

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C07D 249/04

(45) 공고일자 1990년11월30일  
(11) 공고번호 90-008810

(21) 출원번호	특1986-0002954	(65) 공개번호	특1986-0008152
(22) 출원일자	1986년04월17일	(43) 공개일자	1986년11월12일
(30) 우선권주장	1663/85-5 1985년04월18일	스위스(CH)	
(71) 출원인	시바-가이키 코포레이션 칼 에프. 조르다 미합중국 뉴욕 10502 애드슬리 소우 밀 리버 로드 444		

(72) 발명자 레네 마이어  
스위스연방 4463 부즈 리켄바허 스트라세 76  
(74) 대리인 이병호

심사관 : 정진수 (책자공보 제2124호)

(54) 불소화 벤질트리아졸의 제조방법

요약

내용 없음.

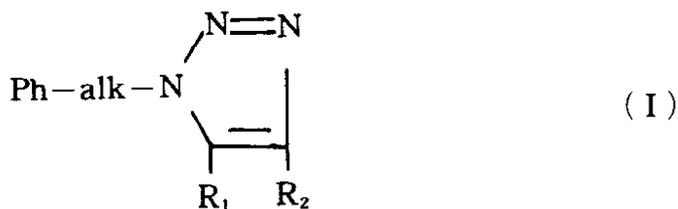
명세서

[발명의 명칭]

불소화 벤질트리아졸의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식 (I)의 신규한 불소화 1-( $\alpha$ -페닐알킬)-1H-1,2,3-트리아졸을 제조하는 방법에 관한 것이다.



상기 식에서, Ph는 1개 이상의 추가의 할로겐 원자에 의해 더 치환될 수 있는 0-불소화페닐 라디칼 이고, alk는 저급 알킬리덴이며, R<sub>1</sub>은 수소, 저급 알킬, 또는 비치환되거나 저급 알칸오일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이고, R<sub>2</sub>는 비치환되거나 저급 알칸오일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이다.

Ph의 추가의 할로겐 치환체는 불소, 염소 또는 덜 바람직하게는, 브롬과 같은 원자번호 35까지의 할로겐 원자일 수 있다. 총 5개의 할로겐 원자가 페닐 핵내에 존재할 수 있는데, 이들 할로겐은 0-플루오로 치환체뿐 아니라, 1 또는 2개의 염소 원자, 1개의 염소 원자 및 1개의 불소 원자 또는 1 내지 3개의 불소 원자(예 : 1 또는 2개의 불소 원자)일 수 있다. 하나의 추가의 할로겐 원자는 4-, 5- 또는 바람직하게는 6-위치에 위치한다.

저급 알킬리덴은 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬리덴, 바람직하게는 메틸렌, 및 또한 에틸리덴, 1, 1-프로필리덴, 2,2-프로필리덴(이소프로필리덴) 또는 1,1-부틸리덴일 수 있다.

저급 알킬은 메틸 또는, 덜 바람직하게는 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급-부틸 또는 3급-부틸과 같은 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬일 수 있지만, 또한 부틸, 헥실 또는 헵틸 그룹과 같은(C<sub>5</sub> 내지 C<sub>7</sub>)알킬 그룹일 수도 있다.

저급 알칸오일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일은 바람직하게는 저급 알칸오일에 의해 일치환되거나 저급 알킬에 의해 이치환된 카바모일이며, 예를 들면 N-(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub>)-알칸오일 카바모일, 바람직하게는 N-아세틸카바모일 또는 N-피발로일카바모일과 같은 N-(C<sub>2</sub> 내지 C<sub>5</sub>)알칸오일 카바모일, 또는 가장 바람직하게는 N,N-디메틸카바모일 또는 N,N-디에틸카바모일과 같은 N,N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬카바모일이다.

일반식(1)의 화합물은 유용한 약물학적 활성, 특히, 마우스 및 래트에서 전기 충격에 의해 유도된 경련에 대하여 약 1 내지 25mg/kg의 경구투여 용량에서 명백한 보호작용의 형태로뿐 아니라, 마우스에서 약 30 내지 300mg/kg의 경구 투여 용량에서 현저한 메트라졸 길항 작용의 형태로 관찰될 수 있는 탁월한 진경 활성을 가지고 있다. 이 시험 방법에서는, 경구 투여시의 유효 용량 ED<sub>50</sub> (mg/kg)으로 다음과 같은 값이 얻어진다(1시간전에 투여) : 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아미드 : 17(마우스) 및 8(래트) ; 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아미드 : 17(마우스, 래트) ; 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4, 5-디카복사아미드 : 4(마우스, 래트) ; 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사아미드 : 7(마우스) 및 10(래트) ; 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사아미드 : 11(마우스) 및 10(래트) ; 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아미드 : 11(마우스) ; 1-(2,5-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사아미드 : 6(마우스).

공지된 이들의 염소화 동족체와 비교하여, 일반식(1)의 불소화 1-( $\alpha$ -페닐알킬)-1H-1,2,3-트리아졸은 향상된 진경 활성을 갖는 이점을 제공한다. 즉, 상기 시험 방법에서 다음과 같은 ED<sub>50</sub>값이 얻어진다 : 1-(0-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아미드 : 26(마우스) 및 25(래트) ; 및 1-(0-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사아미드 : 40(마우스) 및 43(래트).

따라서 일반식(1)의 화합물은 다양한 원인에 의한 경련의 치료에, 예를 들면 간질의 치료에 더욱 적합하며, 간질 치료제와 같은 진경제로 사용될 수 있다.

본 발명은 특히 Ph가 원자번호 35까지의 할로겐 원자 3개까지에 의해 추가로 치환될 수 있는 0-불소화페닐이고, alk는 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬리덴이며, R<sub>1</sub>은 수소, (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬, 카바모일, N-(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub>)알칸오일카바모일 또는 N,N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬카바모일이고, R<sub>2</sub>가 카바모일, N-(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub>)알칸오일카바모일 또는 N,N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬카바모일인 일반식(1) 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 바람직하게는 Ph가 2개 이하의 염소 원자에 의해, 1개의 불소 원자 및 1개의 염소 원자에 의해, 또는 2개 이하의 불소 원자에 의해 추가로 치환될 수 있는 0-불소화페닐, 예를 들면 0-플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 또는 2,6-디플루오로페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 및 또한 2,4,6-트리플루오로페닐이고 ; alk는 메틸렌과 같은 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬리덴, 및 또한 에틸리덴 또는 2, 2-프로필리덴이며 ; R<sub>1</sub>은 수소, 메틸과 같은 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬, 또는 카바모일, N-아세틸카바모일 또는 N-피발로일 카바모일과 같은 N-(C<sub>2</sub> 내지 C<sub>5</sub>)알칸오일카바모일, 또는 N, N-디메틸카바모일과 같은 N, N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬카바모일이고 ; R<sub>2</sub>는 카바모일, N-아세틸카바모일 또는 N-피발로일카바모일과 같은 N-(C<sub>2</sub> 내지 C<sub>5</sub>)알칸오일카바모일, 또는 N,N-디메틸카바모일과 같은 N,N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬카바모일인 일반식(1) 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 특히, Ph가 1개의 염소 원자에 의해, 1개의 불소 원자 및 1개의 염소 원자에 의해, 또는 2개 이하의 불소 원자에 의해 추가로 치환될 수 있는 0-불소화페닐, 예를 들면 0-플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5- 또는 2,6-플루오로페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 및 또한 2,4,6-트리플루오로페닐이며 ; alk는 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬리덴, 바람직하게는 메틸렌과 같은 1, 1-(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬리덴이고 ; R<sub>1</sub>은 수소, 메틸과 같은 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬, 또는 라디칼 R<sub>2</sub>이며 ; R<sub>2</sub>는 카바모일이고, 덜 바람직하게는 N-아세틸카바모일과 같은 N-(C<sub>2</sub> 내지 C<sub>5</sub>)알킬카바모일, 또는 N,N-디메틸카바모일과 같은 N,N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬 카바모일인 일반식(1)의 화합물, 예를 들어 Ph가 0-플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5- 또는 2,6-디플루오로페닐 또는 6-클로로-2-플루오로페닐 이고, alk는 메틸렌이며, R<sub>1</sub>은 수소 또는 비치환된 카바모일이고, R<sub>2</sub>가 비치환된 카바모일인 일반식(1) 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

