는 NO의 반응 생성물에 의해 조절되는 것이 밝혀졌다.

NO-합성효소는 두가지 부류에 속하고 그 생리작용 및 분자 특성이 상이한 3개의 아이소폼이 존재한다. 구성 (constitutive) NO-합성효소로 알려진 첫 번째 부류는, 내피(endothelial) NO-합성효소 및 뉴런(neuronal) NO-합성효소로 이루어진다. 상기 두 아이소엔자임(isoenzymes)은 다양한 세포형에서 본질적으로 발현되나, 혈관벽의 내피 세포(따라서 내피 NO-합성효소, eNOS 또는 NOS-III이라 칭함) 및 뉴런 세포(따라서 뉴런 NO-합성효소, nNOS 또는 NOS-I이라 칭함)에서 가장 두드러진다. 이러한 두 효소의 활성화는, 일시적인 세포내 유리 Ca^{2+} 농도의 증가에 의해 생성되는 Ca^{2+} / 칼모듈린(Calmodulin)에 의존한다. 구성 아이소폼의 활성화는 일시적인 일산화질소의 분출을 일으켜 나노몰 세포 또는 조직 NO 농축을 일으킨다. 내피 아이소폼은 혈압의 생리 조절에 관여한다. 뉴런 아이소폼에 의해 생성된 NO는 뉴런전달 (neurotransmitter) 기능을 갖는 것으로 보이고 뉴런 아이소폼은 기억 작용(장기 강화작용(long term potentiation))과 관련된 다른 조절제 과정에 관여한다.

본질적 아이소폼과 반대로, 두 번째 부류의 유일한 멤버, 유도성 NO-합성효소(iNOS, NOS-11)의 활성화는, iNOS-프로모터의 전사적(transcriptional) 활성화에 의해 수행된다. 전염증(proinflammatory) 자극은 유도성 NO-합성효소의 전사를 일으키는데, 이는 세포내 Ca^{2+} 농도 증가 없이도 촉매적으로 활성이 있다. 유도성 NO-합성효소의 긴 반감기 및 효소의 조절되지 않는 활성 때문에, 더욱 긴 시간에 걸쳐 높은 NO 마이크로몰 농도가 생성된다. 이러한 높은 NO 농도는 단독 또는 O_2^- 와 같은 다른 반응성 라디칼과 함께 세포에 유해하다. 따라서, 미생물 감염의 경우, iNOS는 초기 비특이적 면역반응시에 대식세포 및 다른 면역세포에 의한 세포사멸에 관여한다.

유도성 NO-합성효소의 고발현 및 높은 NO 또는 O_2^- 농도가 특징인 많은 병태생리학적 상태가 있다. 이러한 높은 NO 농도는 단독 또는 다른 라디칼종과 결합하여 조직 및 기관 손상을 일으키고 종종 이러한 병태생리에 관련된다는 것이 알려져 있다. 염증은 유도성 NO-합성효소를 포함하는 전염증 효소(proinflammatory enzymes)의 발현이 특징이므로, 급성 및 만성 염증 과정은 유도성 NO-합성효소의 선택적 억제제의 치료적 적용을 위해 기대되는 질환이다. 유도성 NO-합성효소에 의한 높은 NO-생성을 나타내는 다른 병태생리는 여러 가지 형태의 쇼크(패혈성, 출혈성 및 사이토킨-유발성)이다. 비선택적 NO-합성효소 억제제가, 구성 NO-합성효소 아이소폼의 저해가 수반됨에 따라 심장혈관 및 뉴런의 부작용을 일으킬 것은 자명하다.

패혈성 쇼크의 생체내 동물 모델에서, NO-스캐빈저 또는 유도성 NO-합성효소 저해에 의한 순환 혈장 NO-레벨의 감소는 전신 혈압을 회복시키고 기관 손상을 감소시키고 생존율을 증가시킨다는 것이 밝혀져 있다 (deAngelo Exp. Opin. Pharmacother. 19-29, 1999; Redl et al. Shock 8, Suppl. 51, 1997; Strand et al. Crit. Care Med. 26, 1490-1499, 1998). 또한 패혈성 쇼크 중에 NO 생성 증가가 심장 쇠약 및 심근 기능이상을 일으킨다는 것도 밝혀져 있다(Sun et al. J. Mol. Cell Cardiol. 30, 989-997, 1998). 더욱이 NO-합성효소 억제제의 존재 하에 좌전(left anterior) 관상동맥의 폐색

후 감소된 경색부 크기를 보여주는 연구도 있다 (Wang et al. Am. J. Hyperttens. 12, 174-182, 1999). 유도성 NO-합성 효소의 상당한 활성이 인간의 심근증 및 심근염에서 나타나는데, 이는 NO가 적어도 부분적으로 이러한 병태생리에서 팽창 및 감소된 수축의 원인이 된다는 가설을 뒷받침한다(de Belder et al. Br. Heart. J. 4, 426-430, 1995).

