



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월26일

(11) 등록번호 10-1522924

(24) 등록일자 2015년05월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2011-7030518
- (22) 출원일자(국제) 2010년05월24일
 심사청구일자 2013년05월22일
- (85) 번역문제출일자 2011년12월20일
- (65) 공개번호 10-2012-0025541
- (43) 공개일자 2012년03월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2010/073105
- (87) 국제공개번호 WO 2010/135972
 국제공개일자 2010년12월02일
- (30) 우선권주장
 200910043501.7 2009년05월25일 중국(CN)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020080023680 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
 센트럴 사우스 유니버시티
 중국 후난 410013, 창샤, 통지포 로드 172
- (72) 발명자
 후, 가오윤
 중국 후난 410013, 창샤, 통지포 로드 172
 타오, 리지안
 중국 후난 410013, 창샤, 통지포 로드 172
 쉐, 준
 중국 후난 410013, 창샤, 통지포 로드 172
- (74) 대리인
 특허법인가산

전체 청구항 수 : 총 3 항

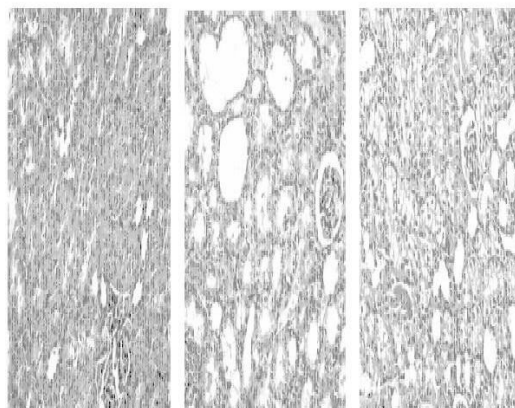
심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 1-(치환된 페닐)-5-트리플루오로메틸-2-(1H)피리돈 화합물 및 이것의 염의 제조방법 및 용도

(57) 요약

본 발명은 1-(치환된 페닐)-5-트리플루오로메틸-2-(1H)피리돈 화합물, 약학적으로 허용 가능한 염 및 그 화합물과 염의 제조방법과 섬유증 치료약의 제조에서의 응용에 관한 것이다.

대표도



정상 그룹

모듈 그룹

화합물 13 그룹

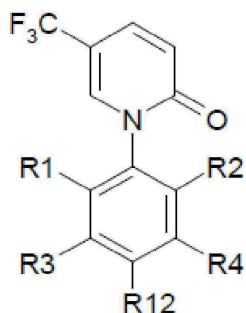
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (XIII)으로 표현되는 1-치환된 페닐-5-트리플루오로메틸-2-(1H)피리돈 화합물 또는 그 염:

< 화학식 (XIII) >

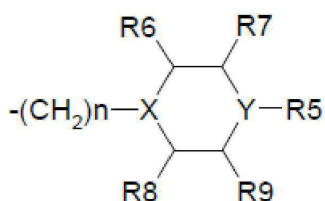


상기 화학식 (XIII)에서,

R1 내지 R4는 각각 독립적으로 H, CN, NO₂, 히드록시기, 아미노기, 할로겐원자 및 C₁-C₆인 알콕시기로 구성된 군에서 선택된 하나이고;

R12는 NR¹⁰R¹¹이며, R¹⁰와 R¹¹는 각각 독립적으로 H 또는 하기 화학식 (XIV)로 표현되는 화합물이고, R¹⁰와 R¹¹중 적어도 하나는 하기 화학식 (XIV)로 표현되는 화합물이며;

< 화학식 (XIV) >



상기 화학식 (XIV)에서,

R5는 H, C₁-C₆인 알킬기 및 C₁-C₆인 히드록시 알킬기로 구성된 군에서 선택된 하나이고;

R6 내지 R9는 H 이며;

X는 N 또는 CH 이고;

Y는 N, O 및 C 중 어느 하나이며, Y가 O 인 때 R5 는 존재하지 않고;

n 은 1 내지 6 이다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 1-치환된 페닐-5-트리플루오로메틸-2-(1H)피리돈 화합물은, 하기 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 7, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12 및 화합물 13으로 구성된 군에서 선택된 하나인 것을 특징으로 하는 1-치환된 페닐-5-트리플루오로메틸-2-(1H)피리돈 화합물 또는 그 염:

<화합물 1>

1-(2-클로로-4-((3-(4-메틸피페라진-1-기)프로필)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈;

<화합물 2>

1-(2-클로로-4-((3-몰폴리닐프로필)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈;

<화합물 3>

1-(2-클로로-4-((3-피페리딘-1-기)프로필아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈;

<화합물 7>

1-(2-클로로-4-((3-피페리딘-1-기)프로필)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈 염산염;

<화합물 9>

1-((4-((피페라진-1-기)에틸)아미노)-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈;

<화합물 10>

1-(2-클로로-4-((2-(피페리딘-1-기)에틸)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈;

<화합물 11>

1-(2-클로로-4-((2-몰폴리닐에틸)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈;

<화합물 12>

1-(2-클로로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-기)에틸)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈;

<화합물 13>

1-(2-클로로-4-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-기)에틸)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈.

청구항 3

제 1항 내지 제 2항 중 어느 한 항의 1-치환된 페닐-5-트리플루오로메틸-2(1H)피리돈 화합물 또는 그 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 항-섬유증 약물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 1-(치환된 페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)피리돈 화합물 및 그 제조방법과 의학용도에 관한 것이다.

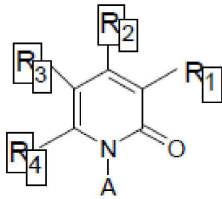
배경 기술

[0002] 섬유증(fibrosis)은 다양한 종류의 기관 또는 조직 내에서 발생되며 기관 또는 조직내의 실질 세포의 감소를 유발하며 섬유성결합조직을 증가시켜 최종적으로 기관 또는 조직 구조의 파괴와 기능의 저하를 초래할 수 있으며 심지어는 기관의 쇠약에까지 이르게 된다. 현재 기관 또는 조직의 섬유증의 메커니즘, 진단 방법 및 제어대책에 관하여 광범위한 연구가 진행되고 있으며, 기존 기술면에서 적지 않은 성과를 거두었지만 여전히 핵심 문제는 해결되지 않은 상태이다.

[0003] 미국특허 US3839346A, US4052509A, US4042699 에서는 다음 화학식을 함유하는 29가지 피리돈 화합물을 공개하였

다.

[0004] [화학식 I]



[0005]

[0006] 또한 이러한 피리돈 화합물은 항염, 제열과, 혈청 요산을 저하시키고 통증을 완화 시키는 작용도 있다고 보고되었다. 그 중에서 5 - 메틸 -1 -페닐 -2(1H)피리돈, 피르페니돈(5-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridone, Pirfenidone)은 가장 우수한 활성과 비교적 낮은 독성을 갖고 있다.

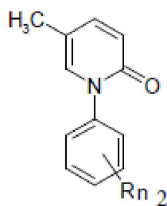
[0007] 미국 특허 US 5,310,562는 1994년에 처음으로 1-페닐 5-메틸-1(1H)피리돈(Pirfenidone, PFD)을 개시하고 또한 피르페니돈(Pirfenidone, PFD)은 항섬유증의 생물 활성을 지니고 있다고 밝혔다. 그 후 미국 특허 US 5,518,729 와 US 5,716,632 도 N-치환 -2(1H)-피리돈[N-substituted2-(1H)pyridone], 즉 화학식 I 및 N-치환 -3(1H)-피리돈[N-substituted3-(1H)pyridone]도 피르페니돈(Pirfenidone, PFD)과 동일한 항섬유증 기능이 있다고 밝혔다. 또한 44 개의 화합물을 열거하였으며 대부분은 미국 특허 US 4,052,509의 이지의 화합물이었다,

[0008] 이 화합물 중, R1, R2, R3, R4는 전부 메틸과 에틸에 한정한다.

