



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0047576
(43) 공개일자 2016년05월02일

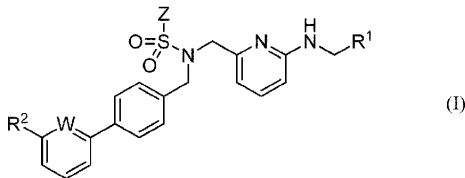
- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/44 (2006.01) A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/44 (2013.01)
A61K 31/4436 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7008430</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년09월02일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년03월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2014/072987</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/030250
국제공개일자 2015년03월05일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2013-181526 2013년09월02일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
우베 고산 가부시키키가이샤
일본 야마구치켄 우베시 오아자 고구시 1978 반지
노 96</p> <p>(72) 발명자
요네다, 겐지
일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내
시바카와, 노부히코
일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
장수길, 이석재</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **폐질환의 치료 및 / 또는 예방을 위한 의약 조성물**

(57) 요약

본 발명은 일반식 (I)로 표시되는 치환 비아릴 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을 제공한다. 본 발명의 의약 조성물은 우수한 항염증 작용을 가져, 만성 폐색성 폐질환에 대한 치료약 및/또는 예방약으로서 유용하다.



(식 중, R¹, W, R² 및 Z는 특허청구범위 및 명세서에 정의한 바와 같음)

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0021 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

(72) 발명자

가츠베, 테츠시

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

간다, 도모코

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

이토, 교지

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

야마모토, 기요시

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

시노하라, 마사루

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

이와세, 노리아키

일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

우시야마, 시게루

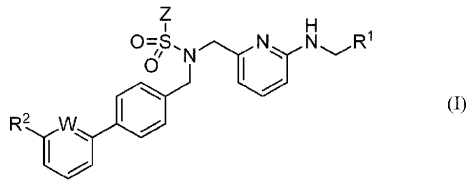
일본 7558633 야마구치켄 우베시 오아자 고구시
1978반지노 96 우베 고산 가부시키키가이샤 내

명세서

청구범위

청구항 1

일반식 (I):



(식 중,

R¹은 보호되어 있을 수도 있는 카르복시기를 나타내고,

W는 질소 원자 또는 기 -CH=를 나타내고,

R²는 에톡시기, 1-프로페닐기 또는 1-프로피닐기를 나타내고,

Z는 페닐기, 3-플루오로페닐기, 피리딘-2-일기, 피리딘-3-일기, 티오펜-2-일기 또는 티오펜-3-일기를 나타냄)

로 표시되는 치환 비아릴 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염을 함유하는, 만성 폐색성 폐질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 카르복시기 또는 C₁-C₆ 알콕시카르보닐기를 나타내는 의약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, R¹이 카르복시기, 에톡시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기 또는 헥실옥시카르보닐기를 나타내는 의약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, R¹이 카르복시기, 에톡시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기 또는 헥실옥시카르보닐기를 나타내고,

W가 질소 원자 또는 기 -CH=를 나타내고,

R²가 1-프로페닐기 또는 1-프로피닐기를 나타내고,

Z가 페닐기, 3-플루오로페닐기, 피리딘-2-일기, 피리딘-3-일기, 티오펜-2-일기 또는 티오펜-3-일기를 나타내는 의약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 치환 비아릴 화합물이

(6-([3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일메틸](피리딘-2-일술포닐)아미노메틸)피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,

(6-([3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일메틸](피리딘-2-일술포닐)아미노메틸)피리딘-2-일아미노)아세트산,

(6-([3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸](피리딘-2-일술포닐)아미노메틸)피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,

(6-([3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸](피리딘-2-일술포닐)아미노메틸)피리딘-2-일아미노)아세트산,

(6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}}(피리딘-3-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,
 (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}}(피리딘-3-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
 {6-{{3'-에톡시비페닐-4-일메틸}}(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
 {6-{{3'-에톡시비페닐-4-일메틸}}(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산핵실,
 {6-{{3'-에톡시비페닐-4-일메틸}}(피리딘-3-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
 {6-{{벤젠술폴닐}}(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
 {6-{{3'-에톡시비페닐-4-일메틸}}(티오펜-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
 (6-{{4-(6-에톡시피리딘-2-일)벤질}}(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
 (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}}(티오펜-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,
 (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}}(티오펜-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
 (6-{{(벤젠술폴닐)}}{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,
 (6-{{(벤젠술폴닐)}}{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
 (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}}(티오펜-3-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,
 (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}}(티오펜-3-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
 (6-{{(3-플루오로벤젠술폴닐)}}{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산, 또는
 (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}}(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필
 인 의약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 치환 비아릴 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 폐질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 만성 폐색성 폐질환은, 폐기종, 기관지에 있어서의 점액 분비의 향진에 기인하는 만성 기관지염 및 불가역적이 며 지속적인 기도 폐색을 특징으로 하는, 폐의 구조적, 기능적 변화를 포함하는 다양한 병태를 포함하는 질환이 다. 본 질환은, 흡연, 대기 오염 등의 가스, 또는 유해한 미소 입자 등이 원인이 되어, 기관지의 염증이나 폐 포의 파괴에 이른다. 그 결과, 기침, 담, 숨이 차는 등의 증상을 나타내며, 진행되면 저산소혈증에 의한 호흡 부전을 초래한다.

[0003] 만성 폐색성 폐질환의 치료약으로서는, 항콜린약, β_2 자극약, 테오필린 제제 등의 기관지 확장약이 중심이며, 그 외, 거담약, 스테로이드약 등이 사용되고 있지만, 안전하게 확립된 치료약은 아직 발견되지 않았다. 따라서, 부작용이 작고 보다 유효한 만성 폐색성 폐질환의 치료약이 요망되고 있다.

[0004] 한편, 프로스타글란딘 E₂(이하, PGE₂라 약칭함)는 아라키돈산 캐스케이드 중의 대사산물로서 폭넓은 생리 활성을 갖고, EP1, EP2, EP3 및 EP4의 4개의 수용체에 대하여 애고니스트로서 작용한다. PGE₂는 많은 염증 반응에 관 여하고 있으며, 혈관 투과성 향진 작용, 각종 염증성 매개체의 방출, 염증성 세포·면역 세포의 유도, 혈관 신 생 작용 등의 기염적 작용을 갖는 한편, EP2 및/또는 EP4 수용체를 통해서 항염증 작용을 나타내는 것이 보고되 어 있다(비특허문헌 1을 참조).

[0005] 지금까지, EP2 애고니스트 작용을 갖는 프로스타노이드계 화합물이 만성 폐색성 폐질환을 포함하는 호흡기 질환 의 예방 및/또는 치료에 유용한 것이 개시되어 있다(특허문헌 1을 참조). 또한, EP2 애고니스트 작용을 갖는 비프로스타노이드계 화합물도 알려져 있고(특허문헌 2 내지 7을 참조), 그 중에서도 특허문헌 2 내지 7에 기재

된 화합물의 의약 용도로서 열거된 다양한 질환에는, 만성 폐색성 폐질환도 포함되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2006/043655호 팜플릿
- (특허문헌 0002) 국제 공개 제2009/113600호 팜플릿
- (특허문헌 0003) 국제 공개 제2011/030868호 팜플릿
- (특허문헌 0004) 국제 공개 제2011/030871호 팜플릿
- (특허문헌 0005) 국제 공개 제2011/030872호 팜플릿
- (특허문헌 0006) 국제 공개 제2011/030873호 팜플릿
- (특허문헌 0007) 국제 공개 제2011/078303호 팜플릿

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) British Journal of Pharmacology, 122, 149(1997)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 그러나, 상기 특허문헌 2 내지 7에 기재된 화합물이 항염증 작용을 갖고, 만성 폐색성 폐질환에 유용한 것을 나타내는 구체적인 약리 시험에는, 어느 선행기술문헌에도 전혀 기재되어 있지 않다. 또한, 상기 어느 선행기술문헌에도, 본 발명의 화합물에 관한, 특정한 부위에 특정한 치환기가 치환된 비아릴기를 부분 구조로서 갖는 스포나미드 화합물에 관한 실시예는 전혀 기재되어 있지 않다.

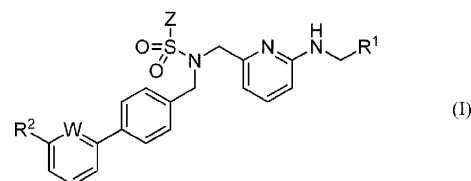
[0009] 본 발명자들은, 만성 폐색성 폐질환의 치료 및/또는 예방에 유용한 의약 조성물을 제공할 것을 목적으로 하여 예의 연구를 행하였다. 그 결과, 비아릴기를 갖는 스포나미드 화합물의 말단 아릴기의 특정한 부위에, 특정 길이의 특정한 치환기를 도입한 화합물이, 염증성 사이토카인 산생 억제 작용 등이 우수한 항염증 작용을 갖는 점에서, 특히 만성 폐색성 폐질환의 치료약 및/또는 예방약(바람직하게는, 치료약)으로서 유용한 것을 알아내어, 본 발명을 완성하였다.

[0010] 본 발명은 EP2 애고니스트 작용 및 우수한 항염증 작용을 갖고, 특히, 만성 폐색성 폐질환의 치료약 및/또는 예방약(바람직하게는, 치료약)으로서 유용한 치환 비아릴 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 이하를 제공한다.

[0012] (1) 일반식 (I);



[0013]

[0014] (식 중,

- [0015] R¹은 보호되어 있을 수도 있는 카르복시기를 나타내고,
- [0016] W는 질소 원자 또는 기 -CH=를 나타내고,
- [0017] R²는 에톡시기, 1-프로페닐기 또는 1-프로피닐기를 나타내고,
- [0018] Z는 페닐기, 3-플루오로페닐기, 피리딘-2-일기, 피리딘-3-일기, 티오펜-2-일기 또는 티오펜-3-일기를 나타냄)
- [0019] 로 표시되는 치환 비아릴 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염을 함유하는, 만성 폐색성 폐질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약 조성물.
- [0020] (2) 일반식 (I)에 있어서,
- [0021] R¹이 카르복시기 또는 C₁-C₆ 알콕시카르보닐기를 나타내는, (1)에 기재된 의약 조성물.
- [0022] (3) 일반식 (I)에 있어서,
- [0023] R¹이 카르복시기, 에톡시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기 또는 헥실옥시카르보닐기를 나타내는, (1)에 기재된 의약 조성물.
- [0024] (4) 일반식 (I)에 있어서,
- [0025] R¹이 카르복시기, 에톡시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기 또는 헥실옥시카르보닐기를 나타내고,
- [0026] W가 질소 원자 또는 기 -CH=를 나타내고,
- [0027] R²가 1-프로페닐기 또는 1-프로피닐기를 나타내고,
- [0028] Z가 페닐기, 3-플루오로페닐기, 피리딘-2-일기, 피리딘-3-일기, 티오펜-2-일기 또는 티오펜-3-일기를 나타내는, (1)에 기재된 의약 조성물.
- [0029] (5) 일반식 (I)로 표시되는 치환 비아릴 화합물이
- [0030] (6-{{3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일메틸}(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,
- [0031] (6-{{3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일메틸}(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
- [0032] (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,
- [0033] (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
- [0034] (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}(피리딘-3-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,
- [0035] (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}(피리딘-3-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
- [0036] {6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노}아세트산,
- [0037] {6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노}아세트산핵실,
- [0038] {6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-3-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노}아세트산,
- [0039] {6-[(벤젠술포닐)(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)아미노메틸}피리딘-2-일아미노}아세트산,
- [0040] {6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(티오펜-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노}아세트산,
- [0041] (6-{{4-(6-에톡시피리딘-2-일)벤질}(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
- [0042] (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}(티오펜-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,
- [0043] (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}(티오펜-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
- [0044] (6-{{(벤젠술포닐)[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,
- [0045] (6-{{(벤젠술포닐)[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
- [0046] (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}(티오펜-3-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸,

- [0047] (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}}(티오펜-3-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산,
- [0048] (6-{{(3-플루오로벤젠술폴닐)[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산, 또는
- [0049] (6-{{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}}(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필
- [0050] 인, (1)에 기재된 의약 조성물.

