



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0112955
(43) 공개일자 2015년10월07일

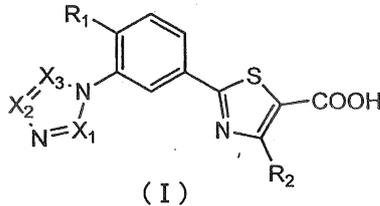
- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/10 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 417/10 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7019782</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년01월30일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년07월21일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2014/052154</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/119681
국제공개일자 2014년08월07일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2013-017167 2013년01월31일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
데이진 화-마 가부시킴가이샤
일본국 도쿄도 치요다쿠 가스미가세키 3쵸메 2-1</p> <p>(72) 발명자
가와나 아사히
일본 도쿄도 히노시 아사히가오카 4쵸메 3방 2고
데이진 화-마 가부시킴가이샤 도쿄경큐센타 나이
가나자와 지카시
일본 도쿄도 히노시 아사히가오카 4쵸메 3방 2고
데이진 화-마 가부시킴가이샤 도쿄경큐센타 나이
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인코리아나</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 아졸벤젠 유도체

(57) 요약

본 발명은 우수한 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 갖고, 통풍, 고요산혈증, 종양 붕괴 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐 질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장 질환 또는 자기면역성 질환 등, 크산틴 옥시다아제가 관여하는 질환의 치료약 또는 예방약으로서 유용한, 식 (I) 로 나타내는 화합물 혹은 그 제약학적으로 허용되는 염, 또는 그들을 유효 성분으로서 함유하는 의약 혹은 의약 조성물을 제공한다.



(72) 발명자

다카하시 요시마사

일본 도쿄도 히노시 아사히가오카 4쵸메 3방 2고
데이진 화-마 가부시키키가이샤 도쿄갱큐센타 나이

시라쿠라 다카시

일본 도쿄도 히노시 아사히가오카 4쵸메 3방 2고
데이진 화-마 가부시키키가이샤 도쿄갱큐센타 나이

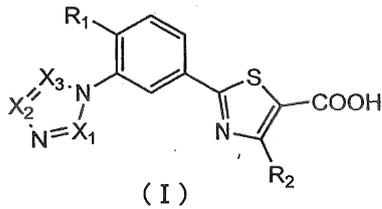
명세서

청구범위

청구항 1

식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

[화학식 1]



[식 중,

R₁ 은 OR, 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR', 또는 SR 을 나타내고, 여기서, R 및 R' 는 독립적으로, 수소 원자, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로겐 원자 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기, 또는 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기를 나타낸다.

R₂ 는 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.

X₁, X₂, 및 X₃ 은 독립적으로, CR₃ 혹은 질소 원자이거나, 또는 X₁ 이 CR₃ 혹은 질소 원자이고, X₂ 와 X₃ 이 하나가 되어 벤젠 고리를 형성한다. 여기서, R₃ 은 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.]

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R₁ 이 OR 인, 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R₁ 이 SR 인, 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R₁ 이, 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR' 인, 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R 및 R' 가, 독립적으로, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로겐 원자 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1-8 의 알킬기, 또는 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기인, 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

R 및 R' 가, 독립적으로, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로젠 원자 혹은 수산기로 치환되어 있거나 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기인, 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

R₁ 이, OR 또는 SR 이고, R 이, 이소프로필기, 이소부틸기 또는 네오펜틸기인, 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

R₂ 가, 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 3 의 알킬기인, 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

R₂ 가 메틸기인, 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

X₁, X₂, 및 X₃ 이, 독립적으로, CR₃ 또는 질소 원자인, 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

X₁ 이 질소 원자이고, X₂ 가 CR₃ 또는 질소 원자이고, X₃ 이 CR₃ 인, 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

R₃ 이 수소 원자인, 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

이하의 (1) ~ (53) 에서 선택되는 어느 하나의 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염.

- (1) 2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (2) 2-[4-(2,2-디메틸프로폭시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (3) 2-[4-(시클로부틸메톡시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (4) 2-[4-(시클로펜틸메톡시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (5) 2-[4-(시클로헥실옥시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (6) 2-[4-(시클로헥실옥시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (7) 2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-페녹시페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (8) 2-[4-(2-플루오로페녹시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (9) 4-메틸-2-[3-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (10) 4-메틸-2-[3-(5-메틸-1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (11) 2-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산

