



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0138208
(43) 공개일자 2014년12월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/444** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) **A61P 7/06** (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7026675
(22) 출원일자(국제) 2013년03월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년09월24일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2013/059656
(87) 국제공개번호 WO 2013/147215
국제공개일자 2013년10월03일
(30) 우선권주장
JP-P-2012-079858 2012년03월30일 일본(JP)

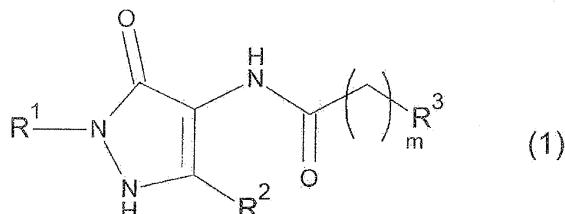
- (71) 출원인
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1
- (72) 발명자
사카모토 아츠노부
일본 도쿄도 에도가와쿠 기타카사이 1쵸메 16방
13고 **다이이찌 산쿄 알디 노바레 가부시키가이샤** 나이
다나카 나오키
일본 도쿄도 시나가와쿠 히로마치 1쵸메 2방 58고
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
후쿠다 다케시
일본 도쿄도 시나가와쿠 히로마치 1쵸메 2방 58고
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **4-알카노일아미노-3-파라졸론 유도체**

(57) 요약

본 발명은 에리트로포이에틴의 산생을 증강하는 화합물을 제공한다. 본 발명은 식 (1)



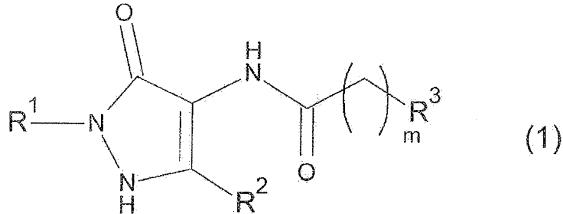
[일반식 (1) 중, R¹ : -Q¹, -Q¹-X-Q², -Q¹-X-Q²-Y-Q³; Q¹ : 단고리 또는 2 고리형의 방향족 복소 고리기; Q², Q³ : 방향족 탄화수소 고리기, 단고리의 방향족 복소 고리기; X : -CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂OCH₂-, -NHCH₂CH₂- 등; Y는 단결합, -O-, -(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_n-; m, n : 1 내지 3의 정수; R² : H, 알킬기; R³ : H, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 방향족 탄화수소 고리기, 단고리의 방향족 복소 고리기]로 나타내는 화합물 등을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

일반식 (1)

[화학식 1]



[일반식 (1) 중,

R^1 은 $-Q^1$, $-Q^1-X-Q^2$, 또는 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기를 나타내고,

Q^1 은 독립적으로 치환기군 α 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 단고리 또는 2 고리 형의 방향족 복소 고리기를 나타내고,

치환기군 α 는 할로겐 원자, $C_1 \sim C_6$ 알킬기, 할로게노 $C_1 \sim C_6$ 알킬기, $C_1 \sim C_6$ 알콕시기, $C_3 \sim C_7$ 시클로알킬기, 및 $4 \sim 7$ 원자 헤테로시클로알킬기로 이루어지는 군을 나타내고,

Q^2 는 독립적으로 치환기군 β 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 방향족 탄화수소 고리기, 또는 독립적으로 치환기군 β 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 단고리의 방향족 복소 고리기를 나타내고,

치환기군 β 는 할로겐 원자, $C_1 \sim C_6$ 알킬기, 할로게노 $C_1 \sim C_6$ 알킬기, $C_1 \sim C_6$ 알콕시기, $C_3 \sim C_7$ 시클로알킬기, 및 시아노기로 이루어지는 군을 나타내고,

Q^3 은 독립적으로 치환기군 γ 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 방향족 탄화수소 고리기, 또는 독립적으로 치환기군 γ 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 단고리의 방향족 복소 고리기를 나타내고,

치환기군 γ 는 할로겐 원자, $C_1 \sim C_6$ 알킬기, 할로게노 $C_1 \sim C_6$ 알킬기, $C_1 \sim C_6$ 알콕시기, $C_3 \sim C_7$ 시클로알킬기, 및 시아노기로 이루어지는 군을 나타내고,

X 는 단결합, $-(CH_2)_n-$, $-CH=CH-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-CONHCH_2-$, $-NHCOCH_2-$, $-CH_2NHCO-$, $-CH_2CONH-$, $-SO_2NH-$, $-CH_2OCH_2-$, 또는 $-NHCH_2CH_2-$ 를 나타내고,

Y 는 단결합, $-O-$, $-(CH_2)_n-$, 또는 $-O-(CH_2)_n-$ 을 나타내고,

m 및 n 은 각각 독립적으로 1 내지 3 의 정수를 나타내고,

R^2 는 수소 원자, 또는 $C_1 \sim C_6$ 알킬기를 나타내고,

R^3 은 수소 원자, $C_1 \sim C_6$ 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 방향족 탄화수소 고리기, 또는 단고리의 방향족 복소 고리기를 나타낸다.]

로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^2 가 수소 원자, 또는 메틸기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^3 이 수소 원자, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로폭시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기, 카르복시기, 폐닐기, 또는 피리딜기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^3 이 수소 원자, tert-부톡시카르보닐기, 또는 카르복시기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^3 이 수소 원자인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

m 이 1 또는 2 인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $-Q^1$ 로 나타내는 기이며,

Q^1 이 독립적으로 치환기군 a 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 또는 퀴나졸리닐기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $-Q^1$ 로 나타내는 기이며,

Q^1 이 독립적으로 치환기군 a 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 피리딜기, 또는 피리미디닐기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,

치환기군 a 가 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 메틸기, 메톡시기, 모르폴리닐기, 및 피페리디닐기로 이루어지는 군인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 10

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,

치환기군 a 가 모르풀리닐기, 및 피페리디닐기로 이루어지는 군인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 11

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $-Q^1-X-Q^2$, 또는 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기이며,

Q^1 이 독립적으로 치환기군 α 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 또는 퀴나졸리닐기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $-Q^1-X-Q^2$, 또는 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기이며,

Q^1 이 독립적으로 치환기군 α 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 피리딜기, 또는 피리미디닐기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 13

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서,

치환기군 α 가 불소 원자, 염소 원자, 메틸기, 및 메톡시기로 이루어지는 군인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 14

제 11 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

Q^2 가 독립적으로 치환기군 β 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 페닐기, 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 또는 피리다지닐기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 15

제 11 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

Q^2 가 독립적으로 치환기군 β 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 페닐기, 또는 피리딜기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 16

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서,

치환기군 β 가 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 트리플루오로메틸기, 시클로헥실기, 및 시아노기로 이루어지는 군인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 17

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서,

치환기군 β 가 염소 원자, 브롬 원자, tert-부틸기, 트리플루오로메틸기, 및 시클로헥실기로 이루어지는 군인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 18

제 11 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

X 가 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CONH-$, $-CONHCH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, 또는 $-NHCH_2CH_2-$ 인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 19

제 11 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

X 가 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 20

제 11 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $-\text{Q}^1-\text{X}-\text{Q}^2-\text{Y}-\text{Q}^3$ 으로 나타내는 기이며,

Q^3 이 독립적으로 치환기군 γ 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 페닐기, 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 또는 피리다지닐기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 21

제 11 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 $-\text{Q}^1-\text{X}-\text{Q}^2-\text{Y}-\text{Q}^3$ 으로 나타내는 기이며,

Q^3 이 독립적으로 치환기군 γ 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 페닐기, 또는 피리딜기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 22

제 20 항 또는 제 21 항에 있어서,

치환기군 γ 가 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 트리플루오로메틸기, 및 시아노기로 이루어지는 군인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 23

제 20 항 또는 제 21 항에 있어서,

치환기군 γ 가 염소 원자, 브롬 원자, 트리플루오로메틸기, 및 시아노기로 이루어지는 군인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 24

제 11 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y 가 단결합, 또는 $-0-$ 인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 25

제 1 항에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염 :

6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드,

6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,

6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(3-tert-부틸페닐)니코틴아미드,

6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드,

6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드,

N-[2-(6-모르폴린-4-일피리미딘-4-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,

N-[3-옥소-2-(6-피페리딘-1-일피리미딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,

N-(2-{5-[(벤질옥시)메틸]피리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,

N-(3-옥소-2-{6-[(2-페닐에틸)아미노]페리미딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일)아세트아미드,
 N-(2-{4-[(벤질옥시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일)아세트아미드,
 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-(비페닐-3-일메틸)니코틴아미드,
 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-[(2'-시아노비페닐-4-일메틸)] 니코틴아미드,
 N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일]아세트아
 미드,
 N-(2-{5-[(비페닐-4-일메톡시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일)아세트아미드,
 N-(2-{5-[(비페닐-3-일메톡시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일)아세트아미드,
 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드,
 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드,
 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-(4-브로모페닐)니코틴아미드,
 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-(6-페닐페리딘-3-일)니코틴아미드,
 N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}페리딘-2-일)-5-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일]아
 세트아미드,
 4-[(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(6-페닐페리딜-3-일)카르바모일]페리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일)아미노]-
 4-옥소부탄산tert-부틸,
 4-[(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(6-페닐페리딜-3-일)카르바모일]페리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일)아미노]-
 4-옥소부탄산,
 N-{5-메틸-3-옥소-2-[5-({[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}메틸)페리딘-2-일]-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일}
 아세트아미드,
 N-(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(4-(트리플루오로메틸)벤질]페리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일)아세트아미드,
 N-[5-메틸-3-옥소-2-(5-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}페리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일]아세
 트아미드,
 N-[5-메틸-3-옥소-2-(5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}페리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-
 일]아세트아미드.

청구항 26

제 1 항에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염 :

6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드,
 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-(3-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드,
 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드,
 N-[2-(6-모르폴린-4-일페리미딘-4-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일]아세트아미드,
 N-[3-옥소-2-(6-페페리딘-1-일페리미딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일]아세트아미드,
 N-(2-{5-[(벤질옥시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일)아세트아미드,
 N-(2-{4-[(벤질옥시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-페라졸-4-일)아세트아미드,

6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(비페닐-3-일메틸)니코틴아미드,
 N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
 N-(2-{5-[(비페닐-4-일메톡시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
 N-(2-{5-[(비페닐-3-일메톡시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
 N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}페리딘-2-일)-5-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
 N-(5-메틸-3-옥소-2-{5-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}메틸}페리딘-2-일]-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
 N-[5-메틸-3-옥소-2-{5-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}페리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드.

청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

빈혈의 예방 및/또는 치료를 위한 의약 조성물.

청구항 29

제 27 항에 있어서,

에리트로포이에틴을 산생하기 위한 의약 조성물.

청구항 30

의약을 제조하기 위한 제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염의 사용.

청구항 31

제 30 항에 있어서,

의약이 빈혈의 예방 및/또는 치료를 위한 의약인 사용.

청구항 32

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 그 약리상 허용되는 염의 약리적 유효량을 인간에게 투여하는 것으로 이루어지는 에리트로포이에틴을 산생하는 방법.

청구항 33

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 그 약리상 허용되는 염의 약리적 유효량을 인간에게 투여하는 것으로 이루어지는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 방법.

청구항 34

제 33 항에 있어서,

질환이 빈혈인 방법.

청구항 35

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

질환의 치료 또는 예방을 위한 방법에 있어서의 사용을 위한 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

질환이 빈혈인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 에리트로포이에틴 산생 증강 활성을 갖는 저분자 화합물에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

에리트로포이에틴 (이하, EPO 라고 칭한다) 은 적혈구 조혈에 불가결한 당단백 호르몬이며, 통상적으로, 신장에서 분비되어 골수의 적혈구계 간세포에 작용함으로써 적혈구 산생을 촉진시킨다. 내인성 EPO 산생의 저하를 수반하는 질환 (예를 들어, 만성 신부전) 등에서는, 적혈구 산생이 저하되어, 빈혈 증상을 나타내기 때문에, 유전자 재조합 인간 EPO 에 의한 보충 요법이 실시되고 있다. 그러나, 유전자 재조합 인간 EPO 는 생물 제제로 고액 의료가 되는 것, 주사제이기 때문에 편리성이 나쁜 것, 항원성이 있는 것 등의 결점이 지적되고 있다.

[0003]

한편, 저분자의 EPO 유도제로서 예를 들어, 4 위치에 카르복시기가 치환된 피라졸 유도체 (비특허문현 1 참조), 4 위치에 방향족 복소 고리기가 치환된 3-피라졸론 유도체 (특허문현 1 내지 6 참조), 4, 5 위치에서 축환된 3-피라졸론 유도체 (특허문현 7) 가 알려져 있지만, 4 위치에 알카노일아미노기가 치환된 3-피라졸론 유도체는 알려지지 않았다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004]

(특허문현 0001) 독일 특허 출원 공개 제10 2007 044 032호

(특허문현 0002) 미국 특허 출원 공개 제2009/0269420호

(특허문현 0003) 미국 특허 출원 공개 제2010/0035906호

(특허문현 0004) 미국 특허 출원 공개 제2010/0093803호

(특허문현 0005) 미국 특허 출원 공개 제2010/0305085호

(특허문현 0006) 미국 특허 출원 공개 제2011/0294788호

(특허문현 0007) 미국 특허 출원 공개 제2011/0301148호

비특허문헌

[0005]

(비)특허문현 0001) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006 년, 제 16 권, p. 5687-5690

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명자들은 우수한 EPO 산생 증강 활성을 가지며, EPO 의 저하에서 기인하는 질환의 치료에 유용한 저분자의 신규 화합물을 제공하는 것, 나아가서는 이들을 함유하는 의약을 제공하는 것을 목적으로 연구를 실시했다.

과제의 해결 수단

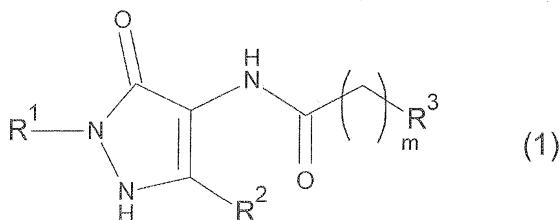
[0007] 본 발명자들은 상기의 과제를 해결하기 위해, 4-알카노일아미노-3-피라졸론 구조를 갖는 신규 화합물이 우수한 EPO 산생 증강 활성을 가지며, EPO 의 저하에서 기인하는 질환의 치료에 유효한 것을 알아내어, 본 발명을 완성 하기에 이르렀다.

[0008] 본 발명에 의하면, 하기의 일반식 (1)로 나타내는 신규 4-알카노일아미노-3-피라졸론 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염 (이하, 본 발명의 화합물이라고 칭한다) 이 제공된다.

[0009] 즉, 본 발명은

[0010] [1] 일반식 (1)

[0011] [화학식 1]



[0012]

[0013] [일반식 (1) 중,

[0014] R¹은 $-Q^1$, $-Q^1-X-Q^2$, 또는 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기를 나타내고,

[0015] Q¹은 독립적으로 치환기군 α에서 선택되는 치환기를 1개 혹은 2개 가지고 있어도 되는 단고리 또는 2고리 형의 방향족 복소 고리기를 나타내고,

[0016] 치환기군 α는 할로겐 원자, C₁ ~ C₆ 알킬기, 할로게노 C₁ ~ C₆ 알킬기, C₁ ~ C₆ 알콕시기, C₃ ~ C₇ 시클로알킬기, 및 4 ~ 7 원자 헤테로시클로알킬기로 이루어지는 군을 나타내고,

[0017] Q²는 독립적으로 치환기군 β에서 선택되는 치환기를 1개 혹은 2개 가지고 있어도 되는 방향족 탄화수소 고리기, 또는 독립적으로 치환기군 β에서 선택되는 치환기를 1개 혹은 2개 가지고 있어도 되는 단고리의 방향족 복소 고리기를 나타내고,

[0018] 치환기군 β는 할로겐 원자, C₁ ~ C₆ 알킬기, 할로게노 C₁ ~ C₆ 알킬기, C₁ ~ C₆ 알콕시기, C₃ ~ C₇ 시클로알킬기, 및 시아노기로 이루어지는 군을 나타내고,

[0019] Q³은 독립적으로 치환기군 γ에서 선택되는 치환기를 1개 혹은 2개 가지고 있어도 되는 방향족 탄화수소 고리기, 또는 독립적으로 치환기군 γ에서 선택되는 치환기를 1개 혹은 2개 가지고 있어도 되는 단고리의 방향족 복소 고리기를 나타내고,

[0020] 치환기군 γ는 할로겐 원자, C₁ ~ C₆ 알킬기, 할로게노 C₁ ~ C₆ 알킬기, C₁ ~ C₆ 알콕시기, C₃ ~ C₇ 시클로알킬기, 및 시아노기로 이루어지는 군을 나타내고,

[0021] X는 단결합, $-(CH_2)_n-$, $-CH=CH-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-CONHCH_2-$, $-NHCOC_2-$, $-CH_2NHCO-$, $-CH_2CONH-$, $-SO_2NH-$, $-CH_2OCH_2-$, 또는 $-NHCH_2CH_2-$ 를 나타내고,

[0022] Y는 단결합, $-O-$, $-(CH_2)_n-$, 또는 $-O-(CH_2)_n-$ 을 나타내고,

[0023] m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수를 나타내고,

- [0024] R^2 는 수소 원자, 또는 $C_1 \sim C_6$ 알킬기를 나타내고,
- [0025] R^3 은 수소 원자, $C_1 \sim C_6$ 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 방향족 탄화수소 고리기, 또는 단고리의 방향족 복소 고리기를 나타낸다.]
- [0026] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0027] [2] R^2 가 수소 원자, 또는 메틸기인 [1] 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0028] [3] R^3 이 수소 원자, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로폭시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기, 카르복시기, 폐닐기, 또는 폐리딜기인 [1] 또는 [2] 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0029] [4] R^3 이 수소 원자, tert-부톡시카르보닐기, 또는 카르복시기인 [1] 또는 [2] 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0030] [5] R^3 이 수소 원자인 [1] 또는 [2] 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0031] [6] m 이 1 또는 2 인 [1] 내지 [5] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0032] [7] R^1 이 $-Q^1$ 로 나타내는 기이며,
- [0033] Q^1 이 독립적으로 치환기군 a에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 폐리딜기, 폐리미디닐기, 폐라지닐기, 폐리다지닐기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 또는 퀴나졸리닐기인 [1] 내지 [6] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0034] [8] R^1 이 $-Q^1$ 로 나타내는 기이며,
- [0035] Q^1 이 독립적으로 치환기군 a에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 폐리딜기, 또는 폐리미디닐기인 [1] 내지 [6] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0036] [9] 치환기군 a가 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 메틸기, 메톡시기, 모르폴리닐기, 및 폐페리디닐기로 이루어지는 군인 [7] 또는 [8] 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0037] [10] 치환기군 a가 모르풀리닐기, 및 폐페리디닐기로 이루어지는 군인 [7] 또는 [8] 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0038] [11] R^1 이 $-Q^1-X-Q^2$, 또는 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기이며,
- [0039] Q^1 이 독립적으로 치환기군 a에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 폐리딜기, 폐리미디닐기, 폐라지닐기, 폐리다지닐기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 또는 퀴나졸리닐기인 [1] 내지 [6] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0040] [12] R^1 이 $-Q^1-X-Q^2$, 또는 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기이며,
- [0041] Q^1 이 독립적으로 치환기군 a에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 폐리딜기, 또는 폐리미디닐기인 [1] 내지 [6] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0042] [13] 치환기군 a가 불소 원자, 염소 원자, 메틸기, 및 메톡시기로 이루어지는 군인 [11] 또는 [12] 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0043] [14] Q^2 가 독립적으로 치환기군 β에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 폐닐기, 폐리딜기, 폐리미디닐기, 폐라지닐기, 또는 폐리다지닐기인 [11] 내지 [13] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0044] [15] Q^2 가 독립적으로 치환기군 β에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 폐닐기, 또는 폐리딜기인 [11] 내지 [13] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