급성 또는 만성 염증의 동물 모델에서, 아이소폼 선택적 또는 비선택적 억제제 또는 유전자 녹아웃(genetic knock out)에 의한 유도성 NO-합성효소의 차단은 치료적 효능을 향상시킨다. 실험적 관절염(Connor et al. Eur. J. Pharmacol. 273, 15-24, 1995) 및 골관절염(Pelletier et al. Arthritis & Rheum. 41, 1275-1286, 1998), 실험적 위장관 염증(Zingarelli et al. Gut 45, 199-209, 1999), 실험적 사구체 신염(Narita et al. Lab. Invest. 72, 17-24, 1995), 실험적 당뇨병 (Corbett et al. PNAS 90, 8992-8995, 1993), LPS-유발된 실험적 폐 손상은 유도성 NO-합성효소의 저해 또는 iNOS-녹아웃 쥐에서 감소된다는 것이 보고되고 있다(Kristof et al. Am. J. Crit. Care. Med. 158, 1883-1889, 1998). NO 또는 O_2^- 를 유도하는 유도성 NO-합성효소의 병태생리적 역할은 천식, 기관지염 및 COPD와 같은 만성 염증성 질환에서도 논의된다.

더욱이, MPTP-유도된 파킨슨병, 아밀로이드 펩타이드 유도된 알츠하이머병(Ishii et al., FASEB J. 14, 1485-1489, 2000), 말로네이트 유발된 헌팅턴병(Connop et al. Neuropharmacol. 35, 459-465, 1996), 실험적 수막염(Korytko & Boje Neuropharmacol. 35, 231-237, 1996) 및 실험적 뇌염(Parkinson et al. J. Mol. Med. 75, 174-186, 1997)과 같은 CNS의 퇴행성 신경질환 모델에서, 종종 NO 및 유도성 NO-합성효소의 참여가 나타났다.

증가된 iNOS 발현이 AIDS 희생자의 뇌에서 발견되었고 AIDS 관련 치매에서 iNOS의 역할을 추정할 수 있다(Bagasra et al. J. Neurovirol. 3 153-167,1997).

다른 연구는 소교세포(microglia) 의존성 1차 탈수(primary demyelination)의 잠재적 매개체, 다중 경화(multiple sklerosis)의 검증(hallmark)으로서 일산화질소를 결부시켰다(Parkinson et al. J. Mol. Med. 75,174-186, 1997).

유도성 NO-합성효소의 부수 발현과 함께 염증성 반응 또한 뇌허혈 및 재관류 중에 일어난다 (Iadecola et al. Stroke 27, 1373-1380, 1996). 침윤하는 호중구로부터의 O_2^- 와 함께 생성된 NO는 세포 및 기관 손상의 원인인 것으로 생각된다.

또한, 외상성 뇌손상 모델에서(Mesenge et al. J. Neurotrauma 13, 209-214, 1996; Wada et al. Neurosurgery 43, 1427-1436, 1998) NO-합성효소 억제제는 보호 특성을 갖는다는 것을 나타냈다. 유도성 NO-합성효소를 위한 조절 역할은 다양한 암 세포주에서 보고되었다 (Tozer & Everett Clin Oncol. 9. 357-264, 1997).

유도성 NO-합성효소 억제 특성 때문에, 본 발명에 따른 화합물은, 유도성 NO-합성효소의 활성 증가에 기인하는 과량의 NO 또는 O_2^- 가 관련된 인간 및 동물 의약 및 치료법에 적용될 수 있다. 이들은 하기 질환의 치료 및 예방을 위해 제한 없이 사용될 수 있다:

급성 염증성 질환: 패혈성 쇼크, 패혈증, SIRS, 출혈성 쇼크, 사이토킨 요법(IL-2, TNF)에 의해 유발된 쇼크 상태, 장기 이식 및 이식 거부, 두부 트라우마(head trauma), 급성 폐 손상, ARDS, 별 그을림(sunburn) 등의 염증성 피부 상태, 포도막염(uveitis), 녹내장 및 결막염 등의 염증성 눈 상태.