[0009] 피르페니돈 (Pirfenidone, PFD)의 항섬유증면에서의 유효성은 시험관내 및 동물 실험에서 증실된 바가 있다. 실험 결과, 신장 섬유증, 폐 섬유증 동물 실험과 특이성 폐 섬유증 환자의 임상치료과정에서 피르페니돈은 ECM의 축적을 역적 할뿐만 아니라 방지하며, 섬유화의 생성과 흉터의 생성을 역전하거나 방지한다. (Shimizu T, Fukagawa M, Kuroda T, et al. Pirfenidone prevents collagen accumulation in the remnant kidney in rats with partial nephrectomy. *Kidney Int*, 1997,52(Suppl 63):S239-243;Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159:1061-1069).

[0010] 본 출원인은 중국특허 ZL02114190.8을 출원하여, 피리돈 화합물을 제공하였으며, 아래의 구조를 갖고 있다.

[0011] [화학식 II]



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] n이 1인 경우, 치환기 R은 F, Br, I이다.

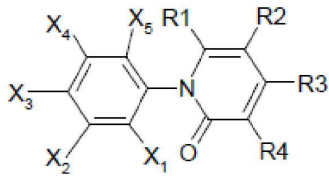
[0015] n 이 2인 경우, 치환기 R은 F, Cl, Br, I, 포화 직쇄 알킬기, 포화직쇄 알콕시기, 포화 직쇄 할로젠화된 알킬기이다. 벤젠링에서의 치환기 R의 위치는 오르토, 메타, 파라이다.

[0016] 피르페니돈은 2008년에 일본에서 폐섬유증의 치료제로 판매되었다. 그러나 피르페니돈과 그의 유도체의 효과는 크지 않았다.

[0017] 임상에서 피르페니돈의 투과량은 2400mg이었다.

[0018] W02007053685, W02006122154는 p38 키나제를 억제하는 효과를 갖고 있는 화합물을 공개하였으며, 이런 화합물은 섬유화 질병을 치료하는데 사용된다. 그 구조는 하기 화학식 III을 갖는다.

[0019] [화학식III]

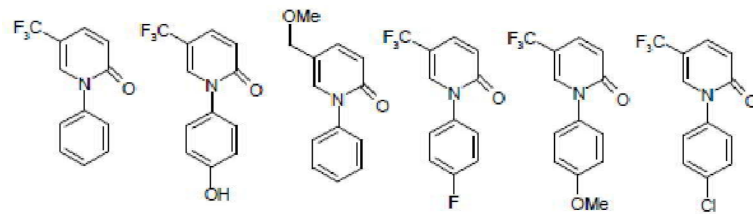


[0020]

[0021] 상기 식에서,

[0022] R1~4는, H, 알킬기, 치환 알킬기, 알케닐기, 할로겐알킬기, 니트로알킬기, 히드록시 알킬기, 알콕시기, 페닐기, 치환페닐기, 할로젠, 히드록시기, 알콕시 알킬기, 카르복실기, 알콕시카보닐기 등이고; X1-5는 H, 할로젠, 알콕시기, 히드록시기이다.

[0023] WO 2007-062167도 p38 키나제를 억제하는 효과를 갖고 있는 화합물을 공개하였으며, 이런 화합물은 섬유화 질병을 치료하는데 사용된다. 그 구조는 하기 화학식을 갖는다.

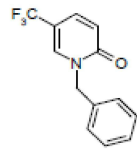


[0024]

[0025] 이런 화합물의 벤젠링에는 간단한 치환기를 갖고 있다.

[0026] 중국특허 2007-10034357도 상술한 유사 구조를 갖는 항-섬유증 활성을 갖는 화합물을 공개하였으며, 동시에 하기 화학식IV를 갖는 항-섬유증 활성을 화합물을 공개하였다.

[0027] [화학식IV]

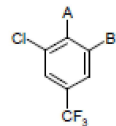


[0028]

[0029] 이런 화합물은 피리돈 고리의 5위치에 플루오르메틸기를 도입하여, 피르페니돈의 효과가 약한 결점을 개선하였다. 그러나 이런 화합물의 효과는 여전히 높지 않다.

[0030] 독일 특허 DE4343528는 농업용 살충작용을 갖는 하기 화학식V의 구조를 갖는 화합물을 공개하였다.

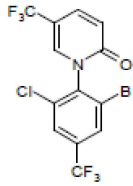
[0031] [화학식V]



[0032]

[0033] 화학식V에서, A, B는 각각 퓨란 고리, 이미다졸, 피리딘, 피리돈치환이며; 하기 화학식VI의 화합물을 포함한다.

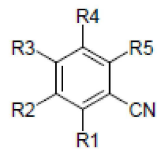
[0034] [화학식VI]



[0035]

[0036] 유럽특허 EP 259,048, EP 367,410, EP 398,499는 농업상에서 살충 효과가 있는 하기 화학식VII을 갖는 화합물을 공개하였다.

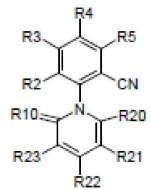
[0037] [화학식VII]



[0038]

[0039] 상기 식에서 R1은 피리돈이고, 하기 화학식 VIII을 갖는 화합물이다.

[0040] [화학식 VIII]

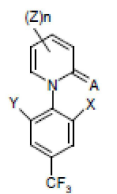


[0041]

[0042] 상기 식에서 R10은 O 혹은 S 이다.

[0043] 유럽특허 EP 216,541은 농업상에서 살충 효과가 있는 하기 화학식 IX을 갖는 화합물을 공개하였다.

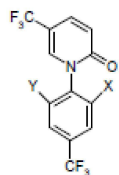
[0044] [화학식IX]



[0045]

[0046] 상기 식에서, 하기 화학식 X을 갖는 화합물을 포함한다.

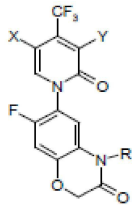
[0047] [화학식 X]



[0048]

[0049] 유럽 특허 EP 488,220는 살초 효과를 갖고 있는 하기 화학식 XI을 갖는 화합물을 공개하였다.

[0050] [화학식 XI]

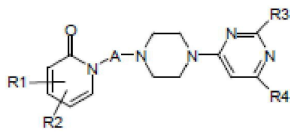


[0051]

[0052] 상기 화합물의 구조에서 피리딘 고리뿐만 아니라 피리딘 1위치 페닐 고리에는 다중, 다수의 치환기를 갖고 있고, 구조가 복잡하며, 항-섬유증에 관한 내용이 공개되지 않았다.

[0053] DE 10-2004-027359는 도파민 3수용체를 조절할 수 있는 화합물을 공개하였고, 이런 화합물은 파킨슨병과 정신분열증의 치료에 사용된다. 하기 화학식XII의 구조를 갖는다.

[0054] [화학식XII]



[0055]

[0056] 상기 식에서 A는 4~6개의 원자수의 탄화수소쇄이고, 탄소쇄는 1~2개의 메틸기에 의해 치환될 수 있다. 또는 탄소쇄에서 1~2개의 탄소원자가 산소, 카보닐기, 황 등 기타 원자에 의해 치환될 수 있다.

[0057] R1과 R2는 H, CN, NO₂, 할로겐원자, OR⁵, NR⁶R⁷, C(O)_nR⁶R⁷, O-C(O)_nR⁶R⁷, C₁-C₆의 알킬기, C₁-C₆의 할로겐 알킬기 등이다.

[0058] 이로부터 알 수 있는 바, 종래의 기술에서, 항-섬유증 화합물의 활성은 여전히 높지 않았다. 또한 여러 개의 불소 원자를 분자 중에 도입하였고, 화합물의 지용성의 뛰어났다. 동시에 분자 중에는 높은 수용성을 가진 작용기가 없기 때문에 용액제로 사용할 수 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

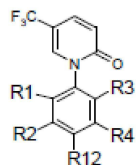
[0059] 본 출원인은 1-페닐-5-트리클로로 메틸 피리돈의 기초상에서, 페닐기에 대하여 더욱 수식하였고, 치환기인 아미노기예를 사용하여 페닐기를 수식하여, 획기적인 효과를 얻었으며, 획득한 화합물은 종래의 피리돈화합물에 비하여 상대적으로 높은 약물 효과를 갖고 있는 것을 발견하였다. 동시에, 이런 종류의 헤테로고리를 함유한 화합물은 각종 염을 생성할 수 있으며, 각종 액체 치료약의 제조에 사용할 수 있다.

