



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0108327
(43) 공개일자 2008년12월12일

(51) Int. Cl.

C07D 213/26 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7026652

(22) 출원일자 2008년10월30일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년10월30일

(86) 국제출원번호 PCT/PT2007/000016

국제출원일자 2007년04월10일

(87) 국제공개번호 WO 2007/117165

국제공개일자 2007년10월18일

(30) 우선권주장

06007534.8 2006년04월10일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

바이알 - 포르텔라 엔드 씨에이 에스에이

포르투갈, 피-4745-457 에스. 마메테 도
코로나도, 아베니다 다 시테루르기아 나시오날

(72) 발명자

레아몬쓰, 데이비드, 알렉산더

포르투갈, 발롱고 피-4445-123, 알페나, 300, 루
아 제네랄 험베르토 텔가도

키스, 라즐로 에르노

포르투갈, 라브라 4455-104, 858-2° 에스크., 루
아 도 코르고

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

최덕규, 이혜진, 장두령

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 신규한 약학적 화합물

(57) 요약

본 발명은 화학식(I)의 신규한 화합물에 관한 것이다. 상기 화합물은 일부 중추 및 말초 신경계 질환의 치료에 있어서, 잠재적인 가치를 지니는 약학적 특징을 갖는다.

(72) 발명자

레알 팔마 페드로, 누노

포르투갈, 레싸 다 팔메이라 4450-796, 761 엘, 루아 쏘 포엔테

도스 산토스 페레이라 험베르토

포르투갈, 메이아 4470-235, 21-하브. 35, 루아 도스 알토스

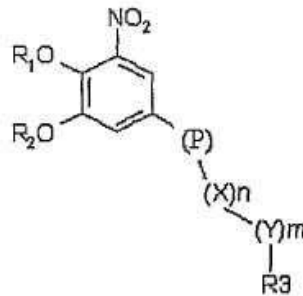
아라우조 쏘아레스 다 실바, 파트리시오, 마누엘, 비에이라

포르투갈, 포르토 4150, 371 - 8° 이, 루아 알프레도 케일

특허청구의 범위

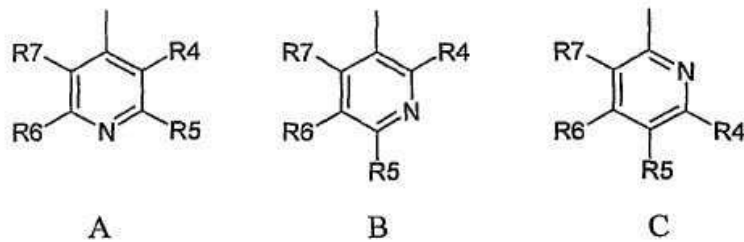
청구항 1

하기 화학식(I)로 표시되는 화합물, 약학적으로 허용가능한 염(salt) 또는 에스테르(ester):



I

상기 R_1 및 R_2 는 각각 다른 수소 또는 생체 조건 하의 가수분해될 수 있는 치환기이고, 선택적으로 저급 알카노일(Alkanoyl) 또는 아로일(Aroyl)로 치환되고; X는 메틸렌기를 나타내고; Y는 산소, 질소 또는 황 원자를 나타내고; n은 숫자 0, 1, 2 또는 3을 나타내고, 그리고 m은 숫자 0 또는 1을 나타내고; R_3 은 표시되지 않은 본드(Bond)에 의해 나타난 바와 같이 결합된 화학식 A, B 또는 C에 따른 피리딘기를 나타내고:



상기에서 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 각각 수소, C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -티오알킬, C_1 - C_6 -알콕시, C_6 - C_{12} -아릴옥시 또는 C_6 - C_{12} -티오아릴기, C_1 - C_6 -알카노일 또는 C_7 - C_{13} -아로일기, 아미노, C_1 - C_6 -알킬아미노, C_1 - C_6 -디알킬아미노, C_3 - C_{12} -시클로알킬아미노, C_3 - C_{12} -헤테로시클로알킬아미노, C_1 - C_6 -알킬설포닐, C_6 - C_{12} -아릴설포닐, 할로젠, C_1 - C_6 -할로알킬, 트리플루오르메틸, 시아노, 니트로 또는 헤테로아릴기를 나타내고; 또는 함께 사용되는 두 개 또는 그 이상의 잔여기 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 지방성 또는 헤테로지방성 고리, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 나타내고, 그리고 상기에서 P는 중심유닛을 나타내며, 상기 중심유닛은 평면 유닛(Planar unit)인 것이 바람직하고, 1,3,4-옥사디아졸-2,5-디일, 1,2,4-옥사디아졸-3,5-디일, 4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3,5-디일, 1,3,5-트리아진-2,4-디일, 1,2,4-트리아진-3,5-디일, 2H-테트라졸-2,5-디일, 1,2,3-티아디아졸-4,5-디일, 1-알킬-3-(알콕시카르보닐)-1H-피롤-2,5-디일의 위치이성질체로부터 선택되는 것이 더욱 바람직하고, 상기에서 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필 및 n-부틸을 나타내고 그리고 상기에서 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시 및 1-알킬-1H-피롤-2,5-디일을 나타내고, 상기에서 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필 및 n-부틸, 티아졸-2,4-디일, 1H-피라졸-1,5-디일, 피리미딘-2,4-디일, 옥사졸-2,4-디일, 카르보닐, 1H-이미다졸-1,5-디일, 이소옥사졸-3,5-디일, 퓨란-2,4-디일, 3-알콕시카르보닐퓨란-2,4-디일을 나타내고, 상기에서 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 이소프로폭시, 벤젠-1,3-디일 및 (Z)-1-시아노에텐-1,2-디일을 나타냄.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식(I)의 화합물은 3-니트로-5-(3-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤젠-1,2-디올, 5-(3-(2-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(3-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤젠-1,2-디올, 5-(3-(6-메틸-4-

(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(6-메틸-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(2-브로모-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(2-클로로-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 3-니트로-5-(3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 3-니트로-5-(3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(2-플루오로피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(2-플루오로피리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(2-브로모-6-메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(3-(2-브로모-5-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 3-니트로-5-(5-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(2-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 3-니트로-5-(5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(6-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(6-메틸-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(2-브로모-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(2-클로로-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 3-니트로-5-(5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 3-니트로-5-(5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(2-플루오로피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(6-플루오로피리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(2-브로모-6-메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올, 5-(5-(2-브로모-5-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올을 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식(I)의 화합물은 5-(3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-(1,2,4)옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2,-디올인 것을 특징으로 하는 화합물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르.

청구항 4

약학적 조성물 내에 유효성분(Active Ingredient)으로 사용하기 위한 제1항에 따른 화합물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, L-DOPA를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 방향족 L-아미노산 데카르복실라제(Decarboxylase) 억제제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 DOPA 데카르복실라제 억제제는 벤저라자이드 또는 카르비도파로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

중추 및 말초 신경계 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물을 제조하기 위한 제1항 내지 제4항의 어느 한 항에 따른 화합물, 염, 에스테르 또는 조성물의 용도.

청구항 10

중추 및 말초 신경계 장애를 치료하기 위한 제1항 내지 제4항의 어느 한 항에 따른 화합물, 염, 에스테르 또는 조성물의 용도.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 중추 및 말초 신경계 장애는 운동 장애, 위장 기능장애(Gastrointestinal disturbance), 부종(Odema) 형성 상태 또는 고혈압(Hypertension)인 것을 특징으로 하는 상기 화합물, 염, 에스테르 또는 조성물의 용도.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 운동 장애는 하지 불안 증후군, 파킨슨병 또는 파킨슨병을 포함하는 병리학적인 상태를 특징으로 하는 상기 화합물, 염, 에스테르 또는 조성물의 용도.

청구항 13

제5항 내지 제8항의 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 효율적인 투여량을 투약하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 중추 및 말초 신경계 장애를 치료하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 중추 및 말초 신경계 장애는 운동 장애, 위장 기능장애, 부종(Odema) 형성 상태 또는 고혈압인 것을 특징으로 하는 환자의 중추 및 말초 신경계 장애를 치료하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 운동 장애는 파킨슨병 또는 파킨슨병을 포함하는 병리학적인 상태를 특징으로 하는 환자의 중추 및 말초 신경계 장애를 치료하는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제4항의 어느 한 항에 따른 화합물, 염, 에스테르 또는 조성물의 효율적인 양을 투약하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 COMT 활성도를 감소시키는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 염, 에스테르 또는 조성물의 효율적인 양을 투약하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 뇌 또는 혈장(Plasma)의 L-DOPA 수치를 증가시키는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 염, 에스테르 또는 조성물의 효율적인 양을 투약하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 뇌 또는 혈장(Plasma)의 L-DOPA 생체이용률(Bioavailability)을 증가시키는 방법.

청구항 19

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 염, 에스테르 또는 조성물의 효율적인 양을 투약하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 뇌 또는 혈장(Plasma)의 3-O-메틸-L-DOPA(3-OMD) 수치를 감소시키는 방법.

청구항 20

제13항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물 또는 화합물은 하루에 두 번 또는 이틀에 한 번 투약되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 21

제13항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물 또는 화합물은 하루에 한 번 투약되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 22

제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 L-DOPA를 포함하는 치료법에 의해 치료되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 23

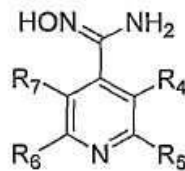
제13항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 방향족 L-아미노산 데카르복실라제 억제제를 포함하는 치료법에 의해 치료되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 24

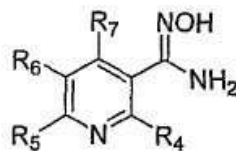
제23항에 있어서, 상기 방향족 L-아미노산 데카르복실라제 억제제는 벤저라자이드 및 카르비도파 중에서 선택된 DOPA 데카르복실라제 억제제인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 25

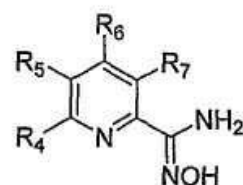
하기 화학식 VIA, VIB 또는 VIC의 옥사디아졸 유도체를 생산하기에 적합한 조건하에서 하기 화학식 VA, VB 또는 VC의 화합물과 화학식 III의 화합물의 고리화 반응이 일어나는 단계를 포함하며, 상기 청구항 1의 화학식(I)의 P는 1,2,4-옥사디아조릴기인 것을 특징으로 하는 청구항 1의 화학식(I)의 화합물의 제조방법:



VA



VB



VC,

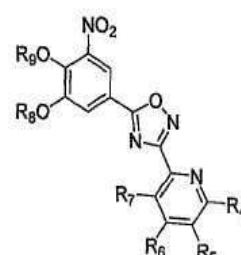
상기 R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 청구항 1의 화학식(I)에 정의된 바와 같고,



VIA



VIB



VIC,

선택적으로 보호기 R₈ 및/또는 R₉의 제거 과정이 수반됨.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 화학식(III)의 화합물은 티오닐 클로라이드 또는 1,1-카르보닐디이미다졸을 포함하는 반응에 의해 활성화되는 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 고리화 단계는 단일 용기내 반응(One-pot reaction)에 있어 연속적으로 수행되는 축합 및 탈수 반응을 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 28

제25항 또는 제27항에 있어서, 상기 고리화 단계는 유기 염기의 존재하에 수행되는 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 고리화 단계는 피리딘의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₈ 및 R₉는 서로 각각 독립적이거나, 함께 제거되거나 또는 수소나 생리적 조건하에서 가수분해될 수 있는 작용기로 치환될 수 있는 작용기인 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₈ 및 R₉는 서로 각각 독립적으로 메틸 또는 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 메틸기는 N-메틸피롤리딘에서 염화알루미늄 및 피리딘을 포함하는 반응에 의해 제거되는 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 33

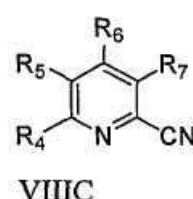
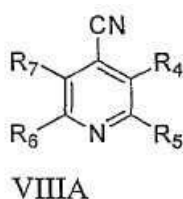
제25항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 축합 및 탈수 반응은 이극성 비양성자성 용매(Dipolar Aprotic Solvent) 내에서 수행되는 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 축합 및 탈수 반응은 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘 또는 디메틸설폭사이드 내에서 수행되는 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 35

제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 VA, VB 또는 VC의 화합물은 아미독심 유도체를 제조하기 적합한 조건하에서 킬레이트제의 존재하에 히드록실아민과 하기의 화학식 VIIIA, VIIIB 또는 VIIIC의 화합물을 각각 반응시켜 얻는 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물의 제조방법:



상기에서 R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 청구항 1의 화학식(I)에서 정의된 바와 같음.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 킬레이트제는 8-히드록시퀴놀린, 올소-페난트롤린(ortho-Phenanthroline) 및 수화물 또는 이들의 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 37

중추 또는 말초 신경계 관련 장애의 예방 또는 치료를 위해 하루에 두 번 내지 이틀에 한 번 범위에서 정기적으로 투약하는 것을 포함하는 투약계획에 따라 투약되는 의약을 제조하기 위한 청구항 1에 정의된 화학식(I)의 화합물 또는 이들의 약리학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 용도.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 투약 계획은 하루에 한 번인 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이들의 약리학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 용도.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 투약 계획은 이틀에 한 번인 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이들의 약리학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 용도.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중추 및 말초 신경계 관련 장애는 운동 장애, 위장 기능장애, 부종 형성 상태 또는 고혈압인 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이들의 약리학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 용도.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 운동 장애는 하지 불안 증후군, 파킨슨병 또는 파킨슨병을 포함하는 병리학적인 상태인 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이들의 약리학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 이용하는 방법.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중추 및 말초 신경계 관련 장애는 L-DOPA/AADC 치료법에 의해 치료가능한 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이들의 약리학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 용도.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식(I)의 화합물은 5-(3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-(1,2,4)옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올인 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이들의 약리학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 용도.

청구항 44

청구항 1에 정의된 화학식(I)의 화합물 또는 이들의 약리학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 구비하는 약학적 조성물과 하루에 두 번 내지 이틀에 한 번 범위에서 정기적으로 투약하는 투약 계획을 갖는 상기 조성물의 투약 지시(Instruction)를 포함하는 패키지.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 투약 계획은 하루에 한 번인 것을 특징으로 하는 패키지.

청구항 46

제44항에 있어서, 상기 투약 계획은 이틀에 한 번인 것을 특징으로 하는 패키지.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중추 및 말초 신경계 관련 장애는 운동 장애, 위장 기능장애, 부종 형성 상태 또는 고혈압인 것을 특징으로 하는 패키지.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 운동 장애는 하지 불안 증후군, 파킨슨병 또는 파킨슨병을 포함하는 병리학적 상태인 것을 특징으로 하는 패키지.

청구항 49

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 패키지는 L-DOPA 및/또는 AADC를 포함하는 약학적 조성물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 패키지.

청구항 50

제44항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식(I)의 화학물은 5-(3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-(1,2,4)옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올인 것을 특징으로 하는 패키지.

명세서

<1> 발명의 분야

<2> 본 발명은 일부 중추 및 말초 신경계 장애를 치료함에 있어서 새로운 치환 니트로카테콜 유도체, 이들의 용도 및 이들을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

<3> 발명의 배경

<4> 수십년간 임상실험에서 레보도파(Levodopa)(L-DOPA)가 꾸준히 사용되었음에도 불구하고, 여전히 이는 파킨슨병의 대증치료를 위한 주요 표준 약제로서의 역할을 해오고 있다. 상기 레보도파는 COMT(Catechol-O-methyltransferase) 효소를 억제함으로써 L-DOPA와 말초 아미노산 데카르복실라제(AADC) 억제제를 사용하여 치료 중인 파킨슨병 환자에게 임상적으로 증상의 개선을 가져올 수 있다는 가정하에서 COMT 효소 억제제의 개발에 많은 관심을 가지게 하는데 일조하여 왔다.

