

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C07D 401/04

(45) 공고일자 1984년 11월 26일  
(11) 공고번호 특허 1984-0002173

(21) 출원번호	특 1980-0002385	(65) 공개번호	특 1983-0002756
(22) 출원일자	1980년 06월 17일	(43) 공개일자	1983년 05월 30일
(30) 우선권주장	049,737 1979년 06월 18일 미국(US)		
(71) 출원인	화이자 인코포레이티드	윌리엄지. 맥크리리	
	미합중국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42 번스트리트 235		
(72) 발명자	크리스토퍼 앤드류 리핀스키		
	미합중국 코네티컷 워터포드 콘쉬어 드라이브 10		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 권동용 (책자공보 제 1015호)

(54) 피리딜 아미노 트리아졸의 제조방법

요약

내용 없음.

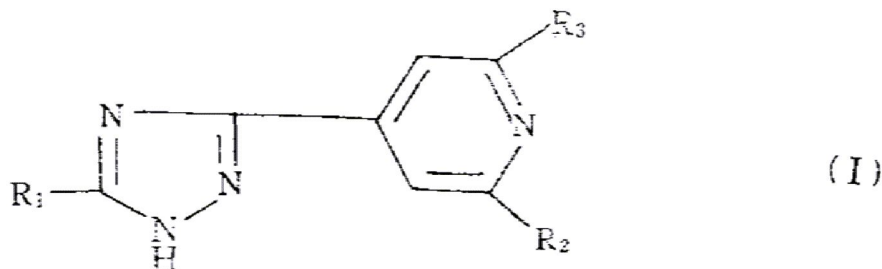
명세서

[발명의 명칭]

피리딜 아미노 트리아졸의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항게양제로 유용한 하기 일반식(I)의 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 염기 및 그의 약제학적으로 무독한 산부가염의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서

R<sub>1</sub>은 아미노, 저급 N-모노알킬아미노 또는 저급 N,N-디알킬아미노이고,

R<sub>1</sub>는 아미노, C<sub>12</sub>까지의 N-모노알킬아미노, N,N-디알킬아미노(이때 알킬기중 적어도 하나는 메틸 또는 에틸이고, 나머지 하나는 C<sub>12</sub>까지의 알킬이다), N-모노알릴아미노, N-모노메탈릴아미노, N-메틸-N-알릴아미노, N-에틸-N-알릴아미노, N-모노(β-하이드록시에틸)-아미노, N-모노(γ-하이드록시프로필)아미노, N-모노[β-(저급알콕시)에틸]아미노, N-모노[γ-(저급알콕시)프로필]아미노, N-모노(2,2,2-트리플루오로에틸)-아미노, N-모노벤질아미노, N-메틸-N-벤질아미노, N-에틸-N-벤질아미노, N-모노(β-페닐에틸)아미노, N-모노(β-페닐-β-하이드록시에틸)-아미노 또는 환-치환된 모노벤질아미노, 환-치환된 N-메틸-N-벤질아미노, 환-치환된 N-에틸-N-벤질아미노 또는 환-치환된 N-모노(β-페닐에틸)아미노로서, 여기에서 각환은 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 저급알콕시, 하이드록시, 카바모일, 설파모일, 저급알킬설포닐 및 메탄설포나미도 이루어진 그룹중에서 선택된 동일 치환체를 2개까지 함유하거나 염소, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 서로 다른 치환체를 2개 함유하며,

R<sub>2</sub>는 수소, 저급알킬, 아미노 또는 저급 N-모노알킬아미노이다.

본 발명은 약품화학 및/또는 화학요법 분야의 종사자에게 중요한 관심을 끄는 신규의 유용한 피리딜아미노트리아졸 유도체의 제조방법에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 독특한 항게양 작용으로 특별한 가치를 지닌 신규의 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 계열의 화합물에 관한 것이다.

과거, 유기 약품화학 분야의 많은 종사자에 의해 신규의 보다 우수한 항게양제를 수득하기 위한 많은 노

력이 시도되어 왔다. 대부분 이와같은 노력은 여러가지의 신규이며 유용되지 않은 유기화합물 특히 유기해테로사이클 염기를 합성 및 시험하여 약리학적 관점에서 바람직하지 못한 것으로 간주될 수 있는 실질적인 항콜린성 부작용을 야기하지 않고 위에서 위산분비를 억제시킬 수 있는 능력을 측정하는 것이었다. 그러나 보다 새롭고 우수하며 더욱 개선된 항궤양제의 연구분야에 있어서, 생체내에서 비항콜린성기전으로 작용하며 위산 분비 억제작용을 나타내는 타 유기 화합물의 효과(특히 소화성 궤양에 대한)에 대해서는 훨씬 덜 알려져 있다.

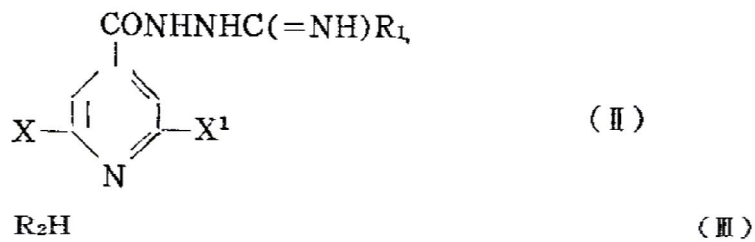
지. 제이. 듀란트(G.J. Durant)등은 미합중국 특허 제 4,022,797호, 제 4,024,271호 및 제4,027,026호에서 티오알킬-, 아미노알킬-및 옥시알킬 구아니딘 계열 화합물과 피리딜 치환된 티오알킬- 및 옥시알킬티오 우레아계열 화합물중 히스타민  $H_2$ -수용체 억제제로써 각기 항콜린작용이 없는 것으로 공지되어 있으나 이들 목적에 유용될 수 있는 특정한 화합물을 기술하고 있다. 이들 특정 히스타민  $H_2$ -수용체 억제제는 모두 메피라민과 같은 히스타민  $H_1$ -수용체 길항제의 작용으로는 차단될 수 없는 히스타민에 대한 반응 예를 들면, 위내에서 위산분비 자극작용을 길항함으로써 작용을 나타낸다. 결과적으로 이들 화합물의 유용성은 위산도 조절용 히스타민  $H_2$ -수용체 억제제로서 명백한 가치를 지니며 따라서 소화성 궤양 및 타유사조건 치료제로 유용하다.

본 발명에 따른 여러가지 신규의 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 유도체는 소화성궤양 및 위산과다에 의해 야기 또는 악화된 상태의 치료시 히스타민  $H_2$ -수용체 억제제로써 매우 유용하게 사용됨이 밝혀졌다.

이들 신규 화합물은 모두 생체내 위산분비 억제작용면에서 통계학상 매우 유의적인 정도로 항궤양 작용을 나타내며, 따라서 소화성 궤양 및 타유사상태의 치료제로 매우 유용하다.

이와 관련하여 특별한 관심을 끄는 화합물은 3-아미노-5-[2-(N-모노메틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸, 3-아미노-5-[2-(N-모노메틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸, 3-아미노-5-[2-(N, N-디메틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸, 3-아미노-5-[2-(N-에틸-N-메틸아미노)-4-피리딜]-1, 2, 4-트리아졸 및 3-아미노-5-[2-(N, N-디에틸아미노)-4-피리딜]-1, 2, 4-트리아졸과 같은 본 발명의 대표적이며 바람직한 화합물이다. 이들 특정 화합물은 항궤양 작용면에 대해 말하자면, 특히 생체내의 위산분비 억제작용면에서 매우 강력하다.

본 발명의 신규 화합물 제조방법에 따르면 다음 일반식(II)의 적절히 치환된 2-할로이소니코틴산 2-아미디노 하이드라지드를 상응하는 일반식(III)의 적절한 아민염기와 축합시켜 상기한 바와 동일한 일반식(I)의 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 최종생성물을 수득한다.