[0060] 본 출원인은 본 발명의 화합물은, 종래의 피리돈화합물과 같은 항-섬유증 약물치료효과를 갖고 있는 것을 발견하였고, 그 약물 효과는 종래의 피르페니돈보다 현저하고, 제일 높게는 종래화합물의 60 여배에 달했다. 때문에, 본 발명은 화학식 XIII에 나타내는 화합물의 항-섬유증 약물에서의 용도도 제공한다.

과제의 해결 수단

[0061] 본 발명의 1-(치환된 페닐)-5-트리플루오로메틸-2-(1H)피리돈은 화학식 XIII의 구조를 갖는다.

[0062] [화학식 XIII]

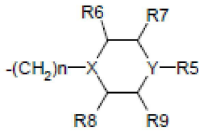


[0063]

[0064] 상기 식에서 R1-R4, R12는, H, CN, NO₂, 히드록시기, 아미노기, 할로겐원자, C₁-C₆인 알콕시기, NR¹⁰R¹¹, OR¹³,

C(O)R¹⁴, O-C(O)R¹⁵, C₁-C₆인 알킬기, C₁-C₆인 할로젠 알킬기, C₂-C₆인 알켄닐기, 카르복실기, 카르복산 에스테르에서 선택되며; 여기서, R¹⁴, R¹⁵는: C₁-C₆인 알킬기; R¹⁰와 R¹¹는: H, C₁-C₆인 히드록시 알킬기, 에스테르화된 C₁-C₆인 히드록시 알킬기, C₁-C₆인 알콕시 알킬기, 혹은 화학식XIV에서 선택되며; 또한 R1-R4, R12에서 적어도 하나가 NR^{10,11} 혹은 OR¹³, OR¹³가 C₁-C₆인 히드록시 알킬기, C₁-C₆인 알콕시 알킬기; R¹⁰와 R¹¹동시에 H가 아니며;

[0065] [화학식XIV]



[0066] 화학식XIV에서 R5는: H, C₁-C₆인 알킬기, C₁-C₆인 할로젠 알킬기, C₁-C₆인 히드록시 알킬기, 에스테르화된 C₁-C₆인 히드록시 알킬기, C₂-C₆인 알켄닐기에서 선택되며; R6~R9는: H, C₁-C₆인 알콕시기, =O, C₁-C₄인 알킬기, C₁-C₄인 할로젠 알킬기, C₁-C₄인 히드록시 알킬기, C₂-C₄인 알켄닐기에서 선택되며; X는 N, CH에서 선택되며; Y는 N, O, C에서 선택되며; Y가 O로 선택되면 R5는 존재하지 않으며; n가: 1~6이고; 및 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0068] R12는 NR^{10,11} 혹은 OR¹³ 인것이 바람직하다.

[0069] 본 발명의 실시예에 의하면, 본 발명은 더욱 바람직하게는 R12 가 NR^{10,11} 혹은 OR¹³ 인 경우, R1~R4 중에서 하나가 할로젠 원자이며, 나머지가 H이다.

[0070] 본 발명의 실시예에 의하면, 본 발명은 하기 바람직한 화합물에서 선택된다:

[0071] 1-(2-클로로-4-((3-(4-메틸피페라진-1-기)프로필)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-리돈(화합물1) 1-(2-클로로-4-((3-몰폴리닐프로필)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물2) 1-(2-클로로-4-((3-피리딘-1-기)프로필아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물3) 1-(4-((3-브로시에틸)아미노)-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물4) 1-(2-클로로-4-((2-히드록시에틸)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물5) 1-(4-(N,N-디(2-히드록시에틸)아미노)-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물6) 1-(2-클로로-4-(((3-피리딘-1-기)프로필)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물7) 1-(2-클로로-4-((2-(2-히드록시에톡시)에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물8) 1-((4-((피페라진-1-기)에틸)아미노)-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물9) 1-(2-클로로-4-((2-(피리딘-1-기)에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물10) 1-(2-클로로-4-((2-몰폴리닐에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물11) 1-(2-클로로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-기)에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물12) 1-(2-클로로-4-((2-(4-2-히드록시에틸)피페라진-1-기)에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈(화합물13) 및 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0072] 상기 염은 염산염, 황산염, 인산염, 퍼클로레이트, 메탄설폰산염, 트리플루오르-메탄설폰산염, 포름산염, 아세트산염, 프로피온산염, 낙산염, 말레인산염, 숙신산염, 트리플루오르 아세트산염, succinate, 살리실산염, DL-아스파르트산염, D-아스파르트산염, L-아스파르트산염, DL-글루타민산염, D-글루타민산염, L-글루타민산염, 글리세린산염, 숙신산염, 스테아린산염, DL-타르타르산염, D-타르타르산염, L-타르타르산염, (±) 만델산염, (R)-(-) 만델산염, (S)-(+)-만델산염, 구연산염, 묇콘산염, 말레인산염, 말론산염, 벤조산염, DL-말산염, D-말산염, L-말산염, 세미말산염, 1-아다만탄 아세트산염, 1-아다만탄 카르복시산염, 크산틴산염, 슬포-아세테이트, (±)-락트산, L-(+)-락트산, D-(-)-락트산, 파모산염, D-α-갈락투론산염, 글리세린산염, DL-시스틴염, D-시스틴염, L-시스틴염, DL-호모시스틴염, D-염, 호모시스틴염, L-호모시스틴염, DL-세미시스틴염, D-세미시스틴염, L-세미시스틴염, (4S)-히드록시 L-프롤린염, 시클로프로판-1,1-디카르복시산염, 2,2-메틸말로네이트, 티로신염, 프롤린염, 푸마르산염, 1-히드록시-2-나프토산염, 포스포노 아세트산염, 탄산염, 중탄산염, 3-포스포노 프로피온산, DL-피로글루타민산염, D-피로글루타민산염, L-피로글루타민산염, 툴루엔산염, 페닐설폰산염, 에탄설폰산염, (±) 녹나무산염, 나프탈렌설폰산염, 1R-(-)-녹나무산염, 1S-(+)-녹나무산염, 1.5-나프탈렌설폰산염, 1,2-에탄디설폰산염, 1,3-

프로판 디설포산염, 3 - (N - 몰포리노) 프로판 설포산염, 비페닐 설포산염, 히드록시 에틸 설포산염, 1 - 히드록시 -2 - 나프탈렌 설포산염, 인산 이수소 염, 인산수소칼륨, 인산이수소칼륨, 인산칼륨, 인산수소 나트륨, 인산일수소나트륨, 인산나트륨, 인산이수소나트륨, 인산 칼슘, 제 3인산칼슘, 헥사플루오로인산염, 비닐 포스폰산염, 2 - 카르복시에틸 -포스폰산염 및 페닐포스폰산염 일 수 있다.

[0073]

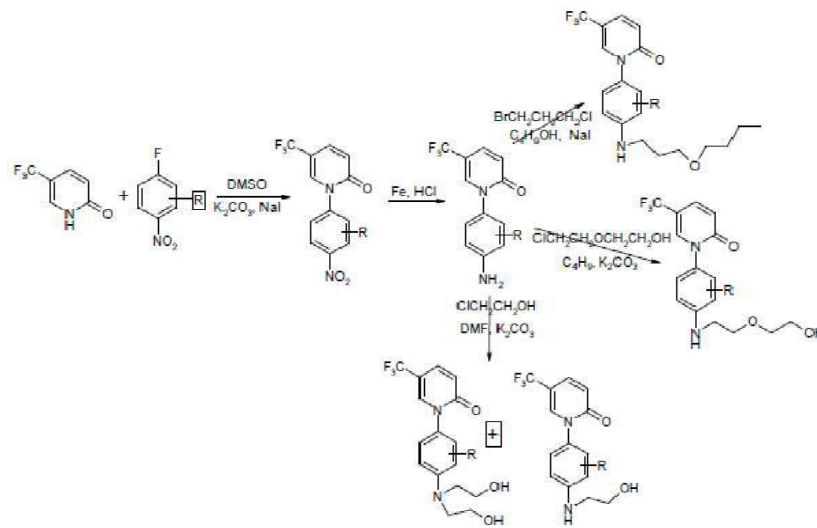
본 발명은 화학식 XIII를 갖는 화합물의 합성방법을 제공하고, 합성식은 아래와 같다. 간단한 아미노기치환된 화합물에서, 5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈과 니트로기로 치환된 플르오로 페닐을 반응시켜 DMSO 를 용매로 하고, 탄산칼륨을 산결착제로하고, 요오드화나트륨을 촉매로 하여, 니트로기치환물을 얻고, 염화철분을 환원하여, 아미노기치환물을 얻고, 다른 화합물에 근거하여 목표산물을 얻었다.