<5> LDOPA/AADC 치료의 부속물로서의 COMT 억제제의 사용에 대한 이론적 근거는 L-DOPA의 대사 O-메틸레이션을 3-O-메틸-L-DOPA(3-OMD)로 환원시키는 이들의 효능에 기초한다. 치료 효과를 유도하는 L-DOPA의 지속기간은 3-OMD의 긴 반감기와 대조되는 L-DOPA의 생체 내 짧은 반감기로 인하여 짧아지게 된다. 또한, 3-OMD는 혈액-뇌장벽(BBB)을 통한 수송에 있어서 L-DOPA와 경쟁하는데, 이는 L-DOPA의 구강 투여량중 매우 적은 양만이 작용 부위, 즉 뇌에 실질적으로 도달된다. 일반적으로, 통상의 복용 방법으로 L-DOPA 치료를 시작한 수년 내에, 치료 효과를 가져오는 L-DOPA는 각각의 복용 주기의 말기에서 감소되어, 소위 운동 기복(Motor Fluctuation)의 '약효 소멸성 반응'을 일으킨다. 상기 '약효 소멸성 반응'과 3-OMD의 축적 사이의 밀접한 관계는 하기에 개시되어 있다 (Tohgi, H., 그 외 다수, Neurosci. Letters, 132:19-22, 1992). 이는 L-DOPA가 상기 BBB를 통한 수송 시스템에 대해 3-OMD와 경쟁하거나(Reches, A. 그 외 다수, Neurology, 32:887-888, 1982), 보다 간단하게는 뇌에 도달할 수 있는 L-DOPA의 양이 적기 때문에(Nutt, J.G., Fellman, J.H., Clin. Neuropharmacol., 7:35-49, 1984), LDOPA의 뇌 투과 장애를 가져올 수 있을 것이라 추측되어 왔다. 사실상, COMT 억제제는 O-메틸레이션을 통해 말초 신경에서 L-DOPA가 대사적 분해과정이 일어나지 않도록 하여, L-DOPA의 반복적 투여로 인하여, 평균 혈장(Plasma) L-DOPA 농도가 높아지게 된다. 뇌로의 수송에 대한 경쟁이 감소되어, 구강 투여된 L-DOPA의 대부분이 작용 부위에 도달할 수 있게된다. 따라서 COMT 억제제는 L-DOPA의 생체이용률을 증가시키는 작용을 하고 항파킨슨 작용의 기간은 L-DOPA의 단일 복용량으로 연장된다(Nutt, J.G., Lancet, 351:1221-1222, 1998).

<6> 지금까지 보고된 가장 효능있는 COMT 억제제는 3,4-디히드록시-4'-메틸-5-니트로벤조페논(Tolcapone, Australian pat. AU-B-69764/87), 및 (E)-2-시아노-N,N-디에틸-3-(3,4-디히드록시-5-니트로페닐)아크릴아미드(Entacapone, German pat. DE 3740383 A1)이고, 이들 모두는 낮은 나노몰 범위의 억제 상수를 갖는다. 필수적으로 동일한 약리작용단(Pharmacophore)을 공유함에도 불구하고, 톨카폰(Tolcapone)은 중추 신경계(CNS)로 쉽게 들어간다는 점에서 엔타카폰(Entacapone)과 다르고, 말초 COMT(Peripheral COMT)뿐만 아니라 뇌 COMT(Cerebral COMT)를 억제하는 것도 가능하다. 만약 COMT 억제제의 가장 중요한 반응이 말초 신경계에서 L-DOPA의 분해 작용을

저지하기 위한 것이라면 중추 신경계 억제(Central Inhibition)효과는 중요성이 감소될 것으로 추측된다. 결국, 정량을 복용해서는 뇌로 침투할 수 없는 COMT 억제제를 사용함으로써 이러한 작용제의 바람직하지 못한 잠재된 CNS 부작용을 피할 수 있다.

<7> 이들 COMT 억제제들이 임상실험에 사용된 이후 나타난 다른 중요한 이슈는 이들 니트로카테콜계 생체이물질(Xenobiotic)이 심각한 간 손상(간독성)을 야기할 수 있는 잠재력과 관련된다. 실제로, 출시된 직후 톨카폰은 치명적인 전격성 간염으로 인한 불미스런 죽음들을 포함해 간독성에 관한 여러 사례들이 알려지면서 시장에서 회수되었다. 오늘날 톨카폰은 다른 치료법에는 반응을 보이지 않는 파킨슨병 환자들에게만 정기적인 간기능 검사를 수행하면서 이용될 수 있는데, 이는 가격이 비싸고 환자에게 불편한 단점이 있다. 톨카폰과 연관된 간 독성의 실제 역학적 원인이 전체적으로 밝혀지진 않았음에도 불구하고, 생체 연구에서 톨카폰은 대사적으로 반응성 중간체를 감소시킬 수 있고 이러한 중간체는 간세포의 피해를 가져오는 간 단백질과 함께 공유 부가물(Covalent Adduct)을 형성할 수 있는 것으로 간주된다(Smith, K.S. 그 외 다수, Chem. Res. Toxicol., 16:123-128, 2003).

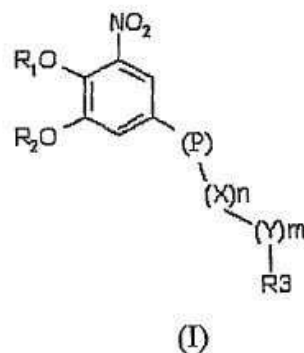
<8> 반면에 엔타카폰은 톨카폰과 동일한 니트로카테콜 약리작용단을 공유함에도, 간 독성과 관계가 없고 일반적으로 안전한 약으로 여겨진다. 그러나 불행하게도, 엔타카폰은 톨카폰보다 COMT 억제 효능이 상당히 떨어지면서도 훨씬 더 짧은 생체내 반감기를 갖는다. 이로 인해 엔타카폰은 매우 제한된 작용 기간을 가지며 그 결과, 이 약제는 환자가 L-DOPA를 복용할 때마다 매우 많은 양이 투약되어야 한다는 단점을 갖는다. 이와 같이, 엔타카폰의 임상적 효능은 의문시되어 왔다 - 실제로 최근 연구(Parashos, S.A. 그 외 다수, Clin. Neuropharmacol., 27(3): 119-123, 2004)는 파킨슨병 환자에 대한 엔타카폰 치료를 중단하는 주요 이유가 효능부족 때문임을 밝히고 있다.

<9> 따라서, 긴 작용시간을 가지면서도 생활성(Bioactivity), 생체이용성 및 안정성 등 균형잡힌 특성을 보이는 COMT 억제제에 대한 요구가 여전히 존재한다.

<10> 본 발명자는 놀랍게도 하기 화학식(I)의 화합물이 그러한 특성을 갖고 있고 예외적으로 긴 작용시간을 보이는 COMT 억제제임을 발견하였다.

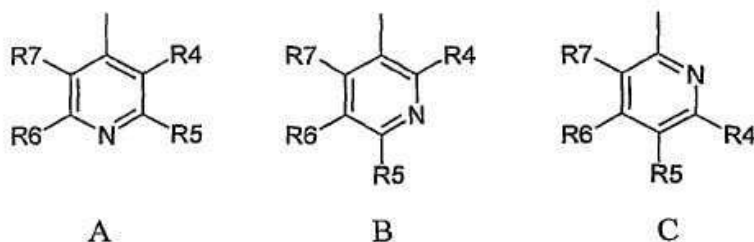
<11> 발명의 요약

<12> 본 발명의 화합물은 바람직하게 하기에 정의된 화학식(I)을 포함한다:



<13>

<14> 상기 R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소 또는 생리적 조건하에서 가수분해될 수 있는 작용기, 선택적으로 치환된 저급 알카노일(Alkanoyl) 또는 아로일(Aroyl)이고; X는 메틸렌기를 나타내고; Y는 산소, 질소 또는 황의 원자를 나타내고; n은 숫자 0, 1, 2 또는 3을 나타내고, 그리고 m은 숫자 0 또는 1을 나타내고; R₃은 표시되지 않은 본드(Bond)에 의해 나타난 바와 같이 결합된 화학식 A, B 또는 C에 따른 피리딘기를 나타낸다:



<15>

- <16> 상기에서 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -티오알킬, C_1 - C_6 -알콕시, C_6 - C_{12} -아릴옥시 또는 C_6 - C_{12} -티오아릴기, C_1 - C_6 -알카노일 또는 C_7 - C_{13} -아로일기, 아미노, C_1 - C_6 -알킬아미노, C_1 - C_6 -디알킬아미노, C_3 - C_{12} -시클로알킬아미노, C_3 - C_{12} -헤테로시클로알킬아미노, C_1 - C_6 -알킬술포닐, C_6 - C_{12} -아릴술포닐, 할로젠, C_1 - C_6 -할로알킬, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로 또는 헤테로아릴기를 나타내고; 또는 함께 사용되는 둘 이상의 잔여기 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 지방족 또는 이중지방족 고리, 또는 방향족 또는 이중방향족 고리를 나타내고, 여기서 P는 중심 유닛을 나타내는데, 이는 평면 유닛이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 1,3,4-옥사디아졸-2,5-디일, 1,2,4-옥사디아졸-3,5-디일, 4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3,5-디일, 1,3,5-트리아진-2,4-디일, 1,2,4-트리아진-3,5-디일, 2H-테트라졸-2,5-디일, 1,2,3-티아디아졸-4,5-디일, 1-알킬-3-(알콕시카르보닐)-1H-피롤-2,5-디일의 위치이성질체로부터 선택될 수 있으며, 여기서 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필 및 n-부틸로 표현되며, 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 이소프로폭시, 1-알킬-1H-피롤-2,5-디일로 표현되고, 여기서 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필 및 n-부틸, 티아졸-2,4-디일, 1H-피라졸-1,5-디일, 피리미딘-2,4-디일, 옥사졸-2,4-디일, 카르보닐, 1H-이미다졸-1,5-디일, 이소옥사졸-3,5-디일, 푸란-2,4-디일, 3-알콕시카르보닐푸란-2,4-디일로 표현되고, 여기서 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 이소프로폭시, 벤젠-1,3-디일 및 (Z)-1-시아노에텐-1,2-디일로 표현된다.
- <17> 상기 정의에서, 중심 유닛의 위치이성질체는 니트로카테콜 성분과 $-(X)_n-(Y)_m-R_3$ 성분을 교체하여 만들어질 수 있는 위치이성질체 모두를 포함한다.
- <18> 바람직하게는, C_1 - C_6 -알킬 잔여기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 세크-부틸(sec-butyl), 터셔리-부틸(tert-butyl), 펜틸 또는 헥실을 나타낸다. 바람직하게는, C_1 - C_6 -티오알킬 잔여기는 티오메틸, 티오에틸, 티오-n-프로필, 티오-이소프로필, 티오-n-부틸, 티오-n-펜틸 및 티오-n-헥실을 나타낸다. 바람직하게는, C_1 - C_6 -알콕시 잔여기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 세크-부톡시 및 터셔리-부톡시를 나타낸다. 바람직하게는, C_6 - C_{12} -아릴옥시 잔여기는 페녹시 또는 나프톡시를 나타내고, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직하게는, C_6 - C_{12} -티오아릴 잔여기는 티오펜일 또는 티오나프틸로 나타내고, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직하게는, C_1 - C_6 -알카노일 잔여기는 메타노일, 에타노일, 프로파노일 또는 부타노일을 나타낸다. 바람직하게는, C_7 - C_{13} -아로일 잔여기는 벤조일 및 나프토일을 나타낸다. C_1 - C_6 -알킬아미노 잔여기는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노 및 n-부틸아미노를 나타낸다. 바람직하게는, C_1 - C_6 -디알킬아미노 잔여기는 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-n-프로필아미노, 디-n-부틸아미노, 디-이소프로필아미노, 메틸에틸아미노, 메틸프로필아미노 및 에틸프로필아미노를 나타낸다. 바람직하게는, C_3 - C_{12} -시클로알킬아미노 잔여기는 피롤리디노(pyrrolidino), 피페리디노(piperidino), 시클로헥실아미노 및 디시클로헥실아미노를 나타낸다. 바람직하게는, C_3 - C_{12} -헤테로시클로알킬아미노 잔여기는 모폴리노(morpholino), 2,6-디메틸모폴리노, 3,5-디메틸모폴리노, 피페라지노(piperazino), N-메틸피페라지노 및 N-에틸피페라지노를 나타낸다. 바람직하게는, C_1 - C_6 -알킬술포닐 또는 C_6 - C_{12} -아릴술포닐 잔여기는 메틸술포닐, 에틸술포닐, 페닐술포닐 및 토릴술포닐을 나타낸다. 바람직하게는, 할로젠 잔여기는 클로로, 브로모, 아이오도(iodo) 및 플루오로를 나타낸다. 바람직하게는, C_1 - C_6 -할로알킬은 클로로메틸, 플루오로메틸, 디클로로메틸, 디플루오르메틸, 트리클로로메틸 및 트리플루오르메틸을 나타낸다. 바람직하게는, 헤테로아릴 잔여기는 피리딜, 피리미딜, 이소옥사조릴, 옥사조릴, 이소옥사디아조릴, 옥사디아조릴, 트리아조릴 및 테트라조릴을 나타낸다. 또는 함께 사용되는 둘 이상의 잔여기 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 가 지방족 또는 이중지방족 고리, 또는 방향족 또는 이중방향족 고리를 나타내는 경우, 바람직한 결합 잔여기는 인돌리지닐(indoliziny), 이소인도릴(iso(indoly)), 인도릴(indoly), 인다조릴(indazoly), 퓨리닐(puriny), 퀴놀리지닐(quinoliziny), 나프티리디닐(naphthyridiny), 이소퀴노릴(isoquinoly) 및 퀴노릴(quinoly)이다.
- <19> 본 발명자들은 화학식(I)의 화합물이 L-DOPA의 생체이용률(Bioavailability)을 매우 증가시키고, 뇌로의 L-DOPA의 전달능을 증가시키며, 장기간 뇌속의 도파민 수치를 급격히 증대시킨다는 놀라운 사실을 발견하였다. 화학식(I)의 화합물은 L-DOPA의 감소를 막는 COMT를 억제할 뿐 아니라, L-DOPA의 생체이용률을 증가시키는 부가효과를 갖는다. 화학식(I)의 화합물의 투여 후 L-DOPA 수치에 관한 이러한 효과는 지금까지 장시간 작용하는 유일한

COMT 억제제로 알려진 Tolcapone 보다 매우 뛰어난 것이다.

- <20> 더욱이, 개시 시간 이후 장시간이 경과된 경우에도(즉, 투여 후 24 시간 경과) 화학식(I)의 화합물은 짧은 시간이 경과된 경우(즉, 2 내지 7시간)와 같은 뇌로의 L-DOPA 전달능이 관찰되었는데, 이는 Tolcapone의 경우와 대조된다. 화학식(I)의 화합물의 투여 후 뇌로의 L-DOPA의 전달능은 일정한 반면 Tolcapone은 뇌로의 L-DOPA의 전달에 있어 현저한 불균일성을 나타내는 경향이 있는데, 이로 인해 파킨슨 환자에게 예상치 못한 부작용이 발생할 수 있다.
- <21> Tocapone을 사용한 경우 L-DOPA 수치의 급격한 변화로 환자에게 운동장애가 일어날 수 있는 반면, 화학식(I)의 화합물은 L-DOPA 수치의 일정성 및 연속성으로 인해 약학적 이점을 가질 수 있다.
- <22> 해당 기술 분야에 알려진(즉, 혈액-뇌장벽 침투성) 생체이용률, 대생물활성(Bioactivity), 안전성 개요(Safety Profile) 및 다른 관련 특성은 당업자들이 목적 균일 화합물(Balanced Mix)을 얻기 위해 본 명세서에 개시된 화학식(I)의 R₁-R₇의 다양한 치환기를 적용함으로써 일반적으로 최적화될 수 있다.
- <23> 상기 화학식(I)의 화합물은 중심 유닛으로서 4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3,5-디일을 가지며, 5-(4-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(4-메틸-5-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(4-메틸-5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(4메틸-5-(6-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(4-메틸-5-(6-메틸-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-브로모-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-클로로-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(4-메틸-5-(2(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(4-메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-플루오로피리딘-3-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(6-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-브로모-6-메틸피리딘-3-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-브로모-5-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올을 포함한다.
- <24> 상기 화학식(I)의 화합물은 중심 유닛으로서 1,3,5-트리아진-2,4-디일을 가지며, 3-니트로-5-(4-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)벤젠-1,2-디올, 5-(4-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)벤젠-1,2-디올, 5-(4-(6-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(4-(2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(4-(6-메틸-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)벤젠-1,2-디올을 포함한다.
- <25> 상기 화학식(I)의 화합물은 중심 유닛으로서 1,2,4-트리아진-3,5-디일을 가지며, 3-니트로-5-(3-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-5-일)벤젠-1,2-디올, 5-(3-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-5-일)벤젠-1,2-디올, 5-(3-(6-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(3-(2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(3-(6-메틸-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-5-일)벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-5-일)벤젠-1,2-디올, 5-(3-(2-플루오로피리딘-4-일)-1,2,4-트리아진-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(3-(6-플루오로피리딘-2-일)-1,2,4-트리아진-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올을 포함한다.

<27>

- 13 -

<28> 상기 화학식(I)의 화합물은 중심 유닛으로서 (Z)-1-시아노에텐-1,2-디일 성분(moiety)을 가지며, (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴, (Z)-2-(2-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)아크릴로니트릴, (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴, (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴, (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(6-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴, (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴, (Z)-2-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)아크릴로니트릴, (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(6-메틸-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴, (Z)-2-(2-브로모-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)아크릴로니트릴, (Z)-2-(2-클로로-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)아크릴로니트릴, (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴, (Z)-2-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)아크릴로니트릴, (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴, (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(2-플루오로피리딘-3-일)아크릴로니트릴, (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(2-플루오로피리딘-4-일)아크릴로니트릴, (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(6-플루오로피리딘-2-일)아크릴로니트릴, (Z)-2-(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)아크릴로니트릴, (Z)-2-(2-브로모-6-메틸피리딘-3-일)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)아크릴로니트릴, (Z)-2-(2-브로모-5-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)아크릴로니트릴을 포함한다.