상기식에서

X는 염소 또는 브롬이고;

$X^1$ 은 수소, 저급알킬, 염소 또는 브롬이며;

$R_1$  및  $R_2$ 는 전술한 바와 같다.

이 반응은 통상적으로 요구되는 1-또는 2분자 반응비에 비해 과량의 유기 아민염기를 사용하여 수행하는데 이는 본 발명의 목적에 부합하도록 반응평형을 생성물이 제조되는 쪽으로 이동시키기 때문이다. 그 외에 과량의 아민은 또한 반응시 용매로 작용할 수 있으며, 이러한 목적으로는 할로겐출발물질 1몰당 아민 약 3내지 10몰 과량을 사용하는 것이 바람직하다. 반면에 반응 불활성 유기용매가 또한 반응에 사용될 수 있으며, 통상 벤젠, 톨루엔 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소 용매나 디옥산 및 테트라하이드로푸란과 같은 사이클릭 에테르 또는 에탄올이나 이소아밀알콜과 같은 저급알칸올등이 사용된다. 또한 이 반응은 수용성 용매중에서 수행될 수 있다. 반응 온도는 광범위하나 일반적으로 약 80° 내지 250°C까지의 온도로 약 5시간내지 120시간(반응물 중의 수분이 거의 완전히 제거될 때까지)동안 반응시킨다.

바람직한 반응시간 및 온도는 약 12내지 72시간동안 및 약 150내지 200°C이다. 특정용매가 사용되고/되거나 아민의 비등점이 바람직한 반응 온도범위보다 낮을 경우에는, 보통 밀폐압력 용기 중에서 반응을 수행한다. 이 단계가 완결되면 목적 생성물의 회수는 통상적인 여러가지 방법에 의해 용이하게 수행한다. 예를들면 냉각된 반응 혼합물을 먼저 진공하에서 농축시켜 용매를 제거하고 계속하여 여과하거나 아세트이트 또는 에탄올과 같은 유기용매와 같이 연마함으로써 생성물을 분리시킨 후 필요하면, 결정화법, 재결정화법 및 컬럼 크로마토그래피 등으로 더 정제한다. 이러한 방법으로 순수한 피리딜아미노트리아졸 최종 생성물이 쉽게 고수율로 얻어진다. 이 반응중의 2-할로 및 2,6-디할로이소니코틴산 2-아미디노 하이드라지드 출발물질과 시약으로써 사용되는 아민 [ $R_2H$ (여기서  $R_2$ 는 전술한 바와 같다)]은 대부분 공지된 화합물이거나 표준 유기화학적 방법을 사용하여 쉽게 이용할 수 있는 출발물질로부터 본 분야의 숙련가에 의해 용이하게 제조될 수 있다는 것이 인식되어야 한다.

본 발명의 신규 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 화합물 제조에 사용될 수 있는 방법중 앞에서 언급된 상응하는 2-할로 또는 2-아미노 이소니코틴산 2-아미디노 하이드라지드 출발물질로부터 출발하지

않는 기타 방법으로는 다음이 포함된다.

- (1) 적절히 치환된 2-아미노 이소니코틴산을 황산염과 같은 적절한 아미노구아니딘염과 승온(예: 200내지 220℃)에서 융합반응시키거나
- (2) 적절한 2-아미노 이소니코틴산 하이드라지드를 적절한 2-치환된-2-티오슈도우레아 염(예: 하이드로할라이드염)과 수성 염기 존재하에서 반응시키거나
- (3) 적절히 치환된 3-아미노-5-(2-할로 또는 2,6-디할로-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸을 승온(예: 150℃내지 250℃)에서 적절한 아민으로 처리함으로써 상응하는 3-아미노-5-(2-아미노 또는 2,6-디아미노-4-피리딜)-1,2,5-트리아졸 최종 생성물로 전환시키는 반응.

상기에 간단히 기술된 3가지 기타 방법중 가장 바람직한 것은 적절히 치환된 2-아미노 이소니코틴산 하이드라지드를 수성 염기의 존재하에서 적절한 2-치환된 -2-티오슈도우레아 염과 반응시키는 두번째 방법이다. 이러한 특정반응은 통상 적절한 수성 용매중에서 약 20℃내지 100℃까지의 온도범위로 약 2내지 100시간동안 수행한다. 이러한 목적에 적합한 수성용매에는 일반적으로 물과 같은 반응불활성의 극성용매는 물론 디옥산 및 테트라하이드로푸란과 같은 사이클릭 에테르와 이의 혼합물이 포함된다. 사용되는 염기는 용매계중에서 용해될 수 있는 무기 또는 유기염기일 수 있으며 바람직하게는 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리금속 수산화물이다. 염기는 그의 염으로부터 2-치환된-2-티오슈도우레아를 유리시키기에 충분한 양으로 존재하여야 하며, 바람직하게는 생성된 수성 혼합물의 pH를 약 8.0이상의 범위에서 유지시키기에 충분한 양으로 존재하여야 한다. 이 반응이 완결되면 원하는 생성물을 반응 혼합물의 여과 또는 절대적으로 필요하다면 컬럼 크로마토그래피시키는 것과 같은 통상적인 방법에 의해 용이하게 회수할 수 있다.

적절히 치환된 2-아미노 이소니코틴산을 적절한 아미노구아니딘염과 축합 반응시키는 기타의 방법은 일반적으로 약 150내지 250℃ 온도범위에서 약 1내지 20시간동안 수행한다. 반응 혼합물로부터 원하는 피리딜아미노트리아졸 최종 생성물의 분리는 2-아미노 이소니코틴산 출발물질의 산성을 이용하여 용이하게 수행할 수 있으며 이는 본 명세서중 실시예 부분(실시예XVI 내지 XX 및 XXVI)에서 자세히 기술하고 있다.

적절히 치환된 3-아미노-5-(2-할로 또는 2,6-디할로-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 화합물을 적절한 아민 염기와 치환 반응시킴으로써 상응하는 3-아미노-5-(2-아미노 또는 2,6-디아미노-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸로 전환시키는 기타의 방법은 본 발명의 주요 공정에서 기술된 바와 동일한 방법 즉 적절히 치환된 2-할로이소니코틴산 2-아미노 하이드라지드를 상응하는 아민[R<sub>2</sub>H(R<sub>2</sub>는 전술한 바와 같다)]과 반응시킴으로써 수행할 수 있다. 이러한 경우에 있어서 출발 할로겐 화합물은 1-또는 2-염소 또는 브롬유도체이고 최종 생성물은 통상의 방법(예: 반응 잔류물을 두가지의 불혼화성 용매에 분배시키거나 박층 크로마토그래피)에 의해 분리시킨다.

본 발명의 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4- 트리아졸 염기화합물의 약제학적으로 무독한 산부가염은 전술된 유기염기를 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 설페이트 또는 비설페이트, 포스페이트 또는 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 말레이트, 푸마레이트, 사이트레이트 또는 산사이트레이트, 타트레이트 또는 비타트레이트, 석시네이트, 글루코네이트, 사카레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트 및 P-톨루엔 설포네이트염과 같이 약제학적으로 무독한 음이온을 함유하는 무독한 산부가염을 생성하는 여러가지의 무기산 또는 유기산으로 간단히 처리함으로써 제조한다. 예를들면 염-생성 반응은 적절한 산을 적당 물량 사용하여 수성 용매나 메탄올 또는 에탄올과 같이 적절한 유기 용매중에서 간단히 수행할 수 있다. 용매를 주의하여 증발시키면 고체 상태의 염이 쉽게 수득된다.