[0074]

반응식 I에 나타내었다.

[0075]

반응식 I



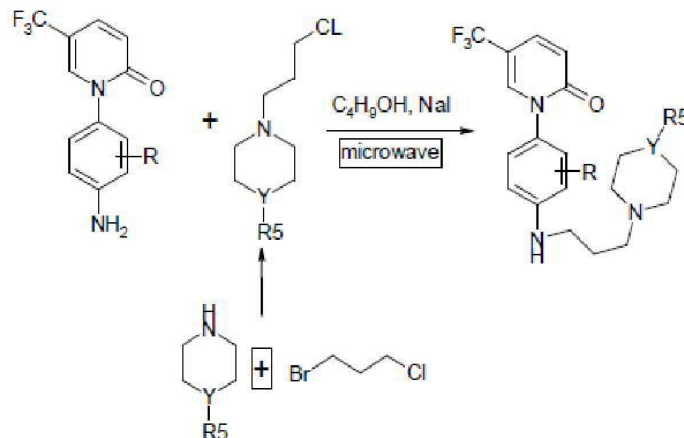
[0076]

[0077]

아미노기가 지방족측쇄와 헤테로고리에 의해 서로 연결된 화합물에 있어서, 먼저 브로모 클로로판과 헤테로고리 화합물을 반응시켜, 클로로 알킬헤테로고리 화합물을 얻고, 다시 반응식 I 에서 얻은 아미노기치환물과 반응시켜, 목표산물을 얻었으며, 부탄올을 용매로 하고, 요오드화 나트륨을 촉매로 하고, 마이크로파로 촉매화시켰다. 반응식 II에 나타내었다.

[0078]

반응식 II

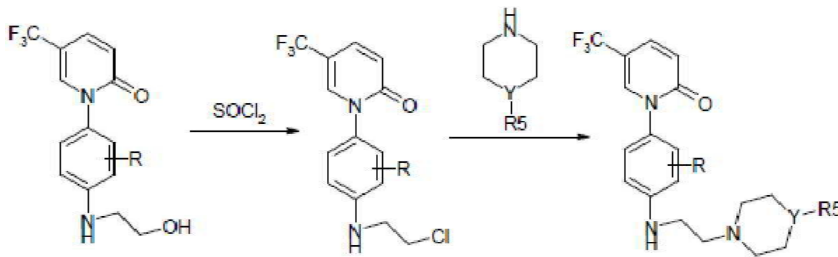


[0079]

[0080]

혹은, 반응식 I에 의해 히드록시 에틸 아미노기치환물을 얻고, 염화티오닐과 반응시켜 클로로 에틸 아미노기치환물을 얻고, 다시 헤테로고리 화합물과 반응시켜 목표산물을 얻었다. 반응식 III에 나타내었다.

[0081] 반응식 III



[0082] 합성 개시물인 트리클로로메틸피리딘은 상품화된 원료이다.
 [0083] 상기 화합물은 광범위한 항-섬유증 약물의 제조에 사용된다.

[0084] 본 발명은 상술한 종래기술의 기초에서, 피리돈 1위치의 벤젠고리에서 치환된 아미노기를 도입하고, 한 개의 알킬쇄상기를 통하여 아미노기상에 히드록시기, 헤테로고리 등과 같은 한 개의 친수성 작용기를 도입하여, 신규한 피리돈 유사 화합물 및 그의 염을 얻었다. 이러한 화합물의 활성도 대폭적으로 증가되었다.

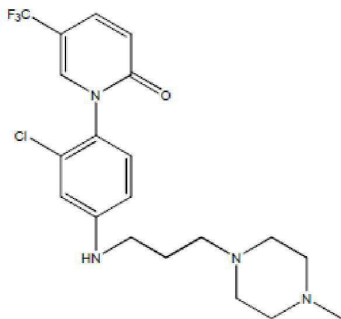
도면의 간단한 설명

[0085] 도 1은 실시예 15의 신장병리 HE염색(×200).
 [0086] 도 2는 실시예15의 신장병리 Masson염색(×200).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0087] 이하, 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예에 대해 상세하게 설명한다.

[0088] 실시예 1 1-(2-클로로-4-((3-(4-메틸피페라진-1-기)프로필)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조



[0089] (화합물 1)
 [0090]

[0091] A. 1-(2-클로로-4-니트로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조

[0092] 8.2g(0.050mol)의 5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈에, DMSO 100mL을 넣어 용해시키고, 13.1g(0.075mol)의 3-클로로-4-플루오로니트로벤젠, 11.0g(0.080mol)의 탄산칼륨, 1.4g의 요오드화 나트륨을 넣어, 130℃에서 4시간 교반 반응시켜, 반응이 끝난후 40℃까지 냉각시키고, 100mL의 12%암모니아수를 넣어, 대량의 침전을 석출하고, 여과하고, 여과 찌꺼기 에틸아세테이트에 용해시키고, 활성탄으로 탈색하고, 여과하고, 여액 무수황산나트륨을 건조시키고, 황산나트륨을 제거하고, 용매를 회수하고, 갈색 고체인 1-(2-클로로-4-니트로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈 12.0g을 얻었다. m.p.:217.7~218.3℃. MS(m/z):318(M⁺). ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm: 6.769~6.800(d, 1H, Ar-H, J=3.3Hz), 7.579~7.570(t, 3H, Ar-H), 8.296~8.333(dd, 1H, J=3.3Hz, 8.7Hz, Ar-H),8.492(s, 1H, Ar-H).

[0093] B. 1-(4-아미노-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조

[0094] 12.0g(0.035mol)의 1-(2-클로로-4-니트로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈, 200mL의 50%에탄올,

5.8g(0.105mol)의 환원철분을 환류할때까지 가열하고, 0.42mL(0.004mol)의 농 HCl을 천천히 드로핑하고, (5mL의 50% 에탄올을 희석 후 드로핑 함), 5시간 교반 환류 반응시키고 반응 종료 후, 15%KOH 에탄올 용액으로 pH10으로 조절하고 여과하고, 여과 찌꺼기는 95%에탄올(2*10mL)로 세척하고, 여액은 에탄올을 증발시킨 후 에틸아세테이트(50mL*3)로 추출하고, 유기상은 무수황산나트륨을 사용하여 하루밤 건조시키고, 여과하고 여액을 증발시켜 카키색 고체분말인 1-(4-아미노-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈 10.2g을 얻었다.

[0095] m.p.:136~138°C .EI-MS(m/z):288[M]⁺. ¹H-NMR(CDC13, 300MHz) δ ppm:3.559(br, 2H, -NH2), 6.633-6.670(dd, 1H, J=2.7 Hz, 8.7HzAr-H), 6.708-6.740(d, 1H, J=9.6Hz, Ar-H), 6.820-6.828(d, 1H, 2.4Hz, Ar-H), 7.089-7.117(d, 1H, J=2.4Hz, Ar-H), 7.503-7.544(dd, 1H, 2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H),7.595(s, 1H, Ar-H).

[0096] C. 1-(3-클로로프로필)-4-메틸피페라진의 제조

[0097] 0.1mol의 피리딘, 100mL의 아세톤, 0.125mol의 수산화 나트륨(25%)을 빙욕 중에서 온도 5° 이하로 공제하고, 0.1mol의 1-클로로-3-브로모프로판을 천천히 드로핑하고, 드로핑 완료 후, 실온 25°C에서 48시간 반응시키고, 반응 종료 후, 용매를 감압 증발시키고, 50mL의 물을 넣어 용해시킨 후, 디클로로메탄(3*50mL)으로 추출하고, 유기상을 합병하고, 황산나트륨을 사용하여 하루밤 건조시키고, 여과하고, 감압 증발시킨 후 유상물을 얻었으며, 농염산을 첨가하여 pH=1~2으로 조절하고, 디클로로메탄을 첨가하고 증해하여 1-클로로-3-브로모프로판을 제거하고, 여과 찌꺼기는 적당량의 물을 첨가하여 용해시키고, 25%의 수산화나트륨으로 pH=12으로 조절하고, 디클로로메탄(20mL*3)을 사용하여 추출하고, 황산나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과하고, 감압 증발시켜 황색 유상물 1.0g을 얻었으며, 수율은 14.2%이었다.