- [0045] [16] 치환기군 β 가 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 트리플루오로메틸기, 시클로헥실기, 및 시아노기로 이루어지는 군인 [14] 또는 [15]에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0046] [17] 치환기군 β 가 염소 원자, 브롬 원자, tert-부틸기, 트리플루오로메틸기, 및 시클로헥실기로 이루어지는 군인 [14] 또는 [15]에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0047] [18] X 가 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, 또는 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 인 [11] 내지 [17] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0048] [19] X 가 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 인 [11] 내지 [17] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0049] [20] R^1 이 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기이며,
- [0050] Q^3 이 독립적으로 치환기군 γ 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 페닐기, 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 또는 피리다지닐기인 [11] 내지 [19] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0051] [21] R^1 이 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기이며,
- [0052] Q^3 이 독립적으로 치환기군 γ 에서 선택되는 치환기를 1 개 혹은 2 개 가지고 있어도 되는 페닐기, 또는 피리딜기인 [11] 내지 [19] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0053] [22] 치환기군 γ 가 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 트리플루오로메틸기, 및 시아노기로 이루어지는 군인 [20] 또는 [21]에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0054] [23] 치환기군 γ 가 염소 원자, 브롬 원자, 트리플루오로메틸기, 및 시아노기로 이루어지는 군인 [20] 또는 [21]에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0055] [24] Y 가 단결합, 또는 $-0-$ 인 [11] 내지 [23] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0056] [25] [1]에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염 :
- [0057] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드,
- [0058] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
- [0059] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(3-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
- [0060] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드,
- [0061] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드,
- [0062] N-[2-(6-모르폴린-4-일페리미딘-4-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0063] N-[3-옥소-2-(6-페리딘-1-일페리미딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0064] N-(2-{5-[(벤질옥시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0065] N-(3-옥소-2-{6-[(2-페닐에틸)아미노]페리미딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0066] N-(2-{4-[(벤질옥시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0067] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(비페닐-3-일메틸)니코틴아미드,
- [0068] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[(2'-시아노비페닐-4-일메틸)]니코틴아미드,
- [0069] N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0070] N-(2-{5-[(비페닐-4-일메톡시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,

- [0071] N-(2-{5-[(비페닐-3-일메톡시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
[0072] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드,
[0073] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드,
[0074] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-브로모페닐)니코틴아미드,
[0075] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
[0076] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(6-페닐페리딘-3-일)니코틴아미드,
[0077] N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}페리딘-2-일)-5-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
[0078] 4-[(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(6-페닐페리딜-3-일)카르바모일]페리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아미노]-4-옥소부탄산tert-부틸,
[0079] 4-[(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(6-페닐페리딜-3-일)카르바모일]페리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아미노]-4-옥소부탄산,
[0080] N-{5-메틸-3-옥소-2-[5-({[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}메틸]페리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일}아세트아미드,
[0081] N-(5-메틸-3-옥소-2-{5-[4-(트리플루오로메틸)벤질]페리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
[0082] N-[5-메틸-3-옥소-2-(5-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}페리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
[0083] N-[5-메틸-3-옥소-2-(5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}페리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
[0084] [26] [1] 예 있어서, 하기에서 선택되는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염 :
[0085] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드,
[0086] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
[0087] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(3-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
[0088] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드,
[0089] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드,
[0090] N-[2-(6-모르폴린-4-일페리미딘-4-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
[0091] N-[3-옥소-2-(6-페리미딘-1-일페리미딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
[0092] N-(2-{5-[(벤질옥시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
[0093] N-(2-{4-[(벤질옥시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
[0094] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(비페닐-3-일메틸)니코틴아미드,
[0095] N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
[0096] N-(2-{5-[(비페닐-4-일메톡시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
[0097] N-(2-{5-[(비페닐-3-일메톡시)메틸]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
[0098] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
[0099] N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}페리딘-2-일)-5-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
[0100] N-{5-메틸-3-옥소-2-[5-({[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}메틸)페리딘-2-일]-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일}

아세트아미드,

[0101] N-(5-메틸-3-옥소-2-{5-[4-(트리플루오로메틸)벤질]페리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,

[0102] N-[5-메틸-3-옥소-2-(5-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}페리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,

[0103] [27] 상기 [1] 내지 [26] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물,

[0104] [28] 빈혈의 예방 및/또는 치료를 위한, 상기 [27]에 기재된 의약 조성물,

[0105] [29] 빈혈이 신장성 빈혈, 미숙아 빈혈, 만성 질환에 수반되는 빈혈, 암 화학 요법에 수반되는 빈혈, 암성 빈혈, 염증 관련성의 빈혈, 또는 울혈성 심부전에 수반되는 빈혈인, 상기 [28]에 기재된 의약 조성물,

[0106] [30] 빈혈이 만성 신장 질환에 수반되는 빈혈인, 상기 [28]에 기재된 의약 조성물,

[0107] [31] 에리트로포이에틴을 산생하기 위한, 상기 [27]에 기재된 의약 조성물,

[0108] [32] 의약을 제조하기 위한, 상기 [1] 내지 [26] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염의 사용,

[0109] [33] 의약이 빈혈의 예방 및/또는 치료를 위한 의약인, 상기 [32]에 기재된 사용,

[0110] [34] 빈혈이 신장성 빈혈, 미숙아 빈혈, 만성 질환에 수반되는 빈혈, 암 화학 요법에 수반되는 빈혈, 암성 빈혈, 염증 관련성의 빈혈, 또는 울혈성 심부전에 수반되는 빈혈인, 상기 [33]에 기재된 사용,

[0111] [35] 빈혈이 만성 신장 질환에 수반되는 빈혈인, 상기 [33]에 기재된 사용,

[0112] [36] 상기 [1] 내지 [26] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염의 약리적 유효량을 포유동물 또는 조류에 투여하는 것으로 이루어지는 에리트로포이에틴을 산생하는 방법,

[0113] [37] 상기 [1] 내지 [26] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염의 약리적 유효량을 포유동물에 투여하는 것으로 이루어지는 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법,

[0114] [38] 질환이 빈혈인, 상기 [37]에 기재된 방법,

[0115] [39] 질환이 신장성 빈혈, 미숙아 빈혈, 만성 질환에 수반되는 빈혈, 암 화학 요법에 수반되는 빈혈, 암성 빈혈, 염증 관련성의 빈혈, 또는 울혈성 심부전에 수반되는 빈혈인, 상기 [37]에 기재된 방법,

[0116] [40] 질환이 만성 신장 질환에 수반되는 빈혈인, 상기 [37]에 기재된 방법,

[0117] [41] 포유 동물이 인간인, 상기 [37] 내지 [40] 중 어느 한 항에 기재된 방법,

[0118] [42] 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법에 있어서의 사용을 위한, 상기 [1] 내지 [26] 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0119] [43] 질환이 빈혈인, 상기 [42]에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0120] [44] 질환이 신장성 빈혈, 미숙아 빈혈, 만성 질환에 수반되는 빈혈, 암 화학 요법에 수반되는 빈혈, 암성 빈혈, 염증 관련성의 빈혈, 또는 울혈성 심부전에 수반되는 빈혈인, 상기 [42]에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염, 또는,

[0121] [45] 질환이 만성 신장 질환에 수반되는 빈혈인, 상기 [42]에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염이다.

[0122] 상기 일반식 (1)로 나타내는 본 발명의 화합물은 4-알카노일아미노-3-피라졸론 골격을 가지며, 당해 피라졸론 고리의 2 위치의 치환기는 1 내지 4 개의 고리형기를 가지며, 당해 고리형기는 특정의 치환기를 갖는다. 본 발명의 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염은 우수한 EPO 산생 증강 활성을 갖는다.

[0123] 이하, 본 발명의 화합물에 관련된 치환기에 대해 설명한다.

[0124] 치환기군 α , 치환기군 β , 및 치환기군 γ 의 정의에 있어서의 「할로겐 원자」란, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 또는 요오드 원자이며, 바람직하게는 염소 원자, 또는 브롬 원자이다.

- [0125] 치환기군 α , 치환기군 β , 치환기군 γ , 및 R^2 의 정의에 있어서의 「 $C_1 \sim C_6$ 알킬기」 란, 탄소수 1 내지 6 개의 직사슬 또는 분지 사슬의 알킬기를 나타낸다. 예를 들어, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 웬틸기, 이소펜틸기, 2-메틸부틸기, 네오펜틸기, 1-에틸프로필기, 헥실기, 4-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기, 2-메틸펜틸기, 1-메틸펜틸기, 3,3-디메틸부틸기, 2,2-디메틸부틸기, 1,1-디메틸부틸기, 1,2-디메틸부틸기, 1,3-디메틸부틸기, 2,3-디메틸부틸기, 2-에틸부틸기 등을 들 수 있다. 치환기군 α , 치환기군 β , 및 치환기군 γ 에 있어서의 $C_1 \sim C_6$ 알킬기로서는, 바람직하게는 tert-부틸기이다. R^2 에 있어서의 $C_1 \sim C_6$ 알킬기로서는, 바람직하게는 메틸기이다.
- [0126] 치환기군 α , 치환기군 β , 및 치환기군 γ 의 정의에 있어서의 「할로제노 $C_1 \sim C_6$ 알킬기」 란, 탄소수 1 내지 6 개의 직사슬 또는 분지 사슬의 알킬기의 탄소 원자 상의 1 개 내지 7 개의 수소 원자가 상기 「할로젠 원자」로 치환된 기를 나타낸다. 예를 들어, 플루오로메틸기, 클로로메틸기, 브로모메틸기, 디플루오로메틸기, 디클로로메틸기, 디브로모메틸기, 트리플루오로메틸기, 트리클로로메틸기, 트리브로모메틸기, 2,2,2-트리플루오로에틸기, 2,2,2-트리클로로에틸기, 2-플루오로에틸기, 2-클로로에틸기, 2-브로모에틸기, 2-요오도에틸기, 3-클로로프로필기, 4-플루오로부틸기, 6-요오도헥실기, 2,2-디브로모에틸기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 트리플루오로메틸기이다.
- [0127] 치환기군 α , 치환기군 β , 및 치환기군 γ 의 정의에 있어서의 「 $C_1 \sim C_6$ 알콕시기」 란, 상기 「 $C_1 \sim C_6$ 알킬기」 가 산소 원자에 결합한 기를 나타낸다. 예를 들어, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, 웬틸옥시기, 이소펜틸옥시기, 2-메틸부톡시기, 네오펜틸옥시기, 1-에틸프로폭시기, 헥실옥시기, 4-메틸펜틸옥시기, 3-메틸펜틸옥시기, 2-메틸펜틸옥시기, 1-메틸펜틸옥시기, 3,3-디메틸부톡시기, 2,2-디메틸부톡시기, 1,1-디메틸부톡시기, 1,2-디메틸부톡시기, 1,3-디메틸부톡시기, 2,3-디메틸부톡시기, 2-에틸부톡시기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 메톡시기이다.
- [0128] R^3 의 정의에 있어서의 「 $C_1 \sim C_6$ 알콕시카르보닐기」 란, 상기 「 $C_1 \sim C_6$ 알콕시기」 가 카르보닐기에 결합한 기를 나타낸다. 예를 들어, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로폭시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기, 부톡시카르보닐기, 이소부톡시카르보닐기, sec-부톡시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기, 웬틸옥시카르보닐기, 이소펜틸옥시카르보닐기, 2-메틸부톡시카르보닐기, 네오펜틸옥시카르보닐기, 1-에틸프로폭시카르보닐기, 헥실옥시카르보닐기, 4-메틸펜틸옥시카르보닐기, 3-메틸펜틸옥시카르보닐기, 2-메틸펜틸옥시카르보닐기, 1-메틸펜틸옥시카르보닐기, 3,3-디메틸부톡시카르보닐기, 2,2-디메틸부톡시카르보닐기, 1,1-디메틸부톡시카르보닐기, 1,2-디메틸부톡시카르보닐기, 1,3-디메틸부톡시카르보닐기, 2,3-디메틸부톡시카르보닐기, 2-에틸부톡시카르보닐기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 tert-부톡시카르보닐기이다.
- [0129] 치환기군 α , 치환기군 β , 및 치환기군 γ 의 정의에 있어서의 「 $C_3 \sim C_7$ 시클로알킬기」 란, 탄소수 3 내지 7 개의 시클로알킬기를 나타낸다. 예를 들어, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 시클로헥실기이다.
- [0130] 치환기군 α 의 정의에 있어서의 「4 ~ 7 원자 헤테로시클로알킬기」 란, 질소 원자, 산소 원자, 및 황 원자로 이루어지는 군에서 선택되는 원자를 1 또는 2 개 포함하는, 포화, 부분 불포화 또는 불포화의 4 내지 7 원자 고리로 이루어지는 단고리의 비방향족 복소 고리기를 나타낸다. 예를 들어, 테트라하이드로푸라닐기, 테트라하이드로페라닐기, 디옥소라닐기, 디옥사닐기, 디옥세파닐기, 피롤리디닐기, 피페리딜기, 아제파닐기, 디하이드로피롤릴기, 디하이드로페리딜기, 테트라하이드로페리딜기, 피페라지닐기, 모르폴리닐기, 디하이드로옥사졸릴기, 디하이드로티아졸릴기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 모르풀리닐기, 또는 피페리디닐기이다.
- [0131] Q^1 , Q^2 , 및 Q^3 의 정의에 있어서의 「단고리의 방향족 복소 고리기」 란, 질소 원자, 산소 원자, 및 황 원자로 이루어지는 군에서 선택되는 원자를 1 또는 2 개 포함하는, 5 내지 7 원자의 단고리의 방향족 복소 고리기를 나타낸다. 예를 들어, 피롤릴기, 피리딜기, 티에닐기, 푸릴기, 피리미디닐기, 피라닐기, 피리다지닐기, 피라지닐기, 피라졸릴기, 이미다졸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 옥사졸릴기, 이소옥사졸릴기 등을 들 수 있다. Q^1 에 있어서의 단고리의 방향족 복소 고리기로서는, 바람직하게는 피리딜기, 피리미딜기, 피라지닐기, 또는 피리다지닐기이며, 보다 바람직하게는 피리딜기, 또는 피리미디닐기이다. Q^2 , 및 Q^3 에 있

어서의 단고리의 방향족 복소 고리기로서는, 바람직하게는 피리딜기, 피리미딜기, 피라지닐기, 또는 피리다지닐기이며, 보다 바람직하게는 피리딜기이다.

[0132] Q^1 의 정의에 있어서의 「2 고리형의 방향족 복소 고리기」 란, 상기 「단고리의 방향족 복소 고리기」 에 벤젠 고리와 같은 다른 고리형기가 축환된 방향족 복소 고리기를 나타낸다. 예를 들어, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 퀴나졸리닐기, 크로마닐기, 이소크로마닐기, 벤조푸라닐기, 디하이드로벤조푸라닐기, 벤조티오페닐기, 디하이드로벤조티오페닐기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 퀴녹살릴기, 벤조티아졸일기, 테트라하이드로퀴놀릴기, 테트라하이드로이소퀴놀릴기, 벤조옥사졸일기, 벤조이미다졸일기, 벤조티에닐기, 이소벤조푸라닐기, 인돌리닐기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 또는 퀴나졸리닐기이다.

[0133] Q^2 , Q^3 , 및 R^3 의 정의에 있어서의 「방향족 탄화수소 고리기」 란, 단고리형, 또는 2 고리형의 탄소수 6 내지 10 개의 방향족 탄화수소 고리기를 나타낸다. 예를 들어, 페닐기, 인데닐기, 나프틸기, 아줄레닐기, 헵타레닐기, 시클로펜타시클로옥테닐기, 벤조시클로옥테닐기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 페닐기이다.

[0134] 본 발명의 화합물에 있어서, R^1 은 $-Q^1$, $-Q^1-X-Q^2$, 또는 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기를 나타낸다.

[0135] R^1 이 $-Q^1-X-Q^2$, 또는 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기를 나타내는 경우, Q^1 이나 Q^2 는 2 가의 치환기로 될 수 있지만, 본 명세서에 있어서의 표기로서는, 1 가의 치환기와 동일하게 표기한다.

[0136] 다음으로, R^1 이 $-Q^1-X-Q^2$, 또는 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기를 나타내는 경우의, Q^1 에 있어서의 기 $-X-Q^2$, 또는 기 $-X-Q^2-Y-Q^3$ 의 치환 위치에 대해 설명한다.

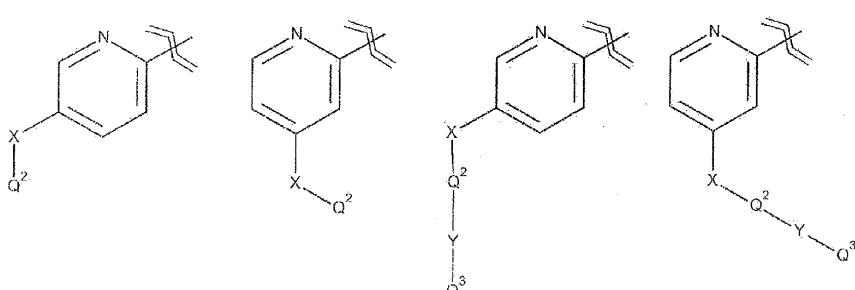
[0137] Q^1 이, 5 원자 고리의 경우에서, X 와 결합하는 원자의 위치를 1 위치로 한 경우에는, 기 $-X-Q^2$, 또는 기 $-X-Q^2-Y-Q^3$ 의 치환 위치는 3 위치 또는 4 위치가 바람직하다.

[0138] Q^1 이, 6 원자 고리의 경우에서, X 와 결합하는 원자의 위치를 1 위치로 한 경우에는, 기 $-X-Q^2$, 또는 기 $-X-Q^2-Y-Q^3$ 의 치환 위치는 3 위치 또는 4 위치가 바람직하다.

[0139] Q^1 이, 7 원자 고리의 경우에서, X 와 결합하는 원자의 위치를 1 위치로 한 경우에는, 기 $-X-Q^2$, 또는 기 $-X-Q^2-Y-Q^3$ 의 치환 위치는 4 위치 또는 5 위치가 바람직하다.

[0140] 예를 들어, Q^1 이, 피리딜기의 경우, 기 $-X-Q^2$, 또는 기 $-X-Q^2-Y-Q^3$ 의 치환 위치는 하기와 같은 치환 위치인 것이 바람직하다.

[0141] [화학식 2]

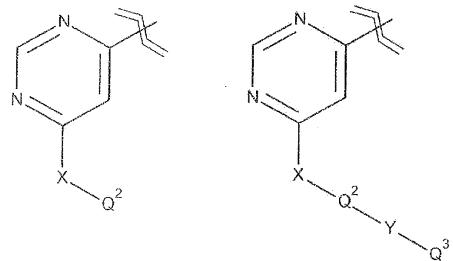


[0142]

[0143] 예를 들어, Q^1 이, 피리미디닐기의 경우, 기 $-X-Q^2$, 또는 기 $-X-Q^2-Y-Q^3$ 의 치환 위치는 하기와 같은 치환 위치인 것이 바람직하다.

[0144]

[화학식 3]



[0145]

[0146]

본 발명에 있어서의 Q^1 은 바람직하게는 독립적으로 치환기군 α 에서 선택되는 치환기를 1개 혹은 2개 가지고 있어도 되는 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 또는 퀴나졸리닐기이며, 보다 바람직하게는 독립적으로 치환기군 α 에서 선택되는 치환기를 1개 혹은 2개 가지고 있어도 되는 피리딜기, 또는 피리미디닐기이다.

[0147]

본 발명에 있어서의 치환기군 α 는 바람직하게는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 메틸기, 메톡시기, 모르폴리닐기, 및 피페리디닐기로 이루어지는 군이다. R^1 이 $-Q^1$ 나타내는 기를 나타내는 경우에 있어서의 치환기군 α 로서는, 바람직하게는, 모르풀리닐기, 및 피페리디닐기로 이루어지는 군이다. R^1 이 $-Q^1-X-Q^2$, 또는 $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$ 으로 나타내는 기를 나타내는 경우에 있어서의 치환기군 α 로서는, 바람직하게는, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 메틸기, 및 메톡시기로 이루어지는 군이다.