- (12) 4-메틸-2-[3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (13) 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (14) 4-메틸-2-[3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (15) 4-메틸-2-[4-페녹시-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (16) 4-메틸-2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (17) 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (18) 2-[4-(2,2-디메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (19) 2-[4-(시클로부틸메톡시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (20) 2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (21) 2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (22) 4-메틸-2-[4-페녹시-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (23) 2-[4-(2-플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (24) 4-메틸-2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (25) 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (26) 2-[4-(2,2-디메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (27) 2-[4-(시클로부틸메톡시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (28) 2-[4-(시클로펜틸옥시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (29) 2-[4-(3-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (30) 2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (31) 2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (32) 2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (33) 4-메틸-2-[4-페녹시-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (34) 2-[4-(2-플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (35) 2-[4-(2-메톡시페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (36) 2-[4-(2,6-디플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (37) 2-[4-(3-플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (38) 2-[4-(3-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (39) 2-[4-(2-클로로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (40) 2-[4-(4-플루오로-3-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (41) 2-[4-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (42) 2-[4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (43) 2-[4-(2-플루오로-6-메톡시페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (44) 2-[4-(2-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (45) 2-[4-(4-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산

- (46) 2-[4-(3-플루오로-5-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (47) 2-[4-(2,5-디플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (48) 2-[4-(2-플루오로-5-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (49) 4-메틸-2-[4-[(2-메틸프로필)술폰닐]-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (50) 4-메틸-2-[4-(프로판-2-일술폰닐)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (51) 4-메틸-2-[4-[(4-메틸페닐)술폰닐]-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (52) 2-[4-(N,N-디에틸아미노)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
- (53) 4-메틸-2-[4-(피롤리딘-1-일)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염과, 제약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 의약 조성물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 크산틴 옥시다아제 저해제.

청구항 16

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 통풍, 고요산혈증, 종양 붓기 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 심혈관 질환, 신(腎) 질환, 호흡기 질환, 염증성 장 질환 또는 자기면역성 질환의 치료약 또는 예방약.

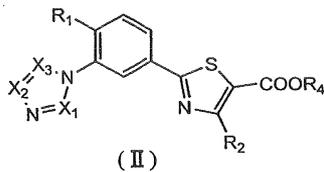
청구항 17

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 통풍 또는 고요산혈증의 치료약 또는 예방약.

청구항 18

식 (II) 로 나타내는 화합물.

[화학식 2]



[식 중,

R₁ 은 OR, 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR', 또는 SR 을 나타내고, 여기서, R 및 R' 는 독립적으로, 수소 원자, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로겐 원자 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기, 또는 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기를 나타낸다.

R₂ 는 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.

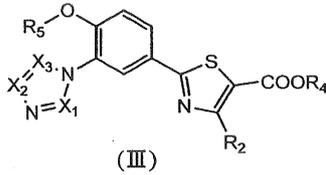
X₁, X₂, 및 X₃ 은 독립적으로 CR₃ 혹은 질소 원자이거나, 또는 X₁ 이 CR₃ 혹은 질소 원자이고, X₂ 와 X₃ 이 하나가 되어 벤젠 고리를 형성한다. 여기서, R₃ 은 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.

R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.]

청구항 19

식 (III) 으로 나타내는 화합물.

[화학식 3]



[식 중,

R₂ 는 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.

X₁, X₂, 및 X₃ 은 독립적으로, CR₃ 혹은 질소 원자이거나, 또는 X₁ 이 CR₃ 혹은 질소 원자이고, X₂ 와 X₃ 이 하나가 되어 벤젠 고리를 형성한다. 여기서, R₃ 은 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.

R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.

R₅ 는 페놀성 수산기의 보호기를 나타낸다.]

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 갖는 신규 화합물, 및 그 제조 방법, 그리고 그 화합물을 유효 성분으로서 함유하는 크산틴 옥시다아제 저해제에 관한 것이다.

[0002] 특히, 본 발명은 통풍, 고요산혈증, 종양 붕괴 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증(腎症) 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐 질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장 질환 또는 자기면역성 질환 등, 크산틴 옥시다아제가 관여하는 질환의 치료약 또는 예방약으로서 유익한 아줄벤젠 유도체에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 크산틴 옥시다아제는 핵산 대사에 있어서 히포크산틴으로부터 크산틴, 또한 요산으로의 변환을 촉매하는 효소이다.