말초 기관 및 CNS의 만성 염증성 질환: 크론씨병(Crohn's disease), 염증성 장 질환, 궤양성 대장염 등의 소화관 염증성 질환, 천식 및 COPD 등의 폐 염증성 질환, 류마티스성 관절염, 골관절염 및 통풍성 관절염 등의 관절염 질환, 심근증 및 심근염 등의 심장 질환, 아테롬성 동맥경화증, 신경성 염증, 건선, 피부염 및 습진 등의 피부 질환, 당뇨병, 사구체 신염; 알츠하이머형 치매, 혈관성 치매, AIDS-와 같은 일반적 병 상태로 인한 치매, 파킨스씨병, 헌팅턴병 유발 치매, ALS, 다발성 경화증 등의 치매; 결절성 다발 동맥염(polyarteritis nodosa), 혈청병(serum sickness), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 가와사키 증후군(Kawasaki's syndrom) 등의 괴사성 혈관증(necrotizing vasculitides); 편두통, 만성 긴장성 두통, 군발성 및 혈관성 두통, 재난후-트라우마 스트레스 질환(post-traumatic stress disorders) 등의 두통; 신경 병변성 통통(neuropathic pain) 등의 통증 질환; 심근 및 뇌 허혈/재관류 손상.

상기 화합물은 또한 일산화질소 합성효소를 발현하는 암 치료에도 유용할 수 있다.

또한 본 발명은, 상술한 질환 중 하나로 고통받고 있는 인간을 포함한 포유동물의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 치료법적으로 활성이 있고 약물학적으로 유효하고 허용될만한 양의 본 발명에 따른 화합물 중 1 또는 그 이상을 병든 포유류에게 투여하는 것이 특징이다.

또한 본 발명은, 질환, 특히 상술한 질환의 치료 및/또는 예방 용도를 위한 본 발명에 따른 화합물에 관한 것이다.

또한 본 발명은, 상술한 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 적용되는 제약학적 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

또한 본 발명은, iNOS 억제 활성을 갖는 제약학적 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

또한 본 발명은, 본 발명에 따른 화합물 중 1 또는 그 이상을 포함하는, 상술한 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 제약학적 조성물에 관한 것이다.

또한 본 발명은, iNOS 억제 활성을 갖는 본 발명에 따른 제약학적 조성물에 관한 것이다.

제약학적 조성물은 당업자에게 그 자체로 공지되고 익숙한 방법에 의해 제조된다. 제약학적 조성물로서, 본 발명에 따른 화합물(활성 화합물)은, 예를 들어 정제, 코팅정, 캡슐제, 캐플렛, 좌약, 패치(예를 들어 TTS로), 유제, 현탁제, 겔 또는 용액의 형태로, 그것만으로 적용되거나 또는 바람직하게는 적당한 제약학적 보조제 및/또는 부형제와 결합하여 적용되고, 활성 화합물 함량은 바람직하게는 0.1 내지 95% 범위이고, 상기 활성 화합물 및/또는 소망하는 작용 시작에 적합한 적절한 보조제 및/또는 부형제, 제약학적 적용 형태(예를 들어 서방형 또는 장용성)를 선택하여, 제조될 수 있다.

소망하는 제약학적 제형을 위해 적합한 보조제 또는 부형제는 당업자가 그 전문 지식에 기초하여 잘 알 수 있다. 용매에 추가하여, 겔 형성제, 연고 기재 및 다른 활성 화합물 부형제, 예를 들어 향산화제, 분산제, 유화제, 보존제, 가용화제, 착색제, 착화제 또는 투과 촉진제가 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 제약학적 조성물의 투여는, 당업계에서 이용가능한 일반적으로 허용되는 투여 형태 중 하나로 수행할 수 있다. 적합한 투여 형태의 구체 예는 정맥내, 경구, 비강, 비경구, 국소, 피부 및 직장 경로를 포함하고, 정맥내 경로가 바람직하다.

호흡기 질환 치료를 위해 본 발명의 화합물은 또한 바람직하게는 에어로졸 형태로 흡입에 의해 투여된다; 고체, 액체 또는 혼합된 조성물의 에어로졸 입자는 바람직하게는 직경 0.5 내지 10 μm , 더욱 바람직하게는 2 내지 6 μm 의 직경을 갖는다.

에어로졸 생성은 예를 들어 압력 구동된 제트 분무기(jet atomizer) 또는 초음파 분무기에 의해, 그러나 바람직하게는 추진체 구동된(propellant-driven) 계량된 에어로졸(metered aerosols) 또는 추진체 없는(propellant-free) 흡입 캡슐로부터의 미분화된 활성 화합물 투여에 의해 수행될 수 있다.