<29> 상기 화학식(I)의 화합물은 중심 유닛으로서 퓨란-2,4-디일 또는 3-알콕시카르보닐퓨란-2,4-디일 성분을 가지며, 여기서 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 이소프로폭시를 가리키고, 에틸 4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)퓨란-3-카르복실레이트, 에틸 2-(2-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)퓨란-3-카르복실레이트, 에틸 4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)퓨란-3-카르복실레이트, 에틸 4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)퓨란-3-카르복실레이트, 에틸 4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)퓨란-3-, 에틸 2-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)퓨란-3-카르복실레이트, 5-(5-(6-메틸-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)퓨란-3-일-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-브로모-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)퓨란-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-클로로-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)퓨란-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)퓨란-3-일)벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)퓨란-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)퓨란-3-일)벤젠-1,2-디올, 에틸 4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(2-플루오로피리딘-3-일)퓨란-3-카르복실레이트, 에틸 4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(2-플루오로피리딘-4-일)퓨란-3-카르복실레이트, 에틸 4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(6-플루오로피리딘-2-일)퓨란-3-카르복실레이트, 에틸 2-(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)퓨란-3-카르복실레이트, 에틸 2-(2-브로모-6-메틸피리딘-3-일)-4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)퓨란-3-카르복실레이트, 에틸 2-(2-브로모-5-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)퓨란-3-카르복실레이트를 포함한다.

<30> 상기 화학식(I)의 화합물은 중심 유닛으로서 1H-이미다졸-1,5-디일 성분을 가지며, 3-니트로-5-(1-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤젠-1,2-디올, 5-(1-(2-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(1-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤젠-1,2-디올, 5-(1-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(1-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)벤젠-1,2-디올, 5-(1-(2-플루오로피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(1-(6-플루오로피리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(1-(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(1-(2-브로모-6-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올을 포함한다.

<31> 상기 화학식(I)의 화합물은 중심 유닛으로서 이소옥사디아졸-3,5-디일 성분을 가지며, 3-니트로-5-(5-(4-(트리

플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)벤젠-1,2-디올, 5-(5-(6-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(6-메틸-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-브로모-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-클로로-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-플루오로피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(6-플루오로피리딘-2-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-브로모-6-메틸피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-브로모-5-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올을 포함한다.

<32> 상기 화학식(I)의 화합물은 중심 유닛으로서 카르보닐 성분을 가지며, (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논, (2-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)메타논, (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논, (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논, (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(6-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논, (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논, (3,5-디클로로피리딘-4-일)(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)메타논, (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(6-메틸-2-트리페닐-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논, (2-브로모-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)메타논, (2-클로로-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)메타논, (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논, (2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)메타논, (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논, (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(2-플루오로피리딘-3-일)메타논, (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(2-플루오로피리딘-4-일)메타논, (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(6-플루오로피리딘-2-일)메타논, (2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)메타논, (2-브로모-6-메틸피리딘-3-일)(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)메타논, (2-브로모-5-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)메타논을 포함한다.

<33> 상기 화학식(I)의 화합물은 중심 유닛으로서 옥사졸-2,4-디일 성분을 가지며, 3-니트로-5-(2-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-4-일)벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(2-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-4-일)벤젠-1,2-디올, 5-(2-(6-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(3,5-디클로로피리딘-4-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(6-메틸-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-브로모-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-클로로-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-4-일)벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-4-일)벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-플루오로피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-플루오로피리딘-4-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(6-플루오로피리딘-2-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-브로모-6-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-브로모-5-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올을 포함한다.

<34> 상기 화학식(I)의 화합물은 중심 유닛으로서 벤젠-1,3-디일 성분을 가지며, 5-니트로-3'-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)비페닐-3,4-디올, 5-니트로-3'-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)비페닐-3,4-디올, 3'-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-5-니트로비페닐-3,4-디올, 5-니트로-3'-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)비페닐-

3,4-디올, 5-니트로-3'-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)비페닐-3,4-디올을 포함한다.

- [illegible]

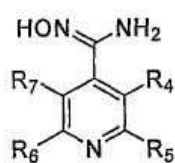
1,2,3-티아디아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,3-티아디아졸-4-일)벤젠-1,2-디올, 5-(5(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-1,2,3-티아디아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,3-티아디아졸-4-일)벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-플루오로피리딘-3-일)-1,2,3-티아디아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-1,2,3-티아디아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(6-플루오로피리딘-2-일)-1,2,3-티아디아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-1,2,3-티아디아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-브로모-6-메틸피리딘-3-일)-1,2,3-티아디아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(5-(2-브로모-5-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-1,2,3-티아디아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올을 포함한다.

<40> 상기 화학식(I)의 화합물은 중심 유닛으로서 1,3-티아졸-2,4-디일 성분을 가지며, 3-니트로-5-(2-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)티아졸-4-일)벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)티아졸-4-일)벤젠-1,2-디올, 5-(2-(6-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2,6-디메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(3,5-디클로로피리딘-4-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(6-메틸-2-페닐-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-브로모-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-클로로-4,5,6-트리메틸피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)티아졸-4-일)벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 3-니트로-5-(2-(5(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)티아졸-4-일)벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-플루오로피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-플루오로피리딘-4-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(6-플루오로피리딘-2-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-브로모-6-메틸피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올, 5-(2-(2-브로모-5-클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)티아졸-4-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올을 포함한다.

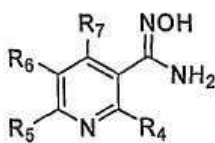
<41> 본 명세서에서 사용된 '본 발명에 따른 화합물'이라는 용어는 상기에서 정의된 화학식(I)의 화합물을 포함하며, 또한 상기에서 열거된 임의의 바람직한 화합물을 포함한다.

<42> 화학식(I)에 따른 가장 바람직한 화합물의 예는 5-(3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-(1,2,4)옥사디아졸-5-yl)-3-니트로벤젠-1,2-디올이며, 이하 화합물 A라 한다.

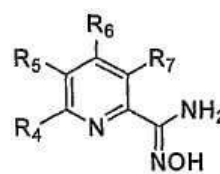
<43> 하나의 바람직한 구체예에 있어서, 중심 유닛이 1,2,4-옥사디아졸-3,5-디일 성분으로 구성된 화학식(I)의 화합물은 특정 공정에 의해 제조될 수 있는데, 이 공정에서 하기 화학식(IIA, IIB 또는 IIC)의 화합물은 축합 및 탈수반응을 수반하는 고리화 반응에 의해 화학식(III)의 화합물로 생성될 수 있다.



IIA



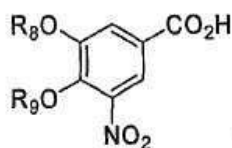
IIB



IIC

<44>

<45> 여기서 상기 R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 화학식(I)에서 정의된 바와 같다.



(III),

<46>

<47> 상기 R₈ 및 R₉는 각각 개별적으로 수소 또는 방향족 히드록시기들을 위한 적절한 보호기를 나타내며, 옥사디아졸

유도체의 생산을 위한 적합한 조건하에서 화학식(I)의 화합물을 제공하기 위한 히드록시 보호기 제거 과정이 뒤 따른다.

- <48> 방향족 히드록시기에 대한 적합한 보호기는 본 발명의 기술 분야에서 잘 알려져 있다. 방향족 히드록시기에 대한 적합한 보호기의 예로는 메틸, 에틸, 이소프로필, 벤질, 4-메톡시벤질, 메톡시메틸, 벤질옥시메틸, 메톡시에톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, 페나실, 알릴, 트리메틸실릴, 터셔리-부틸디메틸실릴, 벤질옥시카르보닐, 터셔리-부톡시카르보닐, 에스테르, 설포네이트, 카바메이트(Carbamate), 포스피네이트, 아세탈 및 케탈 유도체를 포함한다.
- <49> 바람직한 구체예에 있어서, R_8 및 R_9 가 중 하나는 수소이고 다른 하나는 메틸이다. 보다 바람직한 구체예에서, R_8 은 메틸을 나타내고 R_9 는 수소를 나타낸다.
- <50> 선택적인 바람직한 구체예에 있어서, 상기 보호기 R_8 및 R_9 는 수소 또는 생체 환경에서 가수분해될 수 있는 기(Group)로 대체된다. 상기 보호기 R_8 및 R_9 는 개개의 반응 단계에서 각각 독립적으로 제거될 수 있고, 혹은 이들은 동일한 반응 단계에서 제거될 수 있다. 이와 유사하게, 생체 환경에서 가수분해될 수 있는 기의 투입은 동일한 단계 또는 연속되는 반응 단계 중 한 단계에서 이루어질 수 있다.
- <51> 본 발명에 있어서, 옥사디아졸 유도체를 생산하기 위한 적합한 조건은 높은 수율과 순도에서 옥사디아졸 유도체를 제조하는 조건을 포함할 수 있다. 바람직한 옥사디아졸 유도체의 수율은 최소 70% 이상인 것이 바람직하고, 75 내지 99%가 보다 바람직하고, 80 내지 97%가 더욱 바람직하고, 그리고 85 내지 95%인 것이 가장 바람직하다. 옥사디아졸 유도체의 순도는 최소 90% 이상인 것이 바람직하고, 최소 95% 이상인 것이 보다 바람직하고, 최소 99% 이상인 것이 더욱 바람직하고, 그리고 최소 99.5% 이상인 것이 가장 바람직하다. 본 발명의 명세서에 따라, 당업자는 통상적으로 상기 옥사디아졸의 수율과 순도를 최적화하기 위한 가장 적합한 반응 조건을 결정할 수 있다. 당업자가 고려해야 할 공정 변수로는 축합 및 탈수체에 영향을 미치는 반응물(Reagent), 보호기 R_8 및 R_9 의 선택, 용매계(Solvent System), 반응 온도와 반응 시간 및 반응물의 용해도를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- <52> 상기 화학식(III)의 화합물은 화학식 IIA-IIC의 화합물의 축합 전에 활성화할 필요로 한다. 상기 화학식(III)의 화합물의 활성화를 위한 적합한 반응물로는 1,1-카르보닐디이미다졸, 티오닐 클로라이드, 술포닐클로라이드, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드(N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide), 1-하이드록시벤조트리아졸 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드, 포스젠, PCl_3 , $POCl_3$, PCl_5 , 무수물, 트리클로로트리아진 및 클로로디메톡시트리아진 등을 포함하며, 1,1-카르보닐디이미다졸 및 티오닐 클로라이드가 특히 바람직하다. 일부 구체예에 있어서, 동일한 반응물이 축합 및 탈수 반응을 포함하여 이루어지는 고리화 단계에 영향을 주기 위해 사용될 수 있다. 축합 및/또는 탈수 반응에 영향을 주기 위한 선택적인 반응물로 피리딘 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드가 포함된다. 바람직하게는 전술한 반응물을 혼합한 반응 혼합물을 가열하여 탈수 반응에 영향을 줄 수 있다.
- <53> 상기 화학식(III)의 화합물은 추가적인 용매의 첨가를 필요로 하지 않으며, 적합한 용매에 티오닐 클로라이드와 같은 과량의 반응물을 사용하여 활성화할 수 있다. 바람직한 경우, 상기 과량의 반응물은 예컨대, 증류 과정을 통해 제거되고, 축합 및 탈수 단계에 영향을 주기 위해 용매나 피리딘과 같은 다른 반응물로 대체된다. 상기 화학식(III)의 화합물의 활성화 및 화학식 IIA-IIC 또는 VA-VC의 화합물의 고리화 과정을 위한 바람직한 용매계는 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 디메틸아세트아미드 및 N-메틸피롤리디논을 포함하는 이극성 비양성자성 용매(Dipolar Aprotic Solvent)이다.
- <54> 적합한 반응 온도 및 반응 시간은 축합 및 탈수 단계에 영향을 주기 위해 사용되는 반응물의 활성화에 따라 결정된다. 상기 반응 온도는 0 °C 내지 사용되는 용매계의 비등점 사이의 범위가 바람직하고, 20 내지 150 °C 사이의 범위가 보다 바람직하고, 그리고 25 내지 120 °C사이의 범위가 가장 바람직하다. 상기 반응 시간은 30 분 내지 24 시간 사이의 범위가 바람직하고, 1 시간 내지 18 시간 사이의 범위가 더욱 바람직하고, 그리고 2 내지 6 시간 사이의 범위가 가장 바람직하다.
- <55> 선택적인 바람직한 구체예에 있어서, 상기 축합 및 탈수 반응은 유기 및 무기 염기의 존재하에서 이루어진다. 바람직한 적합한 염기는 트리에틸아민, 트리부틸아민, 2,6-루티딘, N-메틸모폴린, 피리딘, 이미다졸, N-메틸이미다졸 및 4-디메틸아미노피리딘을 포함한다. 보다 바람직한 염기는 피리딘, N-메틸이미다졸 및 4-디메틸아미노피리딘을 포함한다.
- <56> 본 발명의 바람직한 구체예에 있어서, 상기 축합 및 탈수 반응은 두 개의 별도의 반응 단계 내에서 이루어진다.

이러한 특정 구체예에 있어서, 다른 축합 및 탈수제와 용매계가 목적 생성물의 수율과 순도를 최적화하기 위해 사용될 수 있다.

<57> 선택적인 본 발명의 바람직한 구체예에 있어서, 상기 축합 및 탈수 반응은 반응 중간체(Intermediate)의 단리 없이 동일한 용기 내에서 연속적으로 이루어진다. 이러한 특정 구체예에 있어서, 상기 축합 및 탈수 반응에 영향을 주는 반응물은 동일하거나 다른 것일 수 있으나, 동일한 것이 바람직하다.

<58> 상기 축합 및 탈수 반응에 영향을 주는 반응물의 함량이 중요한 것은 아니다. 상기 축합 및 탈수 반응에 영향을 주는 반응물의 일반적인 양은 피리딘 유도체 1 몰 당 최소 1 몰 이상을 포함해야 하고, 2.1 몰 내지 5 몰이 바람직하고, 2.2 내지 4 몰이 더욱 바람직하고, 그리고 2.3 몰 내지 3 몰이 가장 바람직하다. 상기 축합 및 탈수 반응에 영향을 미치는 반응물이 용매 또는 공용매(Cosolvent)로 작용하는 경우, 투과 함량은 더 높아질 수 있다.

<59> 본 발명의 다른 관점에서, 화학식(IIA, IIB 및 IIC)의 화합물들은 적절한 반응 조건하에서 킬레이트제가 사용된 하이드록실아민을 포함하는 하기 화학식(IVA, IVB 또는 IVC)의 반응 화합물에 의해 제조된다.



<60>

<61> 본 발명에 따른 상기 반응의 적합한 조건은 높은 수율과 순도에서 아미독심(amidoxime) 유도체를 제조하는 조건을 포함할 수 있다. 목적 아미독심 유도체의 수율은 최소 70% 이상이 바람직하고, 72 내지 95%가 보다 바람직하고, 75 내지 90%가 더욱 바람직하고, 그리고 78% 내지 85%가 가장 바람직하다. 아미독심 유도체의 순도는 최소 90% 이상이 바람직하고, 최소 95% 이상이 보다 바람직하고, 최소 96% 이상이 더욱 바람직하고 그리고 최소 97% 이상이 가장 바람직하다. 본 발명의 명세서에 따르는 경우, 당업자는 통상적으로 상기 아미독심 유도체의 수율과 순도를 최적화하기 위해 가장 적합한 반응 조건을 결정할 수 있다. 당업자가 고려해야 할 공정변수로는 하이드록실아민의 함량, 촉매의 선택, 치환기 R₄-R₇의 기질, 용매계, 반응 온도와 반응 시간 및 반응물의 용해도를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

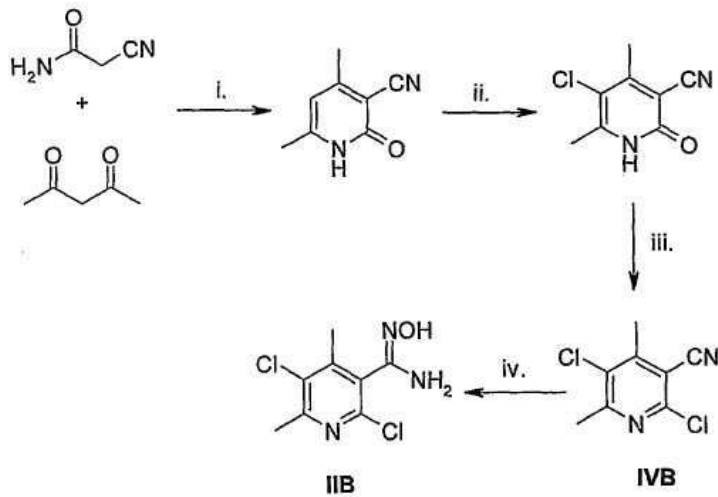
<62> 하이드록실아민의 바람직한 함유량은 피리딘 유도체 함유량의 50 배를 초과하는 등몰량의 범위이고, 1.2 내지 20 배 초과하는 것이 바람직하고, 1.5 내지 10 배 초과하는 것이 더욱 바람직하고, 그리고 3 내지 5 배 초과하는 것이 가장 바람직하다.