앞에서 지적된 바와같이, 본 발명의 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 화합물은 모두 생체내에서 위산 분비를 통계학적으로 유의적인 정도 억제시킴으로써 소화성 궤양조절을 위한 히스타민 H<sub>2</sub>-수용체 억제제로서 치료적으로 용이하게 사용된다. 예를들면, 본 발명의 대표적이며, 바람직한 화합물인 3-아미노-5-[2-(N-모노에틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸은 1.0mg/kg내의 10mg/kg범위의 용량을 각 기 정맥내 투여시 어떠한 독성 부작용을 나타내지 않고 하이덴하인 파우치(Heidenhain pouch) 개의위에서 펜타가스트린으로 유도된 위산분비를 매우 높은 정도로써 지속적으로 억제시키는 것으로 밝혀졌다. 또한 본 발명의 기타 화합물도 유사한 결과를 나타낸다. 또한 본 명세서에 기술된 본 발명의 모든 화합물은 투여된 사람에서 원치 않는 약리학적 부작용을 거의 유발시키지 않고 본 목적에 경구 투여할 수 있다. 일반적으로 이들 화합물의 용량은 치료받는 환자의 상태, 개인적인 반응 및 선택한 제형에 따라 차이가 있으나 통상 1일 체중 kg당 약 0.5내지 50mg의 용량범위에서 투여한다.

본 발명의 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 화합물을 소화성 궤양환자의 치료에 사용할 경우 이들 화합물은 단독으로 또는 약제학적으로 무독한 담체와 배합하여 투여될 수 있으며 모두 1회 또는 수회투여될 수 있다. 특히 본 발명의 신규 화합물은 여러가지의 약제학적으로 무독한 불활성 담체와 배합하여 정제, 캡슐제, 로젠지, 트로키제, 경질캔디, 산제, 수성현탁액제, 엘릭서제, 시럽과 같은 여러가지 제형으로 투여될 수 있다. 담체에는 고체 부형제 또는 충전제, 멸균수성 매질 및 여러가지의 무독성 유기용매가 포함된다. 또한 표준 약제학적 조성물은 통상 사용되는 여러가지 시약을 사용하여 적절히 감미 및/또는 향미할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 치료적으로 유효한 화합물은 조성물 총 중량의 약 0.5내지 90%범위농도의 용량, 즉 원하는 단위용량을 제공하기에 충분한 양 함유시킨다.

경구투여용으로는 나트륨 사이트레이트, 탄산칼슘 및 디칼슘포스페이트와 같은 여러가지의 부형제를 함유하는 정제를 전분, 바람직하게는 감자전분 또는 갈전분, 알긴산 및 특정곰팡이 실리케이트 등의 붕해제 및 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 사용할 수 있다. 그외에 마그네슘스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 탈크등의 활탁제가 타정에 매우 유용하다. 유사한 종류의 고체 조성물은 또한 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐중의 충전물로 사용될 수 있으며, 이들 캡슐로는 고분자량 폴리에틸렌글리콜은 물론 락토즈 또는 유당이 포함된다. 수성 현탁액 및/또는 엘릭서가 경구투여용

으로 요구될 때는 필수활성성분을 여러가지의 감미제 또는 향료, 착색제 또는 염료 및 원한다면 유화제 및 현탁화제는 물론 물, 에탄올, 프로필렌글리콜, 글리세린 등과 같은 희석제와 배합시킬 수 있다.

본 발명 화합물의 항게양제로서 활성은 하기의 표준 생물학적 시험 및/또는 약물학적 시험중 적어도 한 가지를 실시함으로써 측정한다.

(1) 메피라민과 같은 항히스타민제에 의해 차단되지 않는 히스타민의 특정 작용에 대한 길항작용 즉 특정히스타민  $H_2$ -수용체 부위 차단작용 측정

(2) 위산의 분비를 자극하기 위하여 미리 펜타가스트린으로 처리한 하이덴하인 파우치개의 위에서 위산 분비를 억제시키는 작용측정

#### [제조 실시예 A]

2-클로로이소니코탄산 하이드라이드 35.8g(0.2086몰)과 2-메틸-2-티오슈도우레아 설페이트 58.4g(0.4196몰)으로 이루어진 혼합물을 물 250ml에 수산화나트륨 8.4g(0.21몰)을 용해시킨 용액에 현탁시킨다. 생성된 슬러리를 25℃에서 20시간동안 교반한후 여과한다. 수득된 연갈색 고체 생성물을 여과 깔대기상에서 물로 세척한후 디에틸에테르로 세척한다. 향량으로 건조시키면 융점 198 내지 200℃(204℃에서 재고체화한후 232내지 234℃에서 재용해)의 순수한 2-클로로 이소니코탄산 2-아미디노하이드라이드 44.5g(수율 95%)이 수득된다. 최종 생성물은 적외선 흡수분광분석법에 의해 확인한다.

#### [제조 실시예 B]

2-클로로이소니코탄산 20.0g(0.127몰)과 이소프로필아민 100ml의 혼합물을 동분말 400mg과 물 100ml를 함유하는 강철 튜브에 가한다. 생성된 혼합물을 170℃에서 시간 48시간동안 및 210℃에서 24시간동안 가열한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 반응혼합물을 산성화하여 조 고체물질을 수득하고 이를 흡인 여과하여 수집한다. 이러한 방법으로 융점 275내지 280℃인 조 2-(N-모노 이소프로필아미노)이소니코탄산 4.0g이 용이하게 수득된다.

#### [제조 실시예 C]

2-클로로이소니코탄산 20g(0.127몰)과 2,2,2-트리플루오로 에틸아민 하이드로클로라이드 30g(0.220몰)의 혼합물을 물 70ml에 용해시킨 수산화나트륨 13.8g(0.347몰)을 함유하는 밀봉된 강철 튜브에 넣는다. 튜브의 내용물을 160℃에서 18시간동안 가열한다. 반응이 완결되면 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 반응혼합물을 물로 총용적이 500ml로 될때까지 희석한다. 생성된 침전물을 흡인 여과하여 포집하고 계속하여 디에틸에테르/메탄올과 함께 연마하면 융점 300내지 302℃인 순수한 2-(2,2,2,-트리플루오로에틸아미노)이소니코탄산 6.8g(수율 24%)이 수득된다. 최종생성물은 적외선 흡수분광분석법에 의해 확인한다.

2-(2,2,2-트리플루오로 에틸아미노)이소니코탄산(상기 기술된 바와같이 제조된)시료 6.0g(0.027몰)을 N-메틸-N-니트로-N-니트로이소구아딘니 25g(0.17몰)으로부터 통상적인 방법에 의해 새로 제조한 디아조메탄의 에테르성 용액 200ml에 가한다. 에테르성 반응 혼합물을 25℃에서 1시간동안 방치한후, 메탄올100ml를 혼합물에 가하고 생성된 슬러리를 20시간동안 온화하게 교반한다. 교반된 슬러리를 1N염산수용액에 조심스럽게 여과하여 가하면 정명한 용액이 생성된다. 이 수용액을 진공하에서 농축시키면 순수한 2-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)이소니코탄산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드가 수득되고 이를 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

상기에 기술된 방법에 의해 제조된 총수득량(6.8g, 0.025몰)의 2-(2,2,2-트리플루오로 에틸아미노)이소니코탄산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드를 85% 하이드라진 하이드레이트 70ml와 합하여 생성된 혼합물을 환류 온도까지 온화하게 가온하면 청명한 용액이 얻어진다. 이 용액을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 계속하여 진공하에서 농축시키면 박층 크로마토그래피(용출제:실리카겔/에틸 아세테이트,  $R_f$ 치-0.20)에 의해 증명된 조 2-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노) 이소니코탄산 하이드라이드가 수득된다.

#### [제조 실시예 D]

물 150ml에 수산화나트륨 1.24g(0.031몰)을 용해시킨 용액에 S-메틸티오 슈도우레아 설페이트 8.34g(0.030몰) 및 2-클로로 이소니코탄산 하이드라이드 5.15g(0.030몰)을 순서대로 계속 가한다. 생성된 불균질혼합물을 실온(∼25℃)에서 24시간동안 교반한후 여과시킨다. 이러한 방법으로 수집한 고체 생성물을 여과깔대기 상에서 물로 잘세척한후 진공하에서 향량으로 건조시켜 융점 203℃(204℃에서 재고체화하고 239℃에서 재용해되는)의 순수한 2-클로로이소니코탄산 2-아미디노하이드라이드 5.8g(수율 90%)을 수득한다. 최종 생성물은 핵자기 공명데이터에 의해 확인한다.