[0148]

본 발명에 있어서의 X 는 바람직하게는 단결합, $-(CH_2)_n-$, $-CH=CH-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-CONHCH_2-$, $-NHCOCH_2-$, $-CH_2NHCO-$, $-CH_2CONH-$, $-SO_2NH-$, $-CH_2OCH_2-$, 또는 $-NHCH_2CH_2-$ 를 나타내고, 보다 바람직하게는, $-CONH-$, $-CONHCH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, 또는 $-NHCH_2CH_2-$ 이다. 또한, 각 기의 좌측의 결합손은 상기 Q^1 과 결합하고 있는 것을 나타낸다.

[0149]

본 발명에 있어서의 n 은 바람직하게는 1 또는 2이다.

[0150]

본 발명에 있어서의 Q^2 는 바람직하게는 독립적으로 치환기군 β 에서 선택되는 치환기를 1개 혹은 2개 가지고 있어도 되는 페닐기, 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 또는 피리다지닐기이며, 보다 바람직하게는 독립적으로 치환기군 β 에서 선택되는 치환기를 1개 혹은 2개 가지고 있어도 되는 페닐기, 또는 피리딜기이다.

[0151]

본 발명에 있어서의 치환기군 β 는 바람직하게는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 트리플루오로메틸기, 시클로헥실기, 및 시아노기로 이루어지는 군이며, 보다 바람직하게는, 염소 원자, 브롬 원자, 트리플루오로메틸기, tert-부틸기, 및 시클로헥실기로 이루어지는 군이다.

[0152]

본 발명에 있어서의 Y 는 바람직하게는 단결합, $-O-$, $-(CH_2)_n-$, 또는 $-O-(CH_2)_n-$ 이며, 보다 바람직하게는 단결합, 또는 $-O-$ 이다. 또한, 각 기의 좌측의 결합손은 하기 Q^2 와 결합하고 있는 것을 나타낸다.

[0153]

본 발명에 있어서의 Q^3 은 바람직하게는 독립적으로 치환기군 γ 에서 선택되는 치환기를 1개 혹은 2개 가지고 있어도 되는 페닐기, 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 또는 피리다지닐기이며, 보다 바람직하게는 독립적으로 치환기군 γ 에서 선택되는 치환기를 1개 혹은 2개 가지고 있어도 되는 페닐기, 또는 피리딜기이다.

[0154]

본 발명에 있어서의 치환기군 γ 는 바람직하게는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 트리플루오로메틸기, 및 시아노기로 이루어지는 군이며, 보다 바람직하게는, 치환기군 γ 가 염소 원자, 브롬 원자, 트리플루오로메틸기, 및 시아노기로 이루어지는 군이다.

[0155]

본 발명에 있어서의 m 은 바람직하게는 1 또는 2이다.

[0156]

본 발명의 화합물에 있어서, R^2 는 바람직하게는 수소 원자, 또는 메틸기이다.

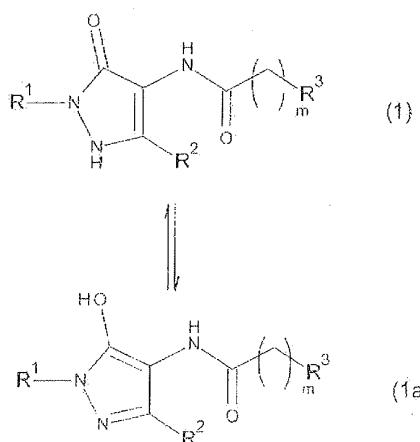
[0157]

본 발명의 화합물에 있어서, R^3 은 바람직하게는 수소 원자, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로록시카르

보닐기, tert-부톡시카르보닐기, 폐닐기, 또는 피리딜기이며, 보다 바람직하게는 수소 원자이다.

- [0158] 본 발명의 화합물로서는, 하기의 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염에서 선택되는 1 개인 것이 바람직하다 :
- [0159] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드,
- [0160] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
- [0161] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(3-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
- [0162] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드,
- [0163] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드,
- [0164] N-[2-(6-모르폴린-4-일피리미딘-4-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0165] N-[3-옥소-2-(6-피페리딘-1-일피리미딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0166] N-(2-{5-[(벤질옥시)메틸]피리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0167] N-(3-옥소-2-{6-[(2-페닐에틸)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0168] N-(2-{4-[(벤질옥시)메틸]피리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0169] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(비페닐-3-일메틸)니코틴아미드,
- [0170] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[2'-시아노비페닐-4-일메틸]니코틴아미드,
- [0171] N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}피리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0172] N-(2-{5-[(비페닐-4-일메톡시)메틸]피리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0173] N-(2-{5-[(비페닐-3-일메톡시)메틸]피리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0174] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드,
- [0175] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드,
- [0176] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-브로모페닐)니코틴아미드,
- [0177] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
- [0178] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(6-페닐피리딘-3-일)니코틴아미드,
- [0179] N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}피리딘-2-일)-5-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0180] 4-{(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(6-페닐피리딜-3-일)카르바모일]피리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아미노}-4-옥소부탄산tert-부틸,
- [0181] 4-{(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(6-페닐피리딜-3-일)카르바모일]피리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아미노}-4-옥소부탄산,
- [0182] N-{5-메틸-3-옥소-2-[5-({[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}메틸)피리딘-2-일]-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일}아세트아미드,
- [0183] N-(5-메틸-3-옥소-2-{5-[4-(트리플루오로메틸)벤질]피리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0184] N-[5-메틸-3-옥소-2-{5-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0185] N-[5-메틸-3-옥소-2-(5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}피리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드.
- [0186] 본 발명의 화합물로서는, 하기의 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염에서 선택되는 1 개인 것이 보다 바람직하다 :

- [0187] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드,
- [0188] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
- [0189] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(3-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
- [0190] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드,
- [0191] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드,
- [0192] N-[2-(6-모르폴린-4-일페리미딘-4-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0193] N-[3-옥소-2-(6-페페리딘-1-일페리미딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0194] N-(2-{5-[벤질옥시]메틸}페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0195] N-(2-{4-[벤질옥시]메틸}페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0196] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(비페닐-3-일메틸)니코틴아미드,
- [0197] N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0198] N-(2-{5-[(비페닐-4-일메톡시)메틸}페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0199] N-(2-{5-[(비페닐-3-일메톡시)메틸}페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0200] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드,
- [0201] N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}페리딘-2-일)-5-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드,
- [0202] N-{5-메틸-3-옥소-2-[5-({[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}메틸}페리딘-2-일]-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일}아세트아미드,
- [0203] N-(5-메틸-3-옥소-2-{5-[4-(트리플루오로메틸)벤질}페리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드,
- [0204] N-[5-메틸-3-옥소-2-(5-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}페리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드.
- [0205] 본 발명의 화합물에 있어서, 치환기의 종류에 따라서는 기하 이성체 또는 호변 이성체가 존재할 수 있다. 본 발명의 일반식 (1)로 나타내는 3-피라졸론 유도체는 호변 이성의 피라졸-3-을 유도체 (1a) 일 수도 있다.
- [0206] [화학식 4]



[0207]

[0208] 또, 본 발명의 화합물이 부제 탄소 원자를 갖는 경우에는, 광학 이성체가 존재할 수 있다. 본 발명에는, 이들 이성체의 분리된 것 (예를 들어, 에난티오머 또는 디아스테로이머), 혹은 혼합물 (예를 들어, 라세미체 또는 디아스테로이머 혼합물) 이 포함된다. 또, 라벨체 화합물, 즉, 본 발명 화합물의 하나 이상의 원자가 임의

의 비율로 대응하는 방사성 동위 원소 혹은 비방사성 동위 원소로 치환된 화합물도 본 발명에 포함된다.

[0209] 본 발명의 화합물이 아미노기 등의 염기성기를 갖는 경우, 원하는 바에 따라 약리상 허용되는 산부가염을 형성할 수 있다. 그러한 산부가염으로서는, 예를 들어 불화수소산염, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염 등의 할로겐화 수소산염 ; 질산염, 과염소산염, 황산염, 인산염 등의 무기산염 ; 메탄솔폰산염, 트리플루오로메탄솔폰산염, 에탄솔폰산염 등의 저급 알칸솔폰산염 ; 벤젠솔폰산염, p-톨루엔솔폰산염 등의 아릴솔폰산염 ; 포름산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 말산염, 푸마르산염, 숙신산염, 시트르산염, 타르타르산염, 옥살산염, 말례산염 등의 유기산염 ; 또는 오르니틴산염, 글루탐산염, 아스파르트산염 등의 아미노산염을 들 수 있고, 할로겐화 수소산염 및 유기산염이 바람직하다.

[0210] 본 발명의 화합물이 카르복시기 등의 산성기를 갖는 경우, 일반적으로 약리상 허용되는 염기 부가염을 형성하는 것이 가능하다. 그러한 염기 부가염으로서는, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염, 리튬염 등의 알칼리 금속염 ; 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염 ; 암모늄염 등의 무기염 ; 또는 디벤질아민염, 모르폴린염, 페닐글리신알킬에스테르염, 에틸렌디아민염, N-메틸글루카민염, 디에틸아민염, 트리에틸아민염, 시클로헥실아민염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, 디에탄올아민염, N-벤질-N-(2-페닐에톡시)아민염, 피페라진염, 테트라메틸암모늄염, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄염 등의 유기 아민염 등을 들 수 있다.

[0211] 본 발명의 화합물은 무용매화물 혹은 용매화물로서 존재하는 경우도 있다. 용매화물로서는, 약리상 허용할 수 있는 것으면 특별히 한정되지 않지만, 구체적으로는, 수화물, 에탄올화물 등이 바람직하다. 또, 일반식 (1)로 나타내는 화합물 중에 질소 원자가 존재하는 경우에는 N-옥사이드체가 되어 있어도 되고, 이들 용매화물 및 N-옥사이드체도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0212] 본 발명의 화합물에 있어서, 치환기의 종류 및 조합에 의해, 시스체, 트랜스체 등의 기하 이성체, 호변 이성체 또는 d 체, l 체 등의 광학 이성체 등의 각종 이성체가 존재할 수 있지만, 본 발명의 화합물은 특별히 한정하고 있지 않는 경우에는 그들 모든 이성체 및 어느 비율의 이를 이성체의 혼합물도 포함하는 것이다.

[0213] 또, 본 발명의 화합물은, 이와 같은 화합물을 구성하는 원자의 1 개 이상에, 비천연 비율의 동위 원소를 함유할 수 있다. 동위 원소로서는, 예를 들어, 중수소 (^2H ; D), 트리튬 (^3H ; T), 요오드-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C) 등을 들 수 있다. 또, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 트리튬 (^3H), 요오드-125 (^{125}I), 또는 탄소-14 (^{14}C) 등의 방사성 동위체로 방사 표식될 수 있다. 방사성 표식된 화합물은 치료 또는 예방제, 연구 시약 (예를 들어, 앗세이 시약), 및 진단제 (예를 들어, 인비보 화상 진단제)로서 유용하다. 모든 비율의 방사성 또는 비방사성의 동위 원소를 함유하는 본 발명의 화합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0214] 본 발명의 화합물은, 그 기본 골격 혹은 치환기의 종류에 따라, 여러 가지의 공지된 합성법을 적용하여 제조할 수도 있다. 그 때, 관능기의 종류에 따라서는, 당해 관능기를 원료 내지 중간체의 단계에서 적당한 보호기로 보호하거나, 또는 당해 관능기에 용이하게 변환 가능한 기로 치환해 둘 수 있다. 이와 같은 관능기로서는, 예를 들어 아미노기, 수산기, 카르복시기 등이 있고, 그들의 보호기로서는, 예를 들어, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999에 기재된 보호기 등이 있고, 반응 조건에 따라 적절히 선택하여 사용할 수 있다. 이와 같은 방법에 의하면, 당해 보호기를 도입하여 반응을 실시한 후, 필요에 따라 보호기를 제거하거나, 혹은 원하는 기로 변환함으로써, 원하는 화합물을 얻을 수 있다. 얻어진 본 발명의 화합물은, 원소 분석, NMR, 질량 분석 (mass spectroscopy), IR 분석 등의 표준적인 분석 기술에 의해, 동정되고, 그 조성 또는 순도를 분석할 수 있다.

[0215] 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 원료나 시약은 상업적 공급자로부터 구입할 수 있고, 또는, 문현에 기재된 방법에 의해 합성할 수 있다.

[0216] 본 발명에 있어서, 빈혈은 신장성 빈혈, 미숙아 빈혈, 만성 질환에 수반되는 빈혈, 암 화학 요법에 수반되는 빈혈, 암성 빈혈, 염증 관련성의 빈혈, 및 울혈성 심부전 (congestive heart failure)에 수반되는 빈혈을 포함하고, 만성 질환에 수반되는 빈혈은 만성 신장 질환에 수반되는 빈혈을 포함하고, 만성 신장 질환은 만성 신부전을 포함한다. 또, 본 발명의 화합물이 투여되는 환자는 투석을 받고 있거나 또는 받고 있지 않은 환자일 수 있다.

발명의 효과

[0217] 본 발명의 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염은 Hep3B 세포를 사용한 앗세이계에 있어서 우수한 EPO 산생 증

강 활성을 나타내고, 안전성이 우수하다. 즉, 본 발명의 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염을 함유하는 의약 조성물을, 포유 동물(인간, 소, 말, 또는 돼지 등) 또는 조류(닭 등)에 투여함으로써, EPO 산생을 증강할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염을 함유하는 의약 조성물은 EPO의 저하에서 기인하는 질환, 허혈성 뇌질환 등의 EPO가 저하되고 있는 질환 혹은 병태의 예방 및/또는 치료, 혹은 수술을 예정하고 있는 환자에 대한 자기 저혈 등에 사용할 수 있다. EPO 저하에서 기인하는 질환으로서는, 예를 들어, 빈혈, 특히 신장성 빈혈(투석기, 보존기), 미숙아 빈혈, 만성 질환에 수반되는 빈혈, 암 화학 요법에 수반되는 빈혈, 암성 빈혈, 염증 관련성의 빈혈, 또는 울혈성 심부전에 수반되는 빈혈을 들 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

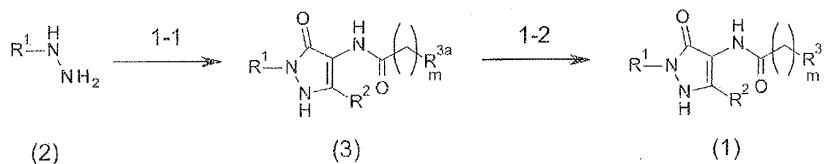
이하에 본 발명의 화합물의 대표적인 제조법을 예시한다. 또한, 본 발명의 제조법은 이하에 나타낸 예에는 한정되지 않는다.

(제 1 공정)

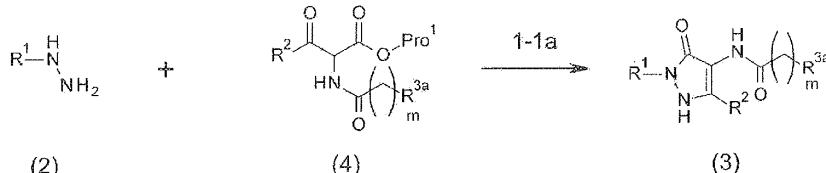
제 1 공정은 이후에 기술하는 일반식 (2) 를 갖는 화합물로부터 일반식 (1) 을 갖는 화합물을 제조하는 공정이다.

[화학식 5]

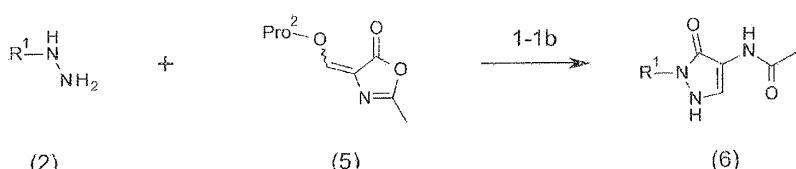
제 1 공정



1-1a 공정



1-1b 골정



상기에 있어서, R^1 내지 R^3 및 m 은 전술과 동의의를 나타내고, R^{3a} 는 전술한 R^3 혹은 R^3 으로 변환될 수 있는 기를 나타내고, Pro^1 내지 Pro^2 는 공지된 보호기 (예를 들어, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., 1999 등) 에서 선택된 각각의 관능기의 보호기를 나타낸다. Pro^1 내지 Pro^2 는 반응 중, 안정적으로 존재하고, 또 반응을 저해하지 않는 것이면 특별히 한정은 하지 않지만, 바람직하게는, Pro^1 은 메틸기, 또는 에틸기를, Pro^2 는 에틸기를 나타낸다.

이하, 각 공정에 대해 상세히 서술한다.

(1-1 공정)

1-1 공정은 이후에 기술하는 일반식 (2) 를 갖는 화합물로부터 일반식 (3) 을 갖는 화합물을 제조하는 공정이다. 필수 반응으로서.

1-1a 공정 : 이후에 기술하는 일반식 (4) 를 갖는 화합물과의 축합 반응 ;

- [0228] 혹은
- [0229] 1-1b 공정 : 일반식 (5) 를 갖는 화합물과의 축합 반응
- [0230] 을 들 수 있다. 또, 필요에 따라
- [0231] 1-2 공정 : R^{3a} 를 R^3 으로 변환하는 반응
- [0232] 을 추가할 수 있다.
- [0233] (1-1a 공정)
- [0234] 본 공정은 이후에 기술하는 일반식 (2) 를 갖는 화합물과 이후에 기술하는 일반식 (4) 를 갖는 화합물과의 축합 반응이며, 불활성 용매 중, 염기의 존재하, 산의 존재하 또는 비존재하 실시된다.
- [0235] 사용되는 용매로서는, 반응을 저해하지 않고, 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 방향족 탄화수소류 ; 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 할로겐계 탄화수소류 ; 아세트산에틸, 아세트산프로필과 같은 에스테르류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르류 ; 메탄올, 에탄올, tert-부탄올과 같은 알코올류 ; 아세토니트릴과 같은 니트릴류 ; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류 ; 디메틸су 폴사이드와 같은 술폴사이드류 ; 복수의 유기 용매의 임의의 비율의 혼합 용매 ; 또는, 이들과 물의 임의의 비율의 혼합 용매 등을 들 수 있다.
- [0236] 사용되는 염기는 통상적인 반응에서 염기로서 사용되는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 루티딘, 피리딘과 같은 유기 염기류 ; 탄산나트륨, 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염류 ; 탄산칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산염류 ; 탄산수소칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산수소염류 ; 탄산수소칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산수소염류 ; 수산화나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물류 ; 수산화칼슘과 같은 알칼리 토금속 수산화물류 ; 또는, 인산 3 칼륨과 같은 인산알칼리 금속염류 등을 들 수 있다.
- [0237] 사용되는 산은 통상적인 반응에서 산으로서 사용되는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 염산, 황산 등의 무기산 ; 3 불화붕소, 3 염화붕소, 3 브롬화붕소, 요오드화트리메틸실란과 같은 루이스산 ; 또는, 트리플루오로아세트산, 아세트산과 같은 유기산 등을 들 수 있다.
- [0238] 반응 온도는 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로, -10 °C 내지 150 °C 이며, 바람직하게는 20 °C 내지 100 °C 이다.
- [0239] 반응 시간은 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로 5 분간 내지 48 시간이며, 바람직하게는, 10 분간 내지 12 시간이다.
- [0240] 반응 종료 후, 본 반응의 목적 화합물은, 예를 들어, 반응 혼합물을 농축하고, 디이소프로필에테르와 같은 유기 용매를 첨가함으로써, 고체로서 얻을 수 있다. 한편, 고체가 얻어지지 않는 경우에는, 아세트산에틸과 같은 유기 용매로 유기물을 추출하고, 유기층을 통상적으로 사용되는 순서로 건조시킨 후, 감압하 농축함으로써 목적 화합물을 얻을 수 있다.
- [0241] 얻어진 화합물은, 필요하면, 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정, 재침전, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 등에 의해 더욱 정제할 수 있다.
- [0242] (1-1b 공정)
- [0243] 본 공정은 이후에 기술하는 일반식 (2) 를 갖는 화합물과 일반식 (5) 를 갖는 화합물의 축합 반응이며, 불활성 용매 중, 염기의 존재하, 산의 존재하 또는 비존재하 실시된다.
- [0244] 사용되는 용매로서는, 반응을 저해하지 않고, 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 방향족 탄화수소류 ; 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 할로겐계 탄화수소류 ; 아세트산에틸, 아세트산프로필과 같은 에스테르류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르류 ; 메탄올, 에탄올, tert-부탄올과 같은 알코올류 ; 아세토니트릴과 같은 니트릴류 ; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류 ; 디메틸су 폴사이드와 같은 술폴사이드류 ; 복수의 유기 용매의 임의의 비율의 혼합 용매 ; 또는, 이들과 물의 임의의 비율의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

있다.