발명의 효과

- [0051] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 치환 비아릴 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염은, EP2 애고니스트 작용 및 우수한 항염증 작용을 가짐으로써, 만성 폐색성 폐질환에 유효하다. 따라서, 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 치환 비아릴 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, 의약으로서, 특히 만성 폐색성 폐질환의 치료약 및/또는 예방약(바람직하게는, 치료약)으로서 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0052] 상기 일반식 (I)로 표시되는 치환 비아릴 화합물에 있어서, 각 치환기의 바람직한 형태를 이하에 나타낸다.
- [0053] 일반식 (I)의 R¹이 나타내는 보호되어 있을 수도 있는 카르복시기, 카르복시기 또는 보호기에 의해 보호된 카르복시기를 의미하고, 그러한 보호기로서는, 에스테르형 보호기를 들 수 있다. 에스테르형 보호기의 부분 구조의 예로서는, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 1-에틸프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 3,3-디메틸부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, tert-펜틸기, 1-메틸부틸기, 헥실기, 1-메틸펜틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기, 1-에틸부틸기, 2-에틸부틸기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기 또는 도데실기와 같은 C₁-C₁₂ 알킬기; 벤질기, 페네틸기, 페닐프로필기, 페닐부틸기, 페닐펜틸기, 페닐헥실기, 페닐헵틸기, 페닐옥틸기, 페닐노닐기, 페닐데실기, 페닐운데실기 또는 페닐도데실기와 같은 C₇-C₁₈ 아르알킬기; 아세톡시메틸기, 1-아세톡시에틸기, 1-아세톡시프로필기, 1-아세톡시부틸기, 프로파노일옥시메틸기, 1-프로파노일옥시에틸기, 부타노일옥시메틸기, 1-부타노일옥시에틸기, 피발로일옥시메틸기, 1-피발로일옥시에틸기, 1-피발로일옥시프로필기 또는 1-피발로일옥시부틸기와 같은 C₂-C₅ 알카노일옥시기로 치환된 C₁-C₄ 알킬기; 메톡시카르보닐옥시메틸기, 1-메톡시카르보닐옥시에틸기, 에톡시카르보닐옥시메틸기, 1-에톡시카르보닐옥시에틸기, 프로폭시카르보닐옥시메틸기, 1-프로폭시카르보닐옥시에틸기, 이소프로폭시카르보닐옥시메틸기, 1-이소프로폭시카르보닐옥시에틸기, 부톡시카르보닐옥시메틸기, 1-부톡시카르보닐옥시에틸기, tert-부톡시카르보닐옥시메틸기 또는 1-tert-부톡시카르보닐옥시에틸기와 같은 (C₁-C₄ 알콕시)카르보닐옥시기로 치환된 C₁-C₄ 알킬기; N,N-디메틸아미노카르보닐메틸기 또는 N,N-디에틸아미노카르보닐메틸기와 같은 N,N-디알킬아미노카르보닐알킬기; 2-(N,N-디메틸아미노)에틸기 또는 2-(N,N-디에틸아미노)에틸기와 같은 2-(N,N-디알킬아미노)에틸기; 2-(모르폴린-4-일)에틸기, 2-피페리디노에틸기 또는 2-(4-메틸피페리디노)에틸기와 같은 N, 0 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5원 또는 6원의 복소 포화 단환으로 치환된 C₁-C₄ 알킬기; 또는 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸기 또는 (5-페닐-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸기 등의 생체 내에서 용이하게 탈보호되어 카르복시기로 변환할 수 있는 기를 들 수 있고, 바람직하게는 C₁-C₁₂ 알킬기, C₇-C₁₈ 아르알킬기, C₂-C₅ 알카노일옥시기로 치환된 C₁-C₂ 알킬기, (C₁-C₄ 알콕시)카르보닐옥시기로 치환된 C₁-C₂ 알킬기, N,N-디메틸아미노카르보닐메틸기, 2-(모르폴린-4-일)에틸기, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸기 또는 (5-페닐-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸기이며, 더욱 바람직하게는, C₁-C₆ 알킬기이며, 특히 바람직하게는, 에틸기, 이소프로필기 또는 헥실기이다.
- [0054] 따라서, 본 발명의 일반식 (I)에 있어서, R¹은 바람직하게는 카르복시기 또는 C₁-C₆ 알콕시카르보닐기이다. 본 발명의 일반식 (I)의 특정한 실시 형태에 있어서, R¹은 카르복시기, 에톡시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기 또는 헥실옥시카르보닐기이다.
- [0055] 본 발명의 일반식 (I)에 있어서, W는 질소 원자 또는 기 -CH=이다. 즉, 본 발명의 일반식 (I)에 있어서, W를 포함하는 방향환은 피리딘환 또는 벤젠환이다. 본 발명의 일반식 (I)의 특정한 실시 형태에 있어서, W는 기 -CH=이다. 본 발명의 일반식 (I)의 다른 특정한 실시 형태에 있어서, W는 질소 원자이다.

[0056] 본 발명의 일반식 (I)에 있어서, R^2 는 에톡시기, 1-프로페닐기 또는 1-프로피닐기이다. 본 발명의 일반식 (I)의 특정한 실시 형태에 있어서, R^2 는 에톡시기이다. 본 발명의 일반식 (I)의 다른 특정한 실시 형태에 있어서, R^2 는 1-프로페닐기 또는 1-프로피닐기이다.

[0057] 본 발명의 일반식 (I)에 있어서, Z는 페닐기, 3-플루오로페닐기, 피리딘-2-일기, 피리딘-3-일기, 티오펜-2-일기 또는 티오펜-3-일기이다. 본 발명의 일반식 (I)의 특정한 실시 형태에 있어서, Z는 페닐기, 3-플루오로페닐기, 피리딘-2-일기 또는 피리딘-3-일기이고, 바람직하게는 페닐기 또는 피리딘-2-일기 또는 피리딘-3-일기이다. 본 발명의 일반식 (I)의 다른 특정한 실시 형태에 있어서, Z는 티오펜-2-일기 또는 티오펜-3-일기이고, 바람직하게는 티오펜-2-일기이다.

[0058] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물에 기하이성체 또는 회전이성체가 존재하는 경우, 그들의 이성체도 본 발명의 범위에 포함되고, 또한 프로톤 호변이성이 존재하는 경우에는, 그들의 호변이성체도 본 발명의 범위에 포함된다.

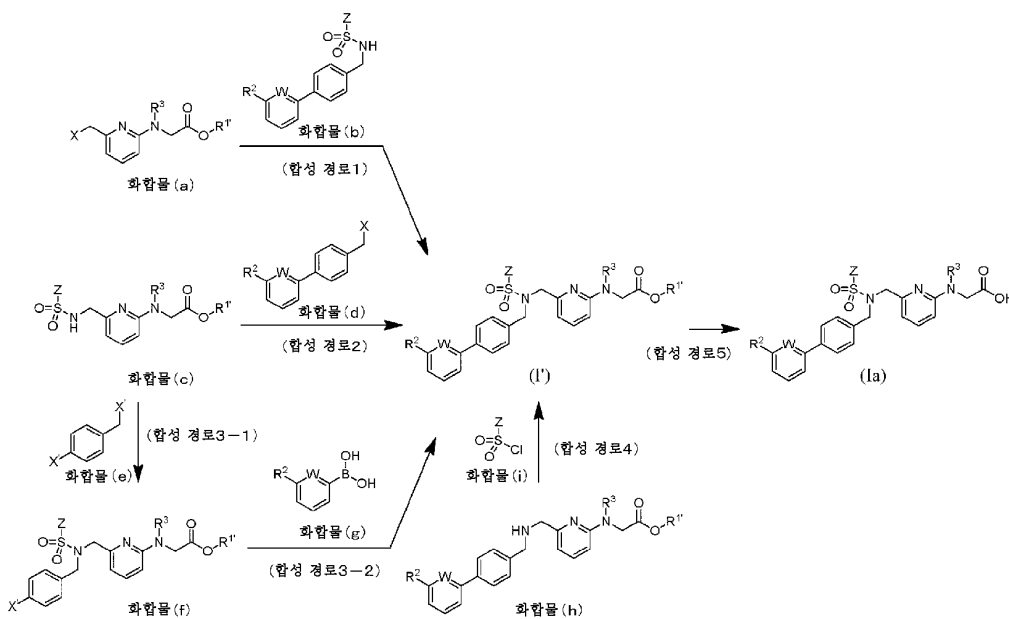
[0059] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물은, 필요에 따라서, 통상법에 따라서 약리상 허용되는 염으로 변환할 수 있지만, 반응 혼합물로부터 직접 염으로서 분리할 수도 있다.

[0060] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물은, 산으로 처리함으로써, 약리상 허용되는 산 부가염으로 변환된다. 그러한 염으로서, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염 또는 인산염 등의 무기산염; 또는 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 벤조산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 말레산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 시트르산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 글루탐산염 또는 아스파라긴산염 등의 유기산염 등을 들 수 있다.

[0061] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물은, R^1 이 카르복시기인 경우, 염기로 처리함으로써, 약리상 허용되는 염 기성 염으로 변환된다. 그러한 염으로서, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 또는 마그네슘염 등의 금속염; 암모늄염 등의 무기염; 또는 트리에틸아민염 또는 구아니딘염 등의 유기 아민염 등을 들 수 있다.

[0062] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물이, R^1 이 보호기에 의해 보호된 카르복시기인 경우에는, 생체 내에 투여한 경우(생체내 시험 등), 생체 내에서의 생 화학 반응(예를 들어 에스테라제 등)에 의해 용이하게 가수분해되어, R^1 이 카르복시기인 약리 활성체로 변환될 수 있다.

[0063] 본 발명의 화합물의 대표적인 제조 방법을 이하에 나타낸다. 또한, 본 발명 화합물 개개의 구체적인 제조 방법에 대해서는, 후술하는 실시예에서 상세하게 설명한다.



[0064] [식 중, R^2 , W 및 Z는 상기와 동일한 의미를 나타내고, R^1 '는 카르복시기의 보호기를 나타내고, R^3 은 tert-부톡

시카르보닐기 또는 수소 원자를 나타내고, X는 히드록시기, 클로로기, 브로모기, 요오도기, 메탄술폰닐옥시기, 벤젠술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기 또는 트리플루오로메탄술폰닐옥시기를 나타내고, X'는 클로로기, 브로모기 또는 요오도기를 나타냄]

- [0066] 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물은, 합성 경로 1 내지 5 중 어느 하나의 방법에 의해, R¹이 카르복시기 인 것은 R³이 수소 원자인 화합물 (Ia)로서, 또한 R¹이 보호기에 의해 보호된 카르복시기인 것은 R³이 수소 원자 인 화합물 (I')로서 얻을 수 있다.
- [0067] [합성 경로 1]
- [0068] 화합물 (a)에 있어서, X가 히드록시기인 경우에는, 화합물 (a)와 화합물 (b)를 불활성 유기 용매 중, 아조 화합 물계의 촉합제와 포스핀 시약의 존재 하에서 반응시킴으로써, 화합물 (I')를 얻을 수 있다.
- [0069] 사용되는 불활성 유기 용매로서는, 반응을 저해시키지 않고, 원료 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한 정되지 않지만, 예를 들어 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌 등의 방향족 탄화수소류; 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 또는 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트 아미드 또는 N-메틸피롤리돈 등의 아미드류; 아세트니트릴 또는 프로피오니트릴 등의 니트릴류; 아세트산메틸, 아세트산에틸 또는 아세트산이소프로필 등의 에스테르류; 또는 이들의 임의의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 바람 직하게는 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 아세트니트릴 또는 이들의 혼합 용매이다.
- [0070] 사용되는 아조 화합물계의 촉합제로서는, 예를 들어 디에틸아조디카르복실레이트(DEAD), 디이소프로필아조디카 르복실레이트(DIAD), N,N,N',N'-테트라이소프로필아조디카르복사미드(TIPA), 1,1'-(아조디카르보닐)디페리딘 (ADDP), N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드(TMAD) 또는 1,6-디메틸-1,5,7-헥사히드로-1,4,6,7-테트라조 신-2,5-디온(DHTD) 등을 들 수 있고, 바람직하게는 디에틸아조디카르복실레이트(DEAD) 또는 N,N,N',N'-테트라메 틸아조디카르복사미드(TMAD)이다. 아조 화합물계의 촉합제의 사용량은, 화합물 (b) 1몰에 대하여, 통상 0.9 내 지 10배 몰량이고, 바람직하게는 1 내지 5배 몰량이다.
- [0071] 사용되는 포스핀 시약으로서, 예를 들어 트리메틸포스핀, 트리에틸포스핀, 트리-n-부틸포스핀 또는 트리페닐 포스핀 등을 들 수 있고, 바람직하게는 트리-n-부틸포스핀 또는 트리페닐포스핀이다. 포스핀 화합물의 사용량 은, 화합물 (b) 1몰에 대하여, 통상 0.9 내지 10배 몰량이고, 바람직하게는 1 내지 5배 몰량이다.
- [0072] 화합물 (a)의 사용량은, 화합물 (b) 1몰에 대하여, 통상 0.8 내지 2배 몰량이고, 바람직하게는 0.9 내지 1.5배 몰량이다.
- [0073] 반응 온도는, 원료, 용매 등의 종류, 사용량 등에 따라 다르지만, 통상 -20℃ 내지 100℃이고, 바람직하게는 -5 ℃ 내지 50℃이다.
- [0074] 반응 시간은, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간 내지 48시간이고, 바람직하게는 1시간 내지 24시간이 다.
- [0075] 화합물 (a)에 있어서, X가 클로로기, 브로모기, 요오도기, 메탄술폰닐옥시기, 벤젠술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰 닐옥시기 또는 트리플루오로메탄술폰닐옥시기인 경우에는, 화합물 (a)와 화합물 (b)를 불활성 유기 용매 중, 염 기의 존재 하에서 반응시킴으로써, 화합물 (I')를 얻을 수 있다.
- [0076] 사용되는 불활성 용매로서는, 반응을 저해시키지 않고, 원료 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되 지 않지만, 예를 들어 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 또는 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류; 염화메틸렌, 클로 로포름 또는 1,2-디클로로에탄 등의 할로겐화 지방족 탄화수소류; 아세트니트릴 또는 프로피오니트릴 등의 니트 릴류; 포름산메틸, 포름산에틸, 아세트산메틸 또는 아세트산에틸 등의 에스테르류; 벤젠 또는 톨루엔 등의 방향 족 탄화수소류; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈 등의 아미드류; 디메틸숄 폭시드 등의 숄폭시드류; 또는 이들의 임의의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 바람직하게는 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 염화메틸렌 또는 1,2-디클로로에탄이다.
- [0077] 사용되는 염기로서는, 예를 들어 수소화나트륨 또는 수소화칼륨 등의 알칼리 금속 수소화물; 리튬아미드, 나트 른아미드, 리튬디이소프로필아미드 또는 리튬비스트리메틸실릴아미드 등의 알칼리 금속 아미드; 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 나트륨tert-부톡시드 또는 칼륨tert-부톡시드 등의 알칼리 금속 알콕시드; 탄 산나트륨 또는 탄산칼륨 등의 알칼리 금속 탄산염; 또는 트리에틸아민, 트리부틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 피콜린, 2,6-루티딘 또는 4-디메틸아미노피리딘 등의 아민류 등을 들 수 있고, 바람직하게는 수소화나

트륨, 탄산칼륨, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민이다. 단, 사용하는 불활성 용매가 에스테르류, 니트릴류 또는 할로젠화 지방족 탄화수소류의 경우에는, 염기로서는, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민이 바람직하다.