10g(0.0468몰)의 2-클로로-이소니코탄산-2-아미디노 하이드라이드(상기에 기술된 바와같이 제조된)시료를 승화장치에 넣고 210℃로 고진공(0.05토르)하에서 14시간동안 가열한다. 승화된 소량의 물질은 버리고 잔류물질을 냉메탄올과 함께 연마하여 고체 불순물을 제거한다. 생성된 메탄올성여액을 농축시키면 융점 232내지 235℃인 순수한 3-아미노-5-(2-클로로-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸이 백색 고체로서 4.8g(수율 53%)수득된다. 용출제로써 에틸 아세테이트/메탄올(용적으로 4:1)을 사용하여 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피하면 분석학적으로 순수한 시료가 백색 분말(융점 : 237내지 238℃)로써 제조된다. 순수한 최종생성물은 핵자기 공명데이터에 의해 확인한다.

#### [제조 실시예 E]

2,6-디클로로 이소니코탄산 2-아미디노 하이드라이드12.5g(0.05몰)으로 이루어진 고체 시료를 둥근바닥 반응 플라스크중에서 250℃로 15분간 가열한후 270℃에서 15분간 더 가열한다. 반응 혼합물을 실온 즉 25℃ 근처로 냉각시키면 용융물은 곧 고체화되어 융점 240내지 250℃의 조 3-아미노-5-(2,6-디클로로-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸이 연갈색 고체로서 수득된다. 생성물은 박층 크로마토그래피에 의해 확인한다(

실리카겔/에틸아세테이트 용출물은  $R_f$ 치가 0.38이다).

#### [실시예 I]

2-클로로이소니코틴산 2-아미디노 하이드라지드(제조실시예 A에서 기술된 바대로 제조된) 10g(0.0468몰) 및 50% n-프로필아민 용액 100ml로 이루어진 혼합물을 300ml 강철 튜브에 넣고 160℃에서 38시간동안 가열한다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 함유하고 있는 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시킨후 진공하에서 농축하여 조고체 잔류물을 수득한다. 이 물질을 물과 함께 연마하여 건조시킨후 에틸 아세테이트/메탄올중에 취한다. 이 유기 용액을 플로리실(플로리다 탈라하씨의 플로리딘 캄파니의 등록상표로 미합중국 특허 제 2,393,625호의 명세서에 기술된 바에 따라 제조된 활성 마그네슘 실리카겔이로 구성된 활성마그네시아-실리카겔)의 단 컬럼을 통해 여과한후 생성된 여액을 감압하에서 농축시켜 고체 생성물을 얻은후 물로 재결정시키면 융점 188내지 191℃인 순수한 3-아미노-5-{2-[N-모노(n-프로필)아미노]-4-피리딜-1,2,4-트리아졸 844mg(수율 5%)이 수득된다. 최종생성물은 핵자기 공명 데이터로 확인한다.

#### [실시예 II]

n-프로필아민 대신 n-헥실아민(50%용액 100ml)을 사용하고 반응을 170℃에서 7시간동안 수행하는 것을 제외하고는 실시예 I 에서 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시킨후 물로 희석하여 2상계를 형성시킨다. 상층을 분리한후 진공하에서 농축시켜 갈색 오일을 얻고 계속하여 용출제로 에틸아세테이트/메탄올(용적으로 85:15)을 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그라피하면 조 생성물(융점 151내지 153℃) 3.6g과 융점 154내지 157℃의 순수한 3-아미노-5-{2-[N-모노(n-헥실)아미노]-4-피리딜}-1,2,4-트리아졸 568mg (수율 4.6%)이 수득된다. 순수한 최종 생성물은 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 III]

n-프로필아민대신 n-데실아민(물 100ml중의 분시약 40ml)을 사용하고 반응을 165℃에서 48시간동안 수행하는 것을 제외하고는 실시예 I에 기술된 공정을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 생성된 반고체를 18일동안 (동일 온도에서)방치시킨다. 고체물질이 생성되면 여과칼대기 상에서 흡인여과하여 수집한후 디에틸에테르로 세척한다. 에틸아세테이트/메탄올로 1회 재결정시키면 융점 152내지 154℃인 순수한 3-아미노-5-{2-[N-모노(n-데실)아미노]-4-피리딜}-1,2,4-트리아졸 2.1g(수율 14%)이 수득된다. 최종 생성물은 핵자기 공명 데이터로 확인한다.

#### [실시예 IV]

n-프로필아민 대신 알릴아민(50%수용액 100ml 사용)을 시약으로 사용하고 반응을 170℃에서 22시간동안 수행하는 것을 제외하고는 실시예 I 에서 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼52℃)으로 냉각시키고 반응혼합물을 진공하에서 농축시켜 조잔류물을 수득한후 용출제로써 에틸아세테이트/메탄올(용적으로 95:5)을 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그라피한다. 이러한 방법으로 융점 198내지 200℃인 순수한 3-아미노-5-[2-모노알릴아미노-4-피리딜]-1, 2, 4-트리아졸 779mg (수율 7.7%)을 수득한다. 최종 생성물은 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 V]

n-프로필아민 대신 2-아미노에탄올(물 100ml중의 분시약 2.9ml 또는 0.0478몰)을 시약으로 사용하고 반응을 170℃에서 20시간동안 수행하는 것을 제외하고는 실시예 I 에서 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 생성된 반응 혼합물의 pH를 1N수산화나트륨 수용액을 가하여 pH9.0으로 조절한다. 염기성화된 수용성 혼합물을 진공하에서 농축시켜 왁스상의 고체를 수득한다음 용출제로써 에틸아세테이트/메탄올(용적으로 85:15)을 사용하여 실리카겔컬럼상에서 크로마토그라피한다. 이러한 방법으로 조생성물이 얻어지면 이를 에틸아세테이트/메탄올로 재결정하여 융점 223내지 225℃인 순수한 3-아미노-5-{2-[N-모노(β-하이드록시에틸)아미노]-4-피리딜}-1, a, 4-트리아졸 276mg(수율 2.6%)을 수득한다. 최종생성물은 핵자기공명데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 VI]

n-프로필아민 대신 3-아미노-1-프로판올(물 100ml중 본 시약 3.6ml 또는 0.0479몰 사용)을 시약으로 사용하고 반응을 170℃에서 21시간동안 수행하는 것을 제외하고는 실시예 I 에 기술된 공정을 반복한다 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 생성된 반응 혼합물의 pH를 1N수산화나트륨 용액을 가하여 pH9.0으로 조절한다. 염기성화된 액성 혼합물을 진공하에서 농축시켜 조 유분을 수득한후 용출제로써 에틸아세테이트/메탄올(용적으로 9:1)을 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그라피한다. 이러한 방법으로 융점 216내지 218℃인 순수한 3-아미노-5-{2-[N-모노(γ-하이드록시프로필)아미노]-4-피리딜}-1,2,4-트리아졸 114mg(수율 1%)을 수득한다. 최종 생성물은 질량분광분석법에 의해 확인한다.

#### [실시예 VII]

n-프로필아민 대신 2-메톡시에틸아민(50% 용액 100ml)을 시약으로 사용하고 반응을 170℃에서 64시간동안 수행하는 것을 제외하고는 실시예 I 에 기술된 공정을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 반응혼합물을 진공하에서 농축하여 조 잔류물을 수득한후 용출제로써 에틸아세테이트/메탄올(용적으로 4:1)을 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그라피한다. 이러한 방법으로 조생성물을 수득한후 에틸아세테이트/메탄올로 재결정화하여 융점 154내지 156℃인 순수한 3-아미노-5-{2-[N-모노(β-메톡시에틸)아미노]-4-피리딜}-1, 2, 4-트리아졸 2.48g(수율 22%)을 수득한다. 최종 생성물은 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 VIII]

n-프로필아민 대신 디메틸아민(25%용액 100ml)을 시약으로 사용하고 반응을 170℃에서 41시간동안 수행하는 것을 제외하고는 실시예 I 에 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시킨후 튜브에서 신속히 제거한다. 반응기를 메탄올 50ml씩으로 계속 2회 세척한후 물 50ml씩으로 2회 계속 세척한다. 내용물과(반응 혼합물 포함)세척물을 합쳐 여과기에 통과시킨후 생성된 여액을 진공하에서 농축시켜 잔류물으로써 조 갈색 고체물질을 수득한다. 이를 물 최소량에 슬러리화시킨후 여과하여 융점 255내지 257℃인 순수한 3-아미노-5-[2-(N, N-디메틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸3.95수율 41%)을 수득한다.