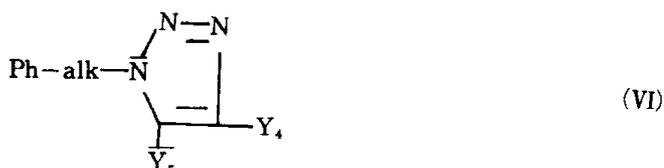
더욱 특히는, 본 발명은 Ph가 0-플루오로페닐 또는 2,6-디플루오로페닐이고, alk는 메틸렌이며, R<sub>1</sub>은 수소 또는 비치환된 카바모일이고 R<sub>2</sub>가 비치환된 카바모일인 일반식(1) 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

가장 특히는, 본 발명은 Ph가 2,6-디플루오로페닐이고, alk가 메틸렌이며, R<sub>1</sub>은 수소, 메틸과 같은 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬, 또는 라디칼 R<sub>2</sub>이고, R<sub>2</sub>는 카바모일 또는, 덜 바람직하게는, N-아세틸카바모일과 같은 N-(C<sub>2</sub> 내지 C<sub>5</sub>)알칸오일카바모일, 또는 N,N-디메틸카바모일과 같은 N,N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬카바모일인 일반식(1) 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

무엇보다도 가장 특히는, 본 발명은 Ph가 0-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐 또는 2-클로로-6-플루오로페닐이고, alk는 메틸렌이며 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 모두 카바모일인 일반식(1)의 화합물 및 추가로 Ph가 2,6-디플루오로페닐이고, alk가 메틸렌이며, R<sub>1</sub>은 수소 또는 카바모일이고 R<sub>2</sub>는 카바모일인 일반식(1) 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

일반식(1) 화합물의 제조방법은 그 자체가 공지된 방법을 이용하는데, a) 하기 일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(III)의 화합물 또는 이의 염, 또는 일반식(III)에서 Y<sub>1</sub>이 하이드록시이고 Y<sub>2</sub>가 수소인 경우 하기 일반식(IIIb)의 도도머 화합물 또는 이의 염과 반응시키거나 ; b) 하기 일반식(IV)의 화합물을 하기 일반식(V)의 1H-1,2,3-트리아졸 유도체 또는 이의 염과 반응시키거나 ; c) R<sub>1</sub>이 수소, 저급 알킬, 또는 비치환되거나 또는 저급 알칸오일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이고, R<sub>2</sub>가 비치환되거나 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이거나, 또는 R<sub>1</sub>이 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이고, R<sub>2</sub>가 비치환되거나 저급 알칸오일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹인 일반식(1) 화합물의 제조를 위해서는, 일반식(VI)의

화합물에서, YA 또는 YB, 또는 YA 및 YB 둘다를 비치환된 카바모일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일로 전환시키고, 임의로, 상기 방법에 따라 수득한 일반식(I)의 다른 화합물로 전환시키는 단계로 이루어진다.



상기 식에서, Ph, alk, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상기 정의한 바와 같고, Y<sub>1</sub>은 하이드록시이고, Y<sub>2</sub>는 수소이거나, Y<sub>1</sub>과 Y<sub>2</sub>가 함께는 추가의 결합을 형성하고, Z는 반응성 에스테르화 하이드록시이며, Y<sub>4</sub>는 라디칼 Y<sub>A</sub>이고, Y<sub>5</sub>는 그룹 R<sub>1</sub> 또는 라디칼 Y<sub>B</sub>이거나, Y<sub>4</sub>는 그룹 R<sub>2</sub>이고, Y<sub>5</sub>는 라디칼 Y<sub>B</sub>이며, 라디칼 Y<sub>A</sub> 및 Y<sub>B</sub>는 서로 독립적으로 유리, 염 또는 무수물 형태의 카복실, 비치환되거나 저급 알킬화된 아미디노, 또는 저급 알칸올, 저급 알킬 머캡탄, 비치환되거나 치환된 페놀 또는 비치환되거나 치환된 티오펜올로 에스테르화된 카복실, 또는 시아노이다.

방법 a)에서의 일반식(III)의 적합한 출발 물질 및 이의 토도머는 예를 들어 일반식 R<sub>1</sub>-C≡C-R<sub>2</sub> (IIIa) 및 일반식 R<sub>1</sub>-C(=O)-CH<sub>2</sub>-R<sub>2</sub> (IIIb)의 화합물이다. 이의 염은 예를 들어, 나트륨 메탄올레이트와 같은 알카리 금속 알코올레이트로부터 수득될 수 있는 일반식(IIIa) 화합물의 나트륨염과 같은 알카리 금속염이다.

화합물(II)와 화합물(III)의 반응은 편리하게는 불활성 용매중에서, 필요한 경우, 촉합제의 존재하 및/또는 승온에서 공지의 방법에 따라 수행된다. 불활성 용매의 예로는 벤젠 또는 톨루엔과 같은 방향족 또는 지방족 탄화수소, 또는 3급-부톡시메탄, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 에테르가 있다.

이 방법의 바람직한 태양은 예를 들어, 일반식(II)의 아자이드와 일반식(IIIa) 화합물을 벤젠 또는 디옥산중, 60° 내지 120°C의 온도 범위에서, 바람직하게는 비점에서 반응시키는 것이다.

일반식(III)의 출발 물질 및 일반식(II)의 화합물중 일부는 공지되어 있다. 신규한 일반식(II)의 출발 물질은 공지의 화합물을 수득하는데 사용되는 방법과 유사한 방법에 의해, 예를 들면 일반식 Ph-alk-Z(IV)[여기에서, Z는 반응성 에스테르화 하이드록시, 예를 들면 할로겐(예 : 염소, 브롬 또는 요오드), 또는 저급 알칸 설포닐옥시 또는 비치환되거나 치환된 벤젠 설포닐옥시(예 : 메탄설포닐옥시, 에탄설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시 또는 p-톨루엔설포닐옥시), p-브로모설포닐옥시, 또는 플루오로설포닐옥시와 같은 설포닐옥시이다]의 화합물을, 예를 들어 디메틸설포사이드 또는 디메틸포름아미드중에서, 나트륨 아자이드와 같은 알카리 금속 아자이드와 반응시키거나 ; Z가 하이드록시인 일반식(IV)에 상응하는 알코올을 트리페닐 포스판 및 아조디카복실레이트(예 : 디에틸 아조디카복실레이트)의 존재하에서, 예를 들어 톨루엔중의, 히드라조산과 반응시키는 방법에 의해 제조할 수 있다.