- [0245] 사용되는 염기는 통상적인 반응에서 염기로서 사용되는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 루티딘, 피리딘과 같은 유기 염기류 ; 탄산나트륨, 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염류 ; 탄산칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산염류 ; 탄산수소칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산수소염류 ; 탄산수소칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산수소염류 ; 수산화나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물류 ; 수산화칼슘과 같은 알칼리 토금속 수산화물류 ; 또는, 인산 3 칼륨과 같은 인산알칼리 금속염류 등을 들 수 있다.
- [0246] 사용되는 산은 통상적인 반응에서 산으로서 사용되는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 염산, 황산 등의 무기산 ; 3 불화붕소, 3 염화붕소, 3 브롬화붕소, 요오드화트리메틸실란과 같은 루이스산 ; 또는, 트리플루오로아세트산, 아세트산과 같은 유기산 등을 들 수 있다.
- [0247] 반응 온도는 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로, -10 °C 내지 150 °C 이며, 바람직하게는 20 °C 내지 100 °C 이다.
- [0248] 반응 시간은 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로 5 분간 내지 48 시간이며, 바람직하게는 10 분간 내지 12 시간이다.
- [0249] 반응 종료 후, 본 반응의 목적 화합물은, 예를 들어, 반응 혼합물을 농축하고, 디이소프로필에테르와 같은 유기 용매를 첨가함으로써, 고체로서 얻을 수 있다. 한편, 고체가 얻어지지 않는 경우에는, 아세트산에틸과 같은 유기 용매로 유기물을 추출하고, 유기층을 통상적으로 사용되는 순서로 건조시킨 후, 감압하 농축함으로써 목적 화합물을 얻을 수 있다.
- [0250] 얻어진 화합물은, 필요하면, 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정, 재침전, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 등에 의해 더욱 정제할 수 있다.
- [0251] (1-2 공정)
- [0252] 본 공정은 R^{3a} 가 알콕시카르보닐기의 경우, R^{3a} 를 카르복시기로 변환하는 반응이다.
- [0253] (1-2a 공정)
- [0254] 본 공정은, 불활성 용매 중, 적절한 염기를 사용하여 R^{3a} 를 카르복시기로 변환하는 방법이다.
- [0255] 사용되는 용매로서는, 반응을 저해하지 않고, 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 방향족 탄화수소류 ; 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 할로겐계 탄화수소류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르류 ; 메탄올, 에탄올, tert-부탄올과 같은 알코올류 ; 아세트산에틸, 아세트산프로필과 같은 에스테르류 ; 아세토니트릴과 같은 니트릴류 ; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류 ; 디메틸су 폴사이드와 같은 술폴사이드류 ; 또는, 복수의 유기 용매의 임의의 비율의 혼합 용매, 더하여 물과의 임의의 비율의 혼합 용매 등을 들 수 있다.
- [0256] 사용되는 염기는 통상적인 반응에서 염기로서 사용되는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 트리에틸아민과 같은 유기 염기류 ; 탄산나트륨, 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염류 ; 탄산세슘과 같은 알칼리 토금속 탄산염류 ; 탄산수소칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산수소염류 ; 탄산수소칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산수소염류 ; 수산화나트륨, 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물류 ; 수산화세슘과 같은 알칼리 토금속 수산화물류 ; 또는, 인산 3 칼륨과 같은 인산알칼리 금속 염류 등을 들 수 있다.
- [0257] 반응 온도는 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로, -10 °C 내지 150 °C 이며, 바람직하게는 10 °C 내지 90 °C 이다.
- [0258] 반응 시간은 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로 1 분간 내지 24 시간이며, 바람직하게는 10 분간 내지 6 시간이다.
- [0259] 반응 종료 후, 목적 화합물은, 유기 용매를 증류 제거하여, 물을 첨가하고, 이어서 산을 첨가함으로써, 고체로서 얻을 수 있다. 한편, 산을 첨가해도 고체가 얻어지지 않는 경우에는, 아세트산에틸과 같은 유기 용매로 유기물을 추출한 후, 유기층을 통상적으로 사용되는 순서로 건조시킨 후 농축하거나, 또는, 산을 첨가한 후 그

대로 감압하 농축함으로써 목적 화합물을 얻을 수 있다.

[0260] 얻어진 화합물은, 필요하면, 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정, 재침전, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 등에 의해 더욱 정제할 수 있다.

[0261] (1-2b 공정)

[0262] 본 공정은, 불활성 용매 중, 적절한 산을 사용하여 R^{3a}를 카르복시기로 변환하는 방법이다.

[0263] 사용되는 용매로서는, 반응을 저해하지 않고, 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 방향족 탄화수소류 ; 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 할로겐화 탄화수소류 ; 아세트산에틸, 아세트산프로필과 같은 에스테르류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르류 ; 메탄올, 에탄올과 같은 알코올류 ; 아세토니트릴과 같은 니트릴류 ; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류 ; 디메틸су록사이드와 같은 솔록사이드류 ; 또는, 복수의 유기 용매의 임의의 비율의 혼합 용매, 더하여 물과의 임의의 비율의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0264] 사용되는 산은 통상적인 반응에서 산으로서 사용되는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 염산, 황산 등의 무기산 ; 3 불화붕소, 3 염화붕소, 3 브롬화붕소, 요오드화트리메틸실란과 같은 루이스산 ; 또는, 트리플루오로아세트산과 같은 유기산 등을 들 수 있다.

[0265] 반응 온도는 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로, -100 °C 내지 150 °C이며, 바람직하게는 -78 °C 내지 100 °C이다.

[0266] 반응 시간은 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로 5 분간 내지 24 시간이며, 바람직하게는 10 분간 내지 12 시간이다.

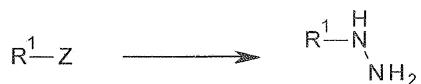
[0267] 반응 종료 후, 목적 화합물은, 유기 용매를 증류 제거하여, 물을 첨가하고, 이어서 염기를 첨가함으로써, 고체로서 얻을 수 있다. 한편, 염기를 첨가해도 고체가 얻어지지 않는 경우에는, 아세트산에틸과 같은 유기 용매로 유기물을 추출한 후, 유기층을 통상적으로 사용되는 순서로 건조시킨 후 농축하거나, 또는, 염기를 첨가한 후 그대로 감압하 농축함으로써 목적 화합물을 얻을 수 있다.

[0268] 얻어진 화합물은, 필요하면, 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정, 재침전, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 등에 의해 더욱 정제할 수 있다.

[0269] (제 2 공정)

[0270] 제 2 공정은 제 1 공정에서 사용되는 일반식 (2)를 갖는 화합물을 제조하는 공정이다.

[0271] [화학식 6]



[0272] [0273] 상기에 있어서, R¹은 전술과 동의의를 나타내고, Z는 할로겐 원자 또는 탈리기 (-OW)를 나타낸다.

[0274] 탈리기 (-OW)는 공지된 탈리기가 되는 W이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는, 트리플루오로메탄술포닐기와 같은 치환 혹은 비치환의 알킬술포닐기 또는 아릴술포닐기를 들 수 있다.

[0275] 이하, 각 공정에 대해 상세히 서술한다.

[0276] (제 2 공정)

[0277] 제 2 공정은 일반식 (7)을 갖는 화합물로부터 전술한 일반식 (2)를 갖는 화합물을 제조하는 공정이다. 필수 반응으로서,

[0278] 일반식 (7)을 갖는 화합물과 하이드라진 수화물 혹은 하이드라진염과의 축합 반응을 들 수 있다.

[0279] 본 공정은, 불활성 용매 중, 염기의 존재하 또는 비존재하 실시된다.

[0280] 사용되는 용매로서는, 반응을 저해하지 않고, 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정하지 않지만,

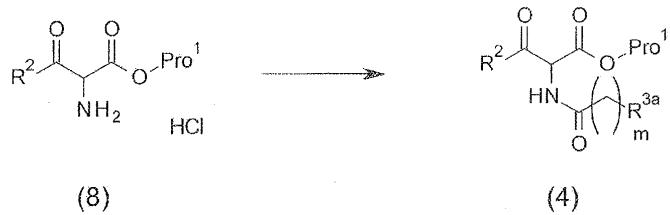
바람직하게는 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 방향족 탄화수소류 ; 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 할로젠계 탄화수소류 ; 아세트산에틸, 아세트산프로필과 같은 에스테르류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르류 ; 메탄올, 에탄올, tert-부탄올과 같은 알코올류 ; 아세토니트릴과 같은 니트릴류 ; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류 ; 디메틸су록사이드와 같은 술록사이드류 ; 복수의 유기 용매의 임의의 비율의 혼합 용매 ; 또는, 이들과 물의 임의의 비율의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

- [0281] 사용되는 염기는 통상적인 반응에서 염기로서 사용되는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르톨린, 루티딘, 피리딘과 같은 유기 염기류 ; 탄산나트륨, 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염류 ; 탄산칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산염류 ; 탄산수소칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산수소염류 ; 탄산수소칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산수소염류 ; 수산화나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물류 ; 수산화칼슘과 같은 알칼리 토금속 수산화물류 ; 또는, 인산 3 칼륨과 같은 인산알칼리 금속염류 등을 들 수 있다.
- [0282] 반응 온도는 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로, -10 °C 내지 200 °C이며, 바람직하게는 20 °C 내지 150 °C이다.
- [0283] 반응 시간은 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로 5 분간 내지 48 시간이며, 바람직하게는 10 분간 내지 12 시간이다.
- [0284] 반응 종료 후, 본 반응의 목적 화합물은, 예를 들어, 반응 혼합물을 농축하고, 디이소프로필에테르와 같은 유기 용매를 첨가함으로써, 고체로서 얻을 수 있다. 한편, 고체가 얻어지지 않는 경우에는, 아세트산에틸과 같은 유기 용매로 유기물을 추출하고, 유기층을 통상적으로 사용되는 순서로 건조시킨 후, 감압하 농축함으로써 목적 화합물을 얻을 수 있다.
- [0285] 얻어진 화합물은, 필요하면, 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정, 재침전, 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 등에 의해 더욱 정제할 수 있다.
- [0286] (제 3 공정)
- [0287] 제 3 공정은 제 1 공정에서 사용되는 일반식 (4)를 갖는 화합물을 제조하는 공정이다.

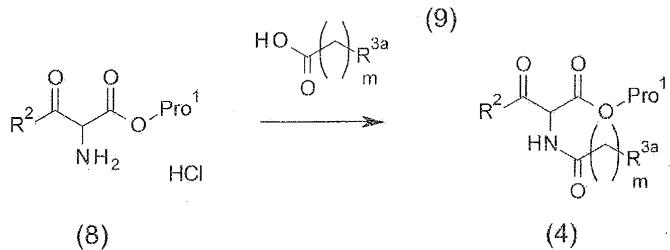
[0288]

[화학식 7]

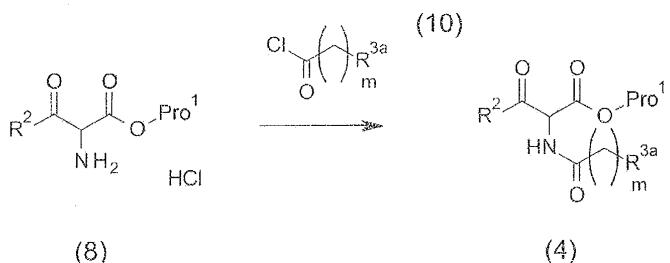
제 3 공정



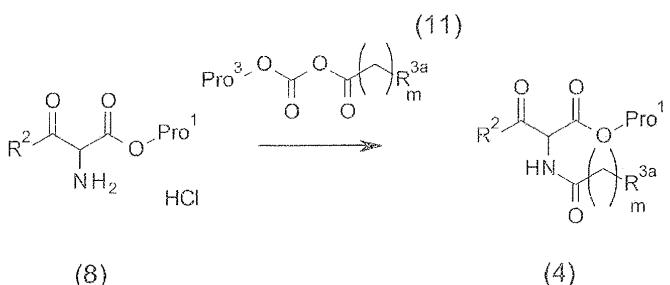
3-a 공정



3-b 공정



3-c 공정



[0289]

상기에 있어서, R^1 및 m 은 전술과 동의의를 나타내고, $\text{R}^{3\text{a}}$ 는 전술한 R^3 혹은 R' 으로 변환될 수 있는 기를 나타내고, Pro^1 또는 Pro^3 은 공지된 보호기 (예를 들어, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., 1999 등)에서 선택된 각각의 관능기의 보호기를 나타낸다. Pro^1 또는 Pro^3 은 반응 중, 안정적으로 존재하고, 또 반응을 저해하지 않는 것이면 특별히 한정은 하지 않지만, 바람직하게는, Pro^1 은 메틸기, 또는 에틸기를, Pro^3 은 이소부틸기를 나타낸다.

[0291]

이하, 각 공정에 대해 상세히 서술한다.

[0292]

(제 3 공정)

[0293]

제 3 공정은 일반식 (8)을 갖는 화합물로부터 전술한 일반식 (4)를 갖는 화합물을 제조하는 공정이다. 필수 반응으로서,

[0294]

3-a 공정 : 일반식 (8)을 갖는 화합물과 일반식 (9)를 갖는 카르복실산의 축합 반응 ;

- [0295] 혹은
- [0296] 3-b 공정 : 일반식 (8) 을 갖는 화합물과 일반식 (10) 을 갖는 산클로라이드의 아실화 반응 ;
- [0297] 혹은
- [0298] 3-c 공정 : 일반식 (8) 을 갖는 화합물과 일반식 (11) 을 갖는 활성 에스테르의 아실화 반응
- [0299] 을 들 수 있다.
- [0300] (3-a 공정)
- [0301] 본 공정은 일반식 (8) 을 갖는 화합물과 일반식 (9) 를 갖는 카르복실산을 축합하는 공정이며, 불활성 용매 중, 염기의 존재하 또는 비존재하, 축합제를 사용하여 실시된다.
- [0302] 사용되는 용매로서는, 반응을 저해하지 않고, 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 방향족 탄화수소류 ; 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 할로겐계 탄화수소류 ; 아세트산에틸, 아세트산프로필과 같은 에스테르류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르류 ; 메탄올, 에탄올, tert-부탄올과 같은 알코올류 ; 아세토니트릴과 같은 니트릴류 ; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류 ; 디메틸су 폴사이드와 같은 술폴사이드류 ; 복수의 유기 용매의 임의의 비율의 혼합 용매 ; 또는, 이들과 물의 임의의 비율의 혼합 용매 등을 들 수 있다.
- [0303] 사용되는 염기는 통상적인 반응에서 염기로서 사용되는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 루티딘, 피리딘과 같은 유기 염기류 ; 탄산나트륨, 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염류 ; 탄산칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산염류 ; 탄산수소칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산수소염류 ; 탄산수소칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산수소염류 ; 수산화나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물류 ; 수산화칼슘과 같은 알칼리 토금속 수산화물류 ; 또는, 인산 3 칼륨과 같은 인산 알칼리 금속염류 등을 들 수 있다.
- [0304] 사용되는 축합제로서는, 아미드 결합을 형성하는 축합제로서 사용되는 것 (예를 들어, 쿠스모토 쇼우이치 들, 실험 과학 강좌 IV, 일본 화학회, 마루젠, 1990 ; 이즈미야 노부오 들, 웨티드 합성의 기초와 실험, 마루젠, 1985 등) 이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는, 0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HBTU), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트 (TBTU), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드염산염 (EDCI), 4-(2-{[(시클로헥실이미노)메틸렌]아미노}에틸-4-메틸모르폴리-4-늄파라톨루엔솔포네이트 (CMC), 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1,1'-카르보닐비스(1H-이미다졸) (CDI), (1H-벤조트리아졸-1-일옥시)(트리피롤리딘-1-일)포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 브로모(트리피롤리딘-1-일)포스포늄헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP), 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄클로리드 (DMT-MM), 또는, 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진 (DMT) 등을 들 수 있다. 또한 첨가제로서 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBT), 또는, N,N-디메틸아미노피리딘 등을 첨가해도 된다.
- [0305] 반응 온도는 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로, -10 °C 내지 150 °C 이며, 바람직하게는 0 °C 내지 100 °C 이다.
- [0306] 반응 시간은 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로 5 분간 내지 48 시간이며, 바람직하게는 10 분간 내지 24 시간이다.
- [0307] 반응 종료 후, 본 반응의 목적 화합물은, 예를 들어, 반응 혼합물을 농축하고, 아세트산에틸과 같은 유기 용매를 첨가하고, 수세 후, 목적 화합물을 포함하는 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨 등으로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써 얻어진다.
- [0308] 얻어진 화합물은, 필요하면, 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정, 재침전, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 등에 의해 더욱 정제할 수 있다.
- [0309] (3-b 공정)
- [0310] 본 공정은 일반식 (8) 을 갖는 화합물과 일반식 (10) 을 갖는 산클로라이드를 축합하는 공정이며, 불활성 용매 중, 염기의 존재하 또는 비존재하 실시된다.
- [0311] 사용되는 용매로서는, 반응을 저해하지 않고, 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정하지 않지만,

바람직하게는 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 방향족 탄화수소류 ; 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 할로겐계 탄화수소류 ; 아세트산에틸, 아세트산프로필과 같은 에스테르류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르류 ; 아세토니트릴과 같은 니트릴류 ; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류 ; 디메틸су 폴사이드와 같은 술 폴사이드류 ; 복수의 유기 용매의 임의의 비율의 혼합 용매 ; 또는, 이들과 물의 임의의 비율의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0312] 사용되는 염기는 통상적인 반응에서 염기로서 사용되는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 루티딘, 피리딘과 같은 유기 염기류 ; 탄산나트륨, 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염류 ; 탄산칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산염류 ; 탄산수소칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산수소염류 ; 탄산수소칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산수소염류 ; 수산화나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물류 ; 수산화칼슘과 같은 알칼리 토금속 수산화물류 ; 또는, 인산 3 칼륨과 같은 인산 알칼리 금속염류 등을 들 수 있다.

[0313] 반응 온도는 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로, -80 °C 내지 150 °C이며, 바람직하게는 0 °C 내지 80 °C이다.

[0314] 반응 시간은 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로 5 분간 내지 48 시간이며, 바람직하게는 10 분간 내지 24 시간이다.

[0315] 반응 종료 후, 본 반응의 목적 화합물은, 예를 들어, 반응 혼합물을 농축하고, 아세트산에틸과 같은 유기 용매를 첨가하고, 수세 후, 목적 화합물을 포함하는 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨 등으로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써 얻어진다.

[0316] 얻어진 화합물은, 필요하면, 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정, 재침전, 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 등에 의해 더욱 정제할 수 있다.

[0317] (3-c 공정)

[0318] 본 공정은 일반식 (8) 을 갖는 화합물과 일반식 (11) 을 갖는 활성 에스테르를 축합하는 공정이며, 불활성 용매 중, 염기의 존재하 또는 비존재하 실시된다.