#### [실시예 IX]

n-프로필아민 대신 N-메틸-N-에틸아민(물 100ml중에 본 시약 14.0g 또는 0.236몰 사용)을 사용하고 반응을 170℃에서 19시간동안 수행하는 것을 제외하고는 실시예 I 에 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시킨후 튜브로부터 신속히 제거하고 빈 용기는 물 50ml로 세척한다. 내용물(즉 반응혼합물)과 세척물을 합쳐 여과시킨후 수득된 녹색 여액을 진공하에서 농축시켜 녹색유분을 잔류물으로써 수득한다. 이 물질을 수중에 취하고 에틸아세테이트 100ml씩으로 2회 추출한다. 유기추출물(합한후)을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하여 생성된 여액을 감압하에서 증발건조시켜 조황색 고체를 수득한다. 이 물질을 에틸아세테이트/디에틸에테르와 함께 연마한후 여과하면 융점 199내지 201℃인 순수한 3-아미노-5-[2-(N-메틸-N-에틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 5.49g(수율54%)이 수득된다. 최종 생성물은 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 X]

n-프로필아민 대신 디에틸아민(60% 용액 100ml)을 시약으로 사용하고 반응을 170℃에서 18시간동안 수행하는 것을 제외하고는 실시예 I에 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 생성된 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켜 조 진한 유분을 얻은후 용출제로써 에틸아세테이트/메탄올(용적으로 25℃)을 사용하여 프로리실 컬럼상에서 크로마토그래피한다. 이러한 방법으로 유리상의 조생성물이 수득되면 물로 재결정하여 융점 193내지 196℃인 순수한 3-아미노-5-[2-(N,N-디에틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 3.6g(수율 33%)을 수득한다. 최종생성물은 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 XI]

2-클로로이소니코틴산 2-아미디노 하이드라지드 60g(0.963몰)및 70% 에틸아민 용액 600ml를 160℃에서 40시간동안 반응시키는 것을 제외하고는 실시예 I에 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 반응혼합물을 진공하에서 농축시켜 진한 시럽을 얻은후 용출제로써 클로로포름/메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피한다. 이러한 방법으로 수집한 최초의 분획을 모아 감압하에서 증발시켜 용매를 제거하고 조고체를 수득한다. 이 물질을 에틸아세테이트/메탄올과 함께 연마한후 여과하여 여과 깔대기 상에서는 백색고체를 여액으로는 암색 유기용액을 수득한다. 여액을 모아 감압하에서 증발건조시켜 조유분 36.1g을 수득한다. 이 물질(유분)을 용출제로써 에틸아세테이트/메탄올(용적으로 95:5)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 조 백색고체를 수득한다. 생성물을 에틸 아세테이트/디에틸 에테르와 같이 연마시킨후 메탄올과 같이 연마시켜 최종적으로 융점 224내지 226℃인 순수한 3-(모노에틸아미노)-5-[2-(N-모노에틸아미노-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 369mg(수율 0.165%)을 수득한다. 최종생성물을 핵자기공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 XII]

2-클로로이소니코틴산 2-아미디노 하이드라지드 6.4g(0.03몰) 및 20%수성 β-페닐에틸아민 100ml(물80ml 중 본 시약 20ml)을 175℃에서 40시간동안 반응시키는 것을 제외하고는 실시예 I 에 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되며 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 반응 생성물을 에틸세테이트 60ml로 추출한다. 이와같은 방법으로 수득한 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시킨후 여과하고 생성된 여액을 감압하에서 증발 건조시켜 조 유분을 수득한다. 유분을 톨루엔 200ml와 같이 연마한후 유리봉으로 묶어 모아 고체 생성물을 얻은후 진공하에서 향량으로 건조시킨다. 이와같은 방법으로 수득한 생성물을 물로 재결정하여 융점 183내지 184℃인 순수한 3-아미노-5-{2-[N-모노(β-페닐에틸)아미노]-4-피리딜}-1, 2, 4-트리아졸을 수득한다. 순수한 생성물의 수득량은 3.0g(수율 36%)이고 이는 질량분광분석법에 의해 확인한다.

#### [실시예 XIII]

n-프로필아민 대신 2-아미노-1-페닐에탄올(물 100ml중 본 시약 6.5g 또는 0.0474몰)을 시약으로 사용하고 반응을 170℃에서 40시간동안 수행하는 것을 제외하고는 실시예 I 에 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시킨후 튜브로부터 신속히 회수하고 빈용기는 소량의 물로 세척한다. 내용물(즉 반응 혼합물)과 세척물을 합하여 여과시킨후 생성된 여액을 진공하에서 농축시켜 잔류물으로써 조황색 고체를 수득한다. 이 물질을 용출제로써 에틸아세테이트/메탄올(용적으로 95:5)을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피하면 3-아미노-5-(2-클로로-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸(융점201내지 203℃) 2.6g과 융점 201내지 203℃인 순수한 3-아미노-5-{2-[N-모노(β-페닐-β-하이드록시 에틸)아미노]-4-피리딜}-1,2,4-트리아졸 0.541g(수율 3.9%)이 수득된다. 순수한 최종생성물은 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 XIV]

2-클로로이소니코탄산 2-아미디노 하이드라지드 1.20g(0.0056,) 및 벤질아민 10ml를 물 15ml중에서 185℃로 40시간동안 반응시킨다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시킨후 튜브로부터 회수하여 감압하에서 농축시키고 잔류물을 얻는다. 이 물질을 에틸아세테이트 50ml와 물 50ml에 분배시키고 에틸 아세테이트층을 수집하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 여과하여 건조제를 제거시키고 감압하에서 증발시켜 용매를 제거한후 수득된 유상 잔류물을 디에틸에테르중에 교한하면서 취한다. 유분

을 이러한 방법은 약 1시간 동안 처리하면 그동안 곧 고체화된다. 이와같은 방법으로 수득된 고체물질은 용출제로써 클로로포름/메탄올(용적으로 19:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 융점 115℃(분해)인 순수한 3-아미노-5-[2-(N-모노벤질아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 650mg(수율 44%)을 백색의 보풀보풀한 유리상 고체로 수득한다. 최종 생성물은 질량 분광분석법 및 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시에 XV]

2-클로로이소니코틴산 2-아미디노하이드라지드 1.20g(0.0056몰) 및 P-클로로벤질아민 8ml를 물 20ml 중에서 75℃로 60시간동안 반응시키는 것을 제외하고는 실시예 I에 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 반응혼합물을 에틸 아세테이트 50ml로 추출한다. 이와같은 방법으로 수득한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨후 여과하여 생성된 여액을 감압하에서 건조물로 증발시킴으로써 조 유분을 수득한다. 이 물질을 용출제로써 클로로포름/메탄올(용적으로 19:1)을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피하고 아세토니트릴-톨루엔으로 재결정한후 융점 176내지 177℃인 순수한 3-아미노-5-[2-[N-모노(P-클로로벤질)아미노]-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸을 백색고체로써 수득한다. 순수한 최종생성물(융점 176 내지 177℃)은 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시에 XVI]

2-클로로이소니코틴산 2-아미디노하이드라지드 1.20g(0.0056몰) 및 P-메틸벤질아민 5ml를 물 20ml 중에서 175℃로 48시간동안 반응시키는 것을 제외하고는 실시예 I에 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 반응혼합물을 에틸아세테이트 50ml로 추출한다. 이와같은 방법으로 수득한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨후 여과하여 생성된 여액을 감압하에서 증발건조시켜 유분을 잔류물질로써 수득한다. 이 물질을 용출제로써 클로로포름/메탄올(용적으로 19:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하면 호박색 유분 1.8g이 수득되고 이를 열 아세토니트릴 2ml에 천천히 용해시킨다. 이 용액을 톨루엔 5ml로 처리한후 냉각시키면 조생성물로 구성된 고체 침전물이 수득된다. 아세토니트릴/톨루엔으로 2회 재결정한후 최종적으로 융점 161.5내지 162.5℃인 순수한 3-아미노-5-[2-[N-모노-P-메틸벤질)아미노]-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸을 백색고체물질로써 518mg(수율 33.%) 수득한다. 순수한 최종생성물은 핵자기 공명데이터에 의해 확인한다.