- [0078] 염기의 사용량은, 화합물 (b) 1몰에 대하여, 통상 1 내지 5배 몰량이고, 바람직하게는 1 내지 2.5배 몰량이다.
- [0079] 화합물 (a)의 사용량은, 화합물 (b) 1몰에 대하여, 통상 0.5 내지 3배 몰량이고, 바람직하게는 0.5 내지 1.5배 몰량이다.
- [0080] 반응 온도는, 원료, 용매 등의 종류, 사용량 등에 따라 다르지만, 통상 -80℃ 내지 100℃이고, 바람직하게는 0℃ 내지 80℃이다.
- [0081] 반응 시간은, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 10분간 내지 48시간이고, 바람직하게는 1시간 내지 24시간이다.
- [0082] [합성 경로 2]
- [0083] 화합물 (d)에 있어서, X가 히드록시기인 경우에는, 화합물 (c)와 화합물 (d)를, 불활성 유기 용매 중, 아조 화합물계의 촉합제와 포스핀 시약의 존재 하에서 반응시킴으로써, 화합물 (I')를 얻을 수 있다. 본 공정은, 화합물 (a) 대신에 화합물 (d), 화합물 (b) 대신에 화합물 (c)를 사용하는 것 이외에는, 상기 [합성 경로 1]에 있어서 화합물 (a)의 X가 히드록시기인 경우에 준해서 행해진다.
- [0084] 화합물 (d)에 있어서, X가 클로로기, 브로모기, 요오도기, 메탄술폰닐옥시기, 벤젠술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기 또는 트리플루오로메탄술폰닐옥시기인 경우에는, 화합물 (c)와 화합물 (d)를 불활성 유기 용매 중, 염기의 존재 하에서 반응시킴으로써, 화합물 (I')를 얻을 수 있다. 본 공정은, 화합물 (a) 대신에 화합물 (d), 화합물 (b) 대신에 화합물 (c)를 사용하는 것 이외에는, 상기 [합성 경로 1]에 있어서 화합물 (a)의 X가 클로로기, 브로모기, 요오도기, 메탄술폰닐옥시기, 벤젠술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기 또는 트리플루오로메탄술폰닐옥시기인 경우에 준해서 행해진다.
- [0085] [합성 경로 3]
- [0086] 합성 경로 3-1은, 화합물 (c)와 화합물 (e)를 불활성 유기 용매 중, 염기의 존재 하에서 반응시킴으로써 화합물 (f)를 얻는 공정이다. 본 공정은, 화합물 (a) 대신에 화합물 (e), 화합물 (b) 대신에 화합물 (c)를 사용하는 것 이외에는, 상기 [합성 경로 1]에 있어서 화합물 (a)의 X가 클로로기, 브로모기, 요오도기, 메탄술폰닐옥시기, 벤젠술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기 또는 트리플루오로메탄술폰닐옥시기인 경우에 준해서 행해진다.
- [0087] 합성 경로 3-2는, 합성 경로 3-1에서 얻어진 화합물 (f)와 화합물 (g)를 불활성 용매 중, 불활성 기체 분위기 하에서, 염기 또는 불화물 중 어느 하나와 팔라듐 촉매 존재 하에서 반응시킴으로써, 화합물 (I')를 얻을 수 있다.
- [0088] 사용되는 불활성 용매로서는, 반응을 저해시키지 않고, 원료, 촉매 및 염기(또는 불화물)를 어느 정도 용해하는 용매이면, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 벤젠 또는 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류; 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 또는 1,4-디옥산 등의 에테르류; 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로판올 등의 알코올류; 아세트산메틸 또는 아세트산에틸 등의 에스테르류; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈 등의 아미드류; 디메틸술폰스이드 등의 술폰스이드류; 아세트니트릴 등의 니트릴류; 물; 또는 이들의 임의의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 바람직하게는 톨루엔, 톨루엔-에탄올-물 혼합 용매 또는 톨루엔-물 혼합 용매이다.
- [0089] 사용되는 불활성 기체로서는, 예를 들어 질소, 헬륨 또는 아르곤 등을 들 수 있다.
- [0090] 사용되는 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어 팔라듐-활성 탄소 또는 팔라듐 흑색 등의 금속 팔라듐류; 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 염화비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 염화1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 등의 유기 팔라듐 착체; 또는 염화팔라듐 또는 아세트산팔라듐 등의 팔라듐 염류 등을 들 수 있고, 바람직하게는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 또는 아세트산팔라듐이다. 촉매로서의 팔라듐의 사용량은, 화합물 (f) 1몰에 대하여, 통상 0.0001 내지 1배 몰량이고, 바람직하게는 0.005 내지 0.3배 몰량이다.
- [0091] 촉매로서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 염화팔라듐 또는 아세트산팔라듐을 사용하는 경우에는, 유기 포스

핀 화합물을 공존시키는 것이 바람직하다. 사용되는 유기 포스핀 화합물로서는, 예를 들어 트리-n-부틸포스핀, 트리-tert-부틸포스핀, 트리시클로헥실포스핀, 부틸디-1-아다만틸포스핀, 트리페닐포스핀, 트리(o-톨릴)포스핀, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 또는 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(디-tert-부틸포스피노)페로센 등을 들 수 있고, 바람직하게는 트리시클로헥실포스핀, 부틸디-1-아다만틸포스핀, 트리페닐포스핀 또는 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐이다. 유기 포스핀 화합물의 사용량은, 팔라듐 1몰에 대하여, 통상 1 내지 5배 몰량이고, 바람직하게는 1.5 내지 2.5배 몰량이다.

- [0092] 사용되는 염기 또는 불화물로서는, 예를 들어 아세트산나트륨 또는 아세트산칼륨 등의 알칼리 금속 아세트산염; 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘 등의 알칼리 금속 탄산염; 인산3나트륨 또는 인산3칼륨 등의 알칼리 금속 인산염; 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 등의 알칼리 금속 수산화물; 수산화테트라메틸암모늄, 수산화테트라에틸암모늄 또는 수산화테트라부틸암모늄 등의 4급 암모늄 수산화물; 또는 불화세슘, 불화테트라메틸암모늄, 불화테트라에틸암모늄 또는 불화테트라부틸암모늄 등의 불화물 등을 들 수 있고, 바람직하게는 탄산나트륨 또는 인산3칼륨이다. 염기 또는 불화물의 사용량은, 화합물 (f) 1몰에 대하여, 통상 1 내지 10배 몰량이고, 바람직하게는 1.5 내지 5배 몰량이다.
- [0093] 화합물 (g)의 사용량은, 화합물 (f) 1몰에 대하여, 통상 1 내지 3배 몰량이고, 바람직하게는 1 내지 2배 몰량이다.
- [0094] 반응 온도는, 원료, 용매 등의 종류, 사용량 등에 따라 다르지만, 통상 0℃ 내지 200℃이고, 바람직하게는 50℃ 내지 150℃이다.
- [0095] 반응 시간은, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 10분간 내지 120시간이고, 바람직하게는 1시간 내지 48시간이다.
- [0096] [합성 경로 4]
- [0097] 화합물 (h)와 화합물 (i)를 불활성 유기 용매 중, 염기의 존재 하 또는 비존재 하(바람직하게는 존재 하)에서 반응시킴으로써, 화합물 (I')를 얻을 수 있다.
- [0098] 사용되는 불활성 유기 용매로서는, 반응을 저해시키지 않고, 원료 물질을 어느 정도 용해하는 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌 등의 방향족 탄화수소류; 염화메틸렌, 클로로포름 또는 1,2-디클로로에탄 등의 할로젠화 지방족 탄화수소류; 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르 또는 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르류; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈 등의 아미드류; 아세토니트릴 또는 프로피오니트릴 등의 니트릴류; 또는 이들의 임의의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 바람직하게는 염화메틸렌, 1,2-디클로로에탄, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합 용매이다.
- [0099] 사용되는 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 등의 유기 염기; 또는 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨 등의 무기 염기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민이다. 염기의 사용량은, 화합물 (i) 1몰에 대하여, 통상 0.9 내지 20배 몰량이고, 바람직하게는 1 내지 10배 몰량이다.
- [0100] 화합물 (h)의 사용량은, 화합물 (i) 1몰에 대하여, 통상 0.7 내지 5배 몰량이고, 바람직하게는 0.8 내지 1.5배 몰량이다.
- [0101] 반응 온도는, 원료, 용매 등의 종류, 사용량 등에 따라 다르지만, 통상 -20℃ 내지 100℃이고, 바람직하게는 -5℃ 내지 50℃이다.
- [0102] 반응 시간은, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1분간 내지 36시간이고, 바람직하게는 1시간 내지 18시간이다.
- [0103] [합성 경로 5]
- [0104] 화합물 (I')에 있어서, R³이 tert-부톡시카르보닐기인 경우에는, 화합물 (I')를 산 처리에 의해 탈보호함으로써, R¹이 에스테르형 보호기에 의해 보호된 카르복시기인 일반식 (I)로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다. 단, 화합물 (I')에 있어서, R¹가 tert-부틸기이고, R³이 tert-부톡시카르보닐기인 경우에는, 염산, 트리플루오로아세트산 등의 산 처리에 의한 탈보호에 의해, R¹이 카르복시기인 일반식 (I)로 표시되는 화합물을 얻을

수 있다. 마찬가지로, 화합물 (I')에 있어서, R³이 수소 원자인 경우에는, 화합물 (I')를 알칼리 가수분해 등에 의해 적절히 탈보호함으로써, R¹이 카르복시기인 일반식 (I)로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