<63> 바람직한 킬레이트제는 8-하이드록시퀴놀린, 올소-페나트롤린, 수화물 및 이들의 유도체를 포함한다. 킬레이트제의 바람직한 함유량은 0.1 내지 10몰%의 범위이고, 0.5 내지 5몰%인 것이 바람직하고, 0.75 내지 3몰%인 것이 더욱 바람직하고, 그리고 1 내지 1.5몰%인 것이 가장 바람직하다.

<64> 용매계는 특별히 제한되는 것은 아니나, 물, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알코올, THF 또는 1,4-디옥산 같은 에테르, 및 디메틸설폭사이드 등과 같은 이극성 비양성자성 용매 또는 이러한 용매들의 혼합물을 포함한다.

<65> 바람직한 반응온도는 0 °C 내지 사용되는 용매계의 비등점 사이의 범위가 바람직하고, 20 내지 100 °C 사이의 범위가 보다 바람직하고, 그리고 40 내지 80 °C사이의 범위가 가장 바람직하다. 반응 시간은 30 분 내지 24 시간 사이의 범위가 바람직하고, 1 시간 내지 18 시간 사이의 범위가 더욱 바람직하고, 그리고 2 내지 8 시간 사이의 범위가 가장 바람직하다.

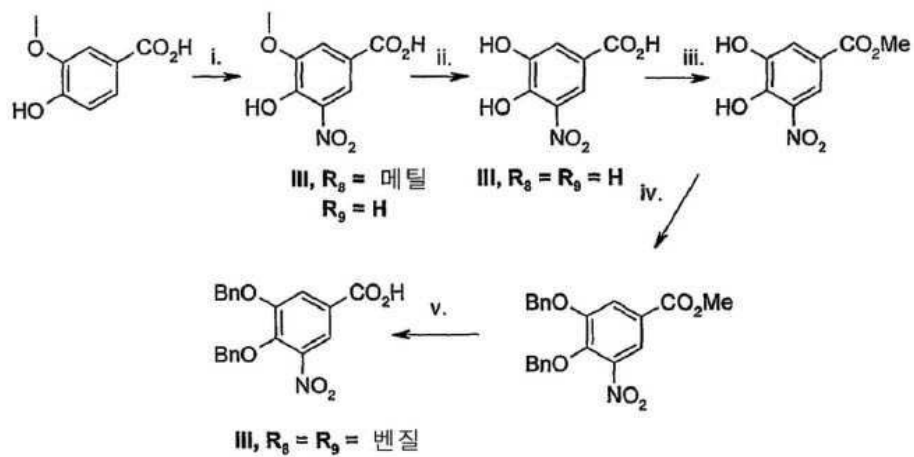
<66> 하기의 반응 도1은 화학식(IVB)의 화합물로부터 도출되는 화학식(IIB)의 화합물의 제조방법에 대한 구체예를 나타낸다:



<67>

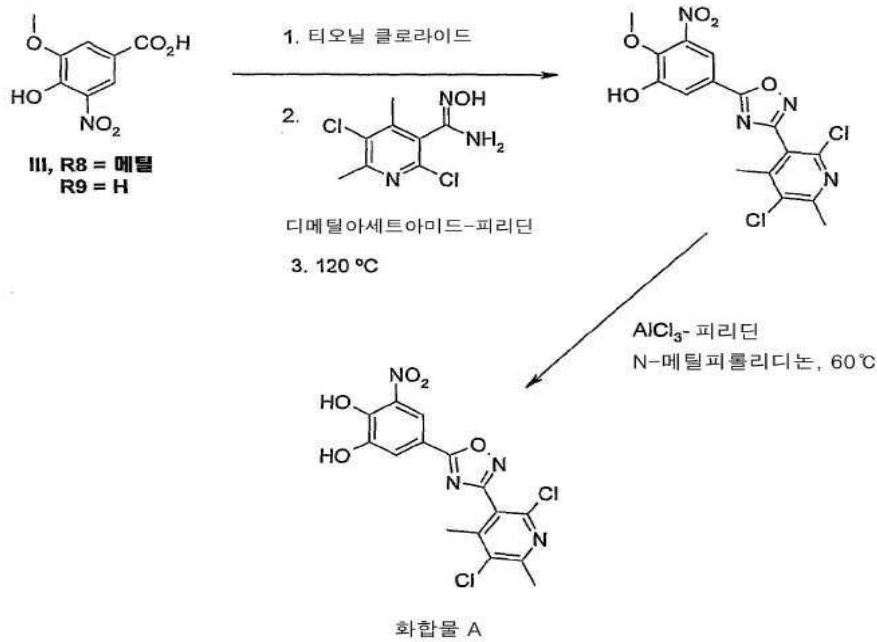
<68> 도 1 반응물: i. 피페리딘, 에탄올, 환류; ii. SO_2Cl_2 , CCl_4 , 환류; iii. POCl_3 , 120 °C, 18 시간; iv. 50% H_2NOH , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 1.25 몰% 1,10-펜타놀린 수산화물.

<69> 하기의 반응 도 2는 화학식(III)의 임의의 화합물의 제조방법에 대한 구체예를 나타낸다.



<70>

<71> 도 2 반응물: i. 65% HNO_3 , AcOH ; ii. 48% HBr(aq) , 140 °C; iii. MeOH_2 , HCl(g) ; iv. BnBr , K_2CO_3 , CH_3CN , 환류; v. 3N NaOH , $\text{MeOH/H}_2\text{O}$



도 3 화합물 A의 제조

상기 기술된 반응식들은 구체에 17 및 18에 예시되어 있다.

1,2,4-옥사디아졸-3,5-디일 성분 이외에 다른 중심 유닛을 갖는 화학식(I)의 화합물은 구체예에서 사용된 공정에서 기술된 바와 같이 이미 당업자에 의해 제조될 수 있는 종래기술이다.

본 발명의 다른 구체예는 약학적 조성물에 있어 활성 성분으로 사용하기 위한 화합물과 관련된다.

본 발명의 또 다른 구체예는 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 약학적 조성물과 관련된다.

본 발명의 화합물은 약리학적으로 허용 가능한 염을 갖는 약학적 조성물로서 존재하거나 이들의 에스테르로 존재할 수 있다. 적합한 약리학적 사용 가능한 기체 이온은 해당 기술 분야에 알려져 있다. 화합물의 프로드러그(Prodrug)는 활성 화합물의 치료 프로파일(Therapeutic Profile)을 변경하기 위해 사용된다.

약학적 조성물 또는 본 발명의 제조에 있어, 불활성인 약리학적으로 사용 가능한 기체들은 활성 화합물과 함께 혼합된다. 약학적으로 사용 가능한 기체들은 고체 또는 액체일 수 있다. 고체형으로 제조된 경우는 분말, 정제(Tablet), 확산 가능한 미립(Granule) 및 캡슐을 포함한다. 고체 기체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합 또는 정제 붕해제로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다; 이는 또한 캡슐화 물질일 수 있다.

약학적 조제약은 예를 들어, 포장 조제(Packaged Preparation)와 같은 단위 복용량 형태, 포장 정제와 같은 조제약의 한정 분량을 포함한 포장, 캡슐 및 유리병 또는 앰플 내의 가루약이 바람직하다.

본 발명의 다른 구체예는 질병의 치료를 위한 방법으로 제공되며, 상기 방법은 본 발명의 약학적 조성물의 효율적인 투여량을 조절하는 단계를 포함한다.

본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여를 통해 치료되는 질병들은 치료적 이점(Therapeutic Benefit)을 갖는 카테콜아민의 O-메틸레이션의 감소로 인한 중추 신경계 또는 말초 신경계 장애를 포함하며, 상기 장애는 하지 불안 증후군, 파킨슨병 및 파킨슨병과 파킨슨 증후군들, 예컨대 위장 기능장애(Gastrointestinal disturbance), 부종(Odema) 형성 상태 또는 고혈압(Hypertension)과 같은 운동장애를 가리킨다.

본 발명의 다른 관점에 따라, 환자의 COMT 활성의 감소 방법이 제공되며, 이는 화학식(I)의 화합물의 효율적인 첨가량을 조절하는 단계를 포함한다. 바람직한 COMT 억제제는 24 내지 48 시간이 경과함에 따라 감소된다.

본 발명의 또 다른 관점에 따라 환자의 뇌 또는 혈장(Plasma)에 존재하는 L-DOPA 수치를 증가시키는 방법이 제

공되며, 이는 화학식(I)의 화합물의 효율적인 첨가량을 조절하는 단계를 포함한다. 바람직한 L-DOPA의 생체 이용률은 24 내지 48 시간 경과함에 따라 증가된다.

<86> 본 발명의 또 다른 관점에 따라 환자의 뇌 또는 혈장에 존재하는 3-O-메틸-L-DOPA(3-OMD) 수치의 감소 방법이 제공되며, 이는 화학식(I)의 화합물의 첨가량을 효율적으로 조절하는 단계를 포함한다. 바람직한 3-OMD 수치는 24 내지 48 시간 경과함에 따라 감소된다.

<87> 바람직한 조절 단계는 하루에 약 두 번 내지 이틀에 한 번이며, 더욱 바람직하게는 하루에 한 번이다.

<88> 본 명세서에 사용된, 치료(Treatment)라는 용어 및 '치료하다' 또는 '치료하는'이라는 용어는 인간 또는 동물에 유익한 임의의 처방을 가리킨다. 상기 치료는 생존 조건 또는 예방법(예방치료)에 관한 것일 수 있다. 치료는 치료법(Curative), 경감 또는 예방 효과를 포함한다.

<89> 1회 투여량은 환자의 필요, 질병의 정도, 사용된 특수 화합물 및 투약 루트(Route)에 따라 다양하게 조절할 수 있다. 편리하게, 하루 총 투여량은 하루 전체의 비율로 나누어 조절할 수 있다. 특수 상황에서 적절한 투여량은 의약 분야의 당업자에 의해 결정될 수 있다.

<90> 그러한 1회 투여량은 환자의 환부, 즉 중추 신경계 또는 말초 신경계에서 활성 화합물을 조절하는 유용한 임의의 방법에 의해 조절될 수 있다. 투약을 위한 적절한 루트로는 구강을 통한, 임플란트를 경유하여, 부모를 통해(정맥, 복강내, 관절내 및 피하 주입을 포함하는), 직장을 통해, 흡입식으로, 국부적으로, 눈으로(안약을 통해), 질을 통해 및 경피를 통해 투약하는 것 등을 들 수 있다.

<91> 본 발명의 화합물은 특수 의약 처방에 따라 장애 또는 병리학적 상태의 치료 또는 예방을 위한 의약을 조제하는데 사용하는 것이 바람직하다.

<92> 적절한 투약 처방들에는 하루에 두 번 내지 이틀에 한 번의 범위에서 주기적으로 투약하는 처방이 포함된다.

<93> 본 명세서에 사용된 투약 주기라는 용어는 주어진 시간 간격 동안 화학식(I)의 화합물의 효율적인 투약 횟수를 가리킨다.

<94> 바람직한 투약 주기는 하루에 두 번, 하루에 한 번 및 이틀에 한 번 중에서 선택된다.

<95> 하루에 두 번 정기적으로 투약하는 경우 투약 시간은 8 내지 16 시간의 투약 간격으로 조절될 수 있으며, 여기서 각각의 두 투약 간격은 24 시간까지 늘어날 수 있다. 투약 간격을 정함에 있어 적절한 비제한 시작점은 아침, 오전, 정오, 오후, 저녁 및 새벽을 포함한다. 예컨대, 본 발명에 따라 하루에 두 번 투약하는 처방을 한 경우 아침 8 시에 투약을 하고 두 번째 투약은 오후 5 시에 함으로써 조절할 수 있다(이 경우 투약 간격은 11 시간 내지 13 시간이며 24 시간까지 증가된다). 바람직한 투약 간격은 약 12 시간이다.

<96> 하루에 한 번 정기적으로 투약하는 경우 투약 시간은 약 24 시간의 투약 간격으로 조절할 수 있다. 투약 간격을 정함에 있어 적절한 비제한 시작점은 아침, 오전, 정오, 오후, 저녁 및 새벽을 포함한다. 예컨대, 본 발명에 따라 하루에 한 번 투약하는 처방을 한 경우 아침 8 시에 투약을 한 후, 다음날 아침 8 시에 다시 투약을 한다(이 경우 투약 간격은 약 12 시간이다).

<97> 이틀에 한 번 정기적으로 투약하는 경우 투약 시간은 18 내지 30 시간의 투약 간격으로 조절될 수 있으며, 여기서 각각의 두 투약 간격은 48 시간까지 늘어날 수 있다. 투약 간격을 정함에 있어 적절한 비제한 시작점은 아침, 오전, 정오, 오후, 저녁 및 새벽을 포함한다. 예컨대, 본 발명에 따라 이틀에 한 번 투약하는 처방을 한 경우 첫날 아침 8 시에 투약을 하고 두 번째 투약은 다음날 오후 1 시에 함으로써 조절할 수 있다(이 경우 투약 간격은 29 시간 내지 19 시간이며 48 시간까지 증가된다). 바람직한 투약 간격은 약 12 시간이다.

<98> 본 발명에서 화학식(I)의 화합물의 효율적인 하루 투여량은 1 내지 1000 mg/day이며, 보다 바람직하게는 2 내지 500 mg/day이고, 더욱 바람직하게는 3 내지 250 mg/day이고, 그리고 가장 바람직하게는 5 내지 100 mg/day이다.

<99> 화학식(I)의 화합물의 개별적 투여량은 1 내지 500 mg이며, 보다 바람직하게는 2 내지 300 mg/day이고, 더욱 바람직하게는 3 내지 100 mg/day이고, 그리고 가장 바람직하게는 5 내지 50 mg/day이며, 여기서 하루 투여량은 투약 시간에 따라 달라질 수 있다. 예컨대, 하루에 한 번 투약하는 처방을 한 경우, 아침 8 시에 화학식(I)의 화합물의 하루 투여량의 11/24를 투여하고 다음날 오후 5 시에 13/24를 투여하는 것이 가능하다.

<100> 본 명세서에서 사용된, "1회 투여량 단위"라는 용어는 개개의 약학 제형(Formulation) 예컨대, 투약 처방 시간

에 따라 환자에게 투약되는 화학식(I)의 화합물을 포함하는 정제를 가리킨다.