#### [실시에 XVII]

2-클로로이소니코틴산 2-아미디노 하이드라지드 1.20g(0.0056몰)과 P-메톡시벤질아민 5ml를 물 20ml 중 175℃에서 48시간동안 반응시키는 것을 제외하고는 실시예 I에 기술된 방법을 반복한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 반응 생성물을 에틸아세테이트 50ml로 추출한다. 이와같은 방법으로 수득된 유기추출물을 무수 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하여 생성된 여액을 감압하에서 증발 건조시켜 유분을 잔류물질로써 수득한다. 이 물질을 용출제로써 클로로포름/메탄올(용적으로 19:1)을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 유분 1.0g을 얻은 후 열 아세토니트릴 2ml에 용해시킨다. 이 용액을 상기 실시예에서 기술된 바와같은 방법으로 톨루엔으로 처리한후 조 최종생성물로 구성되는 침전물을 수득한다. 이 물질을 흡인 여과하여 회수하고 진공하에서 향량으로 건조시킨다. 아세토니트릴/톨루엔으로 재결정한후 최종적으로 융점 136내지 139℃인 순수한 3-아미노-5-[2-[N-모노(P-메톡시벤질)아미노]-4-피리딜]-1, 2, 4-트리아졸을 백색고체로써 352mg(수율21%) 수득한다. 순수한 최종생성물은 핵자기 공명데이터에 의해 확인한다.

#### [실시에 XVIII]

2-[N-모노(n-부틸)아미노]이소니코틴산 2.5g 및 아미노구아니딘 설페이트 2.7g(0.0219몰)의 혼합물을 적절한 반응 플라스크에 넣고 질소 대기하에서 3시간동안 200℃로 가열한다. 용융물을 실온(∼25℃)으로 냉각시킨후 물로 희석하고 생성된 혼합물의 pH를 1N수산화나트륨을 가하여 pH8.0으로 조절한다. 염기성화된 혼합물을 여과하여 수득한 청명한 여액을 진공하에서 농축하여 갈색 유분을 수득한후 메탄올과 함께 연마한다. 생성된 고체를 흡인여과하여 제거한후 여액에 에틸아세테이트를 가하고 이 용액을 증기욕 상에서 농축시켜 실온으로 냉각시킨다. 이러한 방법으로 조생성물(융점 218내지 220℃) 1.04g이 베이지색 침전물로 분리된다. 이 물질을 에틸아세테이트/메탄올로 재결한후 융점 268내지 270℃인 순수한 3-아미노-5-[2-[N-모노(n-부틸)아미노]-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸이 수득된다. 최종 생물성은 핵자기공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시에 XIX]

조 2-(N-모노이소프로필아미노)이소니코틴산(제조실시에 B에서 기술된 바대로 제조된) 4.0g(0.022몰)과 아미노구아니딘 설페이트 5.5g(0.044몰)의 혼합물을 실시예XVIII에 기술된 방법에 따라 9시간동안 200℃에서 가열한다. 반응이 완결되면 플라스크의 내용물을 실온(∼25℃)으로 냉각시키고 생성된 잔류물을 물로 희석한후 1N수산화나트륨 용액으로 혼합물의 pH를 7.0으로 조절한다. 이와같은 방법으로 수득한 염기성 수용액을 에틸아세테이트로 추출한후 유기추출물을 합하여 건조시키고 진공하에서 농축시키면 유리상 물질이 고체 잔류물로써 수득된다. 이 물질을 에틸아세테이트와 함께 연마시켜 조고체물질을 수득한후 열에틸아세테이트로 결정화하면 융점 185내지 186℃인 순수한 3-아미노-5-[2-(N-모노이소프로필아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 1.07g(수율 22%)이 수득된다. 순수한 최종 생성물을 핵자기 공명데이터에 의해 확인한다.

#### [실시에 XX]

2-(N,N-디메틸아미노)이소니코틴산 13.55g(0.0609몰) 과아미노구아니딘 설페이트 15.0g(0.1219몰)의 혼합물을 실시예 XVIII에 기술된 방법에 따라 가열한다. 150내지 160℃에서 반응혼합물은 용융되나 200℃로 온도가 상승하면 다시 고체화된다. 200℃에서 7시간동안 가열한 후에는 반응혼합물을 실온(∼25℃)으로 냉각시킨후 반응혼합물의 pH가 pH9.0으로 높아질때까지 1N수산화나트륨 용액으로 처리한다. 용매를 진공하에서 제거시킨후 잔류물을 메탄올과 같이 연마시켜 여과한다. 수득된 여액을 모아진 공하에서 농

축시켜 고조체를 수득한후 극성 불순물을 제거하기 위해 용출제로써 클로로포름/메탄올(용적으로 9:1)을 사용하여 플로리실 60/100A(플로리다, 탈라하씨의 플로리딘컴파니의 등록상표로 미합중국 특허 제 2,393,625호의 방법에 의해 제조된 활성 마그네슘 실리케이트로 이루어진 합성 마그네시마-실리카겔)컬럼에 통과시킨다. 생성된 조생성물을 에틸아세테이트/메탄올로 재결정하여 융점 257내지 260℃인 순수한 3-아미노-5-[2-(N, N-디메틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 2.15g(수율 17%)을 수득한다. 이 생성물은 모든면에서 실시예 VIII에서 생성된 물질과 동일하다.

#### [실시예 XXI]

2-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)이소니코틴산 하이드라지드(제조실시예 C에서 기술된 방법에 따라 제조된) 3.6g(0.0154몰) 및 2-벤질-2-티오슈도우레아 하이드로클로라이드 3.11g(0.0153몰)의 혼합물을 50% 디옥산 수용액(즉 물 10ml와 디옥산 10ml) 20ml에 현탁시킨다. 생성된 슬러리 20%를 수산화나트륨 수용액을 가하여 pH9.5내지 10으로 조절하여 25℃에서 96시간동안 교반한다. 이때 혼합물에 2-벤질-2-티오슈도우레아 하이드로클로라이드 1.0g씩을 6회 가하고 매번 20% 수산화나트륨 용액을 가하여 pH를 9.5내지 10으로 다시 조절한다. 총 반응 혼합물을 용출제로써 에틸아세테이트/메탄올을 사용하여 플로리실 컬럼에 통과시켜 용출시킨다. 수득된 조생성물을 에틸아세테이트/메탄올로 재결정하면 융점 198내지 200℃인 순수한 3-아미노-5-[2-(N-모노(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 1.5g(수율 38%)이 수득된다. 최종 생성물은 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 XXII]

2-(N-모노에틸아미노)이소니코틴산 하이드라지드 8.0g(0.0444몰) 및 N-메틸-S-메틸티오슈도우레아 하이드로요다이드 10.3g(0.0444몰)의 혼합물을 물 50ml에 수산화나트륨 1.77g(0.0444몰)을 용해시킨 용액에 가한다. 생성된 혼합물을 환류온도에서 22시간동안 가열한후 실온(~25℃)으로 냉각시키고 여과한다. 회수된 고체생성물을 진공하에서 향량으로 건조시켜 융점 273내지 276℃인 순수한 3-(N-모노에틸아미노)-5-[2-(N-모노에틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 1.9g(수율 19%)을 수득한다. 순수한 최종생성물은 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 XXIII]