- [0105] 치환기 R²는, 당초부터 원하는 치환기를 도입해 두어도 되고, 또한 상기 방법에 의해 기본 골격을 제조한 후에, 산화, 환원, 알킬화, 에스테르화, 아미드화, 탈수 반응, 탈보호 반응, 가수분해, 커플링 반응, 환화 반응 및/또는 그들 반응을 조합한 범용되는 합성 방법을 사용하여, 원하는 치환기를 도입해도 된다.
- [0106] 본 발명 화합물의 출발 화합물은, 시판되고 있거나, 당업자에게 공지된 제조 방법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명 화합물의 출발 화합물 및 중간체 화합물의 제조 방법에 대해서는, 후술하는 참고예에서 상세하게 설명한다.
- [0107] 각 반응에 있어서 생성되는 목적 화합물은, 통상법에 따라서 반응 혼합물로부터 얻을 수 있다. 예를 들어, 반응 혼합물을 적절히 증화하고, 또한 불용물이 존재하는 경우에는, 여과에 의해 제거한 후, 물과 혼화하지 않는 아세트산에틸 등의 유기 용매를 첨가하여, 수세 후, 목적 화합물을 포함하는 유기층을 분리하고, 무수 황산마그네슘 또는 무수 황산나트륨 등의 건조제로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써 얻어진다.
- [0108] 얻어진 목적 화합물은, 필요하면, 통상의 방법, 예를 들어 재결정; 재침전; 또는 통상 유기 화합물의 분리 정제에 관용되어 있는 방법(예를 들어, 실리카 겔, 알루미늄 등의 담체를 사용한 흡착 칼럼 크로마토그래피법; 이온 교환 크로마토그래피법; 또는 실리카 겔 또는 알킬화 실리카 겔에 의한 순상·역상 칼럼 크로마토그래피법(적합하게는, 고속 액체 크로마토그래피)임)을 적절히 조합하여, 분리, 정제할 수 있다.
- [0109] 본 발명의 일반식 (I)로 표현되는 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염은, 수화물 또는 용매화물로서 존재할 수 있다.
- [0110] 일반식 (I)로 표시되는 치환 비아릴 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, 화합물 자체(원료 분말 상태 그대로)여도 되고, 또는 적절한 약리학적으로 허용되는 부형제, 희석제 등과 혼합해서 제조되는, 정제, 캡슐제, 산제, 시럽제, 과립제, 세립제, 환제, 현탁제, 유제, 경피 흡수제, 좌제, 연고제, 로션, 흡입제 또는 주사제 등의 제제의 형태여도 되고, 경구 또는 비경구(정맥내 투여, 근육내 투여, 복강내 투여, 경피 투여, 경비 투여, 경기도 투여, 경폐 투여, 피내 투여 또는 피하 투여 등)로 투여될 수 있다.
- [0111] 이들 제제는, 부형제, 활택제, 결합제, 붕괴제, 유화제, 안정제, 교미교취제, 희석제 등의 첨가제를 사용하여, 주지의 방법으로 제조된다.
- [0112] 부형제는, 예를 들어 유기계 부형제 또는 무기계 부형제를 들 수 있다. 유기계 부형제는, 예를 들어 유당, 자당, 포도당, 만니톨 또는 소르비톨 등의 당 유도체; 옥수수 전분, 감자 전분, α-전분 또는 텍스트린 등의 전분 유도체; 결정 셀룰로오스 등의 셀룰로오스 유도체; 아라비아 고무; 텍스트란; 또는 폴루란 등을 들 수 있다. 무기계 부형제는, 예를 들어 경질 무수 규산; 또는 황산칼슘 등의 황산염 등을 들 수 있다.
- [0113] 활택제는, 예를 들어 스테아르산; 스테아르산칼슘 또는 스테아르산마그네슘 등의 스테아르산 금속염; 탈크; 콜로이드 실리카; 비즈 왁스 또는 경랍 등의 왁스류; 붕산; 아디프산; 황산나트륨 등의 황산염; 글리콜; 푸마르산; 벤조산나트륨; D,L-류신; 라우릴 황산나트륨; 무수 규산 또는 규산 수화물 등의 규산류; 또는 상기 부형제에 있어서의 전분 유도체 등을 들 수 있다.
- [0114] 결합제는, 예를 들어 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 매크로골 또는 상기 부형제로 나타내어진 화합물 등을 들 수 있다.
- [0115] 붕괴제는, 예를 들어 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 또는 내부 가교 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 등의 셀룰로오스 유도체; 가교 폴리비닐피롤리돈; 또는 카르복시메틸스타치 또는 카르복시메틸스타치나트륨 등의 화학 수식된 전분 또는 셀룰로오스 유도체 등을 들 수 있다.
- [0116] 유화제는, 예를 들어 벤토나이트 또는 비검 등의 콜로이드성 점토; 라우릴 황산나트륨 등의 음이온 계면활성제; 염화벤잘코늄 등의 양이온 계면활성제; 또는 폴리옥시에틸렌알킬에테르, 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르 또는 자당 지방산에스테르 등의 비이온 계면활성제 등을 들 수 있다.
- [0117] 안정제는, 예를 들어 메틸파라벤 또는 프로필파라벤 등의 파라히드록시벤조산에스테르류; 글로부탄올, 벤질알코올 또는 페닐에틸알코올 등의 알코올류; 염화벤잘코늄; 페놀 또는 크레졸 등의 페놀류; 티메로살; 무수 아세

트산; 또는 소르브산 등을 들 수 있다.

[0118] 고미 교취제는, 예를 들어 사카린나트륨 또는 아스파르탐 등의 감미료; 시트르산, 말산 또는 타르타르산 등의 산미료; 또는 멘톨, 레몬 엑기스 또는 오렌지 엑기스 등의 향료 등을 들 수 있다.

[0119] 희석제는, 통상 희석제로서 사용되는 화합물이며, 예를 들어 유당, 만니톨, 포도당, 자당, 황산칼슘, 히드록시프로필셀룰로오스, 미결정성 셀룰로오스, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 글리세롤, 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0120] 그 외, 투여 형태에 따라서, 적절한 첨가제를 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염을, 경비 투여 또는 경기도 투여용으로 에어로졸제로 하는 경우에는, 예를 들어 디클로로테트라플루오로에탄, 트리클로로플루오로메탄 또는 디클로로테트라플루오로에탄 등의 클로로플루오로카본(CFC)류, 또는 이산화탄소 등을 분사제로서 사용할 수 있다.

[0121] 본 발명의 의약 조성물의 유효 성분의 투여량은, 환자의 증상, 연령, 체중 등의 조건에 따라 변화될 수 있지만, 경구 투여의 경우에는, 각각, 1회당 하한 0.001mg/Kg(바람직하게는 0.01mg/Kg), 상한 20mg/Kg(바람직하게는 10 mg/Kg)을, 비경구 투여의 경우에는, 각각, 1회당 하한 0.0001mg/Kg(바람직하게는 0.0005mg/Kg), 상한 10mg/Kg(바람직하게는 5mg/Kg)을 성인에 대해 1일당 1 내지 6회, 증상에 따라서 투여할 수 있다.

[0122] 실시예

[0123] 이하에 실시예, 참고예, 비교예, 시험예 및 제제예를 나타내어 본 발명을 더 상세하게 설명하지만, 본 발명의 범위는 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0124] [실시예 1]

[0125] (6-{[3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일메틸]}피리딘-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸

[0126] 참고예 3-(b)에서 얻어진 3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일메탄올 205mg(0.913mmol)의 테트라히드로푸란 9.4mL 용액에, 참고예 1-(g)와 마찬가지로 얻어진 {6-[피리딘-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸 320mg(0.913mmol), 트리-n-부틸포스핀 570 μL(2.31mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 236 mg(1.37mmol)을 첨가하고, 실온에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=2:3(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 510mg을 얻었다(정량적).

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 557 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.62 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.8, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.41-7.30 (m, 6H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.50-6.42 (m, 1H), 6.38-6.26 (m, 1H), 6.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.70 (t, J = 5.4 Hz, 0.9 H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.91 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0127]

[0128] [실시예 2]

[0129] (6-{[3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일메틸]}피리딘-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산

[0130] 실시예 1에서 얻어진 (6-{[3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일메틸]}피리딘-2-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸 220mg(0.395mmol)의 에탄올 2.0mL 용액에, 1mol/L의 수산화나트륨 수용액 1.98mL(1.98mmol)를 첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 계속해서 1mol/L의 염산으로 pH4.5로 조정하였다. 석출한 고체를 여과 취출한 후, 감압 건조함으로써, 표기 화합물 146mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 70%)。

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 529 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.64 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.7, 1.0, 0.9 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 6.61 (brs, 0.8H), 6.52-6.47 (m, 1H), 6.44-6.37 (m, 1H), 6.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.76 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 6.2, 1.5 Hz, 3H)。

[0131]

[0132] [실시예 3]

[0133] (6-{[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]}피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸

[0134] 참고예 4-(b)에서 얻어진 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메탄올 200mg(0.900mmol)의 테트라히드로푸란 4.0mL 용액에, 참고예 1-(g)와 마찬가지로 얻어진 {6-[피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸 315mg(0.900mmol), 트리-n-부틸포스핀 450 μL(1.82mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 310 mg(1.80mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=3:2→2:3(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 483mg을 백색 기포 형성물로서 얻었다(수율 97%)。

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 555 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.62 (ddd, J = 4.6, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.23 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0135]

[0136] [실시예 4]

[0137] (6-{[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]}피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산

[0138] 실시예 3에서 얻어진 (6-{[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]}피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸 476mg(0.858mmol)의 에탄올 3.0mL 용액에, 1mol/L의 수산화나트륨 수용액 3.43mL(3.43mmol)를 첨가하고, 실온에서 5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 1mol/L의 염산으로 pH4.5로 조정 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; 염화메틸렌:메탄올=15:1→10:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 444mg을 백색 기포 형성물로서 얻었다(수율 98%)。

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 527 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.42 (brs, 0.6H), 8.64 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 5H), 7.43 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0139]

[0140]

[실시예 5]

[0141]

(6-([3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]{피리딘-3-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸

[0142]

참고예 4-(b)와 마찬가지로 얻어진 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메탄올 178mg(0.800mmol)의 테트라히드로푸란 4.0mL 용액에, 참고예 2-(b)와 마찬가지로 얻어진 {6-[(피리딘-3-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸 280mg(0.800mmol), 트리-n-부틸포스핀 395 μL(1.60mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 276mg(1.60mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=3:7→0:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 400mg을 얻었다(수율 90%)。

질량 스펙트럼 (ESI+, m/z) : 555 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.97 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0143]

[0144]

[실시예 6]

[0145]

(6-([3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]{피리딘-3-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산

[0146]

실시예 5에서 얻어진 (6-([3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]{피리딘-3-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸 395mg(0.712mmol)의 에탄올 3.0mL 용액에, 1mol/L의 수산화나트륨 수용액 3.0mL(3.0mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 1mol/L의 염산으로 pH4.5로 조정 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사에 tert-부틸메틸에테르 10mL 및 메탄올 0.5mL를 첨가하고, 초음파 처리에 의해 석출한 고체를 여과 취출한 후에 감압 건조함으로써, 표기 화합물 340mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 91%)。

질량 스펙트럼 (ESI⁺, m/z) : 527 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.42 (brs, 0.6H), 8.83 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 4H), 7.47 (ddd, J = 8.1, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0147]

[0148] [실시예 7]

[0149] 6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노아세트산

[0150] 7-(a): (tert-부톡시카르보닐{6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸

[0151] 참고예 5에서 얻어진 3'-에톡시비페닐-4-일메탄을 183mg(0.800mmol)의 테트라히드로푸란 4.0mL 용액에, 참고예 1-(f)와 마찬가지로 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸 422mg(0.880mmol), 트리-n-부틸포스핀 395 μL(1.60mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 276mg(1.60mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 톨루엔:아세트산에틸=8:1→6:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 537mg을 백색 기포 형성물로서 얻었다(수율 98%)。

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 689 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.60 (ddd, J = 4.6, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.7, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48-7.26 (m, 7H), 7.11 (ddd, J = 7.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 7.9, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0152]

[0153] 7-(b): 6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노아세트산

[0154] 실시예 7-(a)에서 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸 525mg(0.762mmol)의 1,4-디옥산 4.0mL 용액에, 6mol/L의 염산 3.2mL(19.2mmol) 및 물 0.8mL를 첨가하고, 70℃에서 2시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 계속해서 물을 첨가하여, 1mol/L의 수산화나트륨 수용액으로 pH4.4로 조정 한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌:메탄올=15:1→10:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 369mg을 백색 기포 형성물로서 얻었다(수율 91%)。

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 533 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (DMSO- d_6 , δ ppm) : 12.41 (brs, 0.4H), 8.64 (ddd, $J = 4.6, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.95 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 7.8, 1.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.36 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 8.1, 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 2.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.92 (ddd, $J = 8.1, 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

[0155]

[0156] [실시예 8]

[0157] {6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산핵심

[0158]

참고예 5에서 얻어진 3'-에톡시비페닐-4-일메탄올 171mg(0.750mmol)의 테트라히드로푸란 4.0mL 용액에, 참고예 6에서 얻어진 {6-[(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산핵심 305mg(0.750mmol), 트리-*n*-부틸포스핀 280 μL (1.14mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 196mg(1.14mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: *n*-헥산:아세트산에틸=3:2→2:3(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 429mg을 무색 유상물로서 얻었다(수율 93%)。

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 617 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.61 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J = 7.7, 1.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.38 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J = 8.1, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 2.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.70 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.34-1.25 (m, 6H), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

[0159]

[0160] [실시예 9]

[0161] {6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-3-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산

[0162]

9-(a): (tert-부톡시카르보닐){6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-3-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산tert-부틸

[0163]

참고예 5에서 얻어진 3'-에톡시비페닐-4-일메탄올 183mg(0.800mmol)의 테트라히드로푸란 4.0mL 용액에, 참고예 2-(a)와 마찬가지로 얻어진 (tert-부톡시카르보닐){6-[(피리딘-3-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산tert-부틸 422mg(0.880mmol), 트리-*n*-부틸포스핀 395 μL (1.60mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 276mg(1.60mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가

하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산:아세트산에틸=7:3→1:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 550mg을 백색 기포 형성물로서 얻었다(정량적).

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 689 (M⁺+1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.96 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 7.9, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.13 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.3, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 8.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0164]

[0165]

9-(b): {6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-3-일술폰닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산

[0166]

실시예 9-(a)에서 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(피리딘-3-일술폰닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산 tert-부틸 540mg(0.784mmol)의 1,4-디옥산 4.0mL 용액에, 6mol/L의 염산 3.3mL(20mmol) 및 물 1.0mL를 첨가하고, 70℃에서 2시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 계속해서 물을 첨가하여, 1mol/L의 수산화나트륨 수용액으로 pH4.4로 조정한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌:메탄올=15:1→10:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축하였다. 농축물에 아세트산에틸 2mL 및 n-헥산 8mL를 첨가하고, 석출한 고체를 여과 취출한 후에 감압 건조함으로써, 표기 화합물 388mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 93%)。

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 533 (M⁺+1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.43 (brs, 0.4H), 8.83 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.7 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 8.2, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[0167]

[0168]

[실시예 10]

[0169]

{6-[(벤젠술폰닐)(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산

[0170]

10-(a): {6-[(벤젠술폰닐)(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)아미노메틸]피리딘-2-일}tert-부톡시카르보닐아미노}아세트산 tert-부틸

[0171]

참고예 7-(b)에서 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산 tert-부틸 350mg(0.639mmol)의 염화메틸렌 1.8mL 용액에, 빙냉 하에서, 트리에틸아민 178μL(1.28mmol) 및 벤젠술폰닐클로라이드 98μL(0.77mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산:아세트산에틸=4:1→7:3(V/V))에 가하여, 목

적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 392mg을 백색 기포 형성물로서 얻었다(수율 89%).