사용되는 흡입기(inhaler) 시스템에 따라, 활성 화합물에 추가하여 상기 투여 형태는 부가적으로 요구되는 부형제, 예를 들어 추진체(예를 들어 계량된 에어로졸의 경우 Frigen), 계면활성 물질, 유화제, 안정제, 보존제, 조미제(flavorings), 충전제(예를 들어 분말 흡입기의 경우 락토오스) 또는 적절하다면 활성 화합물을 더 포함한다.

흡입을 위해, 환자에게 가능한 가장 적절한 흡입 기법을 이용하여, 최적 입자 크기의 에어로졸을 생성하고 투여하는 많은 기구를 이용가능하다. 어댑터(스페이서(spacers), 익스팬더(expanders)) 및 배-모양(pear-shaped) 용기(예를 들어, Nebulator®, Volumatic®), 및 계량된 에어로졸을 위해, 특히 분말 흡입기의 경우에, 퍼퍼(puffer) 스프레이를 방출하는 자동 장치(Autohaler®)의 이용 외에도, 활성 화합물의 최적 투여가 이루어지도록 많은 기술 수단을 이용가능하다(예를 들어 Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® 또는 유럽 특허 출원 EP 0 505 321에 개시된 흡입기).

피부질환 치료를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 특히 국소 적용에 적합한 제약학적 조성물 형태로 투여된다. 제약학적 조성물 제조를 위해, 본 발명에 따른 화합물(활성 화합물)은 바람직하게는 적합한 제약학적 보조제와 혼합되고 또한 적합한 제약학적 제형을 얻도록 처리된다. 적합한 제약학적 제형은, 예를 들어, 분말, 유제, 현탁제, 스프레이, 오일, 연고, 지방성 연고(fatty ointments), 크림, 페이스트, 겔 또는 용액제이다.

본 발명에 따른 제약학적 조성물은 그 자체로 공지된 공정에 의해 제조된다.

활성 화합물의 투여량은 iNOS 억제제를 위해 통상적인 양(magnitude) 대로 실시된다. 따라서 피부질환 치료를 위한 국소 적용 형태(연고 등)는 활성 화합물을 예를 들어 0.1-99% 농도로 포함한다. 흡입에 의한 투여를 위한 복용량은 통상 1일당 0.1 내지 10 mg 이다. 전신 요법의 경우 통상 복용량(p.o.)은 1일당 0.3 내지 30 mg/kg, (i.v.)는 0.3 내지 30 mg/kg/h 이다.

생물학적 조사

유도성 NO-합성효소 활성의 측정

분석은 100 nM 칼모듈린, 226 μM CaCl₂, 477 μM MgCl₂, 5 μM 플라빈-아데닌-디뉴클레오티드(FAD), 5 μM 플라빈 모노뉴클레오티드(FMN), 0.1 mM NADPH, 7 mM 글루타치온, 10 μM BH₄ 및 100 mM HEPES pH 7.2의 존재 하, 총 부피 100μl에서 96-웰 마이크로티터 F-플레이트(Greiner, Frickenhausen, FRG)에서 수행된다. 효소 억제 실험을 위한 아르기닌 농도는 0.1 μM 이다. 150000 dpm 의 [³H] 아르기닌을 분석 혼합물에 첨가한다. 인간 유도성 NO-합성효소를 포함하는 조 시토졸 분획(crude cytosolic fraction) 4 μg을 첨가하여 효소 반응을 시작하고 반응 혼합물을 37°C에서 45 내지 60분간 배양한다. 2M MES-버퍼 pH 5.0 10μl를 첨가하여 효소 반응을 중지시키고, 배양 혼합물 50μl를 AG-50W-X8 양이온 교환 수지(Biorad, Munchen, FRG) 50μl를 미리 포함하는 dMADP N65 여과 마이크로티터 플레이트(Millipore, Eschborn, FRG)로 옮긴다. Na 로드된 형태의 수지는 물에서 미리 평형을 이루게 하고 70 μl (50 μl 건조 비드에 해당)를 8 채널 피펫으로 강한 교반하에 여과 플레이트로 피펫 계량한다. 50 μl의 효소 반응 혼합물을 여과 플레이트로 피펫한 후, 플레이트를 여과 매니폴드(filtration manifold)(Porvair, Shepperton, UK) 위에 위치시키고 투과액(flow through)을 피코 신틸레이션(Pico scintillation) 플레이트(Packard, Meriden, CT)에 수집한다. 여과 플레이트에서 수지는 75 μl의 물 (1x50 μl 및 1x25 μl)로 세정하고 이것 또한 상기 동일한 플레이트에서 샘플로서 수집한다. 125μl의 총 투과액을 175 μl의 마이크로신틸-40 신틸레이션 콕테일(Microscint-40 scintillation cocktail)(Packard)과 혼합하고 신틸레이션 플레이트를 탑실 P-포일(TopSeal P-foil)(Packard)로 밀봉한다. 신틸레이션 플레이트는 신틸레이션 카운터에서 계수된다.