[0098] ¹H-NMR(CDC13, 300MHz) δ :

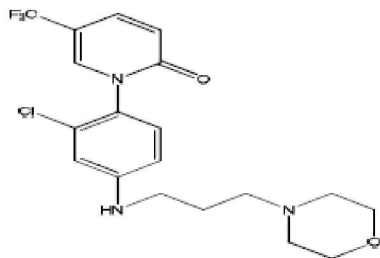
[0099] 1.930~1.999(m, 2H, -CH2-), 2.301(s, 3H, -CH3), 2.470~2.517(m, 10H, -CH2-), 3.575~3.619(t, 2H, -CH2-).

[0100] D. 1-(2-클로로-4-((3-(4-메틸피페라진-1-기)프로필)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조

[0101] 2.59g(0.003mol)의 1-(4-아미노-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈에 15mL의 부탄올을 첨가하여 용해시키고, 다시 0.528g(0.001mol)의 1-(3-클로로)프로필-4-메틸피페라진을 첨가하여 균일하게 교반하고, 촉매 화시키는데 필요한 요오드화칼륨을 첨가하여, 170°C에서 마이크로파로 반응시킨다. 반응 종료 후 여과하고 여액에서 용매를 제거하고, 여과 찌꺼기는 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=1:1(1%트리에틸아민)용액으로 세척하여, 0.15g의 황색 고체를 얻었다.

[0102] m.p.:129~132°C .ESI- MS(m/z):429[M+H]⁺. ¹H-NMR(CDC13,300MHz) δ ppm:1.805~1.845(m,2H,-CH2-),2.369(s,3H,-CH3),2.534~2.575(t,10H,-CH2-),3.201(br,2H,-CH2-), 5.501(br,1H,-NH-),6.516~6.553(dd,1H,J=2.4Hz,8.7Hz,Ar-H),6.678~6.734(dd,1H,J=2.4Hz,7.2Hz,Ar-H),7.071~7.100(d,1H,J=8.7Hz,Ar-H), 7.491~7.532(dd,1H,J=2.7Hz,9.6Hz,Ar-H), 7.604(s,1H,Ar-H).

[0103] 실시예 2 1-(2-클로로-4-((3-몰폴리닐프로필)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조

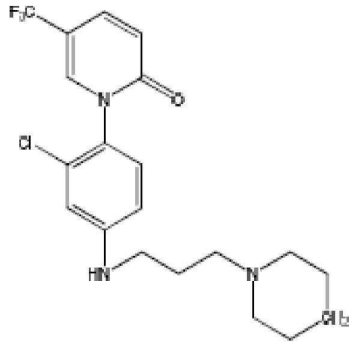


[0104] (화합물 2)

[0106] 0.54g(0.003mol)의 1-(4-아미노-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈에 5mL의 부탄올을 첨가하여 용해시키고, 다시 0.528g(0.001mol)의 1-(3-클로로)프로필-몰포린과 촉매시키는데 필요한 요오드화 칼륨을 첨가하여 균일하게 교반하고, 180°C에서 마이크로파로 반응시킨다. 반응 종료 후, 여과하고, 여액을 증발시키고, 여과 찌꺼기는 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=1:1(1%트리에틸아민)용액으로 세척하여 0.16g의 황색 고체를 얻었다. m.p.:95~97°C .ESIMS(m/z):416[M+H]⁺. ¹H-NMR(CDC13,300MHz) δ

ppm:1.836~1.856(m, 2H, -CH₂-), 2.527(br, 6H, -CH₂-), 3.202~3.258(t, 2H, -CH₂-), 3.777(br, 4H, -CH₂-), 5.403(br, 1H, -NH-), 6.523~6.559(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.7Hz, Ar-H), 6.689~6.698(d, 1H, J=2.7Hz, Ar-H), 6.737(s, 1H, Ar-H), 7.078~7.138d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.493~7.534(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.9Hz, Ar-H), 7.604(s, 1H, Ar-H).

[0107] 실시예 3 1-(2-클로로 4-((3-피페리딘-1-기)프로필아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조



[0108]

[0109]

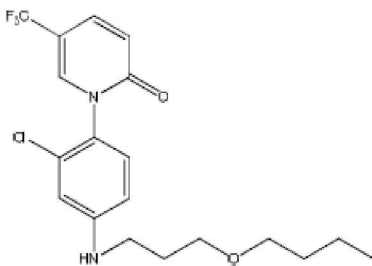
(화합물 3)

[0110]

3.50g(0.012mol)의 1-(4-아미노-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈에 15mL의 부탄올을 첨가하여 용해시키고, 다시 0.528g(0.004mol) 1-(3-클로로)과 촉매 시키는데 필요한 요오드화 칼륨을 첨가하여 균일하게 교반하고, 180℃에서 마이크로파로 반응시킨다. 반응 종료 후, 여과하고, 여액을 증발시키고, 여과 찌꺼기는 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=1:1(1%트리에틸아민)용액으로 세척하여, 0.21g의 옅은 커피색 고체를 얻었다. m.p.:112~115℃.EI-MS(m/z):413[M]⁺. ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm:1.482~1.489(m, 2H), 1.607~1.642(m, 4H), 1.736~1.843(m, 2H), 2.425~2.491(m, 6H), 3.185(br, 2H), 6.011(br, 1H-NH-), 6.499~6.537(dd, 1H, J=2.7Hz, 8.7Hz, Ar-H), 6.654~6.662(d, 1H, J=2.4Hz, Ar-H), 6.698~7.731(d, 1H, J=9.9Hz, Ar-H), 7.059~7.088(d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.483~7.524(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.9Hz, Ar-H), 7.607(s, 1H, Ar-H).

[0111]

실시예 4 1-(4-((3-브톡시에틸)아미노)-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조



[0112]

[0113]

(화합물 4)

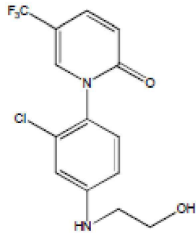
[0114]

2.88g(0.01mol)의 1-(4-아미노-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈에 15mL의 부탄올을 첨가하여 용해시키고, 다시 3.14g(0.02mol)의 1-클로로-3-브로모프로판과 촉매 시키는데 필요한 요오드화 칼륨을 첨가하여 균일하게 교반하고, 180℃에서 마이크로파로 반응시킨다. 반응 종료 후, 여과하고, 여액을 증발시키고, 여과 찌꺼기는 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=3:1(1%트리에틸아민)용액으로 세척하여, 0.20g의 백색 비슷한 고체를 얻었다.m.p.:83.0~85.0℃.

[0115]

ESI-MS(m/z):425[M+Na]⁺. ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm:0.921~0.970(t, 3H, -CH₃), 1.364~1.439(m, 2H, -CH₂-), 1.563~1.612(m, 2H, -CH₂-), 1.880~1.919(m, 2H, -CH₂-), 3.213~3.255(t, H, -CH₂-), 3.415~3.458(t, 2H, -CH₂-), 3.542~3.579(t, 2H, -CH₂-), 4.696(br, 1H, -NH-), 6.508~6.545(dd, 1H, J=2.4Hz, 2.4Hz, Ar-H), 6.680~6.689(d, 1H, J=2.7Hz, Ar-H), .704~6.736(d, 1H, J=9.6Hz, Ar-H), 7.070~7.099(d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.491~7.532(dd, 1H, J=2.7Hz, 2.4Hz, Ar-H), 7.606(s, 1H, Ar-H).