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 688 (M⁺+1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (C D C l₃, δ ppm) : 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56-7.41 (m, 6H), 7.33 (dd, J = 7.9, 7.7 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 7.9, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[0172]

[0173]

[0174]

10-(b): {6-[(벤젠술폰닐)(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산

실시에 10-(a)에서 얻어진 ({6-[(벤젠술폰닐)(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)아미노메틸]피리딘-2-일}tert-부톡시카르보닐아미노)아세트산tert-부틸 389mg(0.566mmol)의 염화메틸렌 5.8mL 용액에, 실온 하에서, 트리플루오로아세트산 5.8mL(76mmol)를 첨가하고, 3.5시간 정치하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 계속해서 물을 첨가하여, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 1mol/L의 염산으로 pH4.4로 조정한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축하였다. 농축물에 디이소프로필에테르 3.9mL를 첨가하고, 석출한 고체를 여과 취출한 후에 감압 건조함으로써, 표기 화합물 293mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 97%)。

질량 스펙트럼 (F A B, m/z) : 532 (M⁺+1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (D M S O - d₆, δ ppm) : 12.41 (brs, 0.8H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 7.8, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[0175]

[0176]

[0177]

[0178]

[0179]

[실시에 11]

{6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(티오펜-2-일술폰닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산

11-(a): (tert-부톡시카르보닐{6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(티오펜-2-일술폰닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸

참고예 7-(b)에서 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸 350mg(0.639mmol)의 염화메틸렌 1.8mL 용액에, 빙냉 하에서, 트리에틸아민 178 μL(1.28mmol) 및 2-티오펜술폰닐클로라이드 141mg(0.772mmol)의 염화메틸렌 0.3mL 용액을 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=9:1→3:2(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 376mg을 백색 기포 형성물로서 얻었다(수율 85%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 694 (M+ + 1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (C D C I₃, δ ppm) : 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 5H), 7.33 (dd, J = 8.0, 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.12 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.4, 1.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.0, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0180]

[0181] 11-(b): {6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(티오펜-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산

[0182]

실시예 11-(a)에서 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)(티오펜-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산 tert-부틸 374mg(0.538mmol)의 염화메틸렌 5.6mL 용액에, 실온 하에서, 트리플루오로아세트산 5.6mL(73mmol)를 첨가하고, 3.5시간 정치하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 계속해서 물을 첨가하여, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 1mol/L의 염산으로 pH4.4로 조정 한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축하였다. 농축물에 tert-부틸메틸에테르 3.7mL를 첨가하고, 석출한 고체를 여과 취출한 후에 감압 건조함으로써, 표기 화합물 272mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 94%)。

질량 스펙트럼 (F A B, m/z) : 538 (M+ + 1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (D M S O - d₆, δ ppm) : 12.42 (brs, 0.7H), 7.91 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 3.7, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 7.9, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[0183]

[0184] [실시예 12]

[0185] (6-[[4-(6-에톡시피리딘-2-일)벤질](피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노)아세트산

[0186] 12-(a): [tert-부톡시카르보닐(6-[[4-(6-에톡시피리딘-2-일)벤질](피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일)아미노]아세트산 tert-부틸

[0187]

참고예 8에서 얻어진 (4-(6-에톡시피리딘-2-일)페닐메탄올 267mg(1.16mmol)의 테트라히드로푸란 11mL 용액에, 참고예 1-(f)와 마찬가지로 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산 tert-부틸 560mg(1.17mmol), 트리-n-부틸포스핀 724 μL(2.90mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 300mg(1.74mmol)을 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸 =3:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 606mg을 백색 기포 형성물로서 얻었다(수율 76%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 690 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.60 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.82 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.7, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 7.5, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0188]

[0189]

12-(b): (6-{[4-(6-에톡시피리딘-2-일)벤질](피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산

[0190]

실시예 12-(a)에서 얻어진 [tert-부톡시카르보닐(6-{[4-(6-에톡시피리딘-2-일)벤질](피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일)아미노]아세트산 tert-부틸 590mg(0.855mmol)의 염화메틸렌 8.6mL 용액에, 실온 하에서, 트리플루오로아세트산 8.6mL(112mmol)를 첨가하고, 실온 하에서, 6시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 계속해서 물을 첨가하여, 2mol/L의 수산화나트륨 수용액 및 희염산으로 pH4.5로 조정한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축함으로써, 표기 화합물 357mg을 백색 기포 형성물로서 얻었다(수율 78%)。

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 534 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.59 (brs, 0.5H), 8.67 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 3H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0191]

[0192]

[실시예 13]

[0193]

(6-{[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸](티오펜-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸

[0194]

참고예 9-(b)에서 얻어진 {6-[(티오펜-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸 533mg(1.50mmol)의 테트라히드로푸란 8.0mL 용액에, 참고예 13과 마찬가지로 얻어진 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메탄올 333mg(1.50mmol), 트리-n-부틸포스핀 740 μL(3.00mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 517mg(3.00mmol)을 첨가하고, 실온에서 7시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=1:0→1:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 806mg을 무색 유상물로서 얻었다(수율 96%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 560 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.60-7.59 (m, 1H), 7.51 (d, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.36-7.27 (m, 5H), 7.01 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0195]

[0196]

[실시예 14]

[0197]

(6-{[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸](티오펜-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산

[0198]

실시예

13에서

얻어진

(6-{[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸](티오펜-2-일술폴닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸 800mg (1.43mmol)의 에탄올 6.0mL 용액에, 1mol/L의 수산화나트륨 수용액 6.0mL(6.0mmol)를 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 1mol/L의 염산으로 pH4.5로 조정한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축하였다. 농축물을 아세트산에틸 10mL에 용해하고, 50℃에서 n-헥산 10mL를 첨가 후, 1.5시간에 걸쳐 실온까지 교반하였다. 석출한 고체를 여과 취출한 후에 감압 건조함으로써, 표기 화합물 620mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 82%)。

질량 스펙트럼 (ESI+, m/z) : 532 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.39 (brs, 0.9H), 7.91 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.54 (dd, J = 3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.84 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0199]

[0200]

[실시예 15]

[0201]

(6-{(벤젠술폴닐)[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸

[0202]

참고예 10-(b)에서 얻어진 {6-[(벤젠술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸 524mg(1.50mmol)의 테트라히드로푸란 8.0mL 용액에, 참고예 13과 마찬가지로 방법으로 얻어진 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메탄올 333mg (1.50mmol), 트리-n-부틸포스핀 740 μL(3.00mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 517mg (3.00mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=3:1→1:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 809mg을 무색 유상물로서 얻었다(수율 97%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 554 (M⁺+1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.78-7.75 (m, 2H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 6H), 7.37-7.25 (m, 5H), 6.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0203]

[실시예 16]

[0204]

[0205]

(6-{(벤젠술포닐)[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산

[0206]

실시예 15에서 얻어진 (6-{(벤젠술포닐)[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸 804mg(1.45mmol)의 에탄올 6.0mL 용액에, 1mol/L의 수산화나트륨 수용액 6.0mL(6.0mmol)를 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 1mol/L의 염산으로 pH4.5로 조정 한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축하였다. 농축물을 아세트산에틸 10mL에 용해하고, 50℃에서 n-헥산 10mL를 첨가 후, 2시간에 걸쳐 실온까지 교반하였다. 석출한 고체를 여과 취출한 후에 감압 건조함으로써, 표기 화합물 724mg을 백색 고체 로서 얻었다(수율 95%)。

질량 스펙트럼 (ESI⁺, m/z) : 526 (M⁺+1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.40 (brs, 0.6H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 5H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0207]

[실시예 17]

[0208]

[0209]

(6-{(3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}(티오펜-3-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산에틸

[0210]

참고예 11-(b)에서 얻어진 {6-[(티오펜-3-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸 284mg (0.800mmol)의 테트라히드로푸란 4.0mL 용액에, 참고예 13과 마찬가지로 얻어진 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메탄올 178mg(0.800mmol), 트리-n-부틸포스핀 395 μL(1.60mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 276mg(1.60mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=4:1→1:1(V/V))에 가 하여, 목적물을 포함하는획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 432mg을 무색 엷 형상물로서 얻었다(수율 97%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 560 (M⁺+1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.80 (dd, J = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.17 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0211]

[0212]

[실시예 18]

[0213]

(6-([3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸](티오펜-3-일술포닐)아미노메틸)피리딘-2-일아미노)아세트산

[0214]

실시예 17에서 얻어진 (6-([3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸](티오펜-3-일술포닐)아미노메틸)피리딘-2-일아미노)아세트산에 426mg (0.762mmol)의 에탄올 3.5mL 용액에, 1mol/L의 수산화나트륨 수용액 3.5mL(3.5mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 1mol/L의 염산으로 pH4.4로 조정 한 후, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축 하였다. 농축물에 아세트산에틸 5mL 및 n-헥산 5mL를 첨가해서 50℃로 가열하고, 그 후 2시간에 걸쳐 실온까지 교반하였다. 석출한 고체를 여과 취출한 후에 감압 건조함으로써, 표기 화합물 390mg을 백색 고체로서 얻었다 (수율 96%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 532 (M⁺+1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.46 (brs, 0.6H), 8.14 (dd, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.45-7.24 (m, 6H), 6.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.84 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0215]

[0216]

[실시예 19]

[0217]

(6-((3-플루오로벤젠술포닐)[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]아미노메틸)피리딘-2-일아미노)아세트산

[0218]

19-(a): [tert-부톡시카르보닐(6-((3-플루오로벤젠술포닐)[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]아미노메틸)피리딘-2-일)아미노]아세트산tert-부틸

[0219]

참고예 12-(c)에서 얻어진 [tert-부톡시카르보닐(6-([3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]아미노메틸)피리딘-2-일)아미노]아세트산tert-부틸 542mg(1.00mmol)의 염화메틸렌 3.5mL 용액에, 빙냉 하에서, 트리에틸아민 280μL(2.01mmol) 및 3-플루오로벤젠술포닐클로라이드 150μL(1.13mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=9:1→7:3(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 673mg을 백색 기포 형성물로서 얻었다(수율 96%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 700 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H),
7.59-7.58 (m, 1H), 7.53-7.32 (m, 9H), 7.27-7.19 (m, 3H), 6.87 (d, J =
7.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.08 (s, 3H),
1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0220]

[0221]

19-(b): (6-((3-플루오로벤젠술폰닐)[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산

[0222]

실시에 19-(a)에서 얻어진 [tert-부톡시카르보닐(6-((3-플루오로벤젠술폰닐)[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]아미노메틸}피리딘-2-일)아미노]아세트산 tert-부틸 595mg(0.850mmol)의 테트라히드로푸란 5.0mL 용액에, 4mol/L의 염산 5.0mL(20mmol)를 첨가하고, 70℃에서 5시간 가열 교반하였다. 반응 종료 후, 1mol/L의 수산화나트륨 수용액으로 pH4.5로 조정 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축하였다. 농축물에 아세트산에틸 10mL 및 n-헥산 5mL를 첨가해서 50℃로 가열하고, 그 후 2시간에 걸쳐 실온까지 교반하였다. 석출한 고체를 여과 취출한 후에 감압 건조함으로써, 표기 화합물 429mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 93%)。

질량 스펙트럼 (ESI+, m/z) : 544 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.41 (brs, 0.9H), 7.6
5-7.60 (m, 4H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.25 (dd, J = 8
.3, 7.2 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H),
6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.74 (d, J = 5.
7 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0223]

[0224]

[실시에 20]

[0225]

(6-((3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}(피리딘-2-일술폰닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필

[0226]

참고예 14에서 얻어진 {6-[(피리딘-2-일술폰닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노}아세트산이소프로필 1.05g(2.88mmol)의 테트라히드로푸란 15.0mL 용액에, 참고예 13과 마찬가지로 얻어진 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메탄올 640mg(2.88mmol), 트리-n-부틸포스핀 1.42mL(5.76mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 992mg(5.76mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=3:2→2:3(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 1.59g을 무색 엷은 형상물로서 얻었다(수율 97%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 569 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.62 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1
.0 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.7,
7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.38 (ddd, J
= 7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 8.2, 7.3 H
z, 1H), 6.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.09 (sep
, J = 6.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.70 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2
H), 3.92 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

[0227]

[0228]

실시에에 사용한 화합물은 이하와 같이 해서 합성하였다.