[0319] 사용되는 용매로서는, 반응을 저해하지 않고, 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 방향족 탄화수소류 ; 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 할로겐계 탄화수소류 ; 아세트산에틸, 아세트산프로필과 같은 에스테르류 ; 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르류 ; 아세토니트릴과 같은 니트릴류 ; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류 ; 디메틸су 폴사이드와 같은 술 폴사이드류 ; 복수의 유기 용매의 임의의 비율의 혼합 용매 ; 또는, 이들과 물의 임의의 비율의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0320] 사용되는 염기는 통상적인 반응에서 염기로서 사용되는 것이면 특별히 한정하지 않지만, 바람직하게는 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 루티딘, 피리딘과 같은 유기 염기류 ; 탄산나트륨, 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염류 ; 탄산칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산염류 ; 탄산수소칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산수소염류 ; 탄산수소칼슘과 같은 알칼리 토금속 탄산수소염류 ; 수산화나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물류 ; 수산화칼슘과 같은 알칼리 토금속 수산화물류 ; 또는, 인산 3 칼륨과 같은 인산 알칼리 금속염류 등을 들 수 있다.

[0321] 반응 온도는 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로, -10 °C 내지 150 °C이며, 바람직하게는 0 °C 내지 100 °C이다.

[0322] 반응 시간은 원료 화합물, 시약 등에 따라 상이하지만, 통상적으로 5 분간 내지 48 시간이며, 바람직하게는 10 분간 내지 24 시간이다.

[0323] 반응 종료 후, 본 반응의 목적 화합물은, 예를 들어, 반응 혼합물을 농축하고, 아세트산에틸과 같은 유기 용매를 첨가하고, 수세 후, 목적 화합물을 포함하는 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨 등으로 건조 후, 용매를 증류 제거함으로써 얻어진다.

[0324] 얻어진 화합물은, 필요하면, 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정, 재침전, 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 등에 의해 더욱 정제할 수 있다.

[0325] 상기의 각 공정에 의해 얻어진 반응 생성물은 무용매화물, 그 염 또는 수화물 등의 각종의 용매화물로서 단리되

어 정제된다. 염은 통상적인 방법에 의해 제조할 수 있다. 단리 또는 정제는 추출, 농축, 증류 제거, 결정화, 여과, 재결정, 각종 크로마토그래피 등의, 통상적인 방법을 적용하여 실시된다.

[0326] 각종 이성체는, 이성체간의 물리 화학적인 성질의 차를 이용하여, 통상적인 방법에 의해 단리할 수 있다. 예를 들어, 광학 이성체는 일반적인 광학 분할법 (예를 들어, 분별 결정화 또는 크로마토그래피 등)에 의해 분리할 수 있다. 또, 광학 이성체는 적당한 광학 활성인 원료 화합물로부터 제조할 수도 있다.

[0327] 본 발명의 화합물을 유효 성분으로서 함유하는 제제는 통상적인 제제에 사용되는 담체, 부형제 등의 첨가제를 사용하여 조제된다. 본 발명의 화합물의 투여는 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제, 액제 등의 형태로의 경구 투여, 또는 주사제 (예를 들어, 정주, 근주 등), 좌제, 경피제, 경비제, 흡입제 등의 형태로의 비경구 투여일 수 있다. 본 발명의 화합물의 투여량 및 투여 횟수는 증상, 투여 대상의 연령 혹은 성별 등을 고려하여 개개의 경우에 따라 적절히 결정된다. 투여량은, 경구 투여의 경우, 통상적으로 성인 1 회당 0.001 mg/kg 내지 100 mg/kg이며, 정맥 투여의 경우, 통상적으로 성인 1 회당 0.0001 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 투여 횟수는 통상적으로 1 일 1 회 내지 6 회 또는 1 일 1 회 내지 7 일에 1 회이다. 투석을 받고 있는 환자에 대한 투여는 당해 환자가 받는 각 투석의 전후 (바람직하게는, 투석 전)에 1 회 실시되는 것도 바람직하다.

[0328] 본 발명에 의한 경구 투여를 위한 고체 제제는 정제, 산제, 과립제 등일 수 있다. 이와 같은 제제는 하나 또는 그 이상의 활성 물질을 불활성인 부형제, 활택제, 붕괴제, 또는 용해 보조제 등과 혼합함으로써 통상적인 방법에 따라 제조된다. 부형제는, 예를 들어, 유당, 만니톨, 포도당일 수 있다. 활택제는, 예를 들어, 스테아르산마그네슘일 수 있다. 붕괴제는, 예를 들어, 카르복시메틸스타치나트륨일 수 있다. 정제 또는 환제는 필요에 따라 당의 또는 위용성 혹은 장용성 코팅제로 피막해도 된다.

[0329] 경구 투여를 위한 액체 제제는 약제적으로 허용되는 유제, 액제, 혼탁제, 시럽제, 또는 엘릭시르제 등일 수 있다. 이와 같은 제제는 일반적으로 사용되는 불활성인 용제 (예를 들어 정제수, 에탄올)를 함유하고, 추가로 가용화제, 습윤제, 혼탁화제, 감미제, 교미제, 방향제, 또는 방부제를 함유해도 된다.

[0330] 비경구 투여를 위한 주사제는 무균의 수성 혹은 비수성의 액제, 혼탁제, 또는 유제일 수 있다. 주사제용의 수성의 용제는, 예를 들어, 증류수 또는 생리 식염수일 수 있다. 주사제용의 비수성의 용제는, 예를 들어, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브유와 같은 식물유, 에탄올과 같은 알코올류, 또는 폴리소르베이트 80 (일본 약국방명) 일 수 있다. 이와 같은 제제는 추가로 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제, 또는 용해 보조제를 함유해도 된다. 이들 제제는, 예를 들어, 박테리아 보류 필터에 의한 여과, 살균제의 배합, 또는 방사선 조사에 의해 무균화될 수 있다. 또, 무균의 고체 조성물을 사용 전에 무균의 물 또는 주사용 용매에 용해 또는 혼탁하여 얻어진 조성물을 이들의 제제로서 사용할 수도 있다.

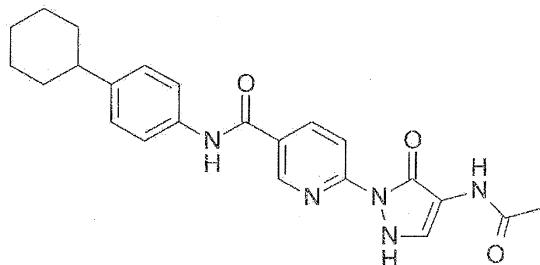
실시예

[0331] 이하에, 실시예, 시험예를 기재하고, 본 발명에 대해 한층 더 상세하게 설명하지만, 본 발명의 범위는 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0332] (실시예 1)

[0333] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드

[0334] [화학식 8]

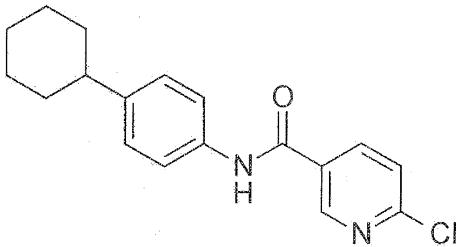


[0335]

[0336] (1) 6-클로로-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드

[0338]

[화학식 9]



[0339]

[0340]

6-클로로니코티노일클로라이드 (0.24 g) 를 툴루엔 (5 mL) 에 용해하고, 0 °C 로 냉각시켰다. 4-시클로헥실아닐린 (0.47 g) 을 0 °C 에서 첨가하여 실온에서 1 시간 교반했다. 아세트산에틸을 첨가하여 유기층을 1 N 수산화나트륨 수용액 및 물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압하 농축한 후, 얻어진 고체를 여과 채취하고, 디에틸에테르로 세정했다. 감압하 건조시켜, 표기 화합물 (0.40 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 95 %).

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 8.85 (1H, d, J = 2 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.68 (1H, brs), 7.52 (2H, d, J = 9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9 Hz), 2.56-2.46 (1H, m), 1.92-1.80 (4H, m), 1.80-1.71 (1H, m), 1.46-1.36 (4H, m), 1.33-1.20 (1H, m).

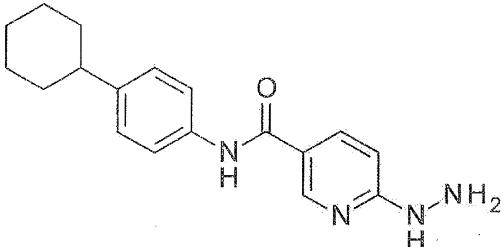
[0341]

[0342]

(2) N-(4-시클로헥실페닐)-6-하이드라지노니코틴아미드

[0343]

[화학식 10]



[0344]

[0345]

6-클로로-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드 (0.40 g), 하이드라진 1 수화물 (3 mL) 을 에탄올 (6 mL) 에 혼탁하고, 2 시간 가열 환류했다. 반응액을 감압하 농축한 후, 얻어진 고체를 여과 채취하고, 아세트산에틸-에탄올의 혼합 용매로 세정했다. 감압하 건조시켜, 표기 화합물 (0.39 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 99 %).

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 9.86 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 2 Hz), 8.13 (1H, brs), 8.00 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8 Hz), 6.75 (2H, d, J = 9 Hz), 6.50 (2H, brs), 2.50-2.39 (1H, m), 1.84-1.74 (4H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.43-1.30 (4H, m), 1.28-1.16 (1H, m).

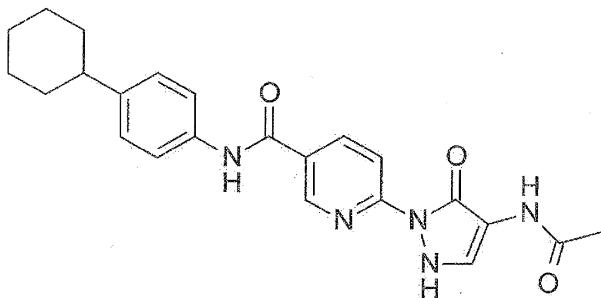
[0346]

[0347]

(3) 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-페라졸-1-일)-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드

[0348]

[화학식 11]



[0349]

[0350]

N-(4-시클로헥실페닐)-6-하이드라지노니코틴아미드 (0.20 g), 4-(에톡시메틸렌)-2-메틸-1,3-옥사졸-5(4H)-온 (0.12 g) 을 에탄올 (30 ml) 에 용해하고, 실온에서 1 시간 반 교반했다.

[0351]

감압하 용매를 증류 제거하고, 디이소프로필에테르를 첨가했다. 석출된 고체를 여과 채취하고, 디이소프로필에테르로 세정했다. 감압하 건조시켜, 표기 화합물 (0.015 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 5.5 %).

MS m/z: 420 (M+H)⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 10.44 (1H, s), 9.63 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.49 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 7.68 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8 Hz), 2.50-2.39 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.83-1.75 (4H, m), 1.74-1.67 (1H, m), 1.43-1.32 (4H, m), 1.29-1.19 (1H, m).

[0352]

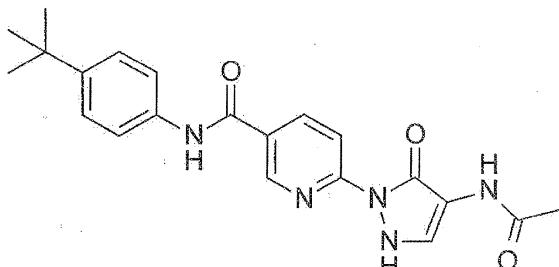
[0353] (실시예 2)

[0354]

6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드

[0355]

[화학식 12]

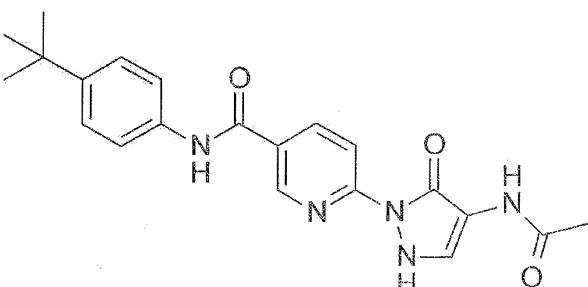


[0356]

[0357] (1) 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드

[0358]

[화학식 13]



[0359]

실시예 1-(1), (2), (3) 에 준하여, 4-시클로헥실아닐린 대신에 4-tert-부틸아닐린을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.073 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 15 %).

MS m/z: 394 (M+H)⁺

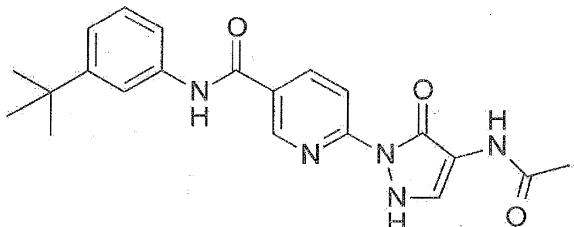
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 10.38 (1H, brs), 9.63 (1H, brs), 9.00 (1H, s), 8.63-8.44 (2H, m), 8.13 (1H, brs), 7.68 (2H, d, J = 9 Hz), 7.39 (2H, d, J = 9 Hz), 2.03 (3H, s), 1.29 (9H, s).

[0361]

(실시예 3)

[0363] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(3-tert-부틸페닐)니코틴아미드

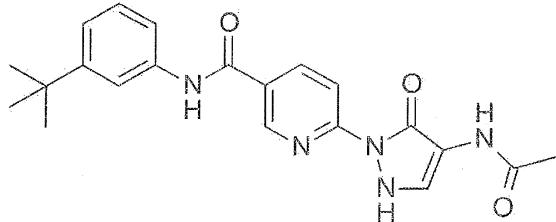
[0364] [화학식 14]



[0365]

[0366] (1) 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(3-tert-부틸페닐)니코틴아미드

[0367] [화학식 15]



[0368]

[0369] 실시예 1-(1), (2), (3)에 준하여, 4-시클로헥실아닐린 대신에 3-tert-부틸아닐린을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.048 g) 을 얻었다 (수율 6.6 %).

MS m/z: 394 (M+H)⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 11.75 (1H, brs), 10.36 (1H, s), 9.61 (1H, s), 9.01 (1H, d, J = 2 Hz), 8.59 (1H, d, J = 8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8 Hz), 8.12 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8 Hz), 2.03 (3H, s), 1.30 (9H, s).

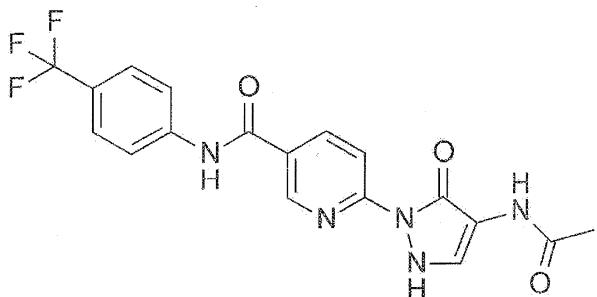
[0370]

(실시예 4)

[0372] 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드

[0373]

[화학식 16]

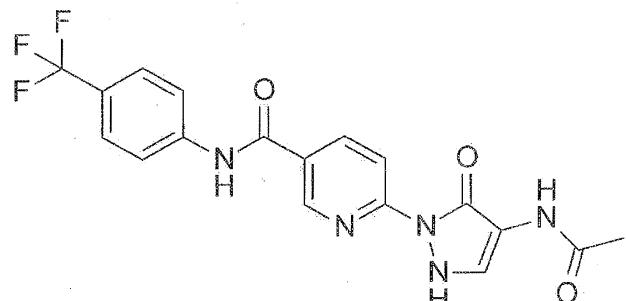


[0374]

(1) 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드

[0376]

[화학식 17]



[0377]

실시예 1-(1), (2), (3)에 준하여, 4-시클로헥실아닐린 대신에 4-(트리플루오로메틸)아닐린을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.096 g) 을 얻었다 (수율 4.3 %).

MS m/z: 406 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.75 (1H, brs), 10.76 (1H, s), 9.61 (1H, s), 9.03-9.02 (1H, m), 8.59 (1H, brs), 8.50 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 8.11 (1H, brs), 8.02 (2H, d, J = 9 Hz), 7.76 (2H, d, J = 9 Hz), 2.03 (3H, s).

[0379]

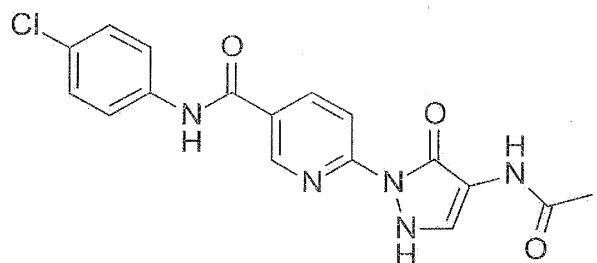
(실시예 5)

[0381]

6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드

[0382]

[화학식 18]

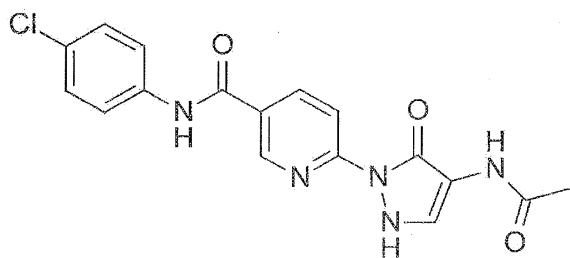


[0383]

(1) 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드

[0385]

[화학식 19]



[0386]

[0387]

실시예 1-(1), (2), (3)에 준하여, 4-시클로헥실아닐린 대신에 4-클로로아닐린을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.047 g) 을 황색 고체로서 얻었다 (수율 8.2 %).

MS m/z: 372 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.75 (2H, brs), 10.55 (1H, s), 9.52 (1H, s), 9.00 (1H, d, J = 2 Hz), 8.59 (1H, d, J = 9 Hz), 8.47 (1H, d, J = 9 Hz), 8.13 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 9 Hz), 7.45 (2H, d, J = 9 Hz), 2.03 (3H, s).

[0388]

[0389]

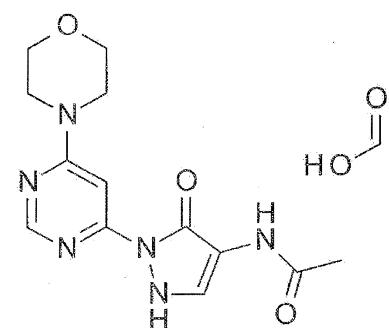
(실시예 6)

[0390]

N-[2-(6-모르폴린-4-일피리미딘-4-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드포름산염

[0391]

[화학식 20]



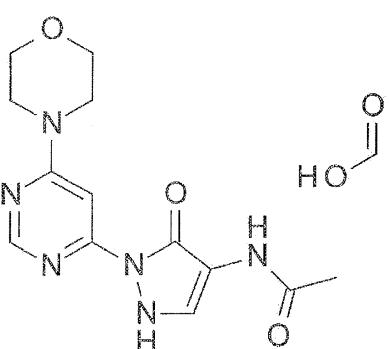
[0392]

[0393]

(1) N-[2-(6-모르폴린-4-일피리미딘-4-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드포름산염

[0394]

[화학식 21]



[0395]

[0396]

실시예 1-(3)에 준하여, N-(4-시클로헥실페닐)-6-하이드라지노니코틴아미드 대신에 4-(6-하이드라지노피리미딘-4-일)모르폴린을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.11 g) 을 갈색 고체로서 얻었다 (수율 35 %).

MS m/z: 305 (M+H)⁺

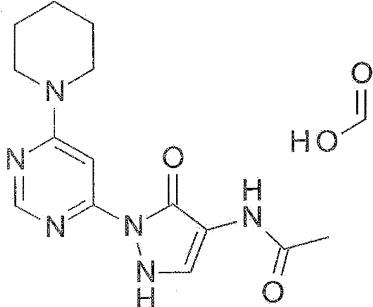
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 11.61 (1H, br), 9.48 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.05 (1H, br), 7.74 (1H, br), 3.80 – 3.44 (8H, m), 2.01 (3H, s).

[0397]

(실시예 7)

[0399] N-[3-옥소-2-(6-페리딘-1-일파리미딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일]아세트아미드포름산염

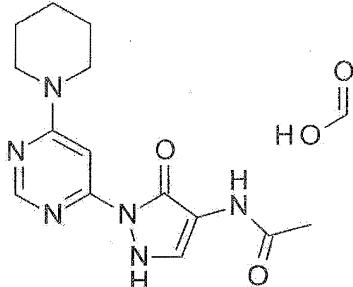
[0400] [화학식 22]



[0401]

[0402] (1) N-[3-옥소-2-(6-페리딘-1-일파리미딘-4-일)-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일]아세트아미드포름산염

[0403] [화학식 23]



[0404]

[0405] 실시예 1-(3)에 준하여, N-(4-시클로헥실페닐)-6-하이드라지노니코틴아미드 대신에 4-하이드라지노-6-페리딘-1-일파리미딘을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.085 g) 을 갈색 고체로서 얻었다 (수율 24 %).