[0116] 실시예 5 1-(2-클로로-4-((2-히드록시에틸)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조

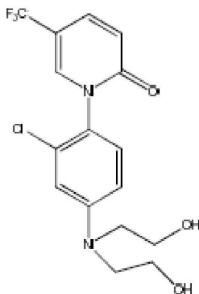


[0117]

[0118] (화합물 5)

[0119] 0.57g(0.002mol)의 1-(4-아미노-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈, 12mL의 염화에탄올과 12mL의 DMF를 첨가하여 용해시키고, 다시 0.56g(0.004mol)의 탄산칼륨을 첨가하여, 130℃하에서 12시간 교반하면서 반응시키고, 반응 종료 후, 여과하고, 여액을 증발시키고, 여과 찌꺼기는 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=1:1용액으로 세척하여, 0.080g의 갈색 고체를 얻었다. m.p.:161.0~164.0℃.EI-MS(m/z):332[M]⁺. ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm:3.504~3.543(t, 2H, -CH₂-), 3.658~3.709(t, 2H-CH₂-), 4.412(br, 1H, -NH-), 6.590~6.627(dd, 1H, J=2.7Hz, 2.4Hz, Ar-H), 7.10~6.742(d, 1H, J=9.6Hz, Ar-H), 6.754~6.762(d, 1H, J=2.4Hz, Ar-H), 7.128~7.157(d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.500~7.542(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.597(s, 1H, Ar-H).

[0120] 실시예 6 1-(4-(N,N-디(2-히드록시에틸)아미노)-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조

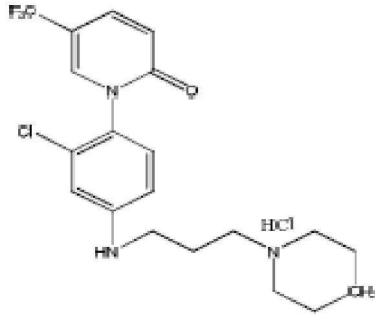


[0121]

[0122] (화합물 6)

[0123] 0.57g(0.002mol)의 1-(4-아미노-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈에, 12mL의 염화에탄올과 12mL의 DMF를 첨가하여 용해시키고, 다시 0.56g(0.004mol)의 탄산나트륨을 첨가하고, 130℃하에서 12시간 교반하면서 반응시키고, 반응 종료 후, 여과하고, 여액을 증발시키고, 여과 찌꺼기는 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=1:1용액으로 세척하여, 0.070g의 적갈색 고체를 얻었다.m.p.:169.0~172.0℃.EI-MS(m/z):376[M]⁺. ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm:3.213~3.245(t, 4H, -CH₂-), 3.661~3.754(t, 4H-CH₂-), 6.714~6.746(d, 1H, J=9.6Hz, Ar-H), 6.864~6.903(dd, 1H, J=2.7 Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.018~7.027(d, 1H, J=2.7Hz, Ar-H), 7.214~7.244(d, 1H, J=9.0Hz, Ar-H), 7.505~7.514(dd, 1H, J=2.7Hz, Ar-H).

[0124] 실시예 7 1-(2-클로로-4-(((3-피페리딘-1-기)프로필)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈 염산염의 제조



[0125]

[0126]

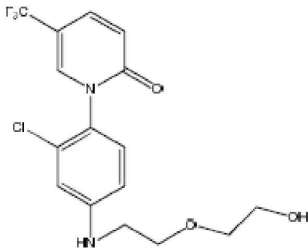
(화합물 7)

[0127]

2.9mmol의 1-(4-((3-(트리플루오로메틸)-2(1H)-피리딘)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈에 에탄올을 적당량 첨가하여 용해시키고, 2.9mmol의 염산을 첨가하여 교반하면서 2시간 반응시키고, 용매를 증발시키고, 백색 비슷한 고체인 1-(2-클로로-4-((3-(트리플루오로메틸)-2(1H)-피리딘)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈)아미노)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈염산염 0.12g을 얻었다. M.P.: 192~195°C. EI-MS(m/z): 414[M+H]⁺. ¹H-NMR(D2O) δ ppm: 1.343~1.718(m, 6H, -CH2-), 1.857~1.905(2H, -H), 1.956~2.055(m, 2H, -CH2-), 2.829~2.905(t, 2H, -CH2-), 3.122~3.116(t, 2H, -CH2-), 3.221~3.284(2H-CH2-), 3.445~3.487(2H-CH2-), 6.764~6.812(2H, Ar-H), 6.965~6.972(1H, Ar-H), 7.199~7.228(1H, Ar-H), 7.785~7.907(1H, Ar-H), 8.075(1H, Ar-H).

[0128]

실시예 8 1-(2-클로로-4-((2-(2-히드록시에틸)에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조



[0129]

[0130]

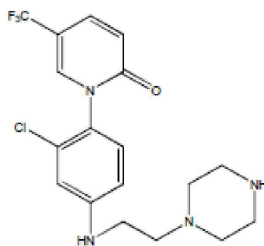
(화합물 8)

[0131]

1.9mmol의 1-(4-아미노-2-클로로)페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈에, 28mmol의 클로로에톡시에탄올과 50mL의 브탄올을 첨가하여 반응시키고, 다시 1.9mmol의 탄산나트륨을 첨가하여, 72시간 환류 반응시키고, 여과시키고, 여과 찌꺼기는 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=1:1용액으로 세척하여, 0.33g의 황색 유상물을 얻었다. EI-MS(m/z): 376[M]⁺, ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm: 3.320~3.355(t, 2H, -CH2-), 3.607~3.637(t, 2H, -CH2-), 3.714~6.748((t, 2H, -CH2-), 3.768~3.798((t, 2H, -CH2-), 6.609~6.646(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.4Hz, Ar-H), 6.710~6.742(d, 1H, J=9.6Hz, Ar-H), 6.775~6.783(d, 1H, J=2.4Hz, Ar-H), 7.107~7.136(d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.501~7.542(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.603(s, 1H, Ar-H).

[0132]

실시예 9 1-((4-((피페라진-1-기)에틸)아미노)-2-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조



[0133]

[0134]

(화합물 9)

[0135]

A 1-(2-클로로-4-((2-클로로에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈 3mmol의 1-(2-클로로-4-((2-히드록시에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈과 120mL의 디클로로메탄, 4.5mmol의 염화 티오닐

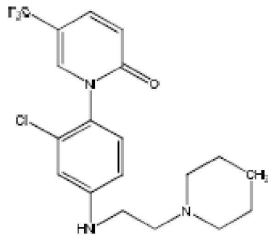
과 4.5mmol의 트리에틸아민을 실온에서 교반하면서 28시간 반응시키고, 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=3:1용액으로 세척하여, 0.5g의 담황색 고체를 얻었다. M.P.:160.0~162.0℃.

[0136] EI-MS(m/z):350[M]⁺. ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm: 3.502~3.541(t, 2H, -CH₂-), 3.713~3.752(t, 2H, -CH₂-), 6.909~6.647(dd, 1H, J=2.7Hz, 8.7Hz, Ar-H), 6.716~6.777(2H, Ar-H), 7.135~7.164(d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.508~7.550(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.600(s, 1H, Ar-H).

[0137] B 1-(2-클로로-4-((2-피페라진-1-기)에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조

[0138] 1.3mmol의 1-(2-클로로-4-((2-클로로에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈에, 7.8mmol의 무수 피페라진과 50mL의 아세트니트릴을 첨가하여 용해시키고, 다시 적당량의 요오드화나트륨을 첨가하여, 12시간 환류 반응시키고, 여과하고, 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 에틸아세테이트:메탄올=5:1(2%트리에틸아민) 용액으로 세척하여, 0.32g의 황색 젤리형물을 얻었다. EI-MS(m/z):400[M]⁺, ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm: 2.442(s, 4H, -CH₂-), 2.628(s, 2H, -CH₂-), 2.904(s, 4H, -CH₂-), 3.144~3.158(d, 2H, -CH₂-), 4.776(s, 1H, -NH-), 6.572~6.60(d, 1H, J=8.4Hz, Ar-H), 6.707~6.736(d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.094~7.122(d, 1H, J=8.4Hz, Ar-H), 7.500~7.530(d, 1H, J=9.0Hz, Ar-H), 7.609(s, 1H, Ar-H).