[0004] 크산틴 옥시다아제의 작용에 대해, 크산틴 옥시다아제 저해제는 요산 합성을 저해함으로써 혈중 요산값을 저하시킨다. 즉 고요산혈증 및 이것에서 기인하는 각종 질환의 치료에 유효하다. 한편, 고요산혈증이 지속하여 요산염 결정이 침착한 결과로서 일어나는 병태(病態)로서, 통풍이라 불리는 통풍 관절염, 통풍 결절이 있다. 또, 고요산혈증은 비만, 고혈압, 지질 이상증 및 당뇨병 등에 관련된 생활 습관병이나 메타볼릭 신드롬의 인자로서 중요시되고 있으며, 최근에는 역학 조사에 의해 신장 장애, 요로 결석, 심혈관 질환의 위험 인자인 것이 밝혀지고 있다(고요산혈증·통풍의 치료 가이드 라인 제 2 판). 또, 크산틴 옥시다아제 저해제는, 그 활성 산소종 발생 저해 활성에 의해, 활성 산소종이 관여하는 질환의 치료에 대한 유용성, 예를 들어, 혈관 기능 개선 작용을 통한 심혈관 질환의 치료에 대한 유용성이 기대되고 있다(Circulation. 2006 ; 114 : 2508-2516).

[0005] 임상에서는, 고요산혈증의 치료약으로서 알로푸리놀, 페복소스타트가 사용되고 있지만, 알로푸리놀에는, 스티븐스·존슨 증후군, 중독성 표피 괴사증, 간 장애, 신 기능 장애 등의 부작용이 보고되어 있다(Nippon Rinsho, 2003 ; 61, Suppl. 1 : 197-201).

[0006] 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 갖는 화합물로는, 예를 들어, 2-페닐티아졸 유도체(특허문헌 1 ~ 3)가 보고

되어 있다.

- [0007] 한편, 특허문헌 4 및 특허문헌 5 에는, 중앙에 벤젠 고리를 갖는 디티아졸카르복실산 유도체가 보고되어 있다. 또, 특허문헌 6 및 특허문헌 7 에는, 비페닐티아졸카르복실산 유도체가 보고되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 국제 공개 제92/09279호
 (특허문헌 0002) 일본 공개특허공보 2002-105067호
 (특허문헌 0003) 국제 공개 제96/31211호
 (특허문헌 0004) 국제 공개 제2011/139886호
 (특허문헌 0005) 국제 공개 제2011/101867호
 (특허문헌 0006) 국제 공개 제2010/018458호
 (특허문헌 0007) 국제 공개 제2010/128163호

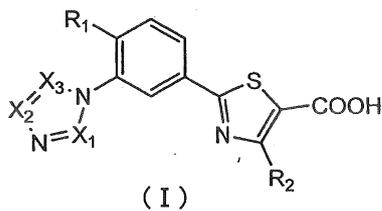
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 신규의 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 갖는 화합물을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 과제는 우수한 요산 저하 작용을 갖는 화합물을 제공하는 것이다. 또, 본 발명의 다른 과제는 통풍, 고요산혈증, 중앙 붓피 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐 질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장 질환 또는 자기면역성 질환 등, 크산틴 옥시다아제가 관여하는 질환의 치료약 또는 예방약으로서 유용한 화합물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

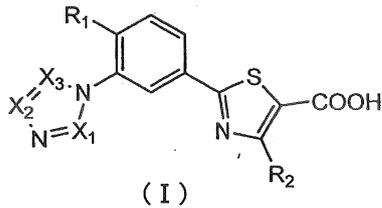
- [0010] 발명자들은 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 갖는 화합물에 대해 예의 연구를 실시한 결과, 하기 식 (I)
 [0011] [화학식 1]



- [0012] 로 나타내는 화합물, 즉, 3 개의 치환기를 갖는 벤젠 구조이고, 1 위치에 2-티아졸 고리를 갖고, 3 위치에 1,3-함질소 아졸 고리를 갖는 아졸벤젠 유도체가, 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 갖는 것, 나아가서는, 우수한 요산 저하 작용을 수반하는 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 갖는 것, 나아가서는, 특히 우수한 장시간에 걸친 요산 저하 작용을 가능하게 하는 지속적인 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 갖는 것을 알아내어 본 발명을 완성하였다. 또한, 이 아졸벤젠 유도체는 통풍, 고요산혈증, 중앙 붓피 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐 질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장 질환 또는 자기면역성 질환 등의 양호한 치료약 또는 예방약이 될 수 있는 것을 알아내어 본 발명을 완성하였다.

- [0014] 본 발명은 이하식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0015] [화학식 2]



[0016]

[0017] [식 중,

[0018] R₁ 은 OR, 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR', 또는 SR 을 나타내고, 여기서, R 및 R' 는 독립적으로, 수소 원자, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로겐 원자 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기, 또는 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기를 나타낸다.

[0019] R₂ 는 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.

[0020] X₁, X₂, 및 X₃ 은 독립적으로, CR₃ 혹은 질소 원자이거나, 또는 X₁ 이 CR₃ 혹은 질소 원자이고, X₂ 와 X₃ 이 하나가 되어 벤젠 고리를 형성한다. 여기서, R₃ 은 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.]