MS m/z: 303 (M+H)⁺

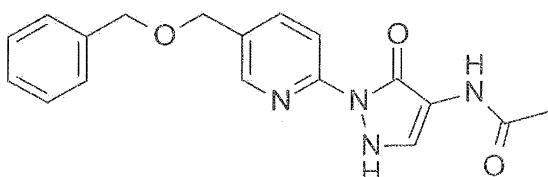
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.61 (1H, br), 9.44 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.03 (1H, br), 7.75 (1H, br), 3.64 (4H, br), 2.00 (3H, s), 1.75 – 1.45 (6H, m).

[0406]

(실시예 8)

[0408] N-(2-{5-[(벤질옥시)메틸]파리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일)아세트아미드

[0409] [화학식 24]

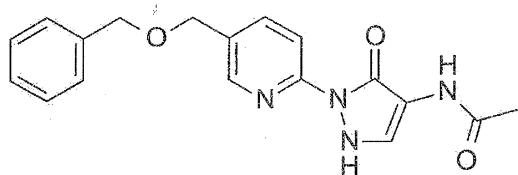


[0410]

[0411] (1) N-(2-{5-[(벤질옥시)메틸]파리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일)아세트아미드

[0412]

[화학식 25]



[0413]

[0414]

실시예 1-(3)에 준하여, N-(4-시클로헥실페닐)-6-하이드라지노니코틴아미드 대신에 5-[(벤질옥시)메틸]-2-하이드라지노피리딘을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.12 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 36 %).

MS m/z: 339 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.77 (1H, br), 9.57 – 9.46 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.33 (1H, br), 7.95 (2H, br), 7.41 – 7.27 (5H, m), 4.57 (2H, s), 4.56 (2H, s), 2.00 (3H, s).

[0415]

[0416]

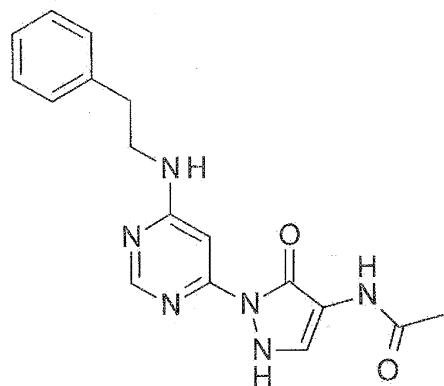
(실시예 9)

[0417]

N-(3-옥소-2-{6-[(2-페닐에틸)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일)아세트아미드

[0418]

[화학식 26]

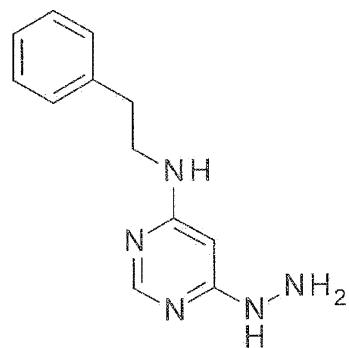


[0419]

(1) 6-하이드라지노-N-(2-페닐에틸)파리미딘-4-아민

[0420]

[화학식 27]



[0421]

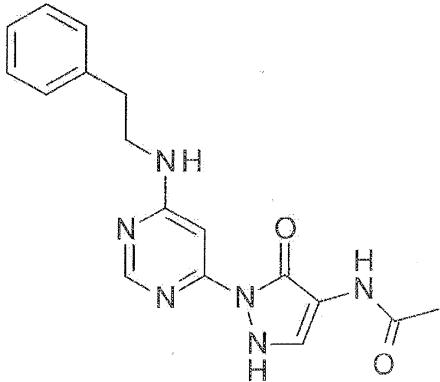
실시예 1-(2)에 준하여, 6-클로로-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드 대신에 6-클로로-N-(2-페닐에틸)파리미딘-4-아민 (1.0 g) 을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.40 g) 을 담황 백색 고체로서 얻었다 (수율 41 %).

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 8.08 (1H, s), 7.36-7.29 (2H, m), 7.28-7.20 (3H, m), 6.07 (1H, brs), 5.69 (1H, s), 4.88 (1H, brs), 3.52 (2H, q, J = 7 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7 Hz).

[0424]

[0425] (2) N-(3-옥소-2-{6-[2-(페닐에틸)아미노]파리미딘-4-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드

[0426] [화학식 28]



[0427]

[0428] 실시예 1-(3)에 준하여, N-(4-시클로헥실페닐)-6-하이드라지노니코틴아미드 대신에 6-하이드라지노-N-(2-페닐에틸)파리미딘-4-아민 (0.18 g)을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.12 g)을 백색 고체로서 얻었다 (수율 39%).

MS m/z: 339 (M+H)⁺

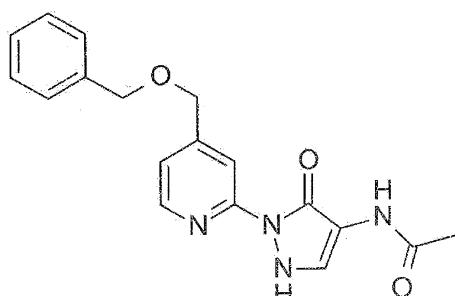
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 11.54 (1H, brs), 9.53 (1H, brs), 8.13-7.78 (2H, m), 7.51 (1H, brs), 7.36-7.11 (5H, m), 3.66-3.48 (2H, m), 2.92-2.78 (2H, m), 2.00 (3H, s).

[0429]

[0430] (실시예 10)

[0431] N-(2-{4-[(벤질옥시)메틸]파리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드

[0432] [화학식 29]

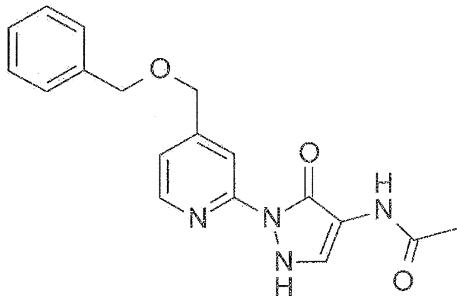


[0433]

[0434] (1) N-(2-{4-[(벤질옥시)메틸]파리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드

[0435]

[화학식 30]



[0436]

[0437]

실시예 1-(3)에 준하여, N-(4-시클로헥실페닐)-6-하이드라지노니코틴아미드 대신에 4-[(벤질옥시)메틸]-2-하이드라지노피리딘을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.093 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 28 %).

MS m/z: 339 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.59 (1H, br), 9.61 – 9.52 (1H, m), 8.53 (1H, s), 8.41 (2H, d, J = 6 Hz), 8.05 (1H, br), 7.45 – 7.22 (5H, m), 4.68 (2H, s), 4.61 (2H, s), 2.02 (3H, s).

[0438]

[0439]

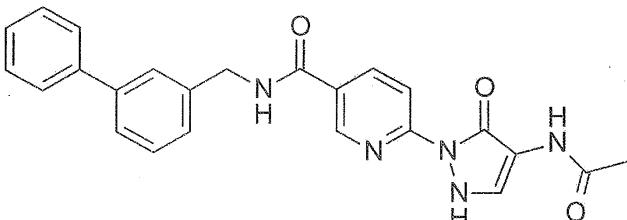
(실시예 11)

[0440]

6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(비페닐-3-일메틸)니코틴아미드

[0441]

[화학식 31]



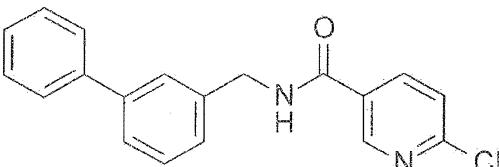
[0442]

[0443]

(1) N-(비페닐-3-일메틸)-6-클로로니코틴아미드

[0444]

[화학식 32]



[0445]

[0446]

6-클로로니코틴산 (0.29 g), 1,1'-카르보닐비스(1H-이미다졸) (0.34 g) 을 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 에 용해하고, 100 °C 에서 45 분간 가열 교반했다. 반응액을 실온으로 되돌려 1-비페닐-3-일메탄아민 (0.37 g), 트리에틸아민 (0.51 mL) 을 첨가하여 70 °C 에서 2 시간 교반했다. 아세트산에틸을 첨가하여 유기층을 물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압하 농축한 후, 염어진 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (모리텍스사, 용출 용매 : 헥산/아세트산에틸) 로 정제함으로써, 표기 화합물 (0.48 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 81 %).

MS m/z: 323 (M+H)⁺

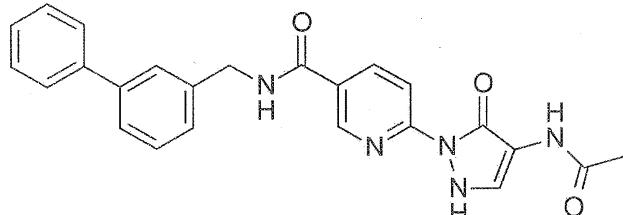
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.77 (1H, d, J = 2 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.60-7.54 (4H, m), 7.49-7.40 (4H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 6.42 (1H, t, J = 5 Hz), 4.72 (2H, d, J = 5 Hz).

[0447]

(2) 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(비페닐-3-일메틸)니코틴아미드

[0449]

[화학식 33]



[0450]

실시예 1-(2), (3)에 준하여, 6-클로로-N-(4-시클로헥실페닐)니코틴아미드 대신에 N-(비페닐-3-일메틸)-6-클로로니코틴아미드를 사용함으로써, 표기 화합물 (0.11 g) 을 담황색 고체로서 얻었다 (수율 18 %).

MS m/z: 428 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.72 (1H, brs), 9.60 (1H, s), 9.28 (1H, t, J = 5 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2 Hz), 8.54 (1H, d, J = 9 Hz), 8.44 (1H, d, J = 9 Hz), 8.10 (1H, s), 7.68-7.60 (3H, m), 7.56 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.51-7.41 (3H, m), 7.40-7.33 (2H, m), 4.60 (2H, d, J = 5 Hz), 2.02 (3H, s).

[0452]

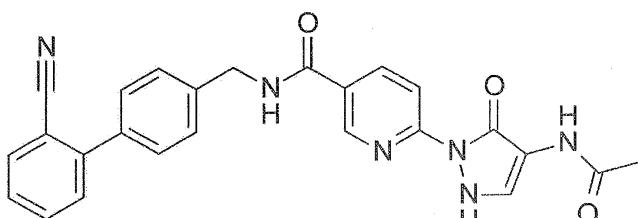
(실시예 12)

[0454]

6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[2'-시아노비페닐-4-일메틸]니코틴아미드

[0455]

[화학식 34]

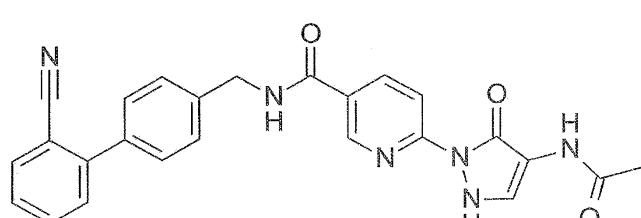


[0456]

(1) 6-(4-아세트아미드-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[2'-시아노비페닐-4-일메틸]니코틴아미드

[0458]

[화학식 35]



[0459]

실시예 11-(1), (2)에 준하여, 1-비페닐-3-일메탄아민 대신에 4'-(아미노메틸)비페닐-2-카르보니트릴을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.17 g) 을 담황색 고체로서 얻었다 (수율 34 %).

MS m/z: 453 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.75 (1H, brs), 9.62 (1H, s), 9.34 (1H, t, J = 5 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2 Hz), 8.58–8.52 (1H, m), 8.47–8.42 (1H, m), 8.11 (1H, brs), 7.96 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7.80 (1H, dt, J = 8 Hz, 1 Hz), 7.65–7.49 (6H, m), 4.61 (2H, d, J = 5 Hz), 2.02 (3H, s).

[0461]

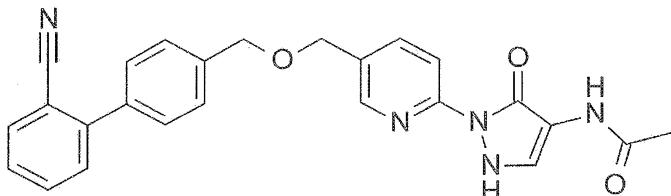
(실시예 13)

[0463]

N-[2-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]페리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일]아세트아미드

[0464]

[화학식 36]

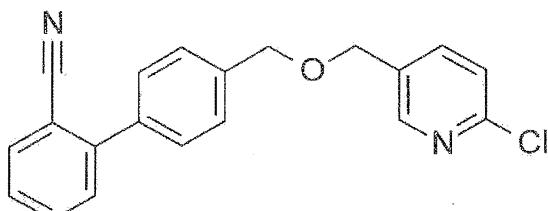


[0465]

(1) 4'-{[(6-클로로페리딘-3-일)메톡시]메틸}비페닐-2-카르보니트릴

[0467]

[화학식 37]



[0468]

(6-클로로페리딘-3-일)메탄을 (4.3 g) 을 테트라하이드로푸란 (150 mL) 에 용해하고, 0 °C 로 냉각시켰다. 수소화나트륨 (63 %, 1.4 g) 을 첨가하여, 0 °C 에서 1 시간 교반했다. 계속해서 4'-(브로모메틸)비페닐-2-카르보니트릴 (9.0 g) 을 0 °C 에서 첨가하여, 50 °C 에서 19 시간 교반했다. 반응액을 실온으로 되돌려 포화 염화암모늄 수용액을 첨가했다. 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압하 용매를 중류 제거하고, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (모리텍스사, 용출 용매 : 헥산/아세트산에틸) 로 정제함으로써, 표기 화합물 (6.2 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 62 %).

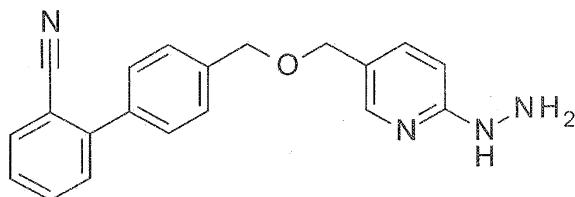
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.39 (1H, d, J = 2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.66 (1H, dt, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8 Hz), 7.45 (1H, dt, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8 Hz), 4.66 (2H, s), 4.60 (2H, s).

[0470]

(2) 4'-{[(6-하이드라지노페리딘-3-일)메톡시]메틸}비페닐-2-카르보니트릴

[0472]

[화학식 38]



[0473]

[0474]

4'-{[(6-클로로피리딘-3-일)메톡시]메틸}비페닐-2-카르보니트릴 (1.7 g), 하이드라진 1 수화물 (3 mL) 을 에탄올 (8 mL) 에 혼탁하고, 마이크로 웨이브 반응 장치 (바이오타지사) 를 사용하여, 150 °C 에서 2 시간 반응을 실시했다. 반응액을 감압하 농축한 후, 얻어진 잔류물을 NH-실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (모리텍스사, 용출 용매 : 아세트산에틸) 로 정제함으로써, 표기 화합물 (0.90 g) 을 황색 유상 물질로서 얻었다 (수율 56 %).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.13 (1H, d, J = 2 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8 Hz), 7.65 (1H, t, J = 9 Hz), 7.58-7.41 (7H, m), 6.73 (1H, d, J = 9 Hz), 4.60 (2H, s), 4.49 (2H, s).

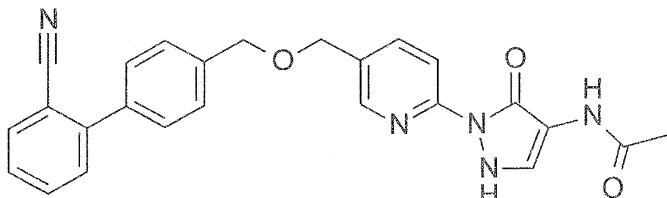
[0475]

[0476]

(3) N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}피리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일]아세트아미드

[0477]

[화학식 39]



[0478]

[0479]

실시예 1-(3) 에 준하여, N-(4-시클로헥실페닐)-6-하이드라지노니코틴아미드 대신에 4'-{[(6-하이드라지노피리딘-3-일)메톡시]메틸}비페닐-2-카르보니트릴을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.11 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 5.5 %).

MS m/z: 440 (M+H)⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 11.63 (1H, s), 9.59 (1H, s), 8.48 (1H, br s), 8.10-7.93 (2H, m), 7.80 (1H, t, J = 8 Hz), 7.66-7.50 (8H, m), 4.67 (2H, s), 4.65 (2H, s), 2.02 (3H, s).

[0480]

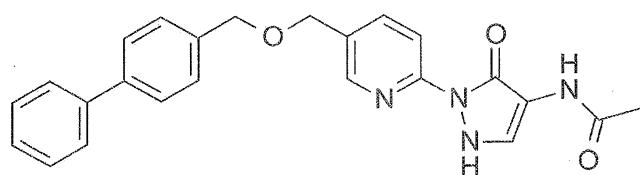
(실시예 14)

[0482]

N-(2-{5-[(비페닐-4-일메톡시)메틸]피리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일)아세트아미드

[0483]

[화학식 40]

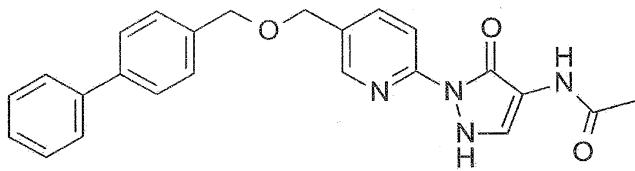


[0484]

(1) N-(2-{5-[(비페닐-4-일메톡시)메틸]피리딘-2-일}-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일)아세트아미드

[0486]

[화학식 41]



[0487]

[0488]

실시예 13-(1), (2), (3)에 준하여, 4'-(브로모메틸)비페닐-2-카르보니트릴 대신에 4-(브로모메틸)비페닐을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.053 g) 을 담황색 고체로서 얻었다 (수율 37 %).

MS m/z: 415 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.62 (1H, s), 8.52 – 8.45 (2H, m), 8.10 – 7.96 (2H, m), 7.74 – 7.66 (4H, m), 7.53 – 7.45 (4H, m), 7.36 (1H, t, J = 8 Hz), 4.61 (4H, s), 2.01 (3H, s).

[0489]

[0490]

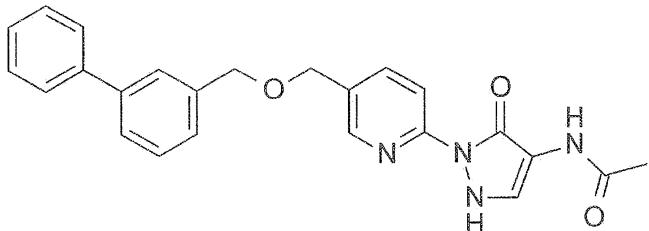
(실시예 15)

[0491]

N-(2-{5-[((비페닐-3-일메톡시)메틸]페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드

[0492]

[화학식 42]



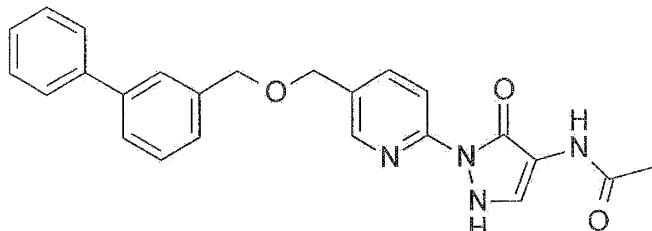
[0493]

[0494]

(1) N-(2-{5-[((비페닐-3-일메톡시)메틸]페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아세트아미드

[0495]

[화학식 43]



[0496]

[0497]

실시예 13-(1), (2), (3)에 준하여, 4'-(브로모메틸)비페닐-2-카르보니트릴 대신에 3-(브로모메틸)비페닐을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.14 g) 을 담황색 고체로서 얻었다 (수율 19 %).