[0139] 실시예10 1-(2-클로로-4-((2-피페리딘-1-기)에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조



[0140]

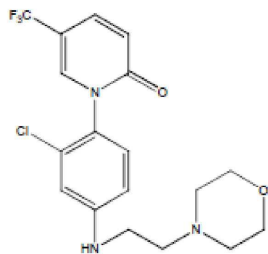
(화합물 10)

[0141]

[0142] 1.7mmol의 1-(2-클로로-4-((2-클로로에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈과 10.3mmol의 피리딘, 50mL의 아세트니트릴을 첨가하여 용해시키고, 다시 적당량의 요오드화나트륨을 첨가하여, 17시간 환류 반응시키고, 여과하고, 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=1:1용액으로 세척하여, 0.34g의 황색 젤리형물을 얻었다.

[0143] EI-MS(m/z):399[M]⁺, ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm: 1.470~1.487(d, 2H, J=5.1, -CH₂-), 1.576~1.647(m, 4H, -CH₂-), 2.436(s, 4H, -CH₂-), 2.604~2.644(t, 2H, -CH₂-), 3.152~3.165(d, 2H, -CH₂-), 4.941(s, 1H, -NH-), 6.568~6.605(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.7Hz, Ar-H), 6.708~6.734(t, 1H, Ar-H), 7.088~7.117(d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.493~7.502(d, 1H, J=2.7Hz, Ar-H), 7.525~7.534(d, -H, J=2.7Hz, Ar-H).

[0144] 실시예 11 1-(2-클로로-4-((2-몰폴리닐)에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조



[0145]

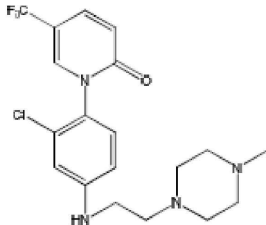
(화합물 11)

[0146]

[0147] 1.7mmol의 1-(2-클로로-4-((2-클로로에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈과 10.9mmol의 몰폴린, 50mL의 아세트니트릴을 첨가하여 용해시키고, 다시 적당량의 요오드화나트륨을 첨가하여, 24시간 환류 반응시키고, 여과하고, 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=1:1용액으로 세척하

여, 0.67g의 황색 젤리형물을 얻었다. EI-MS(m/z):401[M]⁺, ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm:2.500(s, 4H, -CH₂-), 2.650~2.688(t, 2H, -CH₂-), 3.150~3.204(m, 2H, -CH₂-), 3.728~3.758(t, 4H, -CH₂-), 4.781(s, 1H), 6.573~6.610(dd, 1H, J=2.4Hz, 6.0Hz, Ar-H), 6.703~6.743(t, 2H, Ar-H), 7.098~7.127(d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.494~7.535(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.603(s, 1H, Ar-H).

[0148] 실시예 12 1-(2-클로로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-기)에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조

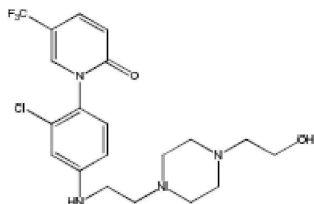


[0149]

[0150] (화합물 12)

[0151] 1.7mmol의 1-(2-클로로-4-((2-클로로에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈과 10.9mmol의 N-메틸피페라진, 50mL의 아세트니트릴을 첨가하여 용해시키고, 다시 적당량의 요오드화나트륨을 첨가하여, 22시간 환류 반응시키고, 여과하고, 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=1:1용액으로 세척하여 0.70g의 황색 고체를 얻었다. m.p.:113.1~115.2, EI-MS(m/z):414[M]⁺, ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm:2.321(s, 3H, -CH₃), 2.511(br, 8H, -CH₂-), 2.639~2.678(t, 2H, -CH₂-), 3.126~3.181(q, 2H, -CH₂-), 4.736~4.765(t, 1H, -NH-), 6.566~6.603(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.7Hz, Ar-H), 6.708~6.740(t, 2H, Ar-H), 7.096~7.125(d, 1H, J=9.6Hz, Ar-H), 7.496~7.537(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.6Hz, Ar-H), 7.609(s, 1H, Ar-H).

[0152] 실시예 13 1-(2-클로로-4-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-기)에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈의 제조



[0153]

[0154] (화합물 13)

[0155] 1.7mmol의 1-(2-클로로-4-((2-클로로에틸)아미노)-페닐)-5-트리플루오로메틸-2(1H)-피리돈과 10.9mmol의 히드록시에틸피페라진, 50mL의 아세트니트릴을 첨가하여 용해시키고, 다시 적당량의 요오드화나트륨을 첨가하여, 24시간 환류반응시키고, 여과하고, 칼럼크로마토그래피에 의해 분리시키고, 석유에테르:에틸아세테이트=1:1용액으로 세척하여, 0.51g의 황색 젤리형물을 얻었다. EI-MS(m/z):444[M]⁺, ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ ppm:2.567~2.691(m, 12H, -CH₂-), 3.139~3.192(t, 2H, -CH₂-), 3.632~3.667(t, 2H, -CH₂-), 4.737(br, 1H, -NH-), 6.563~6.600(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.7Hz, Ar-H), 6.702~6.738(t, 2H, Ar-H), 7.094~7.123(d, 1H, J=8.7Hz, Ar-H), 7.492~7.533(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.0Hz, Ar-H), 7.603(s, 1H, Ar-H).

[0156] 실시예 14 NIH3T3섬유아세포에 대한 화합물의 억제실험

[0157] MTT 방법을 사용하였다. 5%소아혈청을 포함한 DMEM 배지를 사용하여 세포를 배양하고, 세포로 3×10⁴/ml의 세포현탁액을 제조하여, 96 웰플레이트에 각 웰마다 100 μl 접종하였다. 세포가 웰에 부착한 후 부동한 농도의 화합물과 플루오로페니돈을 함유한 1% 소아혈청 함유 배지로 교환하고, 각 농도에 3개의 복수 웰을 설치하였다. 각기 시약을 첨가하고 48시간, 72시간 후, 각 웰에 MTT용액(배지농도 5mg/ml, 여과후 광을 차단하여 보존)을 100 μl씩 첨가하고, 4 시간 후 MTT를 흡출시키고, 각 웰에 MTT 용해액 DMSO를 150 μl씩 첨가하고, 10min후 MTT가 완전히 용해되면, 효소 표시계를 사용하여 OD치를 계산하였다. 억제율에 근거하여 플루오로페니돈과 측

정화합물의 IC₅₀ 값을 계산하였다. 상기 양자의 IC₅₀ 값에 근거하여 측정화합물의 활성과 플루오로페니돈의 활성의 배수를 구했다. 또한, 배수와 임의의 웰의 플루오로페니돈의 IC₅₀치에 근거하여 측정화합물의 상대 IC₅₀값을 구했다.

[0158] 피측정 화합물에 의한 NIH3T3섬유아세포 억제 활성

피측정 화합물	48 시간		72 시간	
	상대 IC ₅₀ (mM)	배수	상대 IC ₅₀ (mM)	배수
플루오로페니돈	4.43	-----	3.52	-----
화합물 1	0.286	15.50	0.163	21.60
화합물 2	0.241	18.36	0.161	21.87
화합물 3	0.238	18.60	0.065	54.0
화합물 4	0.702	6.31	0.311	11.31
화합물 5	1.380	3.21	0.632	5.57
화합물 6	0.641	6.91	0.587	6.00
화합물 7	0.259	17.09	0.049	71.17
화합물 8	0.487	9.09	0.332	10.59
화합물 10	0.214	20.73	0.062	56.50
화합물 11	0.174	25.50	0.056	62.50
화합물 12	0.330	13.42	0.106	33.33
화합물 13	0.100	44.14	0.062	57.20

[0159]

[0160] 주의: 배수는 화합물 IC₅₀값과 플루오로페니돈(fluorofenidone) IC₅₀값을 의미한다.

[0161] 실시예 15

[0162] 래트(rat) 단측 수뇨관 경색 신장 섬유화 모델에 대한 화합물 13 의 치료효과를 관찰하였다.

[0163] 一. 재료와 방법

[0164] 1. 실험약품

[0165] 본 발명에서 제공한 방법에 따라 화합물 13을 제조하였다.

[0166] 2. 실험동물

[0167] 후난스라이컬실험동물유한책임회사에서 구입한 체중이 188-213g 인 수컷 SD 래트 9 마리를 사용하였다. 실험동물은 매일 12 시간씩 빛을 조사하였으며, 사료는 상해스라이컬실험동물유한책임회사에서 구입하였고, 음료수는 중남대학교 실험동물에서 제공받았다.