방법 b)에서의 출발 물질(IV)에서, 반응성 에스테르화 하이드록시 Z는 예를 들면 할로겐(예 : 염소, 브롬 또는 요오드), 저급 알칸설포닐옥시 또는 비치환되거나 치환된 벤젠설포닐옥시(예 : 메탄설포닐옥시, 에탄설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시 또는 p-톨루엔설포닐옥시), p-브로모설포닐옥시, 또는 플루오로설포닐옥시이다.

화합물(V)의 염은 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염과 같은 이의 알카리 금속염 또는 알카리 토금속 염이다.

반응은 통상의 방식으로, 예를 들어 염기성 촉합제의 존재하에서 또는 편리하게는 일반식(V)의 화합물을 염 형태로 사용하여 바람직하게는 용매 또는 희석제중에서 필요에 따라 가열하여 수행한다. 염기성 촉합제의 예로는 일반식(V)의 성분과 염을 형성하는 화합물, 예를 들면 나트륨 메탄올레이트 또는 나트륨 에탄올레이트와 같은 알카리 금속 알코올레이트, 또는 나트륨아미드 또는 리튬 디소-프로필 아미드와 같은 알카리 금속아미드 또는 알카리 토금속아미드가 있다. 이미 언급한 바와 같이, 일반식(V) 성분의 이의 염으로의 전환 반응은 예를 들어, 상기 언급된 염기들 중의 하나와 반응시킴으로써 미리 수행하는 것이 바람직하다. 알코올레이트 존재하에서 반응을 수행하는 경우에

바람직한 용매로는 상응하는 알코올레이트가 있다. 아마이드 존재하에서 반응을 수행하는 경우에는, 인산의 저급 알킬아미드(예 : 헥사메틸포스포르아미드), 디메틸포름아미드와 같은 알카노산아미드, 또는 디메틸설폭사이드와 같은 디-저급 알킬 설폭사이드등의 비양성 자성 유기 용매를 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 방법에서 부산물로 수득되는 이성체는 일반식(1)의 목적 화합물로부터 분리할 수 있다.

공지의 화합물이 아닌 출발 화합물(IV) 및 (V)는 통상적인 방법으로 제조할 수 있다. 즉 일반식(IV)의 화합물은 적합한 알코올(IV ; Z는 하이드록시)을 예를 들면, 티오닐 클로라이드, 삼브롬화인 또는 설프닐 클로라이드로 에스테르화 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 화합물(V)는 트리메틸실릴 아자이드 또는 히드라조산을 R1이 바람직하게는 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일인 일반식  $R_1-C\equiv C-R_2$  (IIIa) 또는 일반식  $R_1-C(=O)-CH_2-R_2$  (IIIb) 화합물과 반응시키고, 필요한 경우 일반식(1) 화합물에 대해 하기 기술하는 바와 같은 카바모일 그룹  $R_2$  또는  $R_1$  또는  $R_1$  및  $R_2$  둘다를 저급 알킬화 또는 저급 알칸오일화 시킨 후에, 수득된 1-트리메틸실릴트리아졸 유도체로부터 온화한 가수분해에 의해 실릴 그룹을 제거시킴으로써 제조할 수 있다. 그러나, 또한, 트리메틸실릴아자이드를 일반식  $Y_5-C\equiv C-Y_4$  (VIIa) 또는 일반식  $R_1-C(=O)-CH_2-Y_4$  (VIIb)의 화합물 [여기에서,  $Y_4$ 는 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일로 전환 가능한 라디칼  $Y_A$ , 예를 들면 저급 알콕시 카보닐과 같은 에스테르화 카복시, 또는 시아노이고,  $Y_5$ 는 수소, 또는 바람직하게는 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일로 전환 가능하고 바람직하게는 라디칼  $Y_A$ 와 동일한 라디칼  $Y_B$ 이다]과 반응시키고, 트리메틸실릴 그룹을 제거하면서, 동시에  $Y_A$  또는  $Y_B$  또는  $Y_A$  및  $Y_B$  둘다를 에스테르화 카복시의 경우에는 가아모니아 분해(암모니아와의 반응)에 의해, 시아노의 경우에는 가수분해에 의해 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일로 전환시키는 방법을 이용할 수도 있다.

방법 c)에서,  $Y_A$  및  $Y_B$  각각은 예를 들면, 유리 형태이거나 염 형태이거나 또는 무수물 형태인 카복실 그룹, 또는 하기에 기술하는 비치환되거나 저급 알킬화된 아미디노 그룹 또는 에스테르화 카복실 그룹, 또는 시아노 그룹이다.

에스테르화 카복실 그룹은 저급 알칸올 또는 저급 알킬머캅탄으로 에스테르화된 카복실 그룹, 즉 저급 알콕시 카보닐 또는 저급 알킬티오카보닐 그룹이다. 그러나, 이들은 또한, 비치환되거나 치환된 페놀 또는 티오펜올과 같은 다른 알코올 또는 머캅탄으로도 에스테르화될 수 있다.

염 형태의 카복실 그룹은 예를 들어, 암모니아 또는 디-저급 알킬아민으로부터 유도된 암모늄염 형태, 및 또한 알카리 금속염 또는 알카리 토금속염과 같은 금속염 형태의 카복실 그룹이다.

무수물 형태의 카복실 그룹은 예를 들어, 글로로카보닐과 같은 할라이드 형태의 카복실 그룹이거나, 또한 반응성 카복실산과의 탈수반응에 의해서도 형성될 수 있는데, 예를 들면 알콕시 카보닐옥시카보닐 또는 트리플루오로아세톡시카보닐이다.

그룹  $Y_A$  또는  $Y_B$ , 또는  $Y_A$  및  $Y_B$  둘다의 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일의 전환 반응은 공지된 방법으로 유리, 에스테르화 또는 무수물 형태의 카복실 그룹 및 비치환되거나 저급 알킬화된 아미디노 그룹으로부터 출발하여, 가아모니아(즉, 가수분해), 또는 가아모니아 분해 또는 가아민 분해(각각 암모니아 또는 디-저급 알킬아민과의 반응)에 의해 수행된다.

예를 들면, 가수분해에 의해 시아노 그룹은 카바모일로, 비치환되거나 저급 알킬화된 아미디노 그룹  $Y_A$  또는  $Y_B$ , 또는  $Y_A$  및  $Y_B$  둘다는 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일로 전환시킬 수 있다. 시아노 그룹의 가수분해 반응은 예를 들어, 알카리 금속 수산화물(예 : 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)과 같은 염기성 가수 분해제의 존재하에, 필요한 경우 과산화 화합물(예 : 과산화수소)의 존재하에서 수행된다. 아미디노 그룹의 가수분해 반응은 예를 들어 바람직하게는 촉매량의 무기산, 설폰산, 또는 카복실산과 같은 산성 가수분해제의 존재하에서, 예를 들면 황산, 임산, 염산 또는 또 다른 할로겐화 수소산, p-톨루엔 설폰산 또는 또 다른 유기 설폰산의 존재하, 또는 아세트산과 같은 저급 알카노산의 존재하에서 수행된다.