[0229] [참고예 1]

[0230] {6-[(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸

[0231] 1-(a): [tert-부톡시카르보닐(6-에톡시카르보닐피리딘-2-일)아미노]아세트산tert-부틸

[0232] 수소화나트륨(광물유 55중량% 분산물) 15.7g(0.360mol)의 N,N-디메틸포름아미드 362mL 용액에, 6-tert-부톡시카르보닐아미노피리딘-2-카르복실산에틸(WO2006/074884호 공보 참조) 81.2g(0.305mol)의 N,N-디메틸포름아미드 300mL 용액을, 아르곤 분위기 중, 빙냉 하에서 20분간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 계속해서 브로모아세트산tert-부틸 54.0mL(0.366mol)를 빙냉 하에서 10분간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 더 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 염화암모늄 1.77g(33.0mmol)을 물 300mL에 용해한 수용액을 첨가하고, 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=9:1→4:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 108g을 담황색 유상물로서 얻었다(수율 93%).

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 381 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

7.81 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.8, 7.6 Hz, 1H), 4.67

(s, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (

t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0233]

[0234] 1-(b): [tert-부톡시카르보닐(6-히드록시메틸피리딘-2-일)아미노]아세트산tert-부틸

[0235] 참고예 1-(a)에서 얻어진 [tert-부톡시카르보닐(6-에톡시카르보닐피리딘-2-일)아미노]아세트산tert-부틸 98.8g(0.260mol)의 에탄올 195mL 용액에, 염화칼슘 34.6g(0.312mol)의 에탄올 195mL 용액을, 빙냉 하에서 20분간에 걸쳐 적하하였다. 적하 종료 후, 3mol/L의 수소화붕소나트륨/테트라에틸렌글리콜디메틸에테르 용액 105mL(0.315mol)를 35℃ 이하에서 20분간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 15분간 더 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을, 아세트산 17.8mL 및 물 195mL의 혼합 용액에, 빙냉 하에서 10분간에 걸쳐 적하하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 계속해서 물 315mL를 첨가하고, 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물 및 포화 염화나트륨 수용액으로 순차 세정하고, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=4:1→3:2(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 81.1g을 담황색 유상물로서 얻었다(수율 92%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 339 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H),

7.63 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 4.68-4.65 (m, 2H),

4.54 (s, 2H), 3.39 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

[0236]

[0237] 1-(c): [tert-부톡시카르보닐(6-포르밀피리딘-2-일)아미노]아세트산tert-부틸

[0238] 데스-마틴 시약 12.9g(30.4mmol)의 염화메틸렌 130mL 용액에, 참고예 1-(b)에서 얻어진 [tert-부톡시카르보닐(6-히드록시메틸피리딘-2-일)아미노]아세트산tert-부틸 10.0g(29.6mmol)의 염화메틸렌 50mL 용액을, 아르곤 분위기 중, 빙냉 하에서 20분간에 걸쳐 적하하였다. 적하 종료 후, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 0.1중량% 티오황산나트륨 수용액 305mL를 첨가하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 0.5mol/L의 수산화나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축함으로써, 표기 화합물 9.61g을 연한 황색 유상물로서 거의 정량적으로 얻었다。

질량 스펙트럼 (E I, m/z) : 336 (M⁺) .

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 9.82 (s, 1H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

[0239]

[0240]

1-(d): [tert-부톡시카르보닐(6-히드록시이미노메틸피리딘-2-일)아미노]아세트산tert-부틸

[0241]

참고예 1-(c)에서 얻어진 [tert-부톡시카르보닐(6-포르밀피리딘-2-일)아미노]아세트산tert-부틸 2.88g(8.56mmol)의 메탄올 29mL 용액에, 염화히드록실암모늄 0.650g(9.35mmol) 및 피리딘 3.5mL(43mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 아세트산에틸을 첨가하고, 5중량% 황산수소칼륨 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=3:2(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 2.76g을 무색 유상물로서 얻었다(수율 92%).

질량 스펙트럼 (E I, m/z) : 351 (M⁺) .

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

[0242]

[0243]

1-(e): [(6-아미노메틸피리딘-2-일)tert-부톡시카르보닐아미노]아세트산tert-부틸

[0244]

참고예 1-(d)에서 얻어진 [tert-부톡시카르보닐(6-히드록시이미노메틸피리딘-2-일)아미노]아세트산tert-부틸 2.75g(7.83mmol)의 에탄올 49mL 용액에, 10중량% 팔라듐-활성 탄소(50중량% 함수) 0.98g을 첨가하고, 1기압 수소 분위기 하에서, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 종료 후, 불용물을 여과 제거하고, 여과액을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 2.48g을 무색 유상물로서 얻었다(수율 94%).

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 338 (M⁺⁺1) .

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 9H).

[0245]

[0246]

1-(f): (tert-부톡시카르보닐{6-[(피리딘-2-일술폰닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸

[0247]

2-피리딜술폰닐클로라이드 0.640g(3.60mmol)의 염화메틸렌 14mL 용액에, 참고예 1-(e)에서 얻어진 [(6-아미노메틸피리딘-2-일)tert-부톡시카르보닐아미노]아세트산tert-부틸 1.20g(3.56mmol) 및 트리에틸아민 2.24mL(16.2mmol)의 염화메틸렌 12mL 용액을 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 5중량% 황산수소칼륨 수용액을 첨가하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=1:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 1.46g을 백색 고체로서 얻었다(수율 86%).

질량 스펙트럼 (APCI, m/z) : 479 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.56 (ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 7.8, 1.1, 0.9 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.4, 0.5 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

[0248]

[0249] 1-(g): {6-[(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸

[0250]

참고예 1-(f)와 마찬가지로 방법으로 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸 3.59g(7.50mmol)에, 2mol/L의 염화수소/에탄올 용액 37.5mL(75.0mmol)를 첨가하고, 가열 환류 하에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 1mol/L의 수산화나트륨 수용액으로 중화한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축함으로써, 표기 화합물 2.17g을 갈색 유상물로서 얻었다(수율 83%)。

질량 스펙트럼 (CI, m/z) : 351 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.71 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (brs, 0.1H), 8.05 (ddd, J = 7.8, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 7.8, 1.0, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 7.6, 4.6, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 6.1 Hz, 0.2H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0251]

[0252] [참고예 2]

[0253] 6-[(피리딘-3-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸

[0254] 2-(a): (tert-부톡시카르보닐{6-[(피리딘-3-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸

[0255]

참고예 1-(e)와 마찬가지로 방법으로 얻어진 [(6-아미노메틸피리딘-2-일)tert-부톡시카르보닐아미노]아세트산tert-부틸 1.20g(3.56mmol)을 사용하고, 2-피리딜술포닐클로라이드 대신에 3-피리딜술포닐클로라이드 640mg(3.60mmol)을 사용한 것 이외에는, 참고예 1-(f)에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 1.45g을 무색 유상물로서 얻었다(수율 85%)。

질량 스펙트럼 (CI, m/z) : 479 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 9.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.24 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

[0256]

[0257] 2-(b): {6-[(피리딘-3-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸

[0258]

(tert-부톡시카르보닐{6-[(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸 대신에, 참고예 2-(a)와 마찬가지로 방법으로 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(피리딘-3-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸 1.00g(2.09mmol)을 사용하고, 2mol/L의 염화수소/에탄올 용액 10.4mL(20.8mmol)를 사

용한 것 이외에는, 참고예 1-(g)에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 686mg을 갈색 유상물로서 얻었다(수율 94%).

$^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 9.06 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.0, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0259]

[참고예 3]

[0260]

3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일메탄올

[0261]

3-(a): 3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일카르보알데히드

[0262]

3'-브로모비페닐-4-일카르보알데히드(Journal of Organic Chemistry, 68, 247(2003) 참조) 500mg(1.91mmol)에, 톨루엔 27.5mL 및 물 1.65mL를 첨가하고, 계속해서 인산3칼륨 1.63g(7.68mmol) 및 1-프로페닐붕산 656mg(7.64mmol)을 첨가 후, 질소 가스 분위기 하로 하였다. 아세트산팔라듐 6.2mg(0.028mmol) 및 부틸디-1-아다만틸포스핀 20.2mg(0.0563mmol)을 더 첨가하고, 질소 가스 분위기 하에서, 100℃에서 4.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=4:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 420mg을 연한 황색 유상물로서 얻었다(수율 99%).

[0263]

질량 스펙트럼 (CI, m/z) : 223 (M⁺+1)。

$^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 10.06 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 15.9, 1.5 Hz, 1H), 6.33 (dq, J = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 3H)。

[0264]

3-b: 3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일메탄올

[0265]

참고예 3-(a)에서 얻어진 3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일카르보알데히드 417mg(1.88mmol)의 에탄올 4.6mL 용액에, 실온 하에서 수소화붕소나트륨 35.6mg(0.941mmol)을 첨가하고, 동일 온도에서 45분간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=7:3(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 401mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 95%).

[0266]

질량 스펙트럼 (EI, m/z) : 224 (M⁺)。

$^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.63-7.56 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.47-7.29 (m, 5H), 6.47 (dd, J = 15.9, 1.5 Hz, 1H), 6.31 (dq, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.91 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 3H), 1.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H)。

[0267]

[참고예 4]

[0268]

- [0269] 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메탄올
- [0270] 4-(a): 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일카르보알데히드
- [0271] 3'-브로모비페닐-4-일카르보알데히드 1.04g(3.98mmol)의 톨루엔 10mL 용액을, 감압 탈기 후, 아르곤 가스 치환하였다. 계속해서, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐 231mg(0.200mmol) 및 트리부틸(1-프로피닐)주석 1.46mL(4.80mmol)를 첨가하여, 아르곤 가스 분위기 하에서, 110°C에서 7시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 0.8mol/L의 불화칼륨 수용액 60mL를 첨가하여, 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=1:0→4:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 660mg을 담황색 고체로서 얻었다(수율 75%).
- 질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 221 (M+ + 1)。
¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 10.06 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 2.08 (s, 3H)。
- [0272]
- [0273] 4-(b): 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메탄올
- [0274] 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일카르보알데히드 대신에, 참고예 4-(a)와 마찬가지로 방법으로 얻어진 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일카르보알데히드 723mg(3.28mmol)을 사용하고, 수소화붕소나트륨 62.2mg(1.64mmol)을 사용한 것 이외에는, 참고예 3-(b)에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 588mg을 연한 황백색 고체로서 얻었다(수율 81%)。
- 질량 스펙트럼 (E I, m/z) : 222 (M+)。
¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.63-7.62 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。
- [0275]
- [0276] [참고예 5]
- [0277] 3'-에톡시비페닐-4-일메탄올
- [0278] 3-브로모페넨톨 1.21g(6.02mmol)에 톨루엔 15mL, 에탄올 15mL 및 2mol/L의 탄산나트륨 수용액 4.5ml(9.0mmol)을 첨가하고, 감압 탈기 후, 아르곤 가스 치환하였다. 계속해서, 4-(히드록시메틸)페닐붕산 1.37g(9.02mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐 347mg(0.300mmol)을 첨가하여, 아르곤 가스 분위기 하에서, 100°C에서 4시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 잔사에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=9:1→7:3(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 1.23g을 담황색 유상물로서 얻었다(수율 90%)。
- 질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 229 (M+ + 1)。
¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.61-7.56 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
- [0279]
- [0280] [참고예 6]
- [0281] {6-[(피리딘-2-일술폴)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산핵실
- [0282] 참고예 1-(f)와 마찬가지로 방법으로 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(피리딘-2-일술폴)아미노메틸]피리딘-

2-일}아미노)아세트산tert-부틸 957mg(2.00mmol)의 n-헥산을 6.0mL 용액에, 농황산 0.56mL(10mmol)를 첨가하고, 100℃에서 8시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 부어서 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=1:1→3:7(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 658mg을 얻은 황색 유상물로서 얻었다(수율 81%).

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.62 (ddd, J = 4.6, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 7.7, 1.2, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 7.7, 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 6H), 0.91-0.87 (m, 3H).

[0283]

[0284]

[참고예 7]

[0285]

(tert-부톡시카르보닐{6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸

[0286]

7-(a): 3'-에톡시비페닐-4-일카르보알데히드

[0287]

3-브로모페넨 대신에 4-브로모벤즈알데히드 4.20g(22.7mmol), 4-(히드록시메틸)페닐붕산 대신에 3-에톡시페닐붕산 3.13g(18.9mmol)을 각각 사용하고, 2mol/L의 탄산나트륨 수용액 28.4ml(56.8mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐 2.18g(1.89mmol)을 사용한 것 이외에는, 참고예 5에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 4.08g을 무색 유상물로서 얻었다(수율 95%).

질량 스펙트럼 (CI, m/z) : 227 (M⁺+1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 10.06 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.1, 7.9 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 7.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.3, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.1, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

[0288]

[0289]

7-(b): (tert-부톡시카르보닐{6-[(3'-에톡시비페닐-4-일메틸)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸

[0290]

참고예 1-(e)와 마찬가지로 얻어진 [(6-아미노메틸피리딘-2-일)tert-부톡시카르보닐아미노]아세트산 tert-부틸 4.02g(11.9mmol)의 염화메틸렌 12mL 용액에, 참고예 7-(a)에서 얻어진 3'-에톡시비페닐-4-일카르보알데히드 2.46g(10.9mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 계속해서, 빙냉 하에서 트리아세톡시수소화붕소나트륨 3.25g(15.3mmol)을 첨가하고, 동일 온도에서 3.5시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 탄산칼륨으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=3:2→0:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 3.68g을 담황색 유상물로서 얻었다(수율 62%).