화합물의 유도성 NO-합성효소-억제능을 측정하기 위해 억제제 농도를 증가시키면서 배양 혼합물에 포함시켰다. IC₅₀-값은 비선형 최소 자승법(nonlinear least square fitting)에 의해 주어진 농도에서 억제 퍼센티지로부터 계산되었다.

본 발명에 따른 화합물의 측정된 억제 값은 하기 표 1에 나타내며, 화합물 번호는 실시예 번호에 해당한다.

[표 1]
iNOS 활성 억제 [-logIC₅₀ (mol/l)로서 측정]

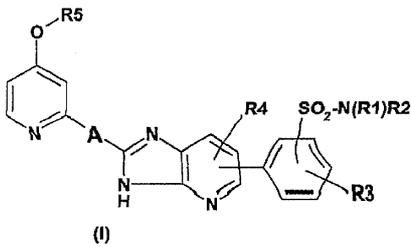
화합물	-logIC ₅₀
1	7.71
2	7.45
3	7.84
4	7.52
5	7.58
6	6.90
7	6.51
8	7.37
9	7.53
10	7.64
11	7.89
12	7.60
13	7.48
14	7.58
15	7.46
16	7.62
17	7.37
18	7.04

19	7.73
20	7.30
21	6.95
22	7.0
23	7.17
24	7.71
25	7.36
26	7.46
27	7.34
28	7.41
29~68	이들 언급된 실시예의 억제 값은 6.43 내지 7.85의 범위에 있음

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염:



식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노,

R12는 1-4C-알킬 또는 할로젠,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 완전히 포화된 또는 부분적으로 불포화된 모노- 또는 융합된 바이사이클릭 링 또는 제1 성분 및 제2 성분으로 이루어진 링 시스템이고,

제1 성분은 3 내지 7원 모노사이클릭 완전히 포화된 비방향족 헤테로사이클릭 링 B이고,

헤테로사이클릭 링 B는 질소, 산소 및 황 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하고, 헤테로사이클릭 링 B는 1 또는 2개의 옥소기로 선택적으로 치환되고,

제2 성분은, 선택적으로 상기 제1 성분에 융합되는, 벤젠 링이고,

상기 링 Het은 링 탄소 원자가 R21로 선택적으로 치환되고,

및/또는 링 Het은 링 탄소 원자가 R22로 선택적으로 더 치환되고,

및/또는 링 Het은 에틸렌디옥시기로 선택적으로 치환되고,

및/또는 링 Het은 링 질소 원자가 R23으로 선택적으로 치환되고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 페닐카보닐,

R22는 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노-2-4C-알킬, 페닐, 피리미딜, 피리딜, 포르밀, 3-7C-사이클로알킬, 3-7C-사이클로알킬메틸, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

식중 R4는 수소, 할로젠, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시,

R5는 1-4C-알킬,

A는 1-4C-알킬렌이다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 디-1-4C-알킬아미노,

R12는 1-4C-알킬 또는 할로젠,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 완전히 포화된 또는 부분적으로 불포화된 모노- 또는 융합된 바이사이클릭 링 또는 제1 성분 및 제2 성분으로 이루어진 링 시스템이고,

제1 성분은 3 내지 7원 모노사이클릭 완전히 포화된 비방향족 헤테로사이클릭 링 B이고,

헤테로사이클릭 링 B는 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 호모피페라진, 피페리딘, 피롤리딘 또는 아제티딘이고, 헤테로사이클릭 링 B는 1 또는 2개의 옥소기로 선택적으로 치환되고,

제2 성분은 선택적으로 상기 제1 성분에 융합되는, 벤젠 링이고,

상기 링 Het은 링 탄소 원자가 R21로 선택적으로 치환되고,

및/또는 링 Het은 링 탄소 원자가 R22로 선택적으로 더 치환되고,

및/또는 링 Het은 에틸렌디옥시기로 선택적으로 치환되고,

및/또는 링 Het은 링 질소 원자가 R23으로 선택적으로 치환되고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 페닐카보닐,

R22는 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

식중 R4는 수소, 또는 1-4C-알킬,

R5는 메틸,

A는 에틸렌인 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염.