- <101> 화학식(I)의 화합물에 의해 치료를 받는 환자는 L-DOPA 및/또는 DOPA 데카르복실라아제 억제제와 같은 방향족 L-아미노산 데카르복실라아제 억제제(AADC)를 포함하는 처방을 받는 것이 바람직하다. 적절한 억제제는 카르비도파(Carbidopa) 및 벤저라자이드이다.
- <102> 화학식(I)의 화합물인 L-DOPA 및 AADC는 독립적으로 또는 임의의 결합으로 투여될 수 있다. 이들은 동시에(예컨대, 한꺼번에) 또는 연속적으로 투약될 수 있으며, 또한 동일한 또는 다른 간격으로 투약될 수 있다. 예컨대, 화학식(I)의 화합물은 동시에 또는 연속적으로 L-DOPA와 함께 투약될 수 있다. 동시에 투약되는 경우, 하나의 약학적 제형에 있어 두 활성 성분의 결합이 가능하다.
- <103> 본 발명의 다른 구체에는 본 발명의 화합물의 용도 또는 그들의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 병리학적 상태 또는 인간 또는 동물의 질병을 치료하기 위한 에스테르와 관련된다.
- <104> 본 발명의 또 다른 구체에는 본 발명의 화합물의 용도 또는 그들의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 그러한 병리학적 상태 또는 질병을 치료하기 위한 약학적 조성물의 제조에 필요한 에스테르와 관련된다.
- <105> 활성 화합물의 치료 프로파일을 변경하기 위해 본 발명의 화합물의 프로드러그를 사용하는 것도 가능하다.
- <106> 본 발명은 화학식(I)의 화합물을 구비하는 약학적 조성물과 하루에 두 번 내지 이틀에 한 번 범위에서 정기적으로 투약하는 투약 계획을 갖는 상기 조성물의 투약 지시(Instruction)를 포함하는 패키지와 관련되며, 상기에서 투약 계획은 하루에 한 번인 것이 바람직하다.
- <107> 상기 패키지는 L-DOPA 및/또는 벤저라자이드 또는 카르비도파와 같은 AADC 억제제를 포함한다.
- <108> 본 발명에 따른 다른 요구가 없다면, 각각의 구체에 또는 본 발명의 바람직한 특징은 다른 구체에 또는 본 발명의 견지에서 필요한 변형을 가하여 적용가능하다. 예컨대, 본 발명의 화합물은 하루에 한 번 투약되는 것이 바람직하며, 치료방법에 있어 투약 단계는 하루에 한 번인 것이 또한 바람직하다.
- <109> COMT 활성도는 상기에서 기술한 바와 같이, 아드레날린을 메타네프린으로 메틸화하는 능력으로 평가되었다(Vieira-Coelho, M.A., Soares-da-Silva, P., Brain Res, 1999, 821, 69-78). 실험 방법은 하기에 기술하였다: 0.5 ml의 간 추출물의 시료를 0.4 ml의 인산염 버퍼용액(5 mM)을 사용하여 20분 동안 선배양하였고; 그 후, 상기 반응 혼합물을 포화 농도의 S-아데노실-L-메티오닌, 메틸 공여체(250 μ M)의 존재 하에 아드레날린(500 μ M; 0.1 ml)을 사용하여 10분 동안 배양하였다. 배양 배지에는 또한 파르길린(pargyline)(100 μ M), $MgCl_2$ (100 μ M) 및 EGTA(1 mM)가 포함되었다. 상기 선배양과 배양 단계는 빛과 산소를 차단한 상태에서 연속적인 교반을 하면서 37 $^{\circ}C$ 에서 이루어졌다. 배양 기간의 말미에서 튜브들은 얼음 속으로 옮겨졌고 상기 반응은 200 μ l에 함유된 2 M의 과염소산이 첨가됨으로써 종료되었다. 그 후 상기 샘플은 원심분리 되었고(200 xg, 4분, 4 $^{\circ}C$), 이 후, 0.22 μ m의 공경(pore size)을 갖는 Spin-X 필터 튜브(Costar)에서 걸러진 상층액(Supernatant) 500 μ l가 전기화학적 감지 방법을 사용하는 고압 액상 크로마토그래피에 의해 메타네프린의 분석에 사용되었다.
- <110> 간 COMT에 대한 테스트 화합물의 효과를 측정하기 위해 고안된 실험법에 있어서, (5% 카르복시메틸셀룰로오스에 담긴) 테스트 화합물은 밤새 음식물을 섭취하지 않은 생쥐의 위에 관(Gastric Tube)을 삽입하여 얻을 수 있었다. 그 후 정해진 간격으로 간이 채취되었고 상기에서 설명한 바와 같이 COMT 활성도를 측정하기 위해 사용되었다.
- <111> COMT 활성도는 이전에 설명된 바와 같이, 아드레날린을 메타네프린으로 메틸화하는 능력으로 평가되었다(Vieira-Coelho, M.A., Soares-da-Silva, P., Brain Res, 1999, 821, 69-78). 0.5 ml의 간 추출물의 시료를 0.4 ml의 인산염 버퍼용액(5 mM)을 사용하여 20분 동안 선배양하였고; 그 후, 상기 반응 혼합물을 포화 농도의 S-아데노실-L-메티오닌, 메틸 공여체(250 μ M)의 존재 하에 아드레날린(500 μ M; 0.1 ml)을 사용하여 10분 동안 배양하였다. 배양 배지에는 또한 파르길린(100 μ M), $MgCl_2$ (100 μ M) 및 EGTA(1 mM)가 포함되었다. 상기 선배양과 배양 단계는 빛 차단 조건에서 산소화 과정 없이 연속적인 교반을 하면서 37 $^{\circ}C$ 에서 이루어졌다. 배양 기간의 말미에서 튜브들은 얼음 속으로 옮겨졌고 상기 반응은 200 μ l의 2 M의 과염소산이 첨가되어 종료되었다. 그 후 상기 샘플은 원심분리 되었고(200 x g, 4분, 4 $^{\circ}C$), 그리고 0.22 μ m 구멍 크기 Spin-X 필터 튜브(Costar)에서 걸러진 상층액의 500 μ l 시료가 전기화학적 감지를 사용하는 고압 액상 크로마토그래피에 의한 메타네프린의 분석법에 사용되었다.

- <112> 간 COMT에 대한 테스트 화합물의 결과를 측정하기 위해 고안된 실험법에 있어서, (5% 카르복시메틸셀룰로오스에 담긴) 테스트 화합물은 밤새 음식물을 섭취하지 않은 생쥐의 위에 관(Gastric Tube)을 삽입하여 얻을 수 있었다. 그후 정해진 간격으로 간이 채취되었고 상기에서 설명한 바와 같이 COMT 활성도를 측정하기 위해 사용되었다.
- <113> 세포 독성은 Pedrosa and Soares-da-Silva(Br. J. Pharmacol., 137, 1 1305-1313, 2002)에 의해 기술된 방법에 의해 증명할 수 있다. 한편 실험 과정을 하기에 기술 하였다: 37 °C의 CO₂/공기(5%/95%) 가습 대기하에서, Neuro 2A 생쥐 신경모세포종(Neuro 2A mouse neuroblastoma cell)이 세포 부착(CMA)을 위한 웰 배양판 마다 200 µL로 96-웰 배양판(96-well-plate) 내로 시드(Seed)되었다. 배양에 앞서 테스트 계(System)의 제어는 배양 세포의 형태학적 제어(광학 현미경)로 이루어진다: 고정(Attachment), 분산(Spreading) 및 밀도(Density). 시딩 후 5일이 지나고(세포 융합 후 24 시간), 상기 테스트 화합물은 배양 세포와 함께 24 시간 동안 배양되었다. 어떠한 테스트 시약(Article) 또는 에탄올도 사용하지 않고 음성 대조군과 양성 대조군을 동일하게 배양하였다. 모든 배양액에는 상기 테스트 화합물에 필요로 하는 동일한 농도의 용매를 포함시켰다.
- <114> 세포 생존률은 Calcein-AM(Molecular Probes, Eugene, OR, USA)을 사용하여 측정하였다. 비형광 염료인 Calcein-AM이 흡수된 세포막을 채취하여 세포내 에스테라아제를 사용하여 초록 형광색을 발산하는 칼세인(calcein)이 침투되지 않는 세포막으로 변환하였다. 한편 실험 과정을 하기에 기술 하였다: 24 시간 동안 테스트 시약 또는 부형약으로 처리한 후, 세포는 Hank 배지(Medium)(배지 성분(mM당): NaCl, 137; KCl, 5; MgSO₄, 0.8; Na₂HPO₄, 0.33; KH₂PO₄, 0.44; CaCl₂, 0.25; MgCl₂, 1.0; Tris HCl, 0.15 및 염화 부틸레이트, 1.0, pH=7.4)을 사용하여 두 번 세척되었고, 실온에서 30 분 동안 Hank 배지 내에서 2 µM Calcein-AM을 부하(load)하였다. 형광 물질은 멀티플레이트 리더(Multiplate Reader)에 의해 485 nm의 여기상태 및 530 nm 방출 파장 길이(Emission Wavelength)로 측정되었다. Calcein-AM이 염색된 최소치를 측정하기 위해서, 8-웰 배양판을 Calcein-AM을 첨가하기 30 분 전에 에탄올로 처리하였다. 그 후 [(칼세인_{샘플}-칼세인_{최소치}) / (칼세인_{대조군}-칼세인_{최소치})] × 100의 식에 따라 생존률을 계산하였다.
- <115> **결과**
- <116> 본 발명의 화합물은 약물치료법으로서 생체 활성도, 생체 이용률 및 장기간의 안전성 등 균형잡힌 특성을 갖는 잠재적인 COMT 억제제로서 촉망받는다.
- <117> **도면의 간단한 설명**
- <118> 제1도는 간(Liver) COMT 활성도에 있어 COMT 억제제 투여 후 30 분, 1, 3, 6, 9 및 24 시간이 경과함에 따른, 화합물 A 및 톨카론(양자 모두 3 mg/kg)의 효과를 나타낸다. 기호들은 그룹당 5번의 실험으로 인한 평균 ± SD(Standard Deviation-표준편차)를 나타낸다. 대응 제어 값(Corresponding Control Value)은 상당한 차이를 나타내었다. (*P<0.05)
- <119> 제2도는 L-DOPA(12 mg/kg) 및 벤저라자이드(3 mg/kg)가 투여된 쥐의 혈장내에서의 L-DOPA 및 O-methyl-L-DOPA(3-OMD) 수치에 있어 COMT 억제제 투여 후 2, 7 및 24 시간이 경과함에 따른, 화합물 A 및 톨카론(양자 모두 3mg/kg)의 효과를 나타낸다. 컬럼(Column)들은 그룹당 5번의 실험으로 인한 평균 ± SD(Standard Deviation-표준편차)를 나타낸다. 대응 제어 값은 상당한 차이를 나타내었다. (*P<0.05)
- <120> 제3도는 L-DOPA(12 mg/kg) 및 벤저라자이드(3 mg/kg)가 투여된 쥐의 뇌에서의 L-DOPA, O-methyl-L-DOPA(3-OMD), 도파민, DOPAC 및 HVA 수치에 있어 COMT 억제제 투여 후 2, 7 및 24 시간이 경과함에 따른, 화합물 A 및 톨카론(양자 모두 3 mg/kg)의 효과를 나타낸다. 컬럼(Column)들은 그룹당 5번의 실험으로 인한 평균 ± SD(Standard deviation-표준편차)를 나타낸다. 대응 제어 값은 상당한 차이를 나타내었다. (*P<0.05)
- <121> **물질 및 방법의 생물학적 분석**
- <122> COMT 활성도의 분석
- <123> 제어된 환경 조건(12 시간 간격으로 명/암 반복 및 실온 24 °C)하에서 한 우리당 두 마리의 수컷을 60 일 동안 키운 후, 무게가 240-260 g정도 나가는 Wistar 쥐(Harlan-Interfauna Iberica, Barcelona, Spain)의 간 샘플이 모든 실험에서 사용되었다. 목을 제거한 후, 상기 장기는 즉각 채취되어 pH 7.8인 5 mM 인산염 버퍼용액에서 균질화되었다. COMT 활성도는 아드레날린을 메타네프린으로 메틸화하는 능력으로 평가되었다. 0.5 ml의 간 추출물

의 시료를 0.4 ml의 인산염 버퍼용액(5 mM)을 사용하여 20 분 동안 선배양하였고; 그후, 상기 반응 혼합물을 포화 농도의 S-아데노실-L-메티오닌(500 μ M), 메틸 공여체의 존재하에 에피네프린(1000 μ M; 0.1 ml)을 사용하여 5 분간 배양하였다; 배양 배지에는 또한 파르길린(100 μ M), $MgCl_2$ (100 μ M) 및 EGTA(1 mM)가 포함되었다. 상기 선배양과 배양 단계는 빛과 산소를 차단한 상태에서 연속적인 교반을 하였고 37 $^{\circ}C$ 에서 이루어졌다.

<124> 테스트 물질의 구강적 생체이용가능성(Oral Bioavailability)을 측정하기 위해 고안된 실험에서, 화합물은 밤새 음식물을 섭취하지 않은 생쥐의 위에 관을 삽입하여 얻을 수 있었다. 그 후 정해진 간격으로 간이 채취되었고 상기에서 설명한 바와 같이 COMT 활성도를 측정하기 위해 사용되었다. 배양 기간(5 분)의 말미에서 튜브들은 얼음 속으로 옮겨졌고 상기 반응은 200 μ l에 함유된 2 M의 과염소산이 첨가됨으로써 종료되었다. 그 후, 상기 샘플은 원심분리 되었고(200 xg, 4 분, 4 $^{\circ}C$), 이 후, 0.22 μ m의 공경(Pore Size)을 갖는 Spin-X 필터 튜브(Costar)에서 걸러진 상청액 500 μ l가 전기화학적 감지 방법을 사용하는 고압 액상 크로마토그래피에 의해 메타네프린의 분석에 사용되었다. 메타네프린을 감지하기 위한 최저 제한 수치는 350 내지 500 fmol(0.5 내지 1.0 pmol/mg 프로테인/h)의 범위였다.

<125> 뇌 및 혈장에서 L-DOPA 및 이의 유도체의 수치

<126> 밤새 음식물을 섭취하지 않은 쥐에게 구강으로 톨카폰 및 화학식(I)의 화합물(모두 3mg/kg) 또는 부형약(vehicle)(0.5% 카르복시메틸셀룰로오스)을 투여하였다. 하루하고, 6 또는 23 시간이 경과한 후, 쥐에게 구강으로 벤저라자이드와 함께 L-DOPA(12 mg/kg) 또는 부형약(0.5% 카르복시메틸셀룰로오스, 4 ml/kg)을 투여하였다. 한 시간이 지난 후, 쥐를 염화 펜토바르비톤(pentobarbitone)(60 mg/kg)을 사용하여 마취하였고, 혈액을 대정맥을 통해 수집하였고 전체 뇌를 신속하게 채취하였다. 뇌는 L-DOPA, 3-O-메틸-L-DOPA, 도파민, DOPAC 및 HVA의 연속 분석을 위해 과염소산 0.2 M에 저장되었다. 혈액 샘플은 3,000 g(4 $^{\circ}C$)에서 15 분 동안 원심분리 되었고, 그리고 혈장 샘플은 L-DOPA 및 3-O-메틸-L-DOPA를 분석하기 전까지 -80 $^{\circ}C$ 에서 저장되었다. 모든 동물에 대한 제제는 European Directive number 86/609와 실험동물 자원 관리국(ILAR), 워싱턴, DC에서 발간한 1996년, 7판, "실험동물의 관리와 사용에 대한 지침서"의 규정에 따라 이루어졌다.

<127> L-DOPA 및 카테콜 유도체의 분석

<128> 투석(dialysate) 샘플 내의 L-DOPA, 3-O-메틸-L-DOPA, 도파민 및 대사산물들(DOPAC 및 HVA)은 상기에서 기술한 바와 같이 전기화학적 감지법을 사용하는 HPLC에 의해 분석되었다(Soares-da-Silva 등, Brain Res. 2000;863:293-297). 간단히, 20 μ l의 시약을 크로마토그래피 내로 주입하였다. 크로마토그래피 시스템은 하나의 펌프(Gilson 307)와 25 cm 길이와 4.6 mm 직경의 스테인리스강 5 μ m ODS2 컬럼(column)(Biophase; Bioanalytical System, West Lafayette, IN)으로 구성되고; 샘플들은 Gilson 희석장치(Gilson 401)에 연결된 자동 샘플 주입기(Gilson 231)에 의해 주입된다. 이동 상은 구연산 0.1 mM; 염화 옥틸설페이트 0.5 mM; 염화 아세테이트 0.1 M; Na_2EDTA 0.17 mM; 디부틸아민 1mM 및 메탄올(10% v/v)의 탈기체 용액이고, PCA 2 M을 사용하여 pH 3.5로 조절되고, 그리고 1.0 ml min⁻¹의 속도로 펌핑되었다. 유리탄소(Glassy Carbon) 전극, Ag/AgCl 보조 전극 및 전류 감지기(Gilson 142)를 사용하여 전기화학적으로 감지가 실행되었고; 검출 셀(Detector Cell)은 0.75 V에서 사용되었다. 산출된 전류는 Gilson Unipoint HPLC 소프트웨어를 사용하여 모니터링 되었다. L-DOPA, 3-O-메틸-L-DOPA, 도파민, DOPAC 및 HVA의 측정에 있어 최소 한계는 350 내지 1000 fmol의 범위이다.

<129> **생물학적 결과**

<130> 화합물 A는 간 COMT의 잠재 억제제로서의 역할을 할 수 있다는 것을 알 수 있고, 최대 억제 효과는 경구 투여 후 6 시간 이내에 나타났다(도 1). 톨카폰의 최대 억제 효과는 투여 후 30 분 이내에 나타났다(도 1). 투여 후 9 시간 후, 톨카폰은 최소 억제 효과를 나타내었고, 반면 화합물 A는 조절 수치의 90% 정도의 COMT 억제 효과를 나타낸다(도 1). 도 1에 도시된 바와 같이, 투여 후 24 시간 경과 후 화합물 A는 조절 수치의 60% 정도의 간 COMT 억제 효과를 유지하였고, 반면 톨카폰은 상기 시간에 이미 COMT 억제 효과를 상실하였다.

<131> 도 2는 톨카폰 및 화합물 A(양자 모두 3mg/kg)의 투여 후 2, 7 및 24 시간 경과한 시점에서 벤저라자이드가 첨가된 L-DOPA에 의해 처리된 쥐의 혈장에서의 L-DOPA 및 3-O-메틸-L-DOPA 수치를 나타낸다. 벤저라자이드가 첨가된 L-DOPA는 혈액 샘플 채취 1시간 전에 투여되었다. 이러한 시점은 그것이 L-DOPA의 T_{최대치}를 나타내기 때문에 선택되었다. 관찰된 바와 같이, 화합물 A는 순환하는 3-O-메틸-L-DOPA의 표시된 감소량을 수반하면서 혈장 내 L-DOPA의 상당한 증가량을 발현하였는데, 이는 화합물 A의 모든 선처리 시간에서 관찰되었다. L-DOPA 및 3-O-메틸-L-DOPA의 혈장수치는 24 시간 전에 톨카폰이 투여된 경우에는 영향을 미치지 않는다. 톨카폰에 의한 L-DOPA 및

3-O-메틸-L-DOPA의 혈장수치의 의미있는 변화는 상기 화합물의 투여 후 2 내지 7 시간 범위에서만 관찰되었다.