가아모니아 분해 또는 가아민 분해에 의해, 유리, 에스테르화 또는 무수물 형태의 카복실 그룹을 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일로 전환시킬 수 있다. 반응은, 필요한 경우, 촉합제의 존재하에, 바람직하게는 불활성 용매중에서 수행된다. 적절한 촉합제로는 염기성 촉합제, 바람직하게는 무수물 형태의 카복실로부터 출발하여 가아민분해 반응에서 사용된 암모니아 또는 과량의 아민, 및 또한 알카리 금속 수산화물 또는 알카리 금속 탄산염 또는 트리-저급 알킬 아민과 같은 3급 유기 질소염기, 또는 트리메틸아민 또는 피리딘과 같은 헤테로방향족 질소염기가 있다. 유리 카복실 그룹은 중간체로 수득되는 암모늄염을 가열하거나 산 무수물(예 : 오산화 인 등)과 같은 탈수화제로 처리하여 탈수시킴으로써, 또는 카보디아미드(예 : N,N -디사이클로헥실카보디아미드)의 탈수반응에 의해 카바모일로 전환시킬 수 있다. 이 방법의 바람직한 태양은  $Y_A$ 가 에스테르화 카복시이고  $Y_5$ 가 수소, 저급 알킬 또는 에스테르화 카복시인 일반식(VI)화합물을 과량의 암모니아나 과량의 디-저급 알킬아민과 반응시키고, 필요한 경우,  $R_2$  또는  $R_1$ , 또는  $R_2$  및  $R_1$  둘다가 비치환된 카바모일인 생성되는 일반식(1)의 화합물에서  $R_2$  또는  $R_1$ , 또는  $R_2$  및  $R_1$  둘다를 저급 알칸오일화시키는 방법이다.

일반식(VI)의 출발 물질은, 공지되지 않은 경우, 통상의 방식으로, 예를 들면 일반식  $Ph-alk-N_3$  (II) 화합물의 아자이드를 방법 a)에서 기술한 바와같은 일반식  $Y_5-C\equiv C-Y$  (VIIa) 또는 일반식  $R_1-C(=O)-CH_2-Y_4$  (VIIb) 화합물과 반응시키는 방법에 의해 제조할 수 있다. 필요한 경우, 직접 수득한 일반식(VI)( $Y_4$  또는  $Y_5$ , 또는  $Y_4$  및  $Y_5$  둘다를 에스테르화 카복시 또는 시아노이다)의 에스테르 또는 니트릴을 알코올성 수산화나트륨 수용액과 같은 염기성 조건하에서 상응하는 산으로 가수분해시킬

수 있고, 직접 또는 상응하는 에스테르나 니트릴의 가수분해에 의해 수득되는 일반식(VI)( $Y_4$  또는  $Y_5$ , 또는  $Y_4$  및  $Y_5$  둘다 카복시이다)의 산은 예를들어, 티오닐 클로라이드에 의해 산 클로라이드로 전환시킬 수 있다.

생성된 일반식(I)의 화합물을 일반식(I)의 다른 화합물로 전환시키는 대표적인 반응은 특히 N-비치환된 카바모일 그룹  $R_2$  또는  $R_1$ , 또는  $R_2$  및  $R_1$  둘다에서의 치환 반응이다.

따라서 상기 방법에 따라 수득한 일반식(I) 화합물에서 N-비치환된 카바모일은 저급 알칸오일화제로 처리하여 N-저급 알칸오일카바모일로 전환시킬 수 있다.

저급 알칸오일화제로는 예를들어 아세트산 무수물 또는 포름산 및 아세트산의 혼합 무수물과 같은 저급 알칸카복실산 무수물, 또는 아세틸 클로라이드와 같은 저급 알칸카복실산 클로라이드가 있다. 이러한 화합물과의 반응은 통상적인 방법으로, 예를들면 산 무수물을 알칸오일화제로 사용하는 경우, 필요하면 염기(예 : 트리에틸아민 또는 피리딘)의 존재하에, 또는 무기산(예 : 황산)의 존재하에 수행된다.

일반식(I) 화합물의 부분입체이성체 및 일반식(I) 화합물과 이의 이성체의 혼합물은 예를들어, 성분들의 물리적 성질의 차이를 기초로 하여 분별 결정화, 크로마토그래피 방법 등과 같은 통상적인 분리 방법에 의해 분리시킬 수 있다. 일반식(I) 화합물의 에난티오머의 혼합물을 분리하는 적합한 방법으로는 예를들면 광학적 활성 용매로부터 분별 결정화시키거나 광학적 활성 고정 및/또는 유동 상에서 크로마토그래피시키는 방법이 있다. 그러나, 또한 일반식(I) 화합물의 에난티오머의 혼합물을 예를들면 광학적 활성인 산 클로라이드와 반응시켜 상응하는 부분입체이성체적 아실 유도체로 분리시키고, 부분입체이성체를 각 성분으로 분리시켜, 이들로부터 예를들면 온화한 산 처리에 의해 순수한 에난티오머를 분리시킬 수도 있다.

일반식(I)의 화합물을 합성하기 위해 특별히 개발된, 일반식(V) 및 (VI)의 화합물과 같은 신규한 출발화합물, 특히 서두에서 특히 바람직한 것으로 언급된 일반식(I)의 화합물의 제조에 사용되는 선택된 화합물의 제조방법 및 이들의 중간체로서의 용도도 마찬가지로 본 발명의 목적을 구성한다.

일반식(I)의 화합물은 임의로, 경구투여와 같은 장내투여 또는 비경구투여에 적합한 무기 또는 유기 고체 또는 액체인 약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 치료학적 유효량의 활성성분을 함유하는 약제학적 조성물의 형태로 사용될 수 있다. 따라서 사용된 조성물은 희석제(예 : 락토즈, 덱스트로스, 사카로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 및/또는 윤활제(예 : 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트와 같은 이의 염, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)와 함께 활성성분을 함유하는 정제 또는 젤라틴 캡슐제이다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분(예 : 마이즈(maize) 옥수수, 쌀, 또는 칩 전분), 젤라틴, 트라가칸트고무, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈 및/또는 폴리비닐 피롤리돈과 같은 결합체 및, 필요한 경우, 전분, 한탄, 알긴산, 또는 이의 염(예 : 나트륨 알기네이트), 및/또는 발포성 혼합물과 같은 붕해제, 또는 흡착제, 착색제, 향료 및 감미료를 함유한다. 일반식(I)의 화합물은 또한 비경구 투여용 조성물 형태 또는 주입용 용액의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 용액은 활성성분을 단독으로 또는 담체(예 : 만니톨)와 함께 함유하는 동결 건조된 제형의 경우, 사용하기 전에 조제될 수 있는 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 언급된 약제학적 조성물은 멸균될 수 있으며/있거나 보조제, 예를들면 방부제, 안정화제, 습윤제 및/또는 유화제, 가용화제, 삼투압 조절용 염류 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 경우에 따라 추가의 약물학적 활성성분을 함유할 수 있는 언급된 본 발명의 약제학적 조성물은 통상적인 혼합, 과립화, 정제화, 용해 또는 동결 건조 방법과 같은 그 자체가 공지된 방법들에 의해 제조할 수 있으며, 활성성분을 약 0.1 내지 100%, 바람직하게는 1 내지 50%(동결 건조물은 100% 까지)함유한다.

본 발명은 또한 바람직하게는 약제학적 조성물 형태의 일반식(I) 화합물의 용도에 관한 것이다. 복용량은 적용 양식, 환자의 종류, 연령 및/또는 개인의 조건과 같은 여러 다양한 인자들에 의해 결정될 수 있다. 경구투여시의 1일 용량은 약 1 내지 50mg/kg의 범위이고, 1회 복용량은 약 1 내지 25mg/kg의 범위이며, 체중이 약 70kg인 온혈동물에 대한 1일 복용량은 바람직하게는 약 0.070 내지 3.5g이다.