[0168] 3. 실험방법

[0169] (1) 무작위 그룹: 래트 9 마리를 무작위로 정상그룹(n=3), 모듈그룹(n=3), 화합물 13 15mg/kg 치료그룹(n=3) 등 3 개 그룹으로 나누고, 3 마리를 하나의 케이지로 하였다. 실험동물은 2 일 동안 적응 사육하였다.

- [0170] (2) 단측 수뇨관 경색 신장 섬유화 모듈의 제조방법: 0.35ml/100g 의 10% 클로랄하이드레이트를 각 래트의 복강에 주사하여 마취시킨 후, 래트 고정 플레이트에 고정시켰다. 먼저 물을 배부(背部) 피부에 침투시키고, 다음 피부를 팽팽히 하고, 끝이 구분 수술가위를 사용하여 피부에 붙은 털을 제거하고, 드레이프를 소독하였다.
- [0171] 좌 리브 주위 아래의 1.0cm 되는 곳과 척추 중앙선 옆 0.8cm 되는 곳이 접하는 곳에 1.0cm 의 절개부위를 취하고, 층층이 분리하고, 좌신장과 좌측 요관을 노출시키고, 4.0봉합실을 사용하여 좌신장의 하단을 긴밀하게 따라서 좌측 요관을 봉합하고, 그 아래쪽 1cm 되는 곳을 다시 한번 봉합하고, 두 개의 봉합점 간으로 요관을 이단시키고, 겐타마이신 생리염수를 사용하여 복강을 세척하고, 누출과 출혈의 유무를 검사한 후, 복강의 각층과 배부피부를 층층이 봉합하였다.
- [0172] (3) 약물간섭: 모듈을 만들기 위한 수술 하루 전부터 매일 한번씩 12일간 동안 투여하였다. 구체적인 방법은 아래와 같다.
- [0173] a) CMCNa 분말제에 적당량의 0.9% 생리염수를 첨가하여, 농도 0.5%인 CMCNa 용액을 제조하고, 하기 각 그룹의 약물은 0.5% CMCNa 용액을 용매로 하여 제조하였다.
- [0174] b) 정상그룹: 매일 한번씩 0.5% CMC-NA 6ml/kg.d 투여하였다.
- [0175] c) 모듈그룹: 매일 한번씩 0.5% CMC-NA 6 ml/kg.d 투여하였다.
- [0176] d) 화합물 13 15mg/kg치료그룹: 매일 한번씩 6 ml /kg.d 투여하였다.
- [0177] (4) 동물 처사 및 표본 채집:
- [0178] 수술 후 11일 경과 후, 10% 클로랄하이드레이트(0.7-0.9ml/100g)을 각 그룹 래트의 복강에 주사하여 과량 마취로 처사한시켜 얻은 경색측 신장조직을 4% 포름알데히드로 고정하고, 파라핀으로 매입하고, 두께 4 μ m 인 단편을 제조하고, HE염색과 Masson염색을 진행한다.
- [0179] (5) HE염색 평가표준
- [0180] 신장조직 HE염색단편을 취하여, 저배율 현미경하에서 단일맹검법에 의해 좌상, 우상, 좌하, 우하, 중간 등 5개의 신장소관간질의 시야를 순차적으로 관찰하고, 신장간질손상 8항색인: 신장소관 상피세포 공포변성, 신장소관 확장, 신장소관 위축, 붉은 세포관형, 단백관형, 간질수종, 간질섬유화, 간질염성세포습윤에 의해 평가하며; 그들의 평균치를 계산하여, 해당 표본의 신장소관간질손상 지수로 했다. 평가표준참고문헌은: Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, et al. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol, 1997, 8(2):199-207 이다.
- [0181] (6) Masson염색 평가표준
- [0182] 신장조직 Masson 염색단편을 취하여, 400배 광학현미경하에서 각 표본에서 무작위로 20개의 시야를 선택하여 관찰하고, 청색을 나타내는 콜라겐이 접하는 시야의 백분율을 계산하고, 반정량 평가 후 평균치를 취한다: 양성염색이 없고, 0부;<25%, 1부;25-50%, 2부;50-75%, 3부;>75 %, 4부.평가표준 참고문헌:Lin SL, Chen RH, Chen YM, et al. Pentoxifylline Attenuates Tubulointerstitial Fibrosis by Blocking Smad3/4-Activated Transcription and Profibrogenic Effects of Connective Tissue Growth Factor. J Am Soc Nephrol. 2005, 16: 2702-2713.
- [0183] 4. 단일요인 분산분석 방법을 이용한 통계방법
- [0184] 二. 실험결과
- [0185] 1. HE염색 신장간질손상 병리평가 결과

[0186] 표 1 각 그룹 래트의 경색된 신장의 신장소관 간질손상 지수 비교

그룹	수량 (마리)	평가 ($\bar{X} \pm S$)
정상 그룹	3	0.33 ± 0.12
모듈 그룹	3	9.00 ± 1.00 ^{***}
화합물 13 그룹	3	7.00 ± 0.35 ^{***}

[0187]
 [0188] 주의:
 [0189] 정상 그룹과 비교하여, ☆p<0.05, ☆☆p<0.01, ☆☆☆p<0.001;
 [0190] 모듈 그룹과 비교하여, *p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001;
 [0191] 2. MASSON염색 신장간질손상 병리평가 결과
 [0192] 표 2 각 그룹 래트의 좌측 신장 Masson염색 신장간질 콜라겐 평가결과

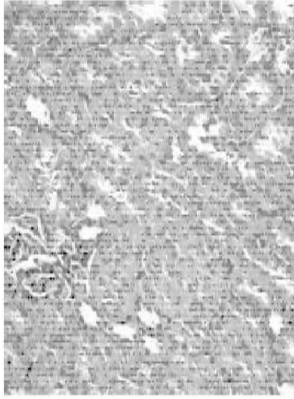
그룹	수량 (마리)	평가 ($\bar{X} \pm S$)
정상 그룹	3	0.25 ± 0.00
모듈 그룹	3	2.45 ± 0.35 ^{***}
화합물 13 그룹	3	1.52 ± 0.16 ^{***}

[0193]
 [0194] 三. 결론
 [0195] 화합물 13 15mg/kg은 신장섬유증을 효과적으로 치료할 수 있다.

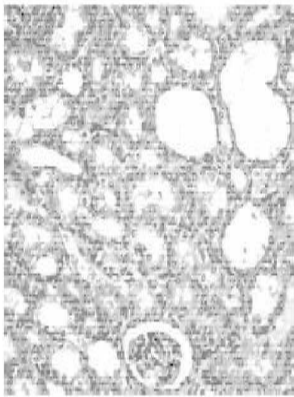
도면

도면1

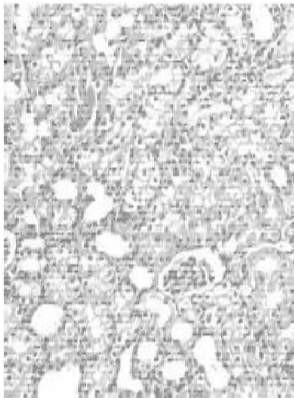
정상 그룹



모든 그룹

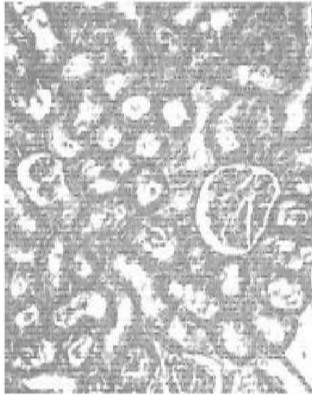


화합물 13 그룹

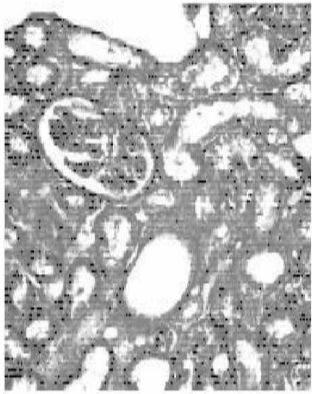


도면2

정상 상엽
복근 그룹



모든 복근
복근 그룹



화합물 13
복근 그룹