<132> 도 3은 톨카폰 및 화합물 A(3mg/kg)의 투여 후 2, 7 및 24 시간 경과한 시점에서 벤저라이드가 첨가된 L-DOPA에 의해 처리된 쥐의 혈장에서의 L-DOPA 및 3-O-메틸-L-DOPA, DOPAC, 도파민 및 HVA 수치를 나타낸다. 벤저라이드가 첨가된 L-DOPA는 혈액 샘플 채취 1시간 전에 투여되었다. 이러한 시점은 그것이 L-DOPA의 T_{최대치}를 나타내기 때문에 선택되었다. 관찰된 바와 같이, 화합물 A는 뇌에서 3-O-메틸-L-DOPA의 표시된 감소량을 수반하면서 뇌에서 L-DOPA, 도파민 및 DOPAC의 상당한 증가량을 발현하였는데, 이는 화합물 A의 모든 선처리 시간에서 관찰되었다. L-DOPA, 도파민, DOPAC 및 3-O-메틸-L-DOPA의 뇌수치는 24 시간 전에 톨카폰이 투여된 경우에는 영향을 미치지 않는다. 톨카폰에 의한 L-DOPA, 도파민, DOPAC 및 3-O-메틸-L-DOPA의 뇌수치의 의미있는 변화는 상기 화합물의 투여 후 2 내지 7 시간 범위에서만 관찰되었다.

<133> 본 발명은 참조를 위해 하기의 실시예에 의해 기술될 것이나, 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.

<134> 실시예 1

<135> 중심 유닛으로서 1,3,4-옥사디아졸-2,5-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물 의 실시예로서 3-니트로-5-(5-(2-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-(1,3,4)옥사디아졸-2-일)-벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

<136> a) 3,4-디메톡시-5-니트로벤조산(0.53 g, 2.34 mmol) 및 1,1-카르보닐디이미다졸(0.42 g, 2.59 mmol)이 테트라하이드로퓨란의 환류 내에서 3 시간 동안 가열된 후, 실온에서 냉각되었다. 2-트리플루오로메틸-니코틴산(0.52 g, 2.57 mmol) 하이드라자이드가 일 성분으로 첨가되었고 황색을 띤 혼합물이 환류로 밤새 교반된 후, 실온에서 냉각되었다. 상기 혼합물은 냉수(100 mL)에 부어진 후 다량의 침전물이 걸러졌고, 물로 씻은 후 2-트리플루오로메틸-니코틴산 N'-(3,4-디메톡시-5-니트로-벤조일)-하이드라자이드(0.71 g, 73%)를 얻기 위해 건조되었다.

<137> b) 산염화인(10 mL)이 용매 2-트리플루오로메틸-니코틴산 N'-(3,4-디메톡시-5-니트로-벤조일)-하이드라자이드(0.60 g, 1.44 mmol)가 용질인 현탁액이 130 °C에서 3 시간 동안 교반되었고, 맑은 노란색 용액이 되었다. 상기 혼합물은 실온에서 냉각된 후, 빙수(200 mL)에 부어졌다. 흰색 침전물이 걸러지고, 물로 세척된 후, 2-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 0.48 g(84 %)을 얻기 위해 건조되었다.

<138> c) 48% 하이드로브로믹산(5 mL)과 아세트산 내의 30% 하이드로젠 브로미드의 혼합물이 용매이고 2-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸(0.289 g, 0.73 mmol)이 용질인 현탁액은 140 °C에서 밤새 가열된 후, 실온에서 냉각되었다. 감압하에서 건조를 위한 탈수 후, 톨루엔(10 mL)이 잔류물에 첨가되었고 감압하에서 재탈수 되었다. 결과물은 노랑색 고체인 3-니트로-5-(5-(2-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-(1,3,4)옥사디아졸-2-일)-벤젠-1,2-디올 0.183 g(68%)을 얻기 위해 이소프로판올로부터 재결정화 되었다.

<139> 실시예 2

<140> 중심 유닛으로서 피리미딘-2,4-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 3-니트로-5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피리미딘-4-일)벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

<141> a) 무수 에탄올(Absolute Ethanol)이 용매이고 1-(3,4-디메톡시-5-니트로-페닐)-3-디메틸아미노-프로펜-1-원(one)(0.28 g, 1.0 mmol), 2-(트리플루오로메틸)니코틴이미드아마이드(0.283 g, 1.5 mmol) 및 칼륨 터셔리-부톡사이드(0.17 g, 1.5 mmol)가 용질인 혼합 현탁액이 밀봉 튜브 안에서 1 시간 동안 가열된 후, 실온에서 냉각되고, 물로 세척된 후, 4-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피리딘, 0.296 g(73%)을 얻기 위해 건조되었다.

<142> b) 48% 하이드로브로믹산(5 mL)이 용액이고 4-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피리딘(0.239 g, 0.59 mmol)이 용질인 현탁액이 140 °C에서 1 시간 동안 가열된 후, 실온에서 냉각되었다. 상기 혼합물은 빙수(200 mL)에 부어진 후 결과물이 걸러지고, 물로 세척된 후, 3-니트로-5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피리미딘-4-일)벤젠-1,2-디올 0.201 g(90%)을 얻기 위해 건조되었다.

<143> 실시예 3

<144> 중심 유닛으로서 벤젠-1,3-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 5-니트로-3'-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)비페닐-3,4-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

- <145> a) 실온의 아르곤 분위기하에서 톨루엔 및 에탄올(1 mL)의 혼합물을 용매로 하고 4-벤질옥시-3-메톡시페닐보로닉산(1.0 g, 3.87 mmol)과 2-(3-브로모페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘(1.063 g, 3.52 mmol)을 용질로 하여 교반한 용액을 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0.22 g, 0.19 mmol)에 수반되는 2 N의 소듐 카보네이트 용액(5.41 mL, 10.82 mmol)에 첨가하였다. 상기 혼합물은 90 °C에서 2 시간 동안 교반된 후, 실온에서 냉각되었다. 상기에서 상 분리가 일어나고, 균일 상은 톨루엔(5 mL)과 함께 추출되었다. 결합된 유기 상들은 물 또는 염수로 세척된 후, 무수 황산나트륨으로 건조되고 걸러진다. 용매의 증발건조로 갈색 오일이 남았고, 상기 오일은 실리카 겔(페트로름 에테르/에틸 아세테이트, 4:1)상에서 맑은 오일로서 2-(4'-(벤질옥시)-3'-메톡시비페닐-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘 1.072 g(70%)을 얻기 위해 크로마토그래피에 의해 추출되었다.
- <146> b) 얼음을 채운 수조에서 디클로로메탄(20 mL)을 용매로 2-(4'-(벤질옥시)-3'-메톡시비페닐-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘(1.061 g, 2.44 mmol)을 용질로 혼합한 용액이 아세트산(4 mL, 20 mmol)용액 내의 브롬화수소 30%용액에 한 방울씩 적정되었다. 상기 용액은 실온에서 6 시간 동안 교반된 후, 빙수(100 mL)에 부어졌다. 상기에서 상 분리가 일어나고, 액상은 디클로로메탄(10 mL)과 함께 추출되었다. 결합된 유기 상들은 물 또는 염수로 세척된 후, 무수 황산나트륨으로 건조되고 걸러졌다. 용매의 증발건조로 갈색 오일이 남았고, 상기 오일은 충전제로서 실리카 겔(페트로름 에테르/에틸 아세테이트, 4:1)상에서 맑은 오일로서 2-메톡시-3'-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)비페닐-4-올 0.547 g(65%)을 얻기 위해 크로마토그래피에 의해 추출되었다.
- <147> c) 실온하에서 아세트산(10mL)을 용매로 3-메톡시-3'-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)비페닐-4-올(0.476 g, 1.38 mmol)을 용질로 혼합한 용액이 60% 니트릭산(0.12 mL, 1.52 mmol)에 한 방울씩 적정되었다. 상기 혼합물은 30 분 동안 교반된 후, 빙수(100 mL)에 부어진 후, 걸러지고 물로 세척된 다음 건조되었다. 충전제로서 실리카 겔(페트로름 에테르/에틸 아세테이트, 4:1)상에서 크로마토그래피에 의해 추출된 후, 3-메톡시-5-니트로-3'-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)비페닐-4-올 0.323 g(60%)이 황색 고체로 얻어졌다.
- <148> d) 얼음을 채운 수조에서 냉각된 1,2-디클로로에탄(10 mL)을 용매로 3-메톡시-5-니트로-3'-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)비페닐-4-올(0.288 g, 0.738 mmol)을 용질로 혼합한 용액을 피리딘(0.233 g, 0.922 mmol)의 일 성분인 염화 알루미늄에 한 방울씩 적정하였다. 상기 적정 결과물인 붉은 현탁액은 80 °C에서 2 시간 동안 교반된 후, 실온에서 냉각되고, 2 N의 차가운 하이드로클로릭산 수용액에 부어졌다(100 mL). 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후 5-니트로-3'-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)비페닐-3,4-디올 0.164 g(59%)을 얻기 위해 건조되었다.
- <149> **실시예 4**
- <150> 중심 유닛으로서 카르보닐 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논이 하기 공정에 의해 제조되었다:
- <151> a) -78 °C의 아르곤 분위기하에서 테트라하이드로퓨란(50 mL)을 용매로 하고 4-벤질옥시-3-메톡시-브로모벤젠(2.0 g, 6.82 mmol)을 용질로 하는 용액을 헥산을 용매로(3.75 mL, 7.5 mmol) 2 N 부틸리튬을 용질로 한 용액에 한 방울씩 적정하였다. 상기 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고, 테트라하이드로퓨란(20 mL)을 용매로 N-메톡시-N-메틸-2-트리플루오로메틸-니코틴아미드(1.76 g, 7.5 mmol)를 용질로 한 용액에 한 방울씩 적정되었다. 상기 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 방치된 후, 차가운 2 N 하이드로클로릭산 수용액으로 부어졌다(150 mL). 상기 혼합물은 디에틸에테르와 함께 추출되고, 결합된 유기층은 물 또는 염수로 세척되었으며, 무수 황산나트륨에 의해 건조되고, 걸러졌다. 용매의 증발건조로 갈색 오일이 남았고, 상기 오일은 실리카 겔(페트로름 에테르/에틸 아세테이트, 4:1)상에서 (4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-(2-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-메타논 1.72 g(65%)을 얻기 위해 건조되었다.
- <152> b) 얼음을 채운 수조에서 디클로로메탄(20 mL)을 용매로 (4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-(2-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-메타논(0.913 g, 2.36 mmol)을 용질로 혼합한 용액이 아세트산(3.54 mL, 17.7 mmol)용액 내의 하이드로젠 브로미드 30%용액에 한 방울씩 적정되었다. 상기 용액은 실온에서 밤새 교반된 후, 빙수(100 mL)에 부어졌다. 상기에서 상 분리가 일어나고, 액상은 디클로로메탄(10 mL)과 함께 추출되었다. 결합된 유기 상들은 물 또는 염수로 세척된 후, 무수 황산나트륨으로 건조되고 걸러졌다. 용매의 증발건조로 갈색 오일이 남았고, 상기 오일은 충전제로서 실리카 겔(페트로름 에테르/에틸 아세테이트, 4:1)상에서 무색 고체로서 (4-하이드록시-3-메톡시페닐)(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논 0.561 g(80%)을 얻기 위해 크로마토그래피에 의해 추출되었다.
- <153> c) 실온하에서 아세트산(10mL)을 용매로 (4-하이드록시-3-메톡시페닐)(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논

(0.472 g, 1.59 mmol)을 용질로 혼합한 용액이 60% 니트릭산(0.14 mL, 1.75 mmol)에 한 방울씩 적정되었다. 상기 혼합물은 30 분 동안 교반된 후, 빙수(100 mL)에 부어진 후, 침전물은 걸러지고, 물 또는 염수로 세척 및 건조되었다. 상기에 의해 황색 고체 0.315 g(58%)로서 (4-하이드록시-3-메톡시-5-니트로페닐)-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논을 포함하는 에탄올로부터 재결정화 되었다.

<154> d) 얼음을 채운 수조에서 냉각된 1,2-디클로로에탄(10 mL)을 용매로 (4-하이드록시-3-메톡시-5-니트로페닐)-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논(0.287 g, 0.84 mmol)을 용질로 혼합한 용액을 염화 알루미늄에 일 성분으로 적정하고 뒤이어 피리딘(0.233 g, 0.922 mmol)을 한 방울씩 적정하였다. 상기 적정 결과로 인한 붉은 현탁액은 80 °C에서 2 시간 동안 교반된 후, 실온에서 냉각되고, 2 N의 차가운 하이드로클로릭산 수용액에 부어졌다(100 mL). 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후 (3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메타논 0.182 g(66%)을 얻기 위해 건조되었다.

<155> 실시예 5

<156> 중심 유닛으로서 (Z)-1-시아노에텐-1,2-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 (Z)-3-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴이 하기 공정에 의해 제조되었다:

<157> a) 무수 에탄올(10 mL)이 용매이고 바닐린(1.0 g, 6.57 mmol), 2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아세트니트릴(1.222 g, 6.57 mmol) 및 피페리딘(0.71 mL, 7.23 mmol)이 용질인 현탁액이 48 시간 동안 환류로 교반된 후, 실온으로 냉각되었다. 이 후 침전물은 걸러지고, 물 또는 염수로 세척된 후 건조되었다. 상기에 의해 백색 결정 0.904 g(43%)로서 (Z)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴을 포함하는 이소프로판올로부터 재결정화 되었다.

<158> b) 아세트산(20mL)을 용매로 (Z)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴(0.858 g, 2.68 mmol)을 용질로 혼합한 용액이 60% 니트릭산(0.23 mL, 2.95 mmol)에 한 방울씩 적정되었다. 상기 혼합물은 실온에서 30 분 동안 교반된 후, 빙수(100 mL)에 부어졌다. 황색 침전물은 걸러지고, 물 또는 염수로 세척된 후, 건조되었다. 상기에 의해 황색 고체 0.597 g(61%)로서 (Z)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-5-니트로페닐)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴을 포함하는 에탄올로부터 재결정화 되었다.

<159> c) 얼음을 채운 수조에서 냉각된 1,2-디클로로에탄(10 mL)을 용매로 (Z)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴(0.526 g, 1.44 mmol)을 용질로 혼합한 용액을 염화 알루미늄(0.24 g, 1.80 mmol)에 일 성분으로 적정하고 뒤이어 피리딘(0.46 g, 5.77 mmol)을 한 방울씩 적정하였다. 상기 적정 결과로 인한 붉은 현탁액은 80 °C에서 2 시간 동안 교반된 후, 실온에서 냉각되고, 2 N의 차가운 하이드로클로릭산 수용액에 부어졌다(100 mL). 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후 (Z)-3-(3,4-하이드록시-5-니트로페닐)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아크릴로니트릴 0.308 g(61%)을 얻기 위해 건조되었다.

<160> 실시예 6

<161> 중심 유닛으로서 1H-이미다졸-1,5-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 3-니트로-5-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

<162> a) 실온하에서 에탄올(12.5 mL)과 아세트산(0.25 mL)의 혼합물이 용매이고 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(0.405 g, 2.5 mmol)이 용질로 혼합되어 교반된 용액이 3,4-디메톡시-5-니트로벤잘데하이드(0.53 g, 2.5 mmol)로 첨가되었다. 상기 반응은 환류 온도로 2 시간 동안 가열되었고, 이 후 에탄올은 증발건조 되었다. 유류잔류물(oily residue)은 메탄올(17 mL)과 1,2-디메톡시에탄(7.5 mL)의 혼합물에서 용해되었고, 이 후 1-(이소시아노메틸설포닐)-4-메틸벤젠(TOSMIC)(0.73g, 3.75 mmol) 및 탄산칼륨(0.69 g, 5 mmol)이 일 성분으로 첨가 되었다. 상기 혼합물은 환류 온도로 3 시간 동안 교반되었다. 상기 반응은 건조를 위해 증발되었고, 이 후 디클로로메탄(50 mL)에 용해(take up)된다. 상기 유기 상은 물(50 mL)로 세척된 후, 무수 황산마그네슘에 의해 건조되며, 걸러지고 증발됨으로써 갈색 오일(oil)만 남긴다. 실리카 겔(페트롤륨 에테르-에틸 에세테이트 9:1)을 충전한 컬럼 크로마토그래피에 의해 2-(5-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘 0.542 g(55%)을 추출할 수 있었다.