본 발명은 다음 실시예에 의해 설명된다.

#### [실시예 1]

디메틸 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복실레이트 73.5g(0.25몰)을 메탄올 100ml 중에 용해시킨다. 이어서 암모니아 250g을 압력하에서 오토클레이브 내로 도입시키고 반응 혼합물을 100°C에서 24시간 동안 유지시킨다. 배치(batch)를 냉각시키고 결정화 생성물을 흡인 여과하여, 메탄올로 세척한 후 디옥산/톨루엔으로부터 재결정화시켜 융점이 197° 내지 199°C인 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드를 수득한다.

출발물질은 다음과 같이 제조될 수 있다 : 톨루엔 500ml 중의 디메틸 아세틸렌 디카복실레이트 40g(0.282몰)의 용액을 톨루엔 50ml 중의 0-플루오로벤질 아자이드 41.5g(0.255몰)의 용액에 적가하고, 이 용액을 90°C까지 가열한다. 90°C에서 추가로 5시간 후, 톨루엔을 제거하고, 반응 혼합물을 냉각시켜 결정성 생성물을 흡인 여과한다. 디메틸에테르/석유에테르 1 : 1 혼합물로부터 재결정화시켜 융점이 49° 내지 51°C인 디메틸-1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복실레이트를 수득한다.

#### [실시예 2]

1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-카복실산 59g(0.26몰) 및 티오닐 클로라이드 300ml을 환류하에서 1시간 동안 가열한다. 과량의 티오닐 클로라이드를 진공에서 증류시키고 잔류 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-카복실산 클로라이드를 톨루엔 500ml 중에 용해시킨다. 용액을 5°

내지 10℃에서 진한 암모니아 수용액 500ml에 적가한다. 침전된 생성물을 흡인 여과하고, 물로 세척한 후 에탄올로부터 재결정화시켜 융점이 220° 내지 222℃인 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산아미드를 수득한다.

출발물질은 다음과 같이 제조될 수 있다 : 0-플루오로벤질 아자이드 50g(0.33몰), 프로핀카복실산 23.1g(0.33몰) 및 톨루엔 400ml의 용액을 70℃에서 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨후, 침전된 생성물을 흡인 여과하고 먼저 톨루엔으로 세척하고 이어서 디에틸 에테르로 세척하여 융점 151℃(분해)인 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산을 수득한다.

#### [실시예 3]

실시예 1에서 기술된 방법에 따라, 융점 203° 내지 205℃인 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사아미드(에탄올로부터 재결정화)는 2,6-디플루오로벤질 아자이드 및 디에틸 아세틸렌디카복실레이트로부터 출발하여 디메틸 1-(2, 6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복실레이트를 거쳐 수득된다.

#### [실시예 4]

실시예 2에 기술된 방법에 따라, 융점이 237° 내지 240℃인 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아미드(에탄올로부터 재결정화)는 2,6-디플루오로벤질 아자이드로부터 출발하여 융점이 160 내지 162℃인 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2, 3-트리아졸-4-카복실산(아세토니트릴로부터 재결정화 : 분해)을 거쳐 수득된다.

#### [실시예 5]

다음과 같은 화합물은 실시예 1 내지 4에 기술된 방법에 따라 또한 제조될 수 있다 : 1-(2,3-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아미드, 1-(2,4-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아미드 및 1-(2,5-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아미드.

#### [실시예 6]

실시예 2에 기술된 방법에 따라 융점이 274° 내지 276℃인 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아미드(빙초산으로부터 재결정화)는 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산으로부터 수득된다.

출발물질은 다음과 같이 제조될 수 있다 : 6-클로로-2-플루오로톨루엔 98g(0.678몰), 설푸릴 클로라이드 91.5g(0.678몰) 및 디벤조일퍼옥사이드 0.2g의 혼합물을 100° 내지 110℃에서 3시간 동안 교반한 후 증류하여 비점이 78° 내지 82℃ 범위인 6-클로로-2-플루오로벤질 클로라이드를 수득한다.

6-클로로-2-플루오로벤질 클로라이드 123g(0.678몰)을 20° 내지 40℃에서 디메틸설폭사이드 400ml 중의 나트륨 아자이드 47g(0.722몰)의 현탁액에 적가한다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 방수로 희석시키며 사이클로헥산으로 추출한다. 용매를 증류에 의해 제거하고 잔류물을 증류하여, 6-클로로-2-플루오로벤질 아자이드(bp15=99° 내지 100℃)를 수득한다.

톨루엔 300ml 중의 6-클로로-2-플루오로벤질 아자이드 27.5g(0.15몰) 및 프로핀카복실산 10.5g(0.15몰)을 90℃까지 3시간 동안 가열한다. 냉각한 후, 결정물을 흡인 여과하고 아세토니트릴로부터 재결정화시켜 융점이 182℃(분해)인 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산을 수득한다.

#### [실시예 7]

실시예 1에 기술된 방법에 따라, 융점이 214° 내지 216℃인 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사아미드(빙초산으로부터 재결정화)는 6-클로로-2-플루오로벤질 아자이드 및 디메틸 아세틸렌 디카복실레이트로부터 디메틸 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복실레이트를 거쳐 수득된다.

#### [실시예 8]

실시예 1에 기술된 방법에 따라, 융점이 191° 내지 192℃인 1-(2,5-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사아미드(디옥산/톨루엔으로부터 재결정화)는 2, 5-디플루오로벤질 아자이드(bp<sub>15</sub>=82° 내지 84℃)로부터 출발하여 디메틸 1-(2,5-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복실레이트를 거쳐 수득된다.

#### [실시예 9]

실시예 1에 기술된 방법에 따라, 융점이 183° 내지 185℃인 1-(2,4-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사아미드(디옥산/톨루엔으로부터 재결정화)는 2,4-디플루오로벤질 아자이드(bp<sub>15</sub>=80° 내지 83℃)로부터 출발하여 융점이 75° 내지 76℃인 디메틸 1-(2,4-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복실레이트(사이클로헥산으로부터 재결정화)를 거쳐 수득된다.

#### [실시예 10]

실시예 1에 기술된 방법에 따라, 융점이 130° 내지 133℃인 N,N-디메틸 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사아미드(3급-부톡시메탄으로부터 재결정화)는 디메틸아민과의 반응에 의해 수득된다.

#### [실시예 11]

실시예 1에 기술된 방법에 따라, 융점이 183° 내지 185℃인 1-(2,3-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사아미드(에틸아세테이트/벤젠으로부터 재결정화)는 2,3-디플루오로벤질 아자이드

및 디메틸 아세틸렌 디카복실레이트로부터 출발하여 디메틸 1-(2,3-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복실레이트를 거쳐 수득된다.

#### [실시에 12]

실시에 2에 기술된 방법에 따라, 용점이 208° 내지 210°C인 1-(2,6-디플루오로벤질)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드를 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산으로부터 출발하여 수득한다.