3-아미노-5-(2-클로로-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸(제조실시예 D에서 기술된 방법에 따라 제조된) 1.0g(0.0051몰)과 물 15ml중의 β-페닐에틸아민 5.0ml의 혼합물을 강철 튜브에 넣고 175℃에서 15시간동안 가열한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(~25℃)으로 냉각시킨후 아세톤을 가하여 균질한 상태로 만든다. 생성된 용액을 진공하에서 농축시키고 얻어진 잔류물을 에틸세테이트/물과 같이 연마시킨다. 에틸아세테이트 층을 분리하여 모아 무수 황산나트륨상에서 건조시킨다. 여과하여 건조제를 제거하고 감압하에서 증발시켜 용매를 제거한후 최종적으로 얻어진 유분을 톨루엔과 같이 연마시켜 고체화하고 유리병으로 옮겨 모은다. 고체물질을 물로 재결정하면 순수한 3-아미노-5-[2-(N-모노(β-페닐에틸)아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 (융점 182 내지 184·C)이 백색 결정성 고체로써 0.69g(수율 47%)수득된다. 최종 성성물을 질량 분광분석법에 의해 확인한다.

#### [실시예 XXIV]

2-클로로이소니코틴산 2-아미디노하이드라지드(제조실시예 A에서 기술된 바대로 제조된) 1.20g (0.0056 몰), 3,4-디메틸벤질아민 5.0ml 및 물 20ml로 구성되는 혼합물을 강철튜브에 넣고 160℃에서 75시간동안 가열한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(~25℃)으로 냉각시킨후 클로로포름 50ml로 추출한다. 클로로포름 추출물을 무수황산나트륨상에서 건조시키고 여과하여 생성된 여액을 진공하에서 농축하여 갈색유분을 얻는다. 유분을 용출제로써 클로로포름/메탄올(용적으로 19:1)을 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 무색유분을 수득한다. 생성된 무색(즉, 정제된)유분을 열 클로로포름 10ml중에 취한후 n-헥산 5ml에 천천히 가한다. 유리병으로 통상의 방법에 의해 굽으면 용액으로부터 원하는 생성물이 침전되어 백색 결정성 고체가 생성된다. 이 물질(488mg, 융점 103내지 110℃)을 클로로포름/이소프로필 에테르로 재결정하면 융점 125내지 127℃인 순수한 3-아미노-5-[2-(N-모노(3', 4'-디메틸벤질)아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 210mg(수율 (13%))이 수득된다. 순수한 최종 생성물은 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 XXV]

2-클로로이소니코틴산 2-아미디노 하이드라지드(제조 실시예 A에서 기술된 바대로 제조된)120g(0.0056 몰), p-3급-부틸벤질아민 3.5ml 및 물 20ml로 구성되는 혼합물을 강철 튜브에 넣고 175℃에서 75시간동안 가열한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(~25℃)으로 냉각시킨후 클로로포름과 함께 진탕하면 2상계로부터 고체물질이 침전된다. 고체를 흡인여과하여 수집하고 향량으로 대기 건조시키면 융점 305내지 306℃인 물질이 650mg수득된다. 이 물질을 클로로포름/메탄올(용적으로 1:1)로 재결정하면 융점 306내지 307℃인 순수한 3-아미노-5-[2-(N-모노-p-3급-부틸벤질)아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸이 융점 306 내지 307℃인 백색고체로써 450mg(수율 23%) 수득된다. 순수한 최종생성물(융점 306내지 307℃)은 핵자기 공명 데이터에 의해 확인한다.

#### [실시예 XXVI]

2-아미노-6-메틸 이소니코틴산 913mg(0.006몰)과 아미노구아니딘 설페이트1.11g(0.0045몰)으로 구성된 혼합물을 적절한 반응 플라스크에 넣고 205℃에서 16시간동안 질소대기하에서 가열한다. 반응이 완결되면 플라스크의 내용물을 실온(~25℃)으로 냉각시키고 반응 혼합물을 포화중탄산나트륨용액 50ml로 처리한다. 수득한 염기성화된 액성 혼합물을 여과하고 생성된 여액을 진공하에서 농축시켜 반고체 잔류물을 얻는다. 이 물질을 열 메탄올과 함께 연마시킨후 여과하여 유분을 여액으로 수득한다. 유분을 진공하에서 농축시키고 용출제로써 에틸 아세테이트 중의 50%메탄올을 사용하여 실리카겔상 40%에서 크로마토그래피함으로써 융점 98내지 106℃인 순수한 3-아미노-5-(2-아미노-6-메틸-4-피리딜)-1, 2, 4-트리아졸 200mg(수율 18%)을 황색 고체로써 수득한다. 순수한 최종 생성물은 핵자기 공명 데이터는 물론 질량분광



분석법에 의해 확인한다.

[실시에 XXVII]

3-아미노-(2,6-디클로로-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸(제조실시에 E에서 기술된 방법에 따라 제조된) 2.0g(0.0087몰)과 농수산화암모늄 30ml로 구성되는 혼합물을 스테인레스 강철 튜브에 넣고 230℃에서 6시간동안 가열한다. 반응이 완결되면 튜브의 내용물을 실온(~25℃)으로 냉각시킨후 물 200ml로 희석하여 여과한다. 생성된 여액을 진공하에서 농축시키고 잔류물을 메탄올에 취하면 용액으로부터 조 고체물질이 침전된다. 조 물질을 n-프로판올 4부(용적)와 29% 수산화암모늄 1부(용적)로 구성되는 용매계를 사용하여 실리카겔상에서 박층크로마토그래피한다. 조 3-아미노-5-(2,6-디아미노-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 최종 생성물을 실리카겔판에서 주 형광성밴드(Rf치가 0.58인 부분)를 회수함으로써 분리한후 선택된 표본을 메탄올로 용출시킨다. 수득된 청명한 메탄올 추출물을 건조 염화수소가스로 처리하여 융점 >300℃인 순수한 3-아미노-5-(2,6-디아미노-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 80mg을 염산염으로써 수득한다. 순수한 최종생성물은 질량 분광분석법에 의해 확인한다.

[실시에 XXVIII]

(N-메틸-N-벤질아미노) 이소니코틴산 3.0g(0.012몰)과 아미노구아니딘 설페이트 2.3g(9.0093몰)로 구성되는 혼합물을 적절한 반응 플라스크에 넣고 185℃에서 16시간동안 질소대기하에서 가열한다. 가열이 완결되면 플라스크의 내용물을 25℃로 냉각시키고 반응혼합물을 포화중탄산나트륨 용액으로 처리한다. 염기성화된 액성혼합물을 비등시켜 열 여과하고, 수득된 고체물질을 통상의 방법에 의해 수집한후 아세톤과 같이 연마시킨다. 생성된 고체를 흡인 여과하여 제거하고 여액을 진공하에서 농축시켜 조물질(불순 생성물)1.7g을 고체포말로써 수득한다. 이 생성물을 용출제로써 클로로포름/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 40g상에서 컬럼 크로마토그래피 함으로써 정제한다. 이러한 방법으로 융점 85℃인 순수한 3-아미노-5-[2-(N-메틸-N-벤질아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 0.44g(수율17%)을 고체포말로써 수득한다. 순수한 최종 생성물은 질량 분광분석법에 의해 확인한다.

[실시에 XXIX]

앞에서 보고된 본 발명의 각 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 염기 화합물의 무독성 하이드로할라이드 산 부가염, 즉 상응하는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 및 하이드로요오다이드 염은 각기 처음에는 무수 에테르에 각 유기염기 화합물을 용해한후 반응용액에 적절한 하이드로 할라이드 가스를 포화될때까지 도입시킴으로써 제조되며 따라서 원하는 산부 가염이 곧 용액으로부터 침전된다. 이러한 방법으로, 실시에 VII에서 유리 염기 생성물으로써 수득한 3-아미노-5-[2-(N, N-디메틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 1.0g은 건조 염화 수소 가스를 통해 상응하는 디하이드로클로라이드 산부가염으로 전환시킨다.