<163> b) 2-(5-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(0.394 g, 1 mmol)이 48% 하이드로젠 브로마이드 수용액에서 2.5 시간 동안 가열되었다. 어두운색의 동종 용액은 실온에서 냉각되고 진공

하에서 증발건조에 의해 P_2O_5 가 건조된 맑은 갈색 결정 고체를 얻음으로써 휘발성이 제거되었다. 상기 결과물인 고체를 디에틸에테르와 함께 분쇄함으로써 황색 결정 고체인 3-니트로-5-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤젠-1,2-디올 0.263 g(72%)을 얻을 수 있었다.

<164> 실시예 7

<165> 중심 유닛으로서 이소옥사조-3,5-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 3-니트로-5-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

<166> a) 에탄올(15 mL)이 용매이고 (E)-3-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-올(1.146 g, 3 mmol)이 용질인 교반 현탁액이 50% 하이드록실아민 수용액(0.74 mL, 4.5 mmol)에 첨가되었고, 상기 혼합물이 80 °C로 가열되었다. 한 시간 동안 교반한 후, 미세한 침전물이 반응 혼합물로부터 분리되기 시작하였다. 실온에서 냉각된 후, 황색 침전물이 걸러지고, 에탄올로 세척되었으며, 3-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5-디하이드로이소옥사졸-5-올 0.904 g(73%)을 얻기 위해 진공하에서 건조되었다.

<167> b) 3-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4,5-디하이드로이소옥사졸-5-올(2.06 g, 5 mmol)이 20 mL 에틸아세테이트 내에서 70 °C로 가열되었다. 잔류물은 트리플루오로아세트산에(0.74 g, 6.5 mmol) 한 방울씩 적정되었다. 10 분 후, 상기 반응은 건조를 위해 증발되었고, 잔류물은 이소프로판올에서 3-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸 1.224 g(62%)로 재결정되었다.

<168> c) 3-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸(0.79 g, 2 mmol)은 디클로로메탄(15 mL)에 용해되고, 황색 현탁액이 아르곤 분위기하에서 -78 °C로 냉각된 후, 3브롬화붕소(4.5 g, 4.5 mmol)가 한 방울씩 적정되었다. 적색빛이 나는 반응 혼합물은 실온에서 데워지고, 18 시간 동안 교반된 후, 조심스럽게 빙수(100 mL)에 부어지고, 한 시간 동안 교반되었다. 상기 황색 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후, 진공하에서 P_2O_5 로 건조되었다. 황색 고체인 3-니트로-5-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소옥사졸-3-일)벤젠-1,2-디올 47 g(64%)을 얻기 위해 비등 에탄올과 함께 분쇄되었다.

<169> 실시예 8

<170> 중심 유닛으로서 퓨란-2,4-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 에틸 4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)퓨란-3-카르복실레이트가 하기 공정에 의해 제조되었다:

<171> a) 피리딘(25 mL)이 용매이고 에틸 3-옥시-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)프로파노에이트(1.305 g, 5 mmol)이 용질로 혼합되어 교반된 용액이 2-브로모-1-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)에탄올(1.67 g, 5.5 mmol)에 첨가되었다. 상기 반응은 70 °C에서 가열되고, 5 시간 동안 교반된 후, 실온에서 냉각되고 6 N HCl 수용액에 부어졌다(100 mL). 침전물은 걸러지고, 물로 세척되며 진공하에서 P_2O_5 에 의해 건조되었다. 상기 고체는 천연의 에틸 4-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)퓨란-3-카르복실레이트 1.00 g(43%)을 얻기 위해 디클로로메탄/이소프로판올로부터 재결정되었다.

<172> b) 4-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)퓨란-3-카르복실레이트(466 g, 1 mmol)이 디클로로메탄(8 mL)에 용해되었다. 상기 황색빛이 나는 현탁액은 아르곤 분위기하에서 -78 °C까지 냉각되었고, 3브롬화 붕소(0.85 mL, 9 mmol)가 한 방울씩 첨가되었다. 붉은 빛이 나는 반응 혼합물은 실온에서 데워지며 18 시간 동안 교반된 후, 빙수(100mL)에 조심스럽게 부어지고 1 시간 동안 교반하였다. 상기 황색 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후, 진공하에서 P_2O_5 에 의해 건조되었다. 상기에 의해 황색 고체 0.298 g(68%)로서 4-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)퓨란-3-카르복실레이트를 탄올로부터 상기 고체의 재결정화를 통해 얻을 수 있었다.

<173> 실시예 9

<174> 중심 유닛으로서 옥사졸-2,4-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 3-니트로-5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸-4-일)벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

<175> a) 자일렌(30 mL)이 용매이고 2-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-2-옥소에틸아세테이트(4.24 g, 15 mmol)이 용질인 용액이 2-(트리플루오로메틸)니코틴아미드(3.135 g, 16.5 mmol) 및 붕소 트리플루오로라이드 에테레이트(0.18 mL, 15 mmol)에 첨가되었다. 상기 반응으로 인한 황색 용액은 18 시간 동안 환류에서 가열되고, 실온에서 냉각되었다. 용매가 증발된 후, 잔류물은 에틸아세테이트와 포화 소듐 비카보네이트 수용액으로 구분되었다. 상기

유기상은 분리되고, 염수로 세척되며 무수 마그네슘 설페이트로 건조된 후, 걸러지고 증발되었다. 순수 맑은 황색 고체인 4-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-2-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸 2.488 g(42%)가 실리카 겔(페트로름 에테르/에틸 아세테이트, 2:1)이 충전된 컬럼 크로마토그래피에 의해 추출되었다.

<176> b) 4-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-2-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥사졸(1.185 g, 3 mmol)이 디클로로메탄(25 mL)에 용해되었다. 상기 황색빛이 나는 현탁액은 아르곤 분위기하에서 -78 °C까지 냉각되었고, 3브롬화 붕소(2.55 mL, 27 mmol)가 한 방울씩 첨가되었다. 적색 반응 혼합물은 실온에서 데워지며 18 시간 동안 교반된 후, 빙수(100mL)에 조심스럽게 부어지고 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응으로 인한 황색 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후, 진공하에서 P₂O₅에 의해 건조되었다. 상기 고체는 황색 고체로서 3-니트로-5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일-일)옥사졸-4-일)벤젠-1,2-디올 0.627 g(57%)을 얻기 위해 에탄올로부터 재결정화되었다.

<177> **실시예 10**

<178> 중심 유닛으로서 1,2,4-트리아진-3,5-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 3-니트로-5-(3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-5-일)벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

<179> a) 에탄올(30 mL)이 용매이고 (Z)-2-(트리플루오로메틸)니코티노하이드라존아미드(1.02 g, 5 mmol)이 용질인 교반 용액이 2-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-2-옥소아세트알데하이드(1.19 g, 5 mmol)에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 환류로 5 시간 동안 가열되었다. 이 후, 상기 반응 혼합물은 실온에서 냉각되고 용매는 증발건조에 의해 제거되었다. 상기 잔류물은 디클로로메탄에 용해되었고, 상기 유기상은 물로 세척된 후, 무수 마그네슘 설페이트로 건조되고, 걸러지며 증발건조되었다. 상기 가공되지 않은 반응 생성물은 5-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진 1.628 g(80%)을 얻기 위해 이소프로판올로부터 재결정화되었다.

<180> b) 5-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진(1.221 g, 3 mmol)이 디클로로메탄(25 mL)에 용해되었다. 상기 황색빛이 나는 현탁액은 아르곤 분위기하에서 -78 °C까지 냉각되었고, 3브롬화 붕소(2.55 mL, 27 mmol)가 한 방울씩 첨가되었다. 상기 적색 반응 혼합물은 실온에서 데워지며 18 시간 동안 교반된 후, 빙수(100mL)에 조심스럽게 부어지고 1 시간 동안 교반되었다. 상기 반응으로 인한 황색 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후, 진공하에서 P₂O₅에 의해 건조되었다. 상기 고체는 황색 고체로서 3-니트로-5-(3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-트리아진-5-일)벤젠-1,2-디올 0.807 g(71%)을 얻기 위해 디클로로메탄-에탄올로부터 재결정화되었다.

<181> **실시예 11**

<182> 중심 유닛으로서 1,3,5-트리아진-2,4-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 3-니트로-5-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

<183> a) 에탄올(30 mL)이 용매이고 (E)-N-((디메틸아미노)메틸렌)-3,4-디메톡시-5-니트로벤자미드(1.12 g, 4 mmol)가 용질인 용액이 2-(트리플루오로메틸)니코틴아미드(0.756 g, 4 mmol)에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 환류로 5 시간 동안 가열되었다. 이 후, 상기 반응 혼합물은 실온에서 냉각되고 용매는 증발건조에 의해 제거되었다. 상기 잔류물은 디클로로메탄/이소프로판올 혼합물(50 mL, 70:30)에 용해되었고, 상기 유기상은 물로 세척된 후, 무수 마그네슘 설페이트로 건조되고, 걸러지며 증발건조되었다. 상기 가공되지 않은 반응 생성물은 2-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진 1.221 g(75%)을 얻기 위해 에탄올로부터 재결정화되었다.

<184> b) 2-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진(1.221 g, 3 mmol)이 디클로로메탄(25 mL)에 용해되었다. 상기 황색빛이 나는 용액은 아르곤 분위기하에서 -78 °C까지 냉각되었고, 3브롬화 붕소(2.55 mL, 27 mmol)가 한 방울씩 첨가되었다. 상기 적색 반응 혼합물은 실온에서 데워지며 18 시간 동안 교반된 후, 빙수(100mL)에 조심스럽게 부어지고 1 시간 동안 교반되었다. 상기 반응으로 인한 황색 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후, 진공하에서 P₂O₅에 의해 건조되었다. 상기 고체는 황색 고체로서 3-니트로-5-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-일)벤젠-1,2-디올 0.966 g(85%)을 얻기 위해 디클로로메탄-에탄올의 혼합물로부터 재결정화되었다.

<185> **실시예 12**

<186> 중심 유닛으로서 피롤-2,5-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 에틸 5-(3,4-디하이드록시-5-니

트로페닐)-1-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-피롤-3-카르복실레이트가 하기 공정에 의해 제조되었다:

<187> a) 실온에서 에탄올(25 mL)과 아세트산(0.5 mL)의 혼합물이 용매이고 메틸아미드(0.63 mL, 33% EtOH 용액, 5 mmol)가 용질인 교반된 용액이 에틸 3-옥소-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)프로파노에이트(1.305 g, 5 mmol)에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 환류로 2 시간 동안 가열된 후, 상기 용매는 진공하에서 증발건조에 의해 제거되었다. 디메틸포름아미드(25 mL)내의 가공하지 않은 생성물 용액이 1-(3,4-비스-벤질옥시-5-니트로-페닐)-2-브로모-에타논(2.51 g, 5.50 mmol)의 일 성분인 탄산칼륨(2.07 g, 15 mmol)에 첨가되었고 상기 혼합물은 100 °C에서 교반되었다. 어떠한 출발물질도 존재하지 않은 경우에 상기 혼합물은 실온까지 냉각되고, 얼음처럼 차가운 1 N 하이드로클로릭산(100 mL)에 부어졌다. 상기 반응으로 인한 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후 건조되었다. 상기 잔류물은 실리카겔을 충전한 크로마토그래피에 의해 추출되었다. 동종 성분은 에틸 5-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-1-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-피롤-3-카르복실레이트 2.492 g(79%)을 얻기 위해 한데 모아지고 증발건조되었다.

<188> b) 디클로로메탄(10 mL)이 용매이고 에틸 5-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-1-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-피롤-3-카르복실레이트 (0.189 g, 0.30 mmol)이 용질인 용액이 교반되면서 -78 °C까지 냉각되었고 3브롬화 붕소(0.30 g, 1.21 mmol)가 포함된 아르곤 분위기하에서 처리되었다. 상기 반응으로 인한 짙은 보라색의 현탁액은 -78 °C로 재냉각 되기 전에 실온에서 한 시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 메탄올을 조심스럽게 첨가하면서 식혀졌다. 30 분 동안 실온에서 교반된 후, 상기 휘발성 물질은 증발되었고 잔류물은 30 분 동안 2 N 하이드로클로릭산(5 mL)과 함께 교반되었다. 상기 반응으로 인한 고체는 황색 고체로서 에틸 5-(3,4-디하이드록시-5-니트로페닐)-1-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-피롤-3-카르복실레이트 0.126 g을 얻기 위해 걸러지고, 물 및 차가운 이소프로판올로 세척되었다.

<189> 실시예 13

<190> 중심 유닛으로서 2H-테트라졸-2,5-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 3-니트로-5-(2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2H-테트라졸-5-일)벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

<191> a) 디메틸포름아미드(3 mL)이 용매이고 3,4-비스-벤질옥시-5-니트로-벤조니트릴(0.54 g, 1.50 mmol), 소듐 아지드(0.15 g, 2.25 mmol) 및 염화암모니움(0.12 g, 2.25 mmol)의 혼합물이 용질인 용액이 85 °C에서 20 시간 동안 교반되었다. 실온에서 냉간된 후, 반응 혼합물은 물(30 mL)에 부어졌고, 하이드로클로릭산 희석액에 의해 산화되었다. 상기 반응 침전물은 수집되고, 물로 세척된 후 5-(3,4-비스-벤질옥시-5-니트로-페닐)-2H-테트라졸 0.53 g(87%)을 얻기 위해 건조되었다.

<192> b) 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘(0.181 g, 1.00 mmol)이 아세트니트릴(10 mL) 내에 5-(3,4-비스-벤질옥시-5-니트로-페닐)-2 H-테트라졸(0.4 g, 1.00 mmol) 및 탄산칼륨(0.14 g, 1.00 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 반응이 완료될 때까지 교반된 후, 디클로로메탄으로 희석되고 물로 세척되었다. 상기 유기 상은 분리되었고, 무수 황상마그네슘에 의해 건조되었으며, 걸러진 후 디클로로메탄/이소프로판올 혼합물로부터 2-(5-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-2H-테트라졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘 0.389 g(71%)을 얻기 위해 재결정화된 천연 잔류물을 남기기 위해 증발건조되었다.

<193> c) 디클로로메탄(15 mL)을 용매로 2-(5-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-2H-테트라졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘(0.274 g, 0.5 mmol)을 용질로한 용액은 아르곤 분위기하에서 78 °C로 냉각되었고 3브롬화 붕소(1.00 g, 4.00 mmol)에 의해 한 방울씩 첨가되었다. 상기 반응으로 인한 짙은 보라색의 현탁액은 -78 °C로 냉각 되기 전에 실온에서 한 시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 메탄올을 조심스럽게 첨가하면서 식혀졌다. 30 분 동안 실온에서 교반된 후 상기 휘발성 물질은 증발되고 잔류물은 30 분 동안 2 N 하이드로클로릭산(5 mL)과 함께 교반되었다. 상기 반응으로 인한 고체는 황색 고체로서 3-니트로-5-(2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2H-테트라졸-5-일)벤젠-1,2-디올 0.165 g(90%)을 얻기 위해 걸러지고, 물(25 mL)로 세척된 후, 차가운 이소프로판올(5 mL)로 세척되었다.

<194> 실시예 14

<195> 중심 유닛으로서 1,3-티아졸-2,4-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 3-니트로-5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)티아졸-4-일)벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

<196> a) 2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보티오아미드(0.227 g, 1.10 mmol) 및 1-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페

닐)-2-브로모에탄논(0.50 g, 1.10 mmol)의 혼합물이 무수에탄올(5 mL)에서 밤새 환류되었다. 실온에서 냉각된 후, 반응 혼합물은 물(50 mL)에 부어졌다. 상기 반응으로 인한 잔류물은 걸러지고, 물(25 mL)로 세척된 후, 건조되었다. 4-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)티아졸 0.539 g(87%)을 얻기 위해 디클로로메탄/이소프로판올로부터 재결정화되었다.

<197> b) 디클로로메탄(10 mL)이 용매이고 4-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-티아졸(0.146 g, 0.26 mmol)이 용질인 용액이 -78 °C까지 냉각되었고 3브롬화 붕소(0.26 g, 1.03 mmol)가 포함된 아르곤 분위기하에서 처리되었다. 상기 반응으로 인한 질은 보라색의 현탁액은 -78 °C로 재냉각 되기 전에 실온에서 한 시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 메탄올을 조심스럽게 첨가하면서 식혀졌다. 30 분 동안 실온에서 교반된 후, 상기 휘발성 물질은 증발되었고 잔류물은 30 분 동안 2 N 하이드로클로릭산(5 mL)과 함께 교반되었다. 상기 반응으로 인한 고체는 황색 고체로서 3-니트로-5-(2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)티아졸-4-일)벤젠-1,20-디올 0.087 g(87%)을 얻기 위해 걸러지고, 물(25 mL)로 세척된 후, 차가운 이소프로판올(5 mL)로 세척되었다.