출발물질은 다음과 같이 제조된다 : 나트륨 2.53g(0.11몰)을 알코올 60ml 중에 용해시킨 후, 알코올 60ml중의 2,6-디플루오로벤질 아자이드 16.9g(0.1몰) 및 에틸아세테이트 14.3g(0.11몰)의 혼합물을 가하고 배치를 환류하에서 16시간 동안 가열한다. 규정 수산화나트륨 용액 120ml을 가한 후, 반응 혼합물을 다시 2시간 동안 환류시킨 다음, 물 200ml로 희석하고 냉각시키면서 염산으로 pH 1로 산성화시킨다. 침전된 생성물을 흡인 여과하고, 먼저 물로 세척하고 이어서 에테르로 세척한 후 건조시켜 용점이 166° 내지 167°C인 1-(2,6-디플루오로벤질)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실 산을 수득한다.

#### [실시에 13]

실시에 1에 기술된 방법에 따라, 용점이 205° 내지 207°C인 1-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(메탄올로부터 재결정화)를 에틸 1-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트로부터 출발하여 수득한다.

출발물질은 다음과 같이 제조된다 : 2,6-디플루오로아세트페논 10.2g(66밀리몰)을 에테르 중의 리튬 알루미늄하이드라이드 2.5g(65밀리몰)으로 환원시켜 무색의 오일상으로 1-(2,6-디플루오로페닐)에탄올을 수득한다.

1-(2,6-디플루오로페닐)에탄올 10g(63밀리몰)을 히드라조산(톨루엔중 1.2N) 150ml 중에 용해시킨다. 이 용액에 트리플루오로아세트산 22.8g(200밀리몰)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 방치한다. 핵산 300ml로 희석한 후, 반응용액을 산이 함유되지 않을때까지 먼저 물로 세척하고 이어서 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 계속해서 감압하 40° 내지 50°C에서 제거한다, 잔유물을 핵산 100ml 중에 용해시키고 용액을 50g의 실리카겔을 통해 여과하고 한번 더 증발에 의해 농축시켜 무색의 오일상으로 1-(2,6-디플루오로페닐)에틸 아자이드를 수득한다.

톨루엔 50ml 중의 1-(2,6-디플루오로페닐)에틸 아자이드 6.5g(35밀리몰) 및 프로핀카복실산 2.45g(35밀리몰)을 60° 내지 70°C로 24시간 동안 가열한다. 냉각된 반응 혼합물을 1N 수산화나트륨 용액 100ml로 추출하여 추출물을 염산으로 산성화하면 용점이 135° 내지 138°C(분해)인 1-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산을 수득한다.

1-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산 7.1g (26.6밀리몰), 에탄올 150ml 및 황산 1ml을 환류하에서 10시간 동안 가열한다. 후처리하여 용점이 118° 내지 121°C인 에틸 1-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트를 수득한다.

#### [실시에 14]

실시에 1의 방법에 따라 용점이 203°C 내지 205°C인 1-[2-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로필]]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(메탄올로부터 재결정화)를 에틸 1-[2-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로필]]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트로부터 수득한다.

출발물질은 다음과 같이 제조된다 : 테트라하이드로푸란 중의 메틸마그네슘 클로라이드 3몰용액 120ml을 에테르 200ml 중의 에틸 2,6-디플루오로벤조에이트 28g(150밀리몰)에 서서히 적가한다. 환류하에서 1시간 후, 10% 염화암모늄 용액으로 후처리하여 bp<sub>12</sub>가 74° 내지 76°C인 2-(2,6-디플루오로페닐)프로판-2-올을 수득한다.

2-(2,6-디플루오로페닐)-프로판-2-올 20.6g(120밀리몰)을 히드라조산 용액(벤젠중 1N) 300ml 중에 용해시키고 트리플루오로아세트산 22.8g(200밀리몰)을 이 용액에 가한다. 실온에서 24시간 후, 반응 용액을 핵산 500ml로 희석시키고, 산이 함유되지 않을때까지 물 및 이어서 중탄산나트륨을 세척하여 황산나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 증발에 의해 제거하고 잔유물을 증류하여 bp<sub>15</sub>가 85° 내지 87°C인 2-(2,6-디플루오로페닐)-2-아지도프로판을 수득한다.

2-(2,6-디플루오로페닐)-2-아지도프로판 10g(51밀리몰)을 톨루엔 100ml 중의 프로핀 카복실산 3.6g(51밀리몰)과 반응시키고 실시에 13에 기술된 바와같이 후처리하여 용점이 173°C(분해)인 1-[2-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로필]]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산을 수득한다.

상기 산을 에탄올 50ml 및 진한 황산 0.5ml로 에스테르화시켜 추가의 정제과정 없이 암모니아와의 반응에 사용될 수 있는 연황색 점성 오일상으로 에틸 1-[2-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로필]]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트를 수득한다.

#### [실시에 15]

실시에 1에 기술된 방법에 따라, 용점이 177° 내지 178°C인 1-[2-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로필]]-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드(에틸아세테이트/핵산으로부터 재결정화)를 2-(2,6-디플루오로페닐)-2-아지도프로판 및 디메틸 아세틸렌 카복실레이트로부터 용점이 100° 내지 102°C인 디메틸 1-[2-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로필]]-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복실레이트를 거쳐 수득한다.

#### [실시에 16]

2,6-디플루오로벤질 아자이드 16.9g(0.1몰) 및 부트-2-인 카복사미드 8.3g(0.1몰)을 디옥산 20ml 중에서 100℃까지 16시간 동안 가열한다. 증발에 의해 디옥산을 제거한 후, 목적인 이성체를 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리하여 용점이 208° 내지 210℃인 1-(2,6-디플루오로벤질)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드(메탄올로부터 재결정화)를 수득한다.

[실시예 17]

1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드 2.81g (10밀리몰), 아세트산 무수물 20ml 및 황산 2방울을 3시간 동안 80℃까지 가열한다. 냉각한후, 혼합물을 20° 내지 25℃에서 1시간 동안 교반하고 침전된 생성물을 흡인여과하여 물로 세척한다. 메탄올로부터 재결정화하여 용점이 136° 내지 138℃인 1-(2, 6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디-(N-아세틸)카복사미드를 수득한다.

[실시예 18]

실시예 17에 기술된 방법에 따라, 용점이 205° 내지 207℃인 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-(N-아세틸)카복사미드(디옥산/톨루엔으로부터 재결정화)가 또한 수득된다.

[실시예 19]

아세틸렌 디카복실산 디아미드 1.4g(12.5밀리몰)을 60℃에서 디메틸설폭사이드 10ml 중에 용해시킨다. 2,6-디플루오로벤질 아자이드 1.69g(10밀리몰)을 가한 후 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반한다. 계속해서, 물 25ml를 가한다. 침전물을 흡인여과하고, 50 내지 60℃에서 30분 동안 물 50ml와 함께 교반하고, 다시 흡입여과하고, 건조시키고 디옥산/에탄올로부터 재결정화시켜 용점이 203 내지 205℃인 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드를 수득한다.

[실시예 20]

나트륨 1.15g(50밀리몰)을 메탄올 100ml 중에 용해시킨다. 1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드 7.75g(50밀리몰) 및 2,6-디플루오로벤질브로마이드 10.35g을 가하고 혼합물을 20시간 동안 가열 환류시킨다. 계속해서, 결정화가 시작될 때까지 용매를 비점 온도에서 증류제거한다. 반응 혼합물을 10℃까지 냉각시키고 침전물을 흡인여과하고 메탄올로부터 재결정화하여 용점이 204 내지 205℃인 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4, 5-디카복사미드를 수득한다.