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 548 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 7.9, 7.7 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0291]

[0292] [참고예 8]

[0293] 4-(6-에톡시피리딘-2-일)페닐메탄올

[0294] 3-브로모페네틸 대신에 2-브로모-6-에톡시피리딘(US2003/199440호 공보 참조) 0.49g(2.4mmol)을 사용하고, 4-(히드록시메틸)페닐붕산 0.59g(3.9mmol), 2mol/L의 탄산나트륨 수용액 1.7ml(3.4mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐 138mg(0.119mmol)을 사용한 것 이외에는, 참고예 5에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 284mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 51%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 230 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.05-8.01 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.4, 0.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0295]

[0296] [참고예 9]

[0297] {6-[(티오펜-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸

[0298] 9-(a): (tert-부톡시카르보닐{6-[(티오펜-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸

[0299] 참고예 1-(e)와 마찬가지로 방법으로 얻어진 [(6-아미노메틸피리딘-2-일)tert-부톡시카르보닐아미노]아세트산tert-부틸 1.35g(4.00mmol)을 사용하고, 2-피리딜술폴닐클로라이드 대신에 2-티오펜술폴닐클로라이드 731mg(4.00mmol)을 사용한 것 이외에는, 참고예 1-(f)에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 1.61g을 백색 고체로서 얻었다(수율 84%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 484 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.27 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)。

[0300]

[0301] 9-(b): {6-[(티오펜-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸

[0302] 참고예 9-(a)에서 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(티오펜-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸 1.60g(3.31mmol)에, 2mol/L의 염화수소/에탄올 용액 20mL(40mmol)를 첨가하고, 가열 환류 하에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화 후, 아세

트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=7:3→1:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 1.10g을 무색 유상물로서 얻었다(수율 93%).

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 356 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (C D C I₃, δ ppm) : 7.57 (dd, J = 3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0303]

[0304]

[참고예 10]

[0305]

{6-[(벤젠술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸

[0306]

10-(a): ({6-[(벤젠술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}tert-부톡시카르보닐아미노)아세트산tert-부틸

[0307]

참고예 1-(e)와 마찬가지로 방법으로 얻어진 [(6-아미노메틸피리딘-2-일)tert-부톡시카르보닐아미노]아세트산tert-부틸 1.35g(4.00mmol)을 사용하고, 2-피리딜술포닐클로라이드 대신에 벤젠술포닐클로라이드 707mg(4.00mmol)을 사용한 것 이외에는, 참고예 1-(f)에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 1.71g을 연한 페이지색 고체로서 얻었다(수율 89%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 478 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (C D C I₃, δ ppm) : 7.86-7.83 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 7.4, 0.6 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

[0308]

[0309]

10-(b): {6-[(벤젠술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸

[0310]

(tert-부톡시카르보닐{6-[(티오펜-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸 대신에, 참고예 10-(a)에서 얻어진 ({6-[(벤젠술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}tert-부톡시카르보닐아미노)아세트산tert-부틸 1.70g(3.56mmol)을 사용하고, 2mol/L의 염화수소/에탄올 용액 20mL(40mmol)를 사용한 것 이외에는, 참고예 9-(b)에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 1.13g을 백색 고체로서 얻었다(수율 91%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 350 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (C D C I₃, δ ppm) : 7.87-7.84 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0311]

[0312]

[참고예 11]

[0313]

{6-[(티오펜-3-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸

[0314]

11-(a): (tert-부톡시카르보닐{6-[(티오펜-3-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸

[0315]

참고예 1-(e)와 마찬가지로 방법으로 얻어진 [(6-아미노메틸피리딘-2-일)tert-부톡시카르보닐아미노]아세트산

tert-부틸 1.35g(4.00mmol)을 사용하고, 2-피리딜술폰닐클로라이드 대신에 3-티오펜술폰닐클로라이드 731mg (4.00mmol)을 사용한 것 이외에는, 참고예 1-(f)에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 1.64g을 연한 황백색 고체로서 얻었다(수율 85%).

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 484 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (C D C I₃, δ ppm) : 7.93 (dd, J = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.4, 0.6 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)。

[0316]

[0317] 11-(b): 6-[(티오펜-3-일술폰닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산에틸

[0318] (tert-부톡시카르보닐{6-[(티오펜-2-일술폰닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산tert-부틸 대신에, 참고예 11-(a)에서 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(티오펜-3-일술폰닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산 tert-부틸 1.63g(3.37mmol)을 사용하고, 2mol/L의 염화수소/에탄올 용액 17.5mL(35.0mmol)를 사용한 것 이외에는, 참고예 9-(b)에 준해서 반응 및 후처리를 행하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=7:3→1:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축하였다. 얻어진 조체를 아세트산에틸 5mL로 재결정함으로써, 표기 화합물 731mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 61%)。

[0319]

[0320] [참고예 12]

[0321] [tert-부톡시카르보닐(6-{3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸}아미노메틸)피리딘-2-일}아미노]아세트산tert-부틸

[0322] 12-(a): 1-브로모-3-(1-프로피닐)벤젠

[0323] 1-브로모-3-요오도벤젠 7.07g(25.0mmol)의 톨루엔 50mL 용액에, 요오드화 구리(I) 1.43g(7.51mmol) 및 테트라 키스트리페닐포스핀팔라듐 1.45g(1.25mmol)을 첨가하고, 감압 탈기 후, 아르곤 가스 치환하였다. 계속해서, 1-트리메틸실릴-1-프로핀 2.81g(25.0mmol), 트리에틸아민 11.5ml(82.5mmol) 및 1mol/L의 테트라플루오로암모늄플로라이드/테트라히드로푸란 용액 25.0mL(25.0mmol)를 첨가하여, 아르곤 가스 분위기 하에서, 실온에서 17시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물 및 t-부틸메틸에테르를 첨가하고, 셀라이트(상품명) 여과에 의해 불용물을 여과 분별하였다. 분액 후의 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산)에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축함으로써, 표기 화합물 4.22g을 무색 유상물로서 얻었다(수율 86%)。

[0324]

[0325] 12-(b): 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일카르보알데히드

[0326] 3-브로모페넨 대신에 참고예 12-(a)와 마찬가지로 얻어진 1-브로모-3-(1-프로피닐)벤젠

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 195, 197 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (C D C I₃, δ ppm) : 7.53 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H)。

2.93g(15.0mmol), 4-(히드록시메틸)페닐붕산 대신에 4-포르밀 페닐붕산 3.37g(37.5mmol)을 각각 사용하고, 2mol/L의 탄산나트륨 수용액 11.3ml(22.6mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐 867mg(0.750mmol)을 사용한 것 이외에는, 참고예 5에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 3.31g을 담황백색 고체로서 얻었다(정량적).

[0327] 본 참고예 12-(b)에서 얻어진 화합물의 NMR 스펙트럼은, 참고예 4-(a)에서 얻어진 화합물의 NMR 스펙트럼과 동일하였다.

[0328] 12-(c): [tert-부톡시카르보닐(6-{[3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메틸]아미노메틸}피리딘-2-일)아미노]아세트산 tert-부틸

[0329] 참고예 1-(e)와 마찬가지로 방법으로 얻어진 [(6-아미노메틸피리딘-2-일)tert-부톡시카르보닐아미노]아세트산 tert-부틸 5.57g(16.5mmol) 및 3'-에톡시비페닐-4-일카르보알데히드 대신에, 참고예 12-(b)에서 얻어진 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일카르보알데히드 3.30g(15.0mmol)을 사용하고, 트리아세톡시수소화붕소나트륨 4.45g(21.0mmol)을 사용한 것 이외에는, 참고예 7-(b)에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 6.48g을 담황색 유상물로서 얻었다(수율 80%).

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 542 (M⁺+1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.41 (s, 9H)。

[0330]

[0331] [참고예 13]

[0332] 3'-(1-프로피닐)비페닐-4-일메탄올

[0333] 3-브로모페넨 대신에, 참고예 12-(a)와 마찬가지로 방법으로 얻어진 1-브로모-3-(1-프로피닐)벤젠 3.90g(20.0mmol)을 사용하고, 4-(히드록시메틸)페닐붕산 4.56g(30.0mmol), 2mol/L의 탄산나트륨 수용액 15ml(30mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐 1.16g(1.00mmol)을 사용한 것 이외에는, 참고예 5에 준해서 반응을 행하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출 용매; n-헥산:아세트산에틸=4:1→1:1(V/V))에 가하여, 목적물을 포함하는 획분을 감압 농축하였다. 얻어진 조제를 혼합 용매(아세트산에틸:n-헥산=1:10(V/V)) 45mL 중에서 1시간 교반하고, 석출한 고체를 여과 취출한 후에 감압 건조함으로써, 표기 화합물 3.85g을 백색 고체로서 얻었다(수율 87%)。

[0334] 본 참고예 13에서 얻어진 화합물의 NMR 스펙트럼은, 참고예 4-(b)에서 얻어진 화합물의 NMR 스펙트럼과 동일하였다.

[0335] [참고예 14]

[0336] {6-[(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산이소프로필

[0337] (tert-부톡시카르보닐(6-[(티오펜-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일)아미노)아세트산 tert-부틸 대신에, 참고예 1-(f)와 마찬가지로 방법으로 얻어진 (tert-부톡시카르보닐(6-[(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일)아미노)아세트산 tert-부틸 1.44g(3.01mmol)을 사용하고, 2mol/L의 염화수소/에탄올 용액 대신에 2mol/L의 염화수소/이소프로판올 용액 16.0mL(32.0mmol)를 사용한 것 이외에는, 참고예 9-(b)에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 1.05g을 백색 고체로서 얻었다(수율 96%)。

질량 스펙트럼 (C I, m/z) : 365 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.63 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.10 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

[0338]

[0339] [비교예 1]

[0340] 6-[(3'-프로필비페닐-4-일메틸)(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산

[0341] 본 화합물은, W02009/113600 공보에 기재된 예시 번호 754의 화합물이다.

[0342] 1-(a): 3'-프로필비페닐-4-일카르보알데히드

[0343] 3'-브로모비페닐-4-일카르보알데히드 500mg(1.91mmol)의 톨루엔 28mL 용액에, 물 1.7mL, 인산3칼륨 1.63g(7.68mmol) 및 프로필붕산 675mg(7.68mmol)을 첨가하고, 감압 탈기 후, 질소 가스 치환하였다. 계속해서, 아세트산팔라듐 6.2mg(0.028mmol) 및 부틸-디-1-아다만틸포스핀 20.2mg(0.0563mmol)을 첨가하고, 질소 가스 분위기 하에서, 100℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후의 후처리는 참고예 5에 준해서 행하여, 표기 화합물 406mg을 담황색 유상물로서 얻었다(수율 86%)。

질량 스펙트럼 (E I, m/z) : 224 (M⁺)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 10.06 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.51-7.34 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0344]

[0345] 1-(b): 3'-프로필비페닐-4-일메탄올

[0346] 3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일카르보알데히드 대신에 비교예 1-(a)에서 얻어진 3'-프로필비페닐-4-일카르보알데히드 400mg(1.78mmol)을 사용하고, 수소화붕소나트륨 33.7mg(0.891mmol)을 사용한 것 이외에는, 참고예 3-(b)에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 383mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 95%)。

질량 스펙트럼 (E I, m/z) : 226 (M⁺)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 7.64-7.55 (m, 2H), 7.48-7.30 (m, 5H), 7.21-7.13 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 3H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0347]

[0348] 1-(c): (tert-부톡시카르보닐{6-[(3'-프로필비페닐-4-일메틸)(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노}아세트산tert-부틸

[0349] 3'-(1-프로페닐)비페닐-4-일메탄올 대신에 비교예 1-(b)에서 얻어진 3'-프로필비페닐-4-일메탄올 94.6mg(0.418mmol) 및 참고예 1-(f)와 마찬가지로 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(피리딘-2-일술포닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노}아세트산tert-부틸 200mg(0.418mmol)을 각각 사용하고, 트리-n-부틸포스핀 198μL(0.802mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 113mg(0.656mmol)을 사용한 것 이외에는, 실시예 1에 준해서 반응 및 후처리를 행하여, 표기 화합물 255mg을 얻었다(수율 89%)。

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 687 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (CDCl₃, δ ppm) : 8.62-8.58 (m, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49-7.23 (m, 9H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0350]

1-(d): {6-[(3'-프로필비페닐-4-일메틸)(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일아미노}아세트산

[0352]

비교예 1-(c)에서 얻어진 (tert-부톡시카르보닐{6-[(3'-프로필비페닐-4-일메틸)(피리딘-2-일술폴닐)아미노메틸]피리딘-2-일}아미노)아세트산 tert-부틸 247mg(0.360mmol)의 염화메틸렌 1.7mL 용액에, 실온 하에서, 트리플루오로아세트산 0.74mL(9.7mmol)를 첨가하고, 실온에서 20시간 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 계속해서 물을 첨가하여, 1mol/L의 수산화나트륨 수용액 및 1mol/L의 염산으로 pH4.5로 조정하였다. 석출한 고체를 여과 취출하고, 수세 후, 감압 농축함으로써, 표기 화합물 161mg을 백색 고체로서 얻었다(수율 84%)。