MS m/z: 415 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.58 (1H, s), 8.47–8.45 (2H, m), 8.09–7.95 (2H, m), 7.69–7.58 (5H, m), 7.50–7.45 (3H, m), 7.40–7.35 (2H, m), 4.65 (2H, s), 4.63 (2H, s), 2.01 (3H, s).

[0498]

[0499]

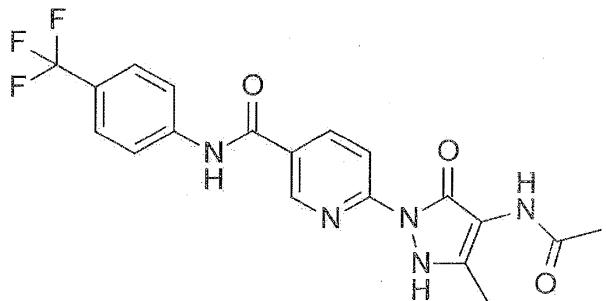
(실시예 16)

[0500]

6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드

[0501]

[화학식 44]



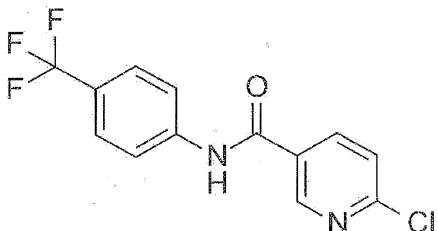
[0502]

[0503]

(1) 6-클로로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드

[0504]

[화학식 45]



[0505]

[0506]

6-클로로니코티노일클로라이드 (0.83 g) 를 툴루엔 (15 mL) 에 용해하고, 0 °C 로 냉각시켰다. 4-(트리플루오로메틸)아닐린 (1.6 g) 을 0 °C 에서 첨가하여 실온에서 10 시간 교반했다. 아세트산에틸을 첨가하여 유기층을 1 N 수산화나트륨 수용액 및 물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압하 농축 후, 얻어진 고체를 여과 채취하고, 디에틸에테르로 세정했다. 감압하 건조시켜, 표기 화합물 (0.88 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 29 %).

MS m/z: 301 (M+H)⁺

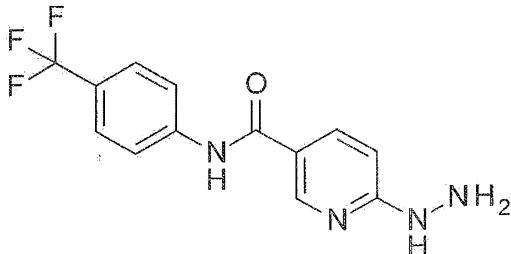
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.88 (1H, d, J = 2 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.86 (1H, brs), 7.78 (2H, d, J = 9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 9 Hz).

[0507]

[0508] (2) 6-하이드라지노-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드

[0509]

[화학식 46]



[0510]

[0511]

6-클로로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드 (0.49 g), 하이드라진 1 수화물 (4 mL) 을 에탄올 (8 mL) 에 혼탁하고, 15 시간 가열 환류했다. 반응액을 감압하 농축한 후, 얻어진 고체를 여과 채취하고, 아세트산에틸로 세정했다. 감압하 건조시켜, 표기 화합물 (0.31 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 64 %).

MS m/z: 297 (M+H)⁺

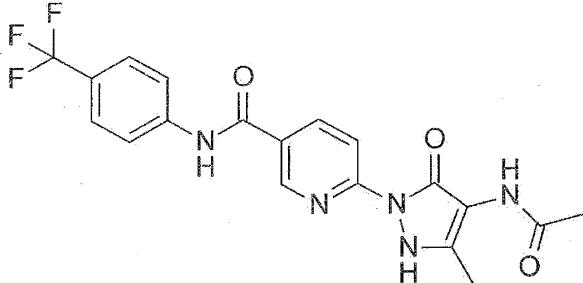
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 10.26 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 2 Hz), 8.26 (1H, brs), 8.02 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 9 Hz), 4.38 (2H, brs).

[0512]

(3) 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드

[0514]

[화학식 47]



[0515]

6-하이드라지노-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드 (0.31 g), 2-아세트아미드-3-옥소부탄산에틸 (0.24 g) 을 에탄올 (25 mL)에 혼탁하고, 23 시간 가열 환류를 실시했다. 반응액을 실온으로 냉각시켜 얻어진 고체를 여과 채취하고, 에탄올로 세정했다. 감압하 건조시킴으로써 표기 화합물 (0.20 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 46 %).

MS m/z: 420 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.13 (1H, brs), 10.74 (1H, s), 8.99 (2H, m), 8.59-8.42 (2H, m), 8.00 (2H, d, J = 8 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8 Hz), 2.09 (3H, s), 1.90 (3H, s).

[0517]

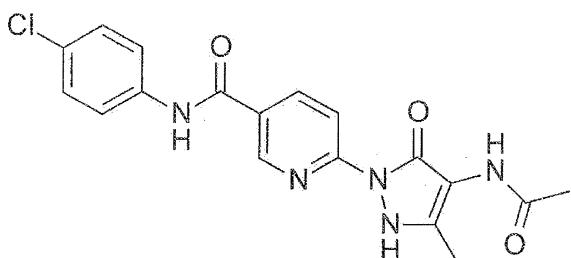
(실시예 17)

[0519]

6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드

[0520]

[화학식 48]

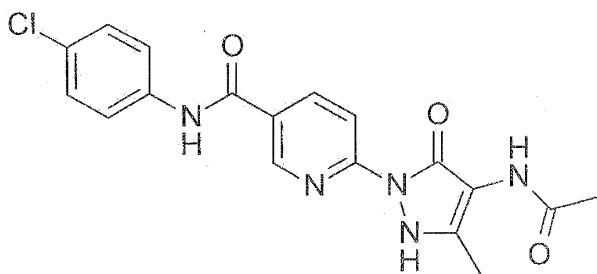


[0521]

(1) 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-클로로페닐)니코틴아미드

[0523]

[화학식 49]



[0524]

[0525] 실시예 16-(1), (2), (3)에 준하여, 4-(트리플루오로메틸)아닐린 대신에 4-클로로아닐린을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.21 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 17 %).

MS m/z: 386 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.12 (1H, brs), 10.53 (1H, s), 8.95 (2H, m), 8.54 (1H, d, J = 9 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8 Hz), 2.09 (3H, s), 1.98 (3H, s).

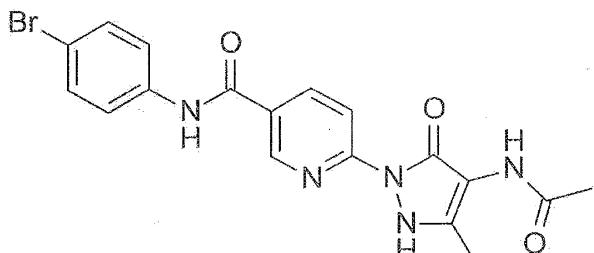
[0526]

(실시예 18)

[0528] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-브로모페닐)니코틴아미드

[0529]

[화학식 50]

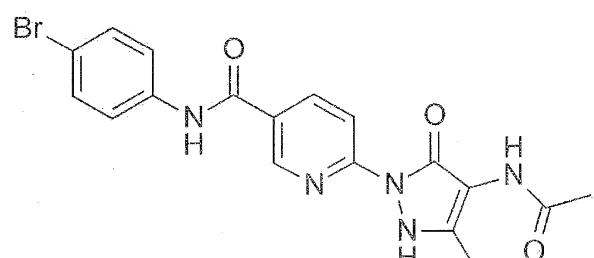


[0530]

[0531] (1) 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-브로모페닐)니코틴아미드

[0532]

[화학식 51]



[0533]

[0534] 실시예 16-(1), (2), (3)에 준하여, 4-(트리플루오로메틸)아닐린 대신에 4-브로모아닐린을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.24 g) 을 담적색 고체로서 얻었다 (수율 31 %).

MS m/z: 430 (M+H)⁺

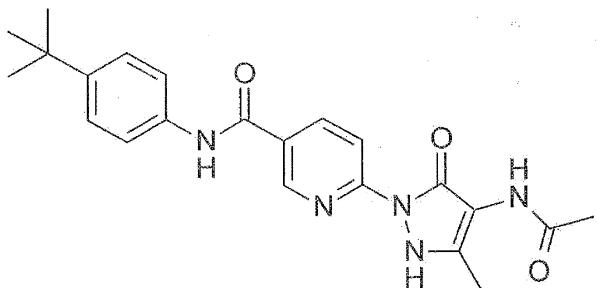
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.12 (1H, brs), 10.53 (1H, s), 8.97 (2H, m), 8.54 (1H, d, J = 9 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8 Hz), 2.09 (3H, s), 1.98 (3H, s).

[0535]

[0536] (실시예 19)

[0537] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드

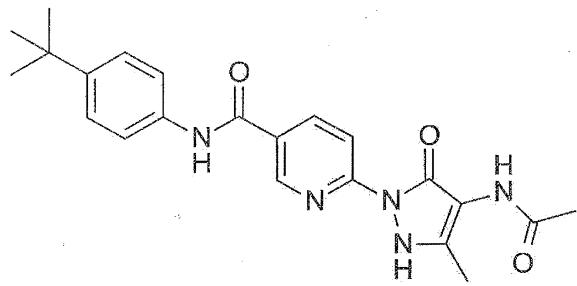
[0538] [화학식 52]



[0539]

[0540] (1) 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(4-tert-부틸페닐)니코틴아미드

[0541] [화학식 53]



[0542]

[0543] 실시예 16-(1), (2), (3)에 준하여, 4-(트리플루오로메틸)아닐린 대신에 4-tert-부틸아닐린을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.57 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 29 %).

MS m/z: 408 (M+H)⁺

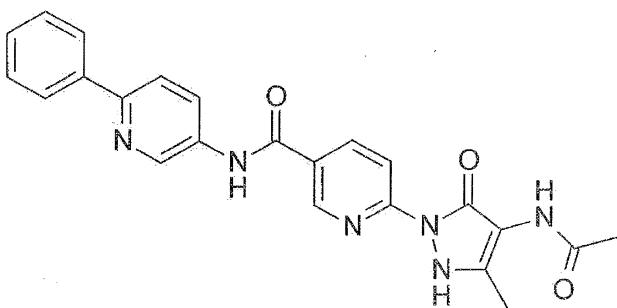
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.11 (1H, brs), 10.35 (1H, s), 8.96 (2H, m), 8.53 (1H, d, J = 9 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 2.09 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.29 (9H, s).

[0544]

[0545] (실시예 20)

[0546] 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(6-페닐파리딘-3-일)니코틴아미드

[0547] [화학식 54]

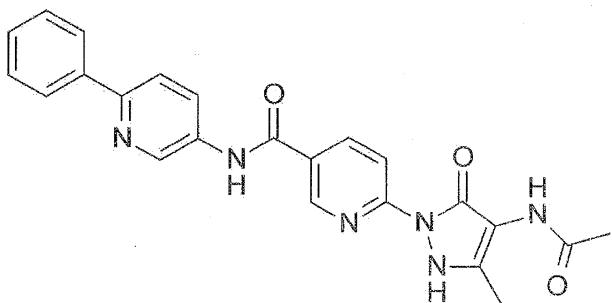


[0548]

[0549] (1) 6-(4-아세트아미드-3-메틸-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피라졸-1-일)-N-(6-페닐파리딘-3-일)니코틴아미드

[0550]

[화학식 55]



[0551]

[0552] 실시예 16-(1), (2), (3)에 준하여, 4-(트리플루오로메틸)아닐린 대신에 6-페닐피리딘-3-아민을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.24 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 37 %).

MS m/z: 429 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.14 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 9.05-8.96 (3H, m), 8.56 (1H, d, J = 9 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8 Hz, 2 Hz), 8.09 (2H, d, J = 7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9 Hz), 7.50 (2H, t, J = 7 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7 Hz), 2.10 (3H, s), 1.98 (3H, s).

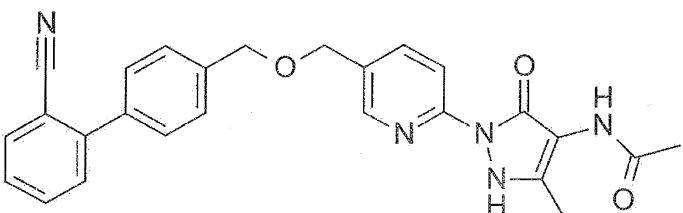
[0553]

[0554] (실시예 21)

[0555] N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}피리딘-2-일)-5-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일]아세트아미드

[0556]

[화학식 56]

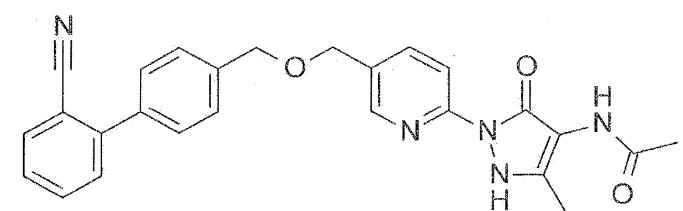


[0557]

[0558] (1) N-[2-(5-{[(2'-시아노비페닐-4-일)메톡시]메틸}피리딘-2-일)-5-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일]아세트아미드

[0559]

[화학식 57]



[0560]

[0561]

실시예 16-(3)에 준하여, 6-하이드라지노-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드 대신에 4'-{[(6-하이드라지노피리딘-3-일)메톡시]메틸}비페닐-2-카르보니트릴을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.91 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 74 %).

MS m/z: 454 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.95 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 6 Hz, 2 Hz), 7.80 (1H, dt, J = 6 Hz, 2 Hz), 7.66-7.50 (8H, m), 4.67 (2H, s), 4.65 (2H, s), 2.06 (3H, s), 1.97 (3H, s).

[0562]

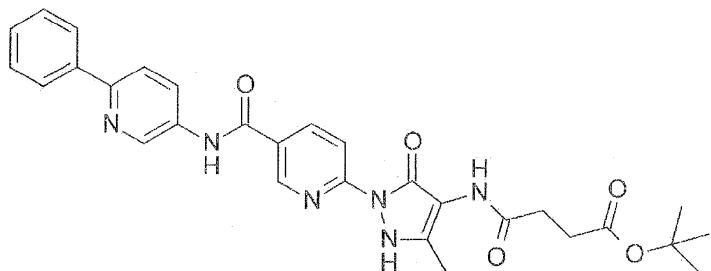
(실시예 22)

[0564]

4-[(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(6-페닐페리딜-3-일)카르바모일]페리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아미노]-4-옥소부탄산tert-부틸

[0565]

[화학식 58]

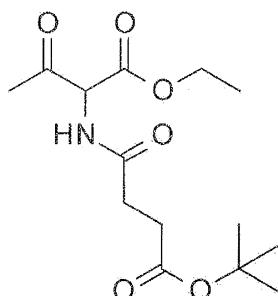


[0566]

(1) 2-[(4-tert-부톡시)-4-옥소부타노일]아미노]-3-옥소부탄산에틸

[0568]

[화학식 59]



[0569]

[0570]

4-tert-부톡시-4-옥소부탄산 (1.7 g), N-메틸모르폴린 (1.1 mL) 을 테트라하이드로푸란 (60 mL) 에 용해하고, 0 °C 로 냉각시켰다. 클로로포름산이소부틸 (1.3 mL) 을 첨가하여, 0 °C 에서 30 분간 교반했다. 2-아미노-3-옥소부탄산에틸염산염 (1.8 g) 의 N,N-디메틸포름아미드 용액 (30 mL) 을 첨가하여, 0 °C 에서 5 분간 교반한 후, N-메틸모르폴린 (1.1 mL) 을 첨가하여, 실온에서 20 시간 교반했다. 반응액에 아세트산에틸을 첨가하여, 유기층을 물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압하 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (모리텍스사, 용출 용매 : 헥산/아세트산에틸) 로 정제함으로써, 표기 화합물 (2.2 g) 을 황색 유상 물질로서 얻었다 (수율 72 %).

MS m/z: 300 (M-H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 6.79 (1H, d, J = 6 Hz), 5.23 (1H, d, J = 6 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7 Hz), 2.62-2.50 (4H, m), 2.38 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.31 (3H, t, J = 7 Hz).

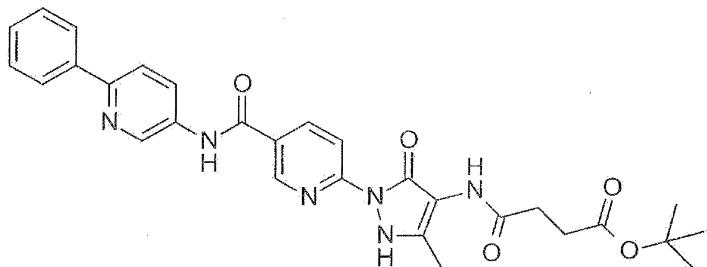
[0571]

[0572]

(2) 4-[(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(6-페닐페리딜-3-일)카르바모일]페리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일)아미노]-4-옥소부탄산tert-부틸

[0573]

[화학식 60]



[0574]

[0575]

실시예 16-(1), (2), (3)에 준하여, 4-(트리플루오로메틸)아닐린 대신에 6-페닐피리딘-3-아민, 2-아세트아미드-3-옥소부탄산에틸 대신에 2-[4-tert-부톡시-4-옥소부타노일]아미노]-3-옥소부탄산에틸을 사용함으로써 표기 화합물 (0.24 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 30 %).

MS m/z: 543 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.14 (1H, brs), 10.72 (1H, s), 9.05-8.99 (3H, m), 8.57 (1H, d, J = 9 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8 Hz, 2 Hz), 8.09 (2H, d, J = 7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.49 (2H, t, J = 7 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7 Hz), 2.54-2.46 (4H, m), 2.08 (3H, s), 1.40 (9H, s).

[0576]

[0577]

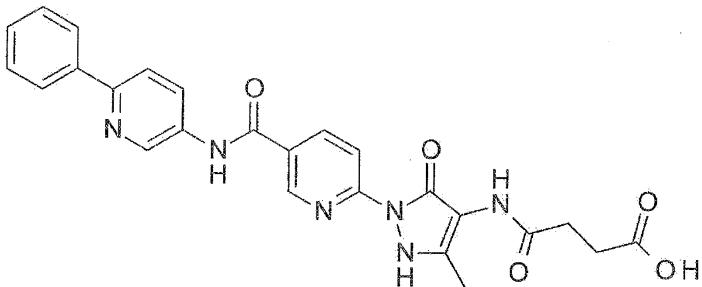
(실시예 23)

[0578]

4-[(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(6-페닐피리딜-3-일)카르바모일]피리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일)아미노]-4-옥소부탄산

[0579]

[화학식 61]

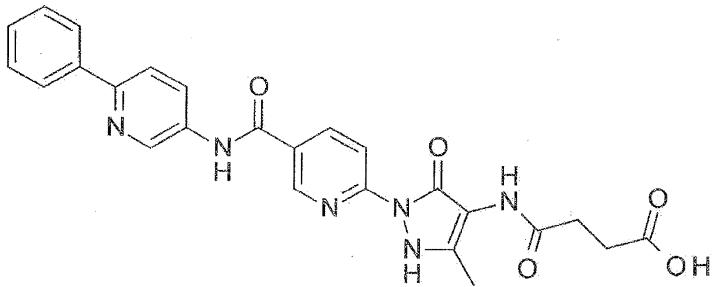


[0580]

(1) 4-[(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(6-페닐피리딜-3-일)카르바모일]피리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일)아미노]-4-옥소부탄산

[0582]

[화학식 62]



[0583]

4-[(5-메틸-3-옥소-2-{5-[(6-페닐피리딜-3-일)카르바모일]피리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일)아미노]

-4-옥소부탄산tert-부틸 (0.054 g) 을 디클로로메탄 (10 mL) 에 용해하고, 실온에서 트리플루오로아세트산 (1.0 mL) 을 첨가하여, 20 시간 교반을 실시했다. 감압하 용매를 증류 제거하고, 잔류물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 액성을 pH 6 으로 조절했다. 얻어진 고체를 여과 채취하고, 물로 세정했다. 감압 건조를 실시하여, 표기 화합물 (0.047 g) 을 황색 고체로서 얻었다 (수율 97 %).