[실시예 21]

0-플루오로벤질 아자이드 15.1g(100밀리몰), 프로핀 카복실산 아마이드 7.35g(100밀리몰) 및 톨루엔 200ml의 용액을 50℃에서 24시간 동안 교반한다. 실온으로 냉각시킨 후 침전물을 흡인여과하고 계속해서 톨루엔 및 디에틸 에테르로 세척하여 용점이 220 내지 222℃인 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드를 수득한다.

[실시예 22]

아세트아세트산 아마이드 11.1g(110밀리몰) 및 0-플루오로벤질 아자이드 15.1g(100밀리몰)을 에탄올 100ml중의 나트륨 2.53g(110밀리몰)의 용액에 가한다. 계속해서, 혼합물을 20시간 동안 가열 환류시킨다. 침전된 생성물을 흡인여과하고, 물로 세척하고 에탄올로부터 결정화하여 용점이 208 내지 210℃인 1-(0-플루오로벤질)-5-메틸-1H-1, 2, 3-트리아졸-4-카복사미드를 수득한다.

[실시예 23]

각각 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드 50mg을 함유하는 정제는 다음과 같이 제조될 수 있다.

조성(10,000개의 정제에 대해)

활성성분	500.0g
락토즈	500.0g
감자전분	352.0g
젤라틴	8.0g
탈크	60.0g
마그네슘 스테아레이트	10.0g
실리카(고도로 분산됨)	20.0g
에탄올	적당량

활성성분을 락토즈 및 감자전분 292g과 혼합하고 이 혼합물을 알코올성 젤레틴 용액으로 습윤시키고 체(Sieve)를 통해 과립화시킨다. 건조시킨 후, 과립을 감자전분 나머지, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 고도로 분산된 실리카와 혼합하고 혼합물을 각 중량에 145.0g이고 활성성분 50.0mg을 함유하는 정제로 타정한다. 복용량의 정확한 조절을 위해 정제에 절단선을 새길 수 있다.

[실시예 24]

각각 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드 100mg을 함유하는 필름-피복된 정제는 다음과 같이 제조될 수 있다 :

조성물(1000개의 정제에 대해)

활성성분	100.0g
락토즈	100.0g
옥수수전분	70.00g
탈크	8.50g
칼슘스테아레이트	1.50g
하이드록시프로필메틸셀룰로오즈	2.36g
셀락(Shellac)	0.64g
물	적당량
메틸렌클로라이드	적당량

활성성분, 락토즈 및 옥수수전분 40g을 혼합하여 옥수수전분 15g 및 물로부터 제조한 페이스트로 습윤시키고(가열하면서)혼합물을 과립화한다. 과립을 건조시키고 옥수수전분의 나머지, 탈크 및 칼슘스테아레이트와 혼합한다. 혼합물을 중량이 280g의 정제로 타정한다. 정제를 메틸렌 클로라이드 중의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오즈 및 셀락의 용액으로 피복한다. 정제는 283g의 최종 중량을 가진다.

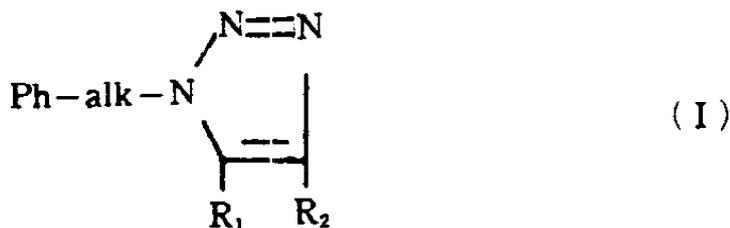
[실시예 25]

실시예 1 내지 22의 다른 화합물을 함유하는 정제 및 제피정제는 실시예 23 및 24에 기술된 방법에 따라 또한 제조될 수 있다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

하기 일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(III)의 화합물 또는 이의 염(여기에서  $Y_1$  이 하이드록시이고  $Y_2$  가 수소인 일반식(III)의 화합물 또는 그의 염은 하기 일반식(IIIb)의 토토머 화합물 또는 이의 염의 형태로 존재할 수 있다)과 반응시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(I)의 불소화 1-( $\alpha$ -페닐알킬)-1H-1,2,3-트리아졸을 제조하는 방법.



상기식에서, Ph는 1개 이상의 추가의 할로겐 원자에 의해 추가로 치환될 수 있는 0-불소화페닐라디칼이고 ; alk는 저급 알킬리덴이며 ;  $R_1$ 은 수소, 저급 알킬, 또는 비치환되거나 저급 알칸오일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이고 ;  $R_2$ 는 비치환되거나 저급 알칸오일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이며 ;  $Y_1$ 은 하이드록시이고,  $Y_2$ 는 수소가거나,  $Y_1$  및  $Y_2$ 가 함께는 추가의 결합을 형성한다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, Ph가 원자번호 35까지의 할로겐원자 3개 이하에 의해 추가로 치환될 수 있는 0-불소화페닐라디칼이고, alk는 ( $C_1$  내지  $C_4$ )알킬리덴이며,  $R_1$ 은 수소, ( $C_1$  내지  $C_4$ )알킬, 카바모일, N-( $C_1$  내지  $C_7$ )알칸오일 카바모일 또는 N,N-디( $C_1$  내지  $C_4$ )알킬카바모일이고,  $R_2$ 는 카바모일, N-( $C_1$  내지  $C_7$ )알칸오일카바모일 또는 N,N-디( $C_1$  내지  $C_4$ )알킬카바모일인 일반식(I)화합물을 제조하는 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, Ph가 1개의 염소원자에 의해, 1개의 불소원자 및 1개의 염소원자에 의해, 또는 2개 이하의 불소원자에 의해 추가로 치환될 수 있는 0-불소화페닐라디칼이고, alk는 ( $C_1$  내지  $C_4$ )알킬리덴이며,  $R_1$ 은 수소 또는 ( $C_1$  내지  $C_4$ )알킬이거나, 라디칼  $R_2$ 이고,  $R_2$ 는 카바모일 또는 N,N-디( $C_1$  내지  $C_4$ )알킬카바모일인 일반식(I)화합물을 제조하는 방법.

**청구항 4**

제1항에 있어서, Ph가 0-플루오로페닐 또는 2,6-디플루오로페닐이고, alk는 메틸렌이며, R<sub>1</sub>은 수소 또는 카바모일이고, R<sub>2</sub>가 카바모일인 일반식(I)화합물을 제조하는 방법.

**청구항 5**

제1항에 있어서, Ph가 0-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐 또는 2-클로로-6-플루오로-페닐이고, alk는 메틸렌이며, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 둘다 카바모일인 일반식(I)화합물을 제조하는 방법.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 1-(2,5-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 1-(2,4-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-(N, N-디메틸)디카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 16**

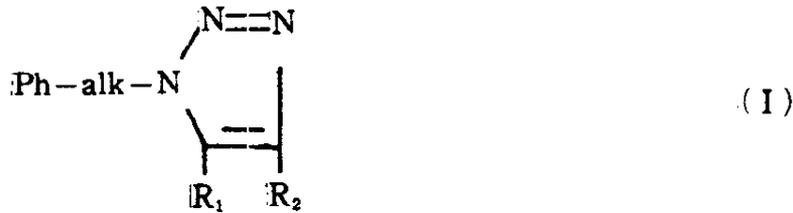
제1항에 있어서, 1-(2,3-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 1-(2,3-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드를 제조하는 방법.