청구항 3.

제1항에 있어서,

식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딘, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 디-1-4C-알킬아미노,

R12는 1-4C-알킬 또는 할로젠,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 피페리딘, 피롤리딘 또는 아제티딘, 또는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, S-옥소-티오모르폴리닐 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리닐, 또는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐 또는 디-(1-4C-알콕시)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 에틸렌디옥시 또는 R21로 치환된 피페리딘, 또는 4N-(R23)-피페라지닐 또는 4N-(R23)-호모피페라지닐, 또는 4N-(H)-1,4-디아제판-5-온-1-일 또는 4N-(R23)-1,4-디아제판-5-온-1-일이고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 또는 페닐카보닐,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

식중 R4는 수소, 또는 1-4C-알킬,

R5는 메틸,

A는 에틸렌인 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염.

청구항 4.

제1항에 있어서,

식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 식중 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딘, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 또는 디-1-4C-알킬아미노이고, R12는 할로젠이거나,
 또는 R11은 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 디-1-4C-알킬아미노이고, R12는 1-4C-알킬이며,
 R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및
 R3은 수소이고;

또는 식중 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐, 또는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, S-옥소-티오모르폴리닐 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리닐, 또는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐 또는 디-(1-4C-알콕시)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 에틸렌디옥시 또는 R21로 치환된 피페리디닐, 또는 4N-(R23)-피페라지닐 또는 4N-(1-4C-알킬)-호모피페라지닐, 또는 4N-(H)-1,4-디아제판-5-온-1-일, 4N-(페닐-1-4C-알킬)-1,4-디아제판-5-온-1-일 또는 4N-(1-4C-알킬)-1,4-디아제판-5-온-1-일이고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 또는 페닐카보닐,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

식중 R4는 수소, 또는 1-4C-알킬,

R5는 메틸,

A는 에틸렌인 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염.

청구항 5.

제1항에 있어서,

식중 R1은 메틸,

R2는 메틸, 및

R3은 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시이고;

또는 식중 R1은 사이클로헥실, 사이클로부틸, 사이클로프로필, 벤질, 2-하이드록시-에틸, 2-메톡시-에틸, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 메틸, 메톡시, 또는 디메틸아미노이고, R12는 플루오르이거나,

또는 R11은 플루오르, 염소, 메톡시, 또는 디메틸아미노이고, R12는 메틸이며,

R2는 수소, 2-하이드록시-에틸, 2-메톡시-에틸, 또는 메틸, 및

R3은 수소이고;

또는 식중 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐, 또는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, S-옥소-티오모르폴리닐 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리닐, 또는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 디-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 디-에톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 4,4-에틸렌디옥시-피페리디닐 또는 4-(R21)-피페리디닐, 또는 4N-(R23)-피페라지닐 또는 4N-메틸-호모피페라지닐, 또는 4N-(H)-1,4-디아제판-5-온-1-일, 4N-벤질-1,4-디아제판-5-온-1-일, 4N-메틸-1,4-디아제판-5-온-1-일, 또는 4N-에틸-1,4-디아제판-5-온-1-일이고,

여기서 R21은 메틸, 또는 페닐카보닐,

R23은 메틸, 에틸, 벤질, 페네틸, 아세틸, 2-메톡시-에틸, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232- 치환된 페닐,

여기서 R231은 염소, 시아노 또는 메틸이고, R232은 염소이거나,

또는 R231은 염소, 시아노 또는 메틸이고, R232은 메틸이며,

R3은 수소, 플루오르, 염소, 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시이고;

식중 R4는 수소, 또는 메틸,

R5는 메틸,

A는 에틸렌인 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염.

청구항 6.

제1항에 있어서,

식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 할로젠, 1-4C-알콕시, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노,

R12는 1-4C-알킬 또는 할로젠,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 산소, 황 및 질소로 이루어진 군 중에서 선택되는 총 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 10원 포화된 또는 부분적으로 포화된 헤테로사이클릭 링이며, 상기 헤테로사이클릭 링은 링 탄소 원자가 R21로 선택적으로 치환되고 및/또는 링 탄소 원자가 R22로 더 치환되고 및/또는 링 질소 원자가 R23로 치환되고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 페닐카보닐,

R22는 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노-2-4C-알킬, 페닐, 피리미딜, 피리딜, 포르밀, 3-7C-사이클로알킬, 3-7C-사이클로알킬메틸, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로겐, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로겐 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로겐, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

R4는 수소, 할로겐, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시,

R5는 1-4C-알킬,

A는 1-4C-알킬렌인 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염.