MS m/z: 487 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 10.73 (1H, s), 9.05-8.99 (3H, m), 8.57-8.44 (2H, m), 8.29 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8.09 (2H, d, J = 7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.49 (2H, t, J = 7 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7 Hz), 2.51 (4H, s), 2.07 (3H, s).

[0585]

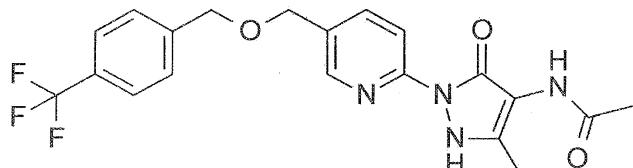
(실시예 24)

[0587]

N-{5-메틸-3-옥소-2-[5-({[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}메틸)파리딘-2-일]-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일}아세트아미드

[0588]

[화학식 63]

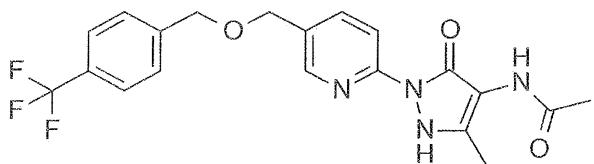


[0589]

(1) N-{5-메틸-3-옥소-2-[5-({[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}메틸)파리딘-2-일]-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일}니코틴아미드

[0591]

[화학식 64]



[0592]

실시예 13-(1), (2), 실시예 16-(3) 에 준하여, 4'-(브로모메틸)비페닐-2-카르보니트릴 대신에 1-(브로모메틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.11 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 19 %).

MS m/z: 421 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.97 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8 Hz), 4.68 (2H, s), 4.61 (2H, s), 2.06 (3H, s), 1.97 (3H, s).

[0594]

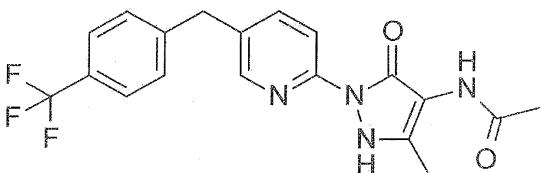
(실시예 25)

[0596]

N-(5-메틸-3-옥소-2-{5-[4-(트리플루오로메틸)벤질]파리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일)아세트아미드

[0597]

[화학식 65]

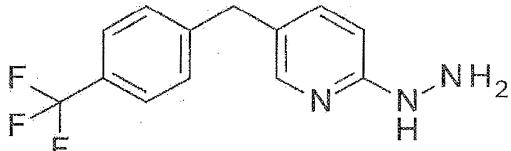


[0598]

(1) 2-하이드라지닐-5-[4-(트리플루오로메틸)벤질]피리딘

[0600]

[화학식 66]



[0601]

실시예 13-(2)에 준하여, 4'-{[(6-클로로피리딘-3-일)메톡시]메틸}비페닐-2-카르보니트릴 대신에 2-클로로-5-[4-(트리플루오로메틸)벤질]피리딘을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.41 g) 을 얻었다 (수율 47 %).

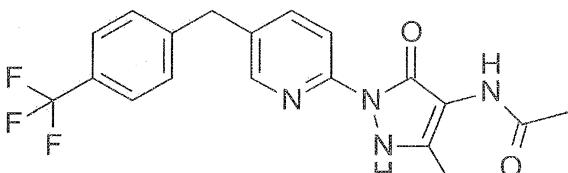
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 8 Hz), 7.31-7.24 (5H, m), 6.68 (1H, d, J = 8 Hz), 5.73 (1H, brs), 3.91 (2H, s), 3.82 (2H, brs).

[0603]

(2) N-(5-메틸-3-옥소-2-{5-[4-(트리플루오로메틸)벤질]피리딘-2-일}-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일)아세트아미드

[0605]

[화학식 67]



[0606]

실시예 16-(3)에 준하여, 6-하이드라지노-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드 대신에 2-하이드라지닐-5-[4-(트리플루오로메틸)벤질]피리дин을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.057 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 9.5 %).

MS m/z: 391 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.91 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.34 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.68 (2H, d, J = 8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8 Hz), 4.10 (2H, s), 2.05 (3H, s), 1.96 (3H, s).

[0608]

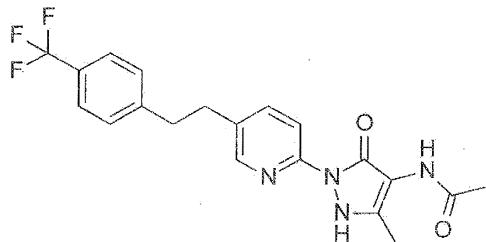
(실시예 26)

[0610]

N-[5-메틸-3-옥소-2-(5-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일]아세트아미드

[0611]

[화학식 68]



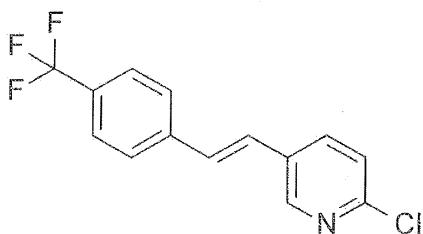
[0612]

[0613]

(1) 2-클로로-5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}파리딘

[0614]

[화학식 69]



[0615]

[0616]

브롬화트리페닐[4-(트리플루오로메틸)벤질]포스포늄 (6.4 g), 6-클로로파리딘-3-카르보알데히드 (1.8 g) 를 에탄올 (120 mL) 에 용해하고, 실온에서 나트륨tert-부톡사이드 (1.2 g) 를 첨가하여, 1 시간 교반했다. 감압하 용매를 증류 제거하고, 아세트산에틸을 첨가했다. 유기층을 물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다.

감압하 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (야마젠사, 용출 용매 : 헥산/아세트산에틸) 로 정제하고, 얻어진 고체를 헥산으로 세정했다. 표기 화합물 (0.89 g) 을 얻었다 (수율 25 %).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.51 (1H, d, J = 2 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.67-7.59 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.14 (1H, s).

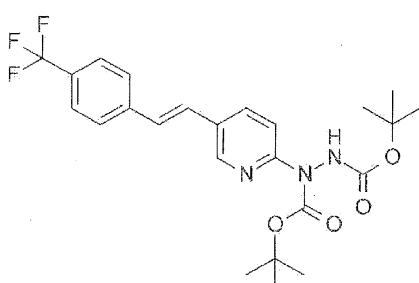
[0617]

[0618]

(2) 1-(5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}파리딘-2-일)하이드라진-1,2-이탄산이tert-부틸

[0619]

[화학식 70]



[0620]

[0621]

2-클로로-5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}파리딘 (0.77 g) 을 툴루엔 (15 mL) 에 용해하고, 실온에서 하이드라진-1,2-이탄산이tert-부틸 (0.63 g), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 쟈물 (0.20 g), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (0.18 g), 탄산세슘 (2.7 g) 을 첨가하여 100 °C 에서 24 시간 교반했다. 불용물을 셀라이트로 여과 분리하고, 여과액을 감압하 농축했다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (모리텍스사, 용출 용매 : 헥산/아세트산에틸) 로 정제하고, 표기 화합물 (0.72 g) 을 얻었다 (수율 55 %).

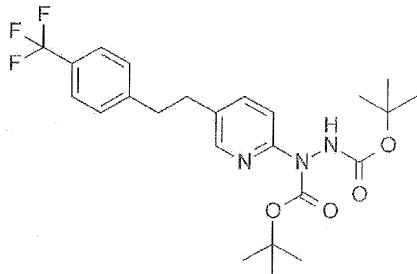
MS m/z: 480 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.48 (1H, d, J = 2 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8 Hz), 7.61 (4H, s), 7.12 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.00 (1H, brs), 1.54 (9H, s), 1.48 (9H, s).

[0622]

[0623] (3) 1-(5-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}페리딘-2-일)하이드라진-1,2-이탄산이tert-부틸

[0624] [화학식 71]



[0625]

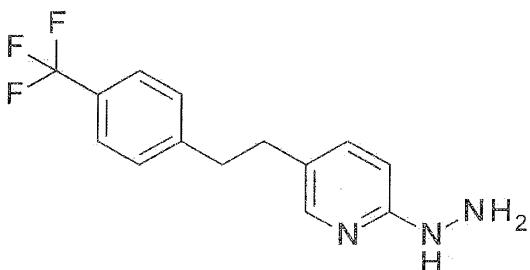
[0626] 1-(5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}페리딘-2-일)하이드라진-1,2-이탄산이tert-부틸 (0.40 g) 을 아세트산에틸 (20 mL) 에 용해하고, 팔라듐-탄소를 첨가하여, 수소 분위기하 실온에서 10 시간 교반했다. 불용물을 셀라이트로 여과 분리하고, 여과액을 감압하 농축했다. 얻어진 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (야마젠사, 용출 용매 : 헥산/아세트산에틸) 로 정제하고, 표기 화합물 (0.32 g) 을 얻었다 (수율 81 %).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.15 (1H, d, J = 2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8 Hz), 7.53 (2H, d, J = 10 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.25 (2H, d, J = 10 Hz), 6.99 (1H, brs), 3.00-2.86 (4H, m), 1.52 (9H, s), 1.47 (9H, s).

[0627]

[0628] (4) 2-하이드라자닐-5-{2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}페리딘

[0629] [화학식 72]



[0630]

[0631] 1-(5-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}페리딘-2-일)하이드라진-1,2-이탄산이tert-부틸 (0.44 g) 을 염화수소 디옥산 용액 (4 N, 10 mL) 에 용해하고, 실온에서 12 시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압하 용매를 증류제거하고, 얻어진 잔류물을 NH-실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (모리텍스사, 용출 용매 : 헥산/아세트산에틸) 로 정제함으로써, 표기 화합물 (0.26 g) 을 얻었다 (수율 74 %).

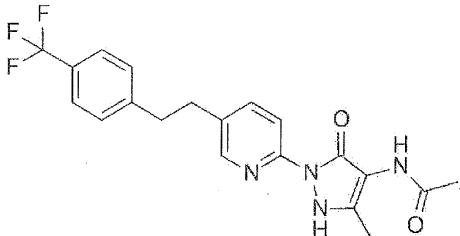
MS m/z: 282 (M+H)⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 7.90 (1H, d, J = 2 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8 Hz), 7.29-7.22 (3H, m), 6.65 (1H, d, J = 9 Hz), 5.71 (1H, brs), 3.78 (2H, brs), 2.95-2.90 (2H, m), 2.85-2.80 (2H, m).

[0632]

[0633] (5) N-[5-메틸-3-옥소-2-(5-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}페리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일]아세트아미드

[0634] [화학식 73]



[0635]

[0636] 실시예 16-(3)에 준하여, 1-{5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페리딘-2-일}하이드라진-1,2-이탄산이tert-부틸 대신에 2-하이드라지닐-5-{2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}페리딘을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.15 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 56 %).

MS m/z: 405 (M+H)⁺

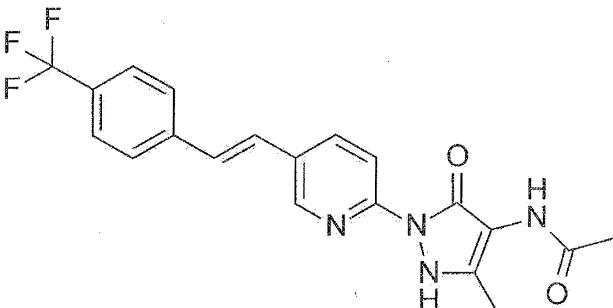
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.88 (1H, brs), 8.92 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 7 Hz, 2 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9 Hz), 7.44 (2H, d, J = 9 Hz), 3.05-2.92 (4H, m), 2.04 (3H, s), 1.96 (3H, s).

[0637]

[0638] (실시예 27)

[0639] N-[5-메틸-3-옥소-2-(5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}페리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-파라졸-4-일]아세트아미드

[0640] [화학식 74]

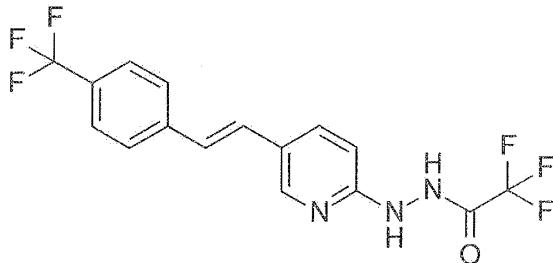


[0641]

[0642] (1) 2,2,2-트리플루오로-N-(5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}페리딘-2-일)아세트하이드라지드

[0643]

[화학식 75]



[0644]

[0645]

1-(5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}피리딘-2-일)하이드라진-1,2-օ탄산이터트-부틸 (0.32 g) 을 디클로로메탄 (10 mL) 에 용해하고, 실온에서 트리플루오로아세트산 (3 mL) 을 첨가하여, 17 시간 교반했다. 감압하 농축하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가했다. 얻어진 고체를 여과 채취하고, 물로 세정했다. 감압하 건조시켜, 표기 화합물 (0.18 g) 을 얻었다. (수율 71 %)

MS m/z: 376 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.54 (1H, brs), 9.15 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 9 Hz), 7.79-7.68 (4H, m), 7.34 (1H, d, J = 17 Hz), 7.17 (1H, d, J = 17 Hz), 6.78 (1H, d, J = 9 Hz).

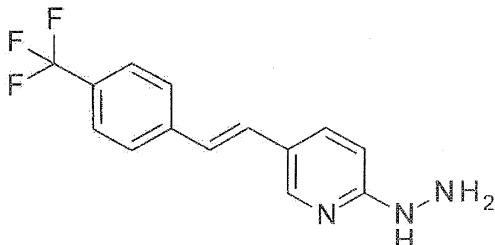
[0646]

[0647]

(2) 2-하이드라지닐-5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}피리딘

[0648]

[화학식 76]



[0649]

[0650]

2,2,2-트리플루오로-N-(5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}피리딘-2-일)아세트하이드라지드 (0.17 g) 를 에탄올 (5 mL) 에 용해하고, 실온에서 진한염산 (1 mL) 을 첨가하여, 2 시간 가열 환류했다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압하 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔류물을 NH-실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (모리텍스사, 용출 용매 : 아세트산에틸) 로 정제함으로써, 표기 화합물 (0.079 g) 을 얻었다 (수율 63 %).

MS m/z: 280 (M+H)⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 8.23 (1H, d, J = 2 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7.61-7.54 (4H, m), 7.09 (1H, d, J = 16 Hz), 6.95 (1H, d, J = 16 Hz), 6.76 (1H, d, J = 9 Hz), 5.91 (1H, brs), 3.88 (2H, brs).

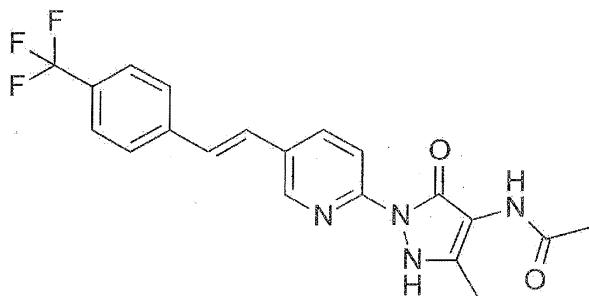
[0651]

[0652]

(3) N-[5-메틸-3-옥소-2-(5-{(E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐}피리딘-2-일)-2,3-디하이드로-1H-피라졸-4-일]아세트아미드

[0653]

[화학식 77]



[0654]

[0655]

실시예 16-(3)에 준하여, 6-하이드라지노-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]니코틴아미드 대신에 2-하이드라지닐-5-((E)-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에테닐)파리딘을 사용함으로써, 표기 화합물 (0.054 g) 을 백색 고체로서 얻었다 (수율 47 %).

MS m/z : 403 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.01 (1H, brs), 8.95 (1H, brs), 8.65 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 8 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8 Hz), 7.55-7.40 (2H, m), 2.07 (3H, s), 1.98 (3H, s).

[0656]

(제제예)

[0658]

제제예 1 (주사제)

[0659]

1.5 중량% 의 실시예 화합물을, 10 용량% 의 프로필렌글리콜 중에서 교반하고, 이어서, 주사용수로 일정 용량으로 조정한 후, 멸균하여 주사제로 한다.

[0660]

제제예 2 (하드 캡슐제)

[0661]

100 mg 의 분말상의 실시예 화합물, 128.7 mg 의 락토오스, 70 mg 의 셀룰로오스 및 1.3 mg 의 스테아르산마그네슘을 혼합하고, 60 메시의 체를 통과시킨 후, 얻어진 분말을 250 mg 의 3 호 젤라틴 캡슐에 넣어 캡슐제로 한다.

[0662]

제제예 3 (정제)

[0663]

100 mg 의 분말상의 실시예 화합물, 124 mg 의 락토오스, 25 mg 의 셀룰로오스 및 1 mg 의 스테아르산마그네슘을 혼합하고, 타정기에 의해 타정하여, 1 정 250 mg 의 정제로 한다. 이 정제는 필요에 따라 당의를 입힐 수 있다.

[0664]

(시험예)

[0665]

본 발명의 화합물의 유용성 (약리 활성) 은 이하의 시험에 의해 확인했다.

[0666]

인간 간암 유래 Hep3B 세포주 (ATCC, Manassas, VA) 를 사용하여 피험 화합물의 *in vitro* 에리트로포이에틴 (EPO) 유도 활성을 평가했다. Hep3B 세포를 10 % FBS (소 태아 혈청) 존재하 DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) 중 37 °C 에서, 하룻밤 배양했다 (24-well 플레이트, 1.0×10^5 cells/well). 0.5 % DMSO (dimethyl sulfoxide) 에 용해한 피험 화합물 (농도를 12.5 μ M 으로 조제) 또는 용매 대조 (Control : 0.5 % DMSO) 를 함유하는 신선한 DMEM (+10 % FBS) 으로 교환한 후, 37 °C 에서 32 시간 배양했다. 배양 상청을 회수한 후, human EPO ELISA kits (StemCell Technologies) 를 사용하여, 배양 상청 중의 EPO 농도를 정량했다. 피험 화합물의 EPO 농도는 Control 에 있어서의 EPO 농도의 배수로 나타냈다.

[0667]

결과를 표 1 에 나타낸다. 본 발명의 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 우수한 EPO 산생능을 나타내고, 빈혈의 치료 또는 예방을 위한 의약으로서 유용하다.

표 1

피험 화합물	EPO 농도 (배)
Control (0.5%DMSO)	1
실시예 1	3.7
실시예 2	3.6
실시예 3	1.7
실시예 4	1.7
실시예 5	1.2
실시예 6	1.3
실시예 7	2.9
실시예 8	2.6
실시예 9	6.1
실시예 10	2.3
실시예 11	4.1
실시예 12	2.8
실시예 13	2.9
실시예 14	2.2
실시예 15	2.4
실시예 16	3.4
실시예 17	4.3
실시예 18	3.3
실시예 19	1.3
실시예 20	3.7
실시예 21	2.0
실시예 22	1.9
실시예 23	2.7
실시예 24	2.2
실시예 25	1.6
실시예 26	2.2
실시예 27	2.7

[0668]

산업상 이용가능성

[0669]

본 발명의 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염은 우수한 EPO 산생 증강 활성을 가지며, EPO 의 저하에서 기인하는 질환 등에 대해 유용하다. 구체적으로는, 본 발명의 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염은 빈혈, 바람직하게는, 신장성 빈혈, 미숙아 빈혈, 만성 질환에 수반되는 빈혈, 암 화학 요법에 수반되는 빈혈, 암성 빈혈, 염증 관련성의 빈혈, 또는 울혈성 심부전에 수반되는 빈혈, 보다 바람직하게는, 만성 신장 질환에 수반되는 빈혈, 의 예방 및/또는 치료를 위한 의약으로서 유용하고, 허혈성 뇌질환 등의 예방 및/또는 치료를 위한 의약으로서 사용할 수도 있다.