**청구항 18**

하기 일반식(IV)의 화합물을 하기 일반식(VI)의 1H-1,2,3-트리아졸 유도체 또는 이의 염과 반응시킴을 특징으로 하여 하기 일반식(I)의 불소화 1-(페닐알킬)-1H-1,2,3-트리아졸을 제조하는 방법.



상기식에서, Ph는 1개 이상의 추가의 할로겐 원자에 의해 추가로 치환될 수 있는 0-불소화페닐라디칼이고 ; alk는 저급 알킬리덴이며 ; R<sub>1</sub>은 수소, 저급 알킬, 또는 비치환되거나 저급 알칸오일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이고, R<sub>2</sub>는 비치환되거나 저급 알칸오일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이며 ; Z는 할로겐, 저급 알칸설폰일옥시, 비치환되거나 치환된 벤젠설폰일옥시, 또는 플루오로설폰일옥시이다.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, Ph가 원자번호 35까지의 할로겐원자 3개 이하에 의해 추가로 치환될 수 있는 0-불소화페닐라디칼이고, alk는 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬리덴이며, R<sub>1</sub>은 수소, (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬, 카바모일, N-(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub>)알칸오일 카바모일 또는 N,N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬카바모일이고, R<sub>2</sub>는 카바모일, N-(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>7</sub>)알칸오일카바모일 또는 N,N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬카바모일인 일반식 ( I )화합물을 제조하는 방법.

#### 청구항 20

제18항에 있어서, Ph가 1개의 염소원자에 의해, 1개의 불소원자 및 1개의 염소원자에 의해, 또는 2개 이하의 불소원자에 의해 추가로 치환될 수 있는 0-불소화페닐라디칼이고, alk는 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬리덴이며, R<sub>1</sub>은 수소 또는 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬이거나, 라디칼 R<sub>2</sub>이고, R<sub>2</sub>는 카바모일 또는 N,N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬카바모일인 일반식 ( I )화합물을 제조하는 방법.

#### 청구항 21

제18항에 있어서, Ph가 0-플루오로페닐 또는 2,6-디플루오로페닐이고, alk는 메틸렌이며, R<sub>1</sub>은 수소 또는 카바모일이고, R<sub>2</sub>가 카바모일인 일반식 ( I )화합물을 제조하는 방법.

#### 청구항 22

제18항에 있어서, Ph가 0-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐 또는 2-클로로-6-플루오로-페닐이고, alk는 메틸렌이며, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 둘다 카바모일인 일반식 ( I )화합물을 제조하는 방법.

#### 청구항 23

제18항에 있어서, 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 24

제18항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 25

제18항에 있어서, 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 26

제18항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복사미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 27

제18항에 있어서, 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 28

제18항에 있어서, 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 29

제18항에 있어서, 1-(2,5-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 30

제18항에 있어서, 1-(2,4-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 31

제18항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 32

제18항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-(N,N-디메틸)디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 33

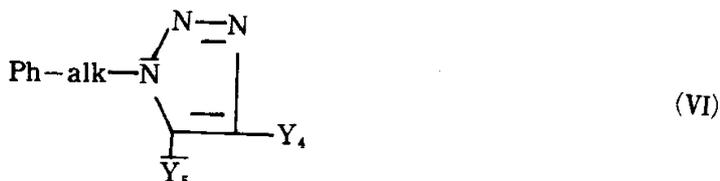
제18항에 있어서, 1-(2,3-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 34

제18항에 있어서, 1-(2,3-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 35

하기 일반식(VI)의 화합물에서,  $Y_A$  또는  $Y_B$ , 또는  $Y_A$  및  $Y_B$  둘다를 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일로 전환시킴을 특징으로 하여 하기 일반식(I)의 불소화 1-( $\alpha$ -페닐알킬)-1H-1,2,3-트리아졸을 제조하는 방법.



상기식에서, Ph는 1개 이상의 추가의 할로겐 원자에 의해 추가로 치환될 수 있는 0-불소화페닐라디칼이고 ; alk는 저급 알킬리덴이며 ;  $R_1$ 은 수소, 저급 알킬, 또는 비치환되거나 저급 알칸오일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이고 ;  $R_2$ 는 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이거나, 또는  $R_1$ 은 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이고,  $R_2$ 는 비치환되거나 저급 알칸오일 또는 저급 알킬에 의해 치환된 카바모일 그룹이며 ;  $Y_4$ 는 라디칼  $Y_A$ 이고,  $Y_5$ 는 그룹  $R_1$  또는 라디칼  $Y_B$ 이거나, 또는  $Y_4$ 는 그룹  $R_2$ 이고  $Y_5$ 는 라디칼  $Y_B$ 이며 ; 라디칼  $Y_A$  및  $Y_B$ 는 서로 독립적으로 유리된 형태이거나 염 또는 무수물 형태인 카복실, 비치환되거나 저급 알킬화된 아미디노, 또는 저급 알칸올, 저급 알킬머캅탄, 비치환되거나 치환된 페놀 또는 비치환되거나 치환된 티오펜올로 에스테르화된 카복실, 또는 시아노이다.

#### 청구항 36

제35항에 있어서,  $Y_4$ 가 저급 알칸올, 저급 알킬머캅탄, 비치환되거나 치환된 페놀 또는 비치환되거나 치환된 티오펜올로 에스테르화된 카복실이고  $Y_5$ 가 수소, 저급 알킬, 또는 저급 알칸올, 저급 알킬머캅탄, 비치환되거나 치환된 페놀 또는 비치환되거나 치환된 티오펜올로 에스테르화된 카복실인 일반식(VI)의 화합물을 과량의 암모니아 또는 디-저급 알킬아민과 반응시킴을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 37

제35항에 있어서, Ph가 1개의 연소원자에 의해, 1개의 불소원자 및 1개의 염소원자에 의해, 또는 2

개 이하의 불소원자에 의해 추가로 치환될 수 있는 0-불소화페닐라디칼이고, alk는 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬리덴이며, R<sub>1</sub>은 수소 또는 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬이거나, 라디칼 R<sub>2</sub>이고, R<sub>2</sub>는 카바모일 또는 N,N-디(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>)알킬카바모일인 일반식(1)화합물을 제조하는 방법.

#### 청구항 38

제35항에 있어서, Ph가 0-플루오로페닐 또는 2,6-디플루오로페닐이고, alk는 메틸렌이며, R<sub>1</sub>은 수소 또는 카바모일이고, R<sub>2</sub>가 카바모일인 일반식(1)화합물을 제조하는 방법.

#### 청구항 39

제35항에 있어서 Ph가 0-플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2-6-디플루오로페닐 또는 2-클로로-6-플루오로-페닐이고, alk는 메틸렌이며, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 둘다 카바모일인 일반식(1)화합물을 제조하는 방법.

#### 청구항 40

제35항에 있어서, 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 41

제35항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 42

제35항에 있어서, 1-(0-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 43

제35항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 44

제35항에 있어서, 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 45

제35항에 있어서, 1-(6-클로로-2-플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 46

제35항에 있어서, 1-(2,5-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 47

제35항에 있어서, 1-(2,4-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 48

제35항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 49

제35항에 있어서, 1-(2,6-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-(N, N-디메틸)디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 50

제35항에 있어서, 1-(2,3-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4,5-디카복스아미드를 제조하는 방법.

#### 청구항 51

제35항에 있어서, 1-(2,3-디플루오로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아미드를 제조하는 방법.