<198> 실시예 15

<199> 중심 유닛으로서 1,2,4-트리아졸-3,5-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 5-(4-메틸-5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

<200> a) 0 °C에서 디클로로메탄(10 mL)이 용매이고 3,4-디메톡시-5-니트로-벤조일 클로라이드(0.50 g, 2.04 mmol)가 용질인 교반된 용액이 메틸아민(1.02 mL, 2.04 mmol, THF 내에서 2 M)에 한 방울씩 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 모든 출발물질이 소멸될 때까지 교반되었고, 디클로로메탄으로 희석되었으며, 물로 세척되었다. 상기 유기 상은 무수 황산마그네슘에 의해 건조되고, 걸러진 후, 가공하지 않은 잔류물을 얻기 위해 증발 건조되었으며, 여기서 상기 잔류물은 3,4-디메톡시-N-메틸-5-니트로-벤자미드 0.44 g(89%)을 얻기 위해 디클로로메탄/이소프로판올의 혼합물로부터 재결정화되었다.

<201> b) 톨루엔(10 mL)을 용매로 3,4-디메톡시-N-메틸-5-니트로-벤자미드(0.40 g, 1.66 mmol)이 용질인 교반된 현탁액이 5염화인(0.28 g, 1.83 mmol)에 소량씩 첨가되었다. 첨가가 완료된 후, 상기 반응 혼합물은 환류로 출발 물질이 완전히 소멸될 때까지 데워졌다. 증발 건조로 인해 건조된 가공하지 않은 고체는 3,4-디메톡시-N-메틸-5-니트로-벤즈이미도일(benzimidoyl)클로라이드 0.37 g을 얻기 위해 디에틸에테르로 세척되었다.

<202> c) 디메틸포름아미드(2.5 mL)을 용매로 2-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴(0.43 g, 2.50 mmol), 소듐 아지드(0.24 g, 3.75 mmol) 및 암모니움클로라이드(0.20 g, 3.75 mmol)의 혼합물을 용질로한 용액은 85 °C에서 20 시간 동안 교반되었다. 실온에서 냉각된 후, 상기 반응 혼합물은 물(20 mL)에 부어졌고 하이드로클로릭산 희석액에 의해 산화되었다. 상기 반응으로 인한 침전물은 수집되고, 물로 세척된 후, 3-(2H-테트라졸-5-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘 0.484 g(90%)을 얻기 위해 건조되었다.

<203> d) 3,4-디메톡시-N-메틸-5-니트로-벤즈이미도일 클로라이드(0.28 g, 1.08 mmol)가 50 °C로 선가열된 건조 피리딘(3 mL)내에서 3-(2H-테트라졸-5-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘(0.215 g, 1 mmol)의 교반된 용액에 첨가되었다. 상기 반응으로 인한 혼합물은 75 내지 90 °C로 조심스럽게 가열되었고 질소량의 변화가 소멸될 때까지 이온도가 유지되었다. 상기 혼합물은 이 후, 물(30 mL)에 부어졌고 디클로로메탄(25 mL)과 함께 추출되었다. 상기 유기층은 분리되었고, 무수 황산마그네슘으로 건조되었으며, 걸러진 후 증발 건조되었다. 상기 반응으로 인한 잔류물은 3-(5-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘 0.241 g(59%)을 얻기 위해 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

<204> e) -78 °C의 아르곤 분위기하에서 디클로로메탄(20 mL)이 용매이고 3-(5-(3,4-디메톡시-5-니트로페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘(0.192 g, 0.47 mmol)이 용질인 교반 현탁액이 3브롬화붕소(0.47 g, 1.88 mmol)에 한 방울씩 첨가되었다. 상기 반응으로 인한 질은 보라색 현탁액은 얼음물이 찬 수조에서 냉각되기 전에 7 시간 동안 실온하에서 교반되었다. 상기 혼합물은 메탄올의 첨가에 의해 조심스럽게 식혀졌다. 30 분 동안 상온에서 교반된 후, 상기 휘발성 물질은 증발건조 되었고, 상기 잔류물은 30 분 동안 2 N 하이드로클로릭산(5 mL)과 함께 교반되었다. 상기 반응으로 인한 고체는 옅은색 고체로서 5-(4-메틸-5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올 0.154 g(86%)을 얻기 위해 걸러지고, 건조되고, 물로 세척된 후, 차가운 이소프로판올(5 mL)로 세척되었다.

<205> 실시예 16

<206> 중심 유닛으로서 1,2,3-티아디아졸-4,5-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 3-니트로-5-(5-

(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,3-티아디아졸-4-일)벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

- <207> a) 톨루엔이 용매이고 1-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)에탄논(0.485 g, 0.93 mmol), 에틸 카르바제이트(carbazate)(0.11 g, 1.06 mmol) 및 파라-톨루엔 설포닉산(4 mg)의 혼합물이 용질인 용액이 증류된 물이 소멸될 때까지 환류되었다. 상기 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었고, 상기 용매는 증발 건조되었으며, 상기 가공하지 않은 고체는 디에틸에테르(15 mL)와 함께 분쇄되었고, 걸러진 후, (Z)-에틸 2-(1-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)에틸리덴)하이드라진카르복실레이트 0.475 g(84%)을 얻기 위해 건조되었다.
- <208> b) 티오닐 클로라이드(2 mL)가 용매이고 (Z)-에틸 2-(1-(3,4'-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)에틸리덴)하이드라진카르복실레이트(0.388 g, 0.64 mmol)이 용질인 용액이 더 이상의 출발 물질이 검출되지 않을 때까지 환류되었다. 잉여 용매는 제거되었고, 잔류물은 용리제(eluent)로 디클로로메탄/에탄올의 혼합물을 사용한 실리카겔로 충전된 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 균일 성분은 포집된 후, 4-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,3-티아디아졸 0.184 g(51%)을 얻기 위해 증발건조되었다.
- <209> c) 디클로로메탄(10 mL)을 용매로 4-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,3-티아디아졸(0.147 g, 0.26 mmol)을 용질로한 용액이 교반되면서 -78 °C로 냉각된 후, 아르곤 분위기하에서 3브롬화 붕소(0.26 g, 1.03 mmol)와 함께 처리되었다. 상기 반응으로 인한 질은 보라색의 현탁액은 -40 °C로 재냉각되기 전에 한 시간동안 실온에서 교반되었다. 상기 혼합물은 메탄올이 조심스럽게 첨가되면서 식혀졌다. 30 분동안 실온에서 교반된 후, 상기 휘발성 물질은 증발 건조되었고, 잔류물은 30 분동안 2 N 하이드로클로릭산(5 mL)과 함께 교반되었다. 상기 반응으로 인한 고체는 황색 고체로서 3-니트로-5-(5-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,3-티아디아졸-4-일)벤젠-1,2-디올 0.089 g(89%)을 얻기 위해 차가운 이소프로판올(5 mL)로 세척되었다.
- <210> **실시예 17**
- <211> 중심 유닛으로서 1,2,4-옥사디아졸-3,5-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 3-니트로-5-(3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:
- <212> a) 디메틸포름아미드(10 mL)가 용매이고 3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로벤조산(0.759 g, 2 mmol)이 용질인 교반된 용액이 실온에서 1,1-카르보닐디이미다졸(0.34 g, 2.10 mmol)의 일 성분으로 첨가되었다. 상기 반응으로 인한 황색 혼합물은 90 분동안 교반된 후, (Z)-N'-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)니코틴아미드(0.41 g, 2 mmol)이 일 성분으로 첨가되었다. 상기 반응으로 인한 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반된 후, 물(100 mL)에 부어졌다. 상기 반응으로 인한 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후 건조되었다. 디클로로메탄/이소프로판올로부터 재결정화된 후, 맑은 황색 고체로서 (Z)-N'-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로벤질옥시)-2-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 0.88 g(78%)이 얻어졌다.
- <213> b) 실온의 아르곤 분위기하에서 테트라히드로퓨란(15 mL)이 용매이고 상기에서 수득된 고체(0.26 g, 0.46 mmol)의 교반된 용액이 테트라히드로퓨란(0.7 mL, 0.7 mmol) 내의 1 N 테트라부틸암모늄 플로라이드 용액에 첨가되었다. 상기 반응으로 인한 맑은 황색 용액이 한 시간동안 실온에서 교반되었다. 추가적으로 테트라부틸암모늄 플로라이드(0.7 mmol)이 추가되었고 상기 반응 혼합물은 15 시간동안 실온에서 교반된 후, 55 °C에서 10 시간 동안 교반되었다. 실온까지 냉각된 후, 상기 반응 혼합물은 물(150 mL)에 부어졌다. 상기 반응 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후, 건조되었다. 상기 가공하지 않은 반응 생성물은 용리제로 디클로로메탄을 사용한 실리카겔을 충전한 크로마토그래피에 의해 추출되었다. 균일 성분은 포집된 후, 회백색 고체로서 5-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸 0.21 g(82%)을 얻기 위해 증발 건조되었다.
- <214> c) 디클로로메탄(5 mL)을 용매로 5-(3,4-비스(벤질옥시)-5-니트로페닐)-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸(0.099 g, 0.18 mmol)을 용질로한 용액이 아르곤 분위기하에서 교반되면서 -78 °C로 냉각된 후, 3브롬화 붕소(0.18 g, 0.74 mmol)와 함께 한 방울씩 처리되었다. 상기 반응으로 인한 질은 보라색의 현탁액은 -78 °C로 재냉각되기 전에 한 시간 동안 실온에서 교반되었다. 상기 혼합물은 메탄올이 조심스럽게 첨가되면서 식혀졌다. 30 분동안 실온에서 교반된 후, 상기 휘발성 물질은 증발 건조되었고, 잔류물은 30 분동안 2 N 하이드로클로릭산(5 mL)과 함께 교반되었다. 상기 반응으로 인한 고체는 걸러지고, 물(25 mL)로 세척된 후, 황색 고체로서 3-니트로-5-(3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤젠-1,2-디올 0.058

g(88%)을 얻기 위해 차가운 이소프로판올(5 mL)로 세척되었다.

실시예 18

중심 유닛으로서 1,2,4-옥사디아졸-3,5-디일 성분을 갖는 화학식(I)의 화합물의 실시예로서 5-(3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-(1,2,4)옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올이 하기 공정에 의해 제조되었다:

a) 티오닐 클로라이드(8.2 mL)이 용매이고 4-하이드록시-3-메톡시-5-니트로벤조산(2.00 g, 9.38 mmol)이 용질인 교반된 현탁액이 80 °C에서 두 시간 동안 가열되었다. 잉여 티오닐 클로라이드는 진공하에서 제거되었다. 상기 반응으로인한 황색 고체는 DMA(15.4 mL)에서 용해된 후, (Z)-2,5-디클로로-N'-하이드록시-4,6-디메틸니코틴이미드아미드(2.636 g, 11.26 mmol) 및 피리딘(6.2 mL)이 첨가되었다. 상기 붉은 용액은 2시간 30 분 동안 120 °C로 가열하였다. 상기 반응 혼합물은 실온까지 냉각되었고, HCL(10 mL) 및 얼음(80 g)의 혼합물로 부어진 후 30 분 동안 교반되었다. 상기 황색 침전물은 걸러지고, 물로 세척된 후, 진공하에서 건조되었다. 황색 결정으로서 4-(3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-메톡시-6-니트로페놀 2.42 g(62 %)을 얻기 위해 메탄-이소프로판올 혼합물로부터 재결정화되었다.

b) NMP(19 mL)가 용매이고 4-(3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-메톡시-6-니트로페놀(2.40 g, 5.84 mmol)이 용질인 용액이 피리딘(1.93 mL)의 첨가에 수반되는 염화알루미늄(0.977 g, 7.33 mmol)에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 한 시간 동안 60 °C까지 가열되었다. 상기 혼합물은 실온까지 냉각되고, 2 N HCl(약 40 mL)로 부어졌다. 상기 침전물은 걸러졌고, 물로 세척된 후, 진공하에서 건조되었다. 아세트산의 재결정화로 인해 5-(3-(2,5-디클로로-4,6-디메틸피리딘-3-일)-(1,2,4)옥사디아졸-5-일)-3-니트로벤젠-1,2-디올 1.88 g(81%)을 얻을 수 있었다.

실시예 19

하기와 같이 제조된 약학 제형:

캡슐:

화합물 A	15.0%
일수화물(Monohydrate) 락토오스	43.0%
미정질(Microcrystalline) 셀룰로오스	30.0%
포비돈	4.0%
크로스카멜로스 나트륨	5.0%
활석(Talc)	2.0%
마그네슘 스테아르산염(Stearate)	1.0%

캡슐:

화합물 A	15.0%
미정질 셀룰로오스	72.5%
에틸셀룰로오스	5.0%
전분글리콜산나트륨(Sodium Starch Glycolate)	6.0%
콜로이드성 이산화규소(Colloidal Silicon Dioxide)	0.5%
마그네슘 스테아르산염	1.0%

정제:

화합물 A	20.0%
미정질 셀룰로오스	25.0%
인산칼슘, 이염기성 이수화물(Dibasic Dihydrate)	40.0%
포비돈	6.0%

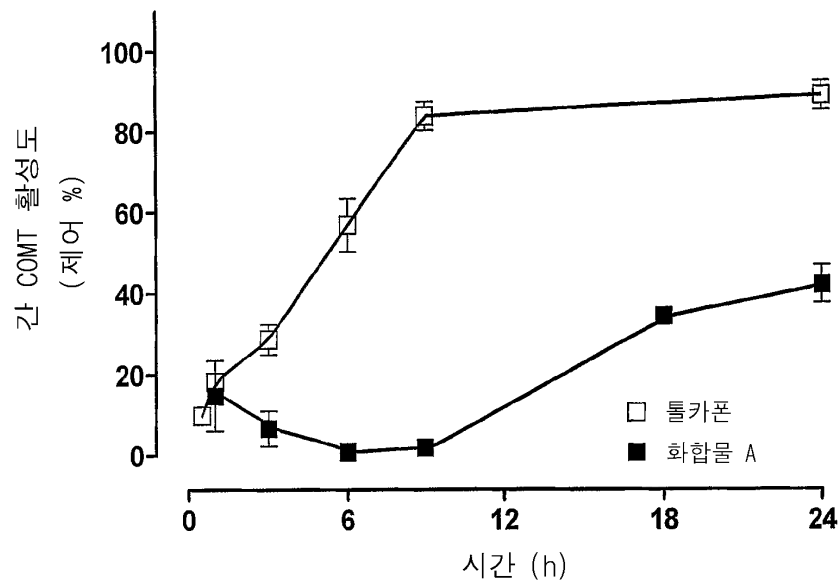
<241>	크로스카멜로스 나트륨	6.0%
<242>	활석	2.0%
<243>	마그네슘 스테아르산염	1.0%

<244> 실시예 20

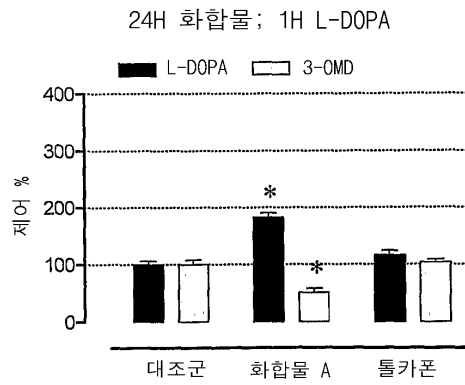
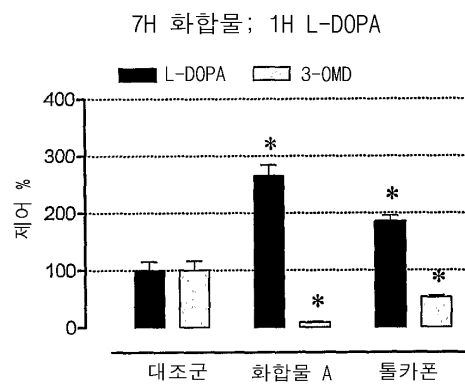
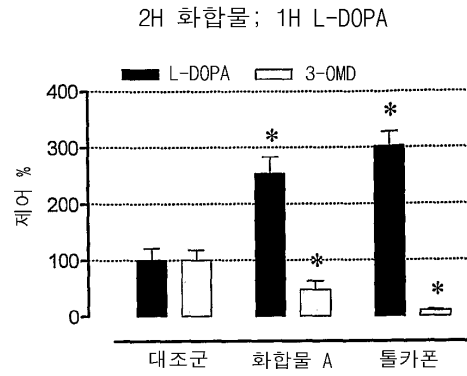
<245> 파킨슨병을 앓고 있거나 L-DOPA 치료법을 사용하고 있는 환자들에게 50 mg의 화합물 A를 포함하는 정제약이 투약되었다. 임상 사진(Clinical Picture)상에 주목할만한 개선이 발견되었다.

도면

도면1



도면2



도면3