청구항 7.

제1항에 있어서,

식중 R1은 수소 또는 1-4C-알킬,

R2는 수소 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 R1은 3-7C-사이클로알킬, 페닐-1-4C-알킬, 하이드록시-2-4C-알킬, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12- 치환된 페닐,

여기서 R11은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고, R12는 할로젠이거나,

또는 R11은 할로겐, 1-4C-알콕시, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고, R12는 1-4C-알킬이며,

R2는 수소, 하이드록시-2-4C-알킬 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로겐, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

또는 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 링 탄소 원자가 R21로 선택적으로 치환되고 및/또는 링 탄소 원자가 R22로 더 치환되고 및/또는 링 질소 원자가 R23로 치환되고, 상기 Het은 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일, 티오모르폴린--4-일, 호모피페리딘

-1-일, 호모피페라진-1-일, 인돌린-1-일, 이소인돌린-1-일, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-1-일, 1,4-디아제판-5-온-1-일, 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로 [4.5]데칸-8-일이고,

여기서 R21은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시 또는 페닐카보닐,

R22는 1-4C-알콕시,

R23은 1-4C-알킬, 페닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카보닐, 1-4C-알콕시-2-4C-알킬, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 할로젠, 시아노 또는 1-4C-알킬,

R232는 할로젠 또는 1-4C-알킬, 및

R3은 수소, 할로젠, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 또는 완전히 또는 주로 플루오르-치환된 1-4C-알콕시이고;

R4는 수소,

R5는 메틸,

A는 에틸렌인 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염.

청구항 8.

제1항에 있어서,

식중 R1은 메틸,

R2는 메틸, 및

R3은 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고;

또는 R1은 사이클로헥실, 벤질, 2-하이드록시에틸, 페닐, 피리딜, 또는 R11- 및/또는 R12-치환된 페닐,

여기서 R11은 메틸, 메톡시 또는 디메틸아미노이고, R12는 염소 또는 플루오르이거나,

또는 R11은 염소, 플루오르, 메톡시 또는 디메틸아미노이고, R12는 메틸이며,

R2는 수소 또는 메틸,

또는 R1 및 R2는 둘다 2-하이드록시에틸, 및

R3은 수소이고;

또는 R1 및 R2는 함께 그리고 R1과 R2가 결합되는 질소 원자를 포함하여 헤테로사이클릭 링 Het을 형성하고,

여기서 Het은 피페리딘-1-일, 또는 R21로 치환된 피페리딘-1-일이며,

여기서 R21은 메틸 또는 페닐카보닐이고,

또는 Het은 R21 및 R22로 치환된 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일이며,

여기서 R21은 메톡시,

R22는 메톡시이고,

또는 Het은 4-N이 R23으로 치환된 피페라진-1-일이며,

여기서 R23은 메틸, 에틸, 벤질, 페네틸, 아세틸, 2-메톡시에틸, 페닐, 또는 R231- 및/또는 R232-치환된 페닐,

여기서 R231은 염소, 시아노 또는 메틸,

R232는 염소 또는 메틸이고,

또는 Het은 1,4-디아제판-5-온-1-일, 또는 4-N이 R23으로 치환된 1,4-디아제판-5-온-1-일이며,

여기서 R23은 메틸, 에틸 또는 벤질이고,

또는 Het은 4-N이 R23으로 치환된 호모피페라진-1-일이며,

여기서 R23은 메틸이고,

또는 Het은 모르폴린-4-일, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일이고,

R3은 수소, 플루오르, 염소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고;

R4는 수소,

R5는 메틸,

A는 에틸렌인 화학식 I의 화합물, 이들 화합물의 염, 질소산화물 및 질소산화물의 염.

청구항 9.