질량 스펙트럼 (FAB, m/z) : 531 (M++1)。

¹H-NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.42 (brs, 0.8H), 8.66-8.63 (m, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.7, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.6, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.78 (brs, 0.8H), 6.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0353]

[시험예 1]

[0354]

EP2 수용체 결합 작용의 측정

[0355]

[0356]

EP2 수용체 결합 작용의 측정은, 아브라모비츠(Abramovitz) 등의 방법(Biochimica et Biophysica Acta, 1483, 285(2000))에 준해 행하였다. 인간 EP2 수용체를 발현시킨 HEK293 세포의 막 획분(ES-562-M, 유로스크린(Euroscreen)사 제조) 10μg을 현탁시킨 완충액(10mM MES-KOH(pH6.0), 10mM MgCl₂, 1mM EDTA)에, 디메틸술폰(DMSO)(최종 농도 1.0(V/V)%)에 용해한 피검 화합물 및 [³H] 프로스타글란딘 E₂(NET-428, 퍼킨엘머(PerkinElmer)사 제조)(최종 농도 10nM)를 첨가하고, 30°C에서 60분간 인큐베이션하였다. 셀 하비스터(M30R, 브란델(Brandel)사 제조)를 사용하여, 막 획분을 유리 섬유 여과지(GF/B, 왓만(Whatman)사 제조)로 회수하고, 완충액(10mM MES-KOH(pH6.0), 10mM MgCl₂)으로 세정 후에, 액체 신타레이션 애널라이저(2000CA, 팩커드(Packard)사 제조)로 방사활성을 측정하였다. 수용체에 결합한 [³H] 프로스타글란딘 E₂의 50%를 치환하는데 필요한 피검 화합물의 농도(IC₅₀값)를 EXSAS(버전 7.1.6, 아암 시스텍사 제조)를 사용해서 산출하고, 이하의 식으로부터 저해상수(Ki값)를 구하였다.

[0357]

$Ki = IC_{50} / (1 + ([^3H] \text{ 프로스타글란딘 } E_2 \text{ 농도} / Kd))$

[0358]

또한, 해리 상수(Kd값)는 스캐차드(Scatchard) 해석에 의해 산출하였다.

[0359]

시험 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

피검 화합물 번호	EP2 수용체 결합 작용 K _i 값 (nM)
실시예 2	0.53
실시예 4	0.80
실시예 6	0.75
실시예 7	0.61
실시예 9	0.80
실시예 10	0.97
실시예 11	0.79
실시예 12	0.94
실시예 14	0.90
실시예 16	0.95
실시예 18	0.99
비교예 1	1.10

[0360]

[0361] 본 시험에 있어서, 본 발명의 화합물은 우수한 EP2 수용체 결합 작용을 나타냈다.

[0362] [시험예 2]

[0363] 인간 말초혈 단핵구를 사용한 LPS 유발 TNF α 산생 억제 시험

[0364] 건강한 사람으로부터 헤파린 존재 하에 채혈한 말초혈을 2(V/V)% FBS 함유 PBS로 2배로 희석하였다. 셉메이트 (SepMate)TM-50(스텝셀(STEMCELL)사 제조)에 혈구 분리액(피콜 파퀘(Ficoll Paque)TM플러스(PLUS), GE 헬스케어 바이오사이언스사 제조)을 첨가하고, 계속해서 희석 혈액을 중층하였다. 20 $^{\circ}$ C, 1200xg의 조건에서 10분간 원심함으로써 말초혈 단핵구(이하, PBMC라 약칭함)층을 회수하였다. 얻어진 PBMC는 원심, 세정을 2회 더 반복하여, 1(V/V)% FBS 함유 RPMI1640 배지에 현탁 후, 이하의 시험에 사용하였다.

[0365] LPS 유발 TNF α 산생 억제 시험은, 마리(Mary) 등의 방법(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 284, 420(1998))을 일부 변경하여 행하였다. 최종 농도가 5 \times 10⁵ 세포/mL가 되도록 제조한 PBMC 현탁액 185 μ L를 96웰 플레이트에 첨가하고, 계속해서 피검 화합물을 용해한 1(V/V)% DMSO 함유 RPMI1640 배지를, 각 웰에 10 μ L씩 첨가했다(DMSO 최종 농도는 0.05(V/V)%로 함). 피검 화합물을 첨가하지 않은 웰에는, 1(V/V)% DMSO 함유 RPMI1640 배지를 마찬가지로 첨가하였다. 탄산 가스 인큐베이터 내에서 1시간 인큐베이션 한 후에, RPMI1640 배지로 제조한 LPS(L2880-500MG, 시그마(SIGMA)사 제조)를 각 웰에 5 μ L씩 첨가했다(LPS의 최종 농도는 100ng/mL로 함). LPS 무자극의 웰에는, RPMI1640 배지를 5 μ L 첨가하였다. 탄산 가스 인큐베이터 내에서 약 18시간 배양한 후, 배양 상청을 회수하였다. 회수한 배양 상청은, TNF α 함량 측정까지 -20 $^{\circ}$ C로 보존하였다.

[0366] TNF α 함량 측정에는 샌드위치 ELISA 키트(퀀티킨(Quantikine) DTA00c, 알앤디 시스템즈(R&D Systems)사 제조)을 사용하였다. 각 샘플의 TNF α 함량은, 키트 부속의 대장균 유래 인간 재조합 TNF α 의 표준 곡선으로부터 산출하였다. DMSO만 첨가한 경우 LPS에 의한 TNF α 산생량을 100%로 하고, 피검 화합물 각 농도에 있어서의 TNF α 산생 억제율을 산출하였다. 첨가한 피검 화합물의 농도와 피검 화합물의 TNF α 산생 억제율의 관계로부터, TNF α 산생을 50% 저해하는 피검 화합물 농도를 IC₅₀값(nM)으로서 산출하였다.

[0367] 시험 결과를 표 2에 나타낸다.

표 2

피검 화합물 번호	인간 PBMC TNF α 생성 억제 작용 IC ₅₀ 값 (nM)
실시예 4	3.3
실시예 6	9.4
실시예 7	2.0
실시예 10	1.8
실시예 11	2.3
실시예 12	1.6
실시예 14	1.3
실시예 16	1.5
실시예 18	3.2
비교예 1	> 300

[0368]

[0369] 본 시험에 있어서, 본 발명의 화합물은 우수한 TNF α 생성 억제 작용을 나타냈다.

[0370] [시험예 3]

[0371] 래트 폐 호중구 침윤 억제 작용

[0372] 래트를 사용한 폐 호중구 침윤 억제 시험은, 스폰드(Spond) 등의 방법(Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, 14, 157(2001))을 일부 변경하여 행하였다. 약 16시간 절식한 SD 래트(수컷, 7-8주령, 체중 240g-270g(평균 약 250g), 니혼 잘스 리버 가부시끼가이샤 공급)에, 이소플루란 흡입 마취 하에서, LPS(L2880-500MG, 시그마사 제조)의 생리 식염수 용액(농도 0.04mg/mL)을 25 μL(약 4μg/Kg) 기관내 투여하였다. 기관내 투여에는 마이크로스프레이어(MicroSprayer)TM(IA-1C-M, 펜센터리(PennCentury)사 제조)을 사용하였다.

[0373] 피검 화합물의 투여 용액은, 0.1mol/L 또는 1mol/L의 수산화나트륨 수용액에 피검 화합물을 용해 후, 매체를 더 해서 중화함으로써 제조했다(피검 화합물의 최종 농도 1mg/mL). 매체로는 PBS 또는 인산 완충액(20mM, pH=7.4)을 사용하였다. 이와 같이 하여 제조한 피검 화합물 용액을, LPS 투여 1시간 전에 LPS 투여와 마찬가지로 방법으로 25 μL(약 0.1mg/Kg) 기관내 투여하였다. 대조군에는 매체를 투여하였다. 또한, 피검 화합물 투여군 및 대조군에는, 각각 6마리의 래트를 사용하였다.

[0374] LPS 투여 4시간 후에 기관지 폐포 세정을 하기와 같이 실시하여, 폐 중 백혈구를 회수하였다. SD 래트를 슈노 펜털(1mL/kg)의 복강내 투여로 마취하고, 계속해서, 하대 정맥 절개에 의해 방혈 치사시켰다. 기관을 노출시켜, 일회용 주사통(5mL, 테루모 가부시끼가이샤 제조)에 접속한 마우스용 경구 존데(sonde)(후치가미키카 이사 제조)를 삽입한 후, 기관을 결찰 고정하였다. BSA(최종 농도 1%) 및 헤파린(최종 농도 1U/mL)을 포함하는 생리 식염액 4mL를 주입하고, 즉시 회수해서 기관지 폐포 세정액(이하, BALF라 약칭함)을 얻었다. 이 조작을 2회 더 반복해서 얻어진 BALF를 원심(420xg, 10분간, 4℃)한 후, 액량이 1.5ml가 될 때까지 상청을 제거하여, 침전한 세포를 현탁해서 BALF 세포 현탁액을 얻었다. BALF 세포 현탁액의 백혈구 수 및 호중구 수의 측정을 하기의 (방법 1) 또는 (방법 2) 중 어느 하나의 방법으로 행하였다.

[0375] (방법 1)

[0376] BALF 세포 현탁액의 백혈구 수를, 다항목 자동 혈구 계측 장치(KX-21, 시스맥스사 제조)를 사용하여 측정하였다. 다음으로 백혈구 수가 10⁶ 세포/mL가 되도록 희석하고, 이 세포 현탁액 100 μL를 슬라이드 글래스에 도포하여, 단층 도말 표본을 제작하였다. 계속해서, 디프-퀵(Diff-Quik) 염색 키트(카탈로그 번호 16920, 시스맥스사 제조)를 사용해서 세포 염색한 후, 백혈구 300개 중의 호중구 수를 광학 현미경(BH-2, 올림푸스사 제조) 하에 계측하여, 백혈구 중의 호중구의 비율(NR=백혈구 300개 중의 호중구 수/300)을 산출하였다. 피검 화합물 투여에 있어서의 호중구 침윤 억제율을 이하의 식에서 산출하였다.

[0377] 억제율(%)=100-[(WBCc×NRc)/(WBCv×NRv)]×100

[0378] WBCv: 대조군의 BALF 세포 현탁액 중의 백혈구 수

- [0379] WBCc: 피검 화합물 투여군의 BALF 세포 현탁액 중의 백혈구 수
- [0380] NRv: 대조군의 백혈구 중의 호중구의 비율
- [0381] NRc: 피검 화합물 투여군의 백혈구 중의 호중구의 비율
- [0382] (방법 2)
- [0383] BALF 세포 현탁액의 호중구 수를, 다항목 자동 혈구 계측 장치(XT-2000iV, 시스맥스사 제조)를 사용하여 측정하였다. 피검 화합물 투여에 있어서의 호중구 침윤 억제율을 이하의 식에서 산출하였다.
- [0384] $\text{억제율}(\%) = 100 - [(\text{NEUTc}) / (\text{NEUTv})] \times 100$
- [0385] NEUTv: 대조군의 BALF 세포 현탁액 중의 호중구 수
- [0386] NEUTc: 피검 화합물 투여군의 BALF 세포 현탁액 중의 호중구 수
- [0387] 본 시험에 있어서, 본 발명의 화합물은 우수한 폐 호중구 침윤 억제 작용을 나타냈다. 예를 들어, 실시예 4, 14 및 16의 화합물은, 각각 71%, 65% 및 66%의 폐 호중구 침윤 억제율을 나타냈다.
- [0388] 본 발명에 사용되는 대표적인 제제예를 이하에 나타낸다.
- [0389] (제제예 1)(하드 캡슐제)
- [0390] 50mg의 분말 상태의 실시예 2의 화합물, 128.7mg의 유당, 70mg의 셀룰로오스 및 1.3mg의 스테아르산마그네슘을 혼합하고, 60메쉬의 체를 통과시킨 후, 이 분말 250mg을 3호 젤라틴 캡슐에 넣어, 캡슐제로 한다.
- [0391] (제제예 2)(정제)
- [0392] 50mg의 실시예 2의 화합물, 124mg의 유당, 25mg의 셀룰로오스 및 1mg의 스테아르산마그네슘을 혼합하고, 타정기에 의해 타정하여, 1정 200mg의 정제로 한다. 이 정제는 필요에 따라서 당의를 실시할 수 있다.

산업상 이용가능성

- [0393] 일반식 (I)로 표시되는 치환 비아릴 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염은 EP2 애고니스트 작용 및 우수한 항염증 작용을 가짐으로써, 만성 폐색성 폐질환에 유효하다. 따라서, 본 발명의 일반식 (I)로 표시되는 치환 비아릴 화합물 또는 그의 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, 의약으로서, 특히 만성 폐색성 폐질환의 치료약 및/또는 예방약(바람직하게는, 치료약)으로서 유용하다.