[실시에 XXX]

전술된 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸의 각 나이트라이트, 설페이트, 또는 비설페이트, 포스페이트 또는 산포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 사이트레이트 또는 산사이트레이트, 타트레이트, 또는 비타트레이트, 석시네이트, 글루코네이트, 사카레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트염은 각기 에탄올에산 및 염기 적당 몰량씩을 용해한후 두용액을 함께 혼합하고 생성된 혼합물에 디에틸에테르를 가하여 원하는 산부가염을 침전시킨다. 이러한 방법으로 3-아미노-5-[2-(N-모노메틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸과 농황산 동몰량을 반응시켜 상응하는 황산부가염을 수득한다. 유사한 방법으로 타염도 각기 제조한다.

[실시에 XXXI]

건조 약제학적 조성물은 다음의 물질을 하기에 명세된 증량비율씩 함께 혼합하여 제조한다.

<b>3-아미노-5-[2-(N,N-디메틸아미노)-4-피리딜]-1,2,4-트리아졸 디하이드로 클로라이드</b>	<b>50</b>
<b>나트륨 사이트레이트</b>	<b>25</b>
<b>알긴산</b>	<b>10</b>
<b>폴리비닐 피롤리돈</b>	<b>10</b>
<b>마그네슘 스테아레이트</b>	<b>5</b>

건조된 조성물을 완전히 혼합한후 생성된 혼합물로부터 1정당 활성성분을 200mg 함유하도록 타정한다. 기타의 정제도 또한 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 염을 각기 적량 사용하여 같은 방법에 의해 활성성분을 각각 25, 50 및 100mg 함유하도록 제조한다.

[실시에 XXXII]

건조 고체 약제학적 조성물은 다음의 물질을 지시된 중량 비율로 함께 배합함으로써 제조한다.

3-아미노-5-(2-(N,N-디메틸아미노)-4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 디하이드로 클로라이드	50
칼슘 카보네이트	20
폴리에틸렌 글리콜, 평균 분자량 4000	30

제조된 건조 혼합물을, 모든 면에서 완전히 균등하게 된 분말 생성물을 얻을 수 있도록 충분히 혼합한다. 이 약제학적 조성물을 함유하는 연질 및 경질 젤라틴 캡셀은 각 캡셀마다 활성성분 250mg을 함유하도록 충분한 양의 물질을 사용하여 제조한다.

[실시예 XXXIII]

실시예 I 내지 V, VII 내지 XII, XIV 내지 XVI, XVIII 내지 XIX, XXI 내지 XXII, XXIV 및 XXVIII의 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 최종 생성물을 절식시킨 하이덴 하인 파우치 개의 그룹에서 위산 분비를 억제시키는 작용을 측정하여 항궤양 작용을 시험하였다. 이 시험에서 마취제는 사용되지 않았다. 먼저 동물에 위에서 거의 최대의 산분비가 일어날 수 있는 펜타가스트린 용량을 다리 정맥표면이 연속주입시킴으로써 산분비를 자극시킨다. 펜타가스트린 주입시작후 30분 간격마다 위액을 수집하여 1/10ml (0.1ml) 가까이까지 측정한다. 시험중 각각의 개에 대해 위산을 10회 수집한다. 산 농도는 자동뷰렛과 유리전극 pH측정기(복사계)를 사용하여 위액 1.0ml을 pH7.4까지 0.1N 수산화나트륨 용액으로 적정함으로써 측정한다. 동물에 체중 1kg당 시험 화합물 10, 5.0 및 1.0mg을 각각 투여하거나 대조 비히클(Vehicle)만을 펜타가스트린 주입시작후 90분에 정맥내 투여한다. 위산 분비 억제효과는 약물투여후 최저 위산 분비량과 투여전 평균위산 분비량을 비교하여 측정되었고 이러한 방법으로 얻어진 결과는 하기의 표에 나타난 바와 같으며, 각 화합물 투여시 지시된 용량에서의 억제율(%)로 표시하였다.

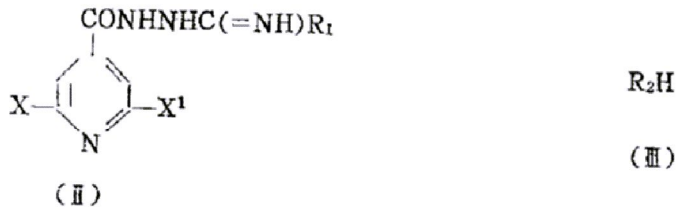
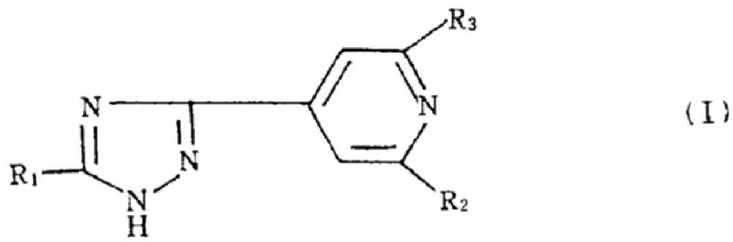
피리다미노 트리아졸	위산 분비 억제 작용(억제율%)		
	1.0mg/kg	5.0mg/kg	10mg/kg
실시예 I 생성물	33	64	—
실시예 II 생성물	0	—	40
실시예 III 생성물	—	—	14
실시예 IV 생성물	31	—	—
실시예 V 생성물	23	—	34
실시예 VI 생성물	11	—	—
실시예 VII 생성물	48	80	96
실시예 VIII 생성물	53	—	—
실시예 IX 생성물	—	68	—
실시예 X 생성물	38	—	—
실시예 XI 생성물	18	—	50
실시예 XII 생성물	21	—	72
실시예 XIV 생성물	21	—	62
실시예 XVI 생성물	—	33	—
실시예 XVIII 생성물	29	—	—
실시예 XIX 생성물	36	52	—
실시예 XXI 생성물	10	—	—
실시예 XXII 생성물	32	64	—
실시예 XXIV 생성물	—	49	—
실시예 XXVIII 생성물	—	—	25

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

일반식 (II)의 2-할로이소니코틴산 2-아미디노 하이드라지드를 일반식 (III)의 아민 염기와 축합시킴을 특징으로 하여 일반식 (I)의 3-아미노-5-(4-피리딜)-1,2,4-트리아졸 염기 및 그의 약제학적으로 무독한산

부가염을 제조하는 방법.



R<sub>2</sub>H  
( III )

상기식에서

R<sub>1</sub>은 아미노 또는 저급 N-모노알킬아미노이고;

R<sub>2</sub>는 아미노, C<sub>12</sub>까지의 N-모노알킬아미노, N,N-디알킬아미노(이때 알킬기중 적어도 하나는 메틸 또는 에틸이고, 나머지 하나는 C<sub>12</sub>까지의 알킬이다), N-모노알릴아미노, N-모노(β-하이드록시에틸)-아미노, N-모노(γ-하이드록시프로필)-아미노, N-모노[β-(저급알콕시)에틸]아미노, N-모노(2,2,2-트리플루오로에틸)-아미노, N-모노벤질아미노, N-메틸-N-벤질아미노, N-모노(β-페닐에틸)아미노, N-모노(β-페닐-β-하이드록시에틸)아미노 또는 환-치환된 N-모노벤질아미노로서, 여기에서 환은 염소, 저급알킬 및 저급알콕시로 이루어진 그룹중에서 선택된 동일 치환체를 2개까지 함유하거나 염소, 메틸, 메톡시로 이루어진 그룹중에서 선택된 서로 다른 치환체를 2개 함유하며,

R<sub>3</sub>는 수소, 저급알킬 또는 아미노이고,

X는 염소 또는 브롬이며,

X<sup>1</sup>은 수소, 저급알킬, 염소 또는 브롬이다.