제1항에 있어서, 하기 화합물 중에서 선택되는 화학식 I의 화합물, 또는 그 염, 질소산화물 또는 질소산화물의 염:

1. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-메틸피페라진-1-일-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조-[4, 5-b]피리딘
2. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-벤질피페라진-1-일-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조-[4, 5-b]피리딘
3. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-페닐피페라진-1-일-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘
4. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-{4-[4-(4-시아노페닐)-피페라진-1-일-술폰닐]-페닐}-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘
5. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-p-톨일-피페라진-1-일-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘
6. 6-{4-[4-(2,4-디메틸페닐)-피페라진-1-일-술폰닐]-페닐}-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘

7. 6-{4-[4-(3,5-디클로르페닐)-피페라진-1-일-술포닐]-페닐}-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
8. 6-{4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일-술포닐]-페닐}-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
9. 6-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일-술포닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
10. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(모르폴린-4-일-술포닐)-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘
11. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-메틸-[1,4]디아제판-1-일-술포닐)-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘
12. 2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-6-[4-(4-메틸-피페리딘-1-일-술포닐)-페닐]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘
13. 6-[4-(4-벤조일-피페리딘-1-일-술포닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
14. 6-[4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일-술포닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
15. 6-[4-(6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일-술포닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
16. 6-[4-(1,4-디아제판-5-온-1-일-술포닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
17. N-(2-하이드록시에틸)-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}벤젠술포나미드
18. N,N-비스-(2-하이드록시에틸)-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-6-일}벤젠술포나미드
19. N-벤질-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-6-일}벤젠술포나미드
20. N-사이클로헥실-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-6-일}벤젠술포나미드
21. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N,N-디메틸-2-트리플루오로메틸-벤젠술포나미드
22. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N,N-디메틸-2-트리플루오로메틸-벤젠술포나미드
23. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N,N-디메틸-3-메틸-벤젠술포나미드
24. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-페닐-벤젠술포나미드
25. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-p-톨일-벤젠술포나미드
26. 4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-(2-메톡시페닐)-벤젠술포나미드

27. N-(4-디메틸아미노-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-6-일} 벤젠술폰아미드
28. N-(4-클로로페닐)-N-메틸-4-{2-[2-(4-메톡시피리딘-2-일)에틸]-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-6-일} 벤젠술폰아미드
29. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(4-페네틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
30. 6-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
31. 6-{4-[4-(2,6-디메틸-페닐)-피페라진-1-술폰닐]-페닐}-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
32. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(4-o-톨일-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
33. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[3-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
34. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(피페리딘-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
35. 4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-페닐-벤젠술폰아미드
36. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-3-트리플루오로메톡시-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
37. 6,7-디에톡시-2-(4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린
38. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-3-트리플루오로메틸-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
39. 6-[3-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
40. 6-[3-클로로-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
41. 6-[2-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
42. 4-벤질-1-(4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘-6-일}-벤젠술폰닐)-[1,4]디아제판-5-온
43. 4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-N-페닐-벤젠술폰아미드
44. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
45. 1-(4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰닐)-4-메틸-[1,4]디아제판-5-온
46. 4-에틸-1-(4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b] 피리딘-6-일}-벤젠술폰닐)-[1,4]디아제판-5-온

47. 4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-o-톨일-벤젠술폰아미드
48. 4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-N-피리딘-4-일-벤젠술폰아미드
49. 4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-N-p-톨일-벤젠술폰아미드
50. N-(4-디메틸아미노-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-벤젠술폰아미드
51. N-(2-플루오로-4-메틸-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰아미드
52. N-(4-메톡시-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰아미드
53. N-(4-메톡시-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-벤젠술폰아미드
54. 4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-N-메틸-N-o-톨일-벤젠술폰아미드
55. N-(4-클로로-페닐)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰아미드
56. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(피롤리딘-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
57. 6-[4-(아제티딘-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
58. N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰아미드
59. N-사이클로부틸-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰아미드
60. N-사이클로프로필-4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술폰아미드
61. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-7-메틸-6-[4-(피롤리딘-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
62. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-7-메틸-6-[4-(피페리딘-1-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
63. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-7-메틸-6-[4-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
64. 6-[4-(아제티딘-1-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-7-메틸-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘
65. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(티오모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
66. 2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-6-[4-(1-옥소-11(4)-티오모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
67. 6-[4-(1,1-디옥소-11(6)-티오모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘 및

68. 2-(4-{2-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-에틸]-3-H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}-벤젠술포닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린.

청구항 10.

제1항에 있어서, 질병 치료용인 화학식 I의 화합물.

청구항 11.

제1항에 기재된 1 이상의 화학식 I의 화합물과 통상적인 약학적 보조제 및/또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 12.

급성 면역 질환의 치료를 위한 약학 조성물 제조를 위한 제1항에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 13.

말초 기관 및 중추신경계의 만성 염증 질환의 치료를 위한 약학 조성물 제조를 위한 제1항에 기재된 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 14.

제1항에 기재된 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 급성 면역 질환 치료 방법.

청구항 15.

제1항에 기재된 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 말초 기관 및 중추신경계의 만성 염증 질환 치료 방법.