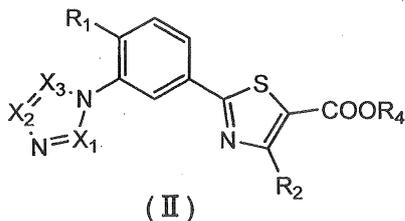
[0021] 또, 본 발명은 상기 식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염과, 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물이다.

[0022] 또, 본 발명은 상기 식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 크산틴 옥시다아제 저해제이다.

[0023] 또, 본 발명은 상기 식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 통풍, 고요산혈증, 중앙 붕괴 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐 질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장 질환 또는 자기면역성 질환 등, 크산틴 옥시다아제가 관여하는 질환의 치료약 또는 예방약이다.

[0024] 또한, 본 발명은 상기 식 (I) 로 나타내는 화합물의 제조 중간체로서 사용할 수 있는 이하의 식 (II) 로 나타내는 화합물이다.

[0025] [화학식 3]



[0026]

[0027] [식 중,

[0028] R₁ 은 OR, 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR', 또는 SR 을 나타내고, 여기서, R 및 R' 는 독립적으로, 수소 원자, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로겐 원자 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기, 또는 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기를 나타낸다.

[0029] R₂ 는 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.

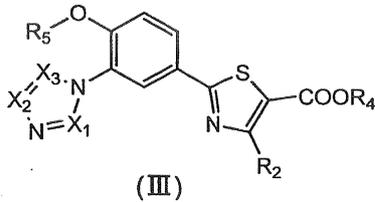
[0030] X₁, X₂, 및 X₃ 은 독립적으로, CR₃ 혹은 질소 원자이거나, 또는 X₁ 이 CR₃ 혹은 질소 원자이고, X₂ 와 X₃ 이 하나

가 되어 벤젠 고리를 형성한다. 여기서, R₃ 은 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.

[0031] R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.]

[0032] 또한, 본 발명은 상기 식 (I) 로 나타내는 화합물의 제조 중간체로서 사용할 수 있는 이하의 식 (III) 으로 나타내는 화합물이다.

[0033] [화학식 4]



[0034]

[식 중,

[0035]

[0036] R₂ 는 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.

[0037]

[0037] X₁, X₂, 및 X₃ 은 독립적으로, CR₃ 혹은 질소 원자이거나, 또는 X₁ 이 CR₃ 혹은 질소 원자이고, X₂ 와 X₃ 이 하나가 되어 벤젠 고리를 형성한다. 여기서, R₃ 은 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다.

[0038]

[0038] R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.

[0039]

[0039] R₅ 는 페놀성 수산기의 보호기를 나타낸다.]

발명의 효과

[0040]

본 발명은 높은 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 갖는 신규 화합물, 및 그 제조 방법을 제공한다. 또한 본 발명 화합물은, 특히, 통풍, 고요산혈증, 중앙 붕괴 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥 경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐 질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장 질환 또는 자기면역성 질환 등, 크산틴 옥시다아제가 관여하는 질환의 치료약 또는 예방약으로서 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041]

본 명세서에서 단독 또는 조합하여 사용되는 용어를 이하에 설명한다. 특별한 기재가 없는 한, 각 치환기의 설명은, 각 부위에 있어서 공통되는 것으로 한다. 또한, 어느 것의 변수가, 임의의 구성 요소에 있어서 각각 존재할 때, 그 정의는 각각의 구성 요소에 있어서 독립되어 있다. 또, 치환기 및 변수의 조합은, 그러한 조합이 화학적으로 안정적인 화합물을 가져오는 한 허용된다.

[0042]

「크산틴 옥시다아제」 는 일반적으로, 히포크산틴으로부터 크산틴, 또한 요산으로의 산화 반응을 촉매하는 효소라는 광의(廣義)와, 동일 반응을 촉매하는 효소의 하나인 옥시다아제형의 크산틴옥사이드 리덕타아제라고 하는 협의(狹義)로 사용되지만, 본 발명에 있어서, 「크산틴 옥시다아제」란, 특별히 언급이 없는 한, 히포크산틴으로부터 크산틴, 또한 요산으로의 산화 반응을 촉매하는 효소를 총칭한다. 이 반응을 담당하는 크산틴옥사이드 리덕타아제에는, 옥시다아제형과 데하이드로게나아제형의 2 개의 형태가 존재하지만, 어느 형태도 본 발명의 크산틴 옥시다아제에 포함된다. 「크산틴 옥시다아제 저해 활성」, 「크산틴 옥시다아제 저해제」 등에 있어서도, 특별히 언급이 없는 한, 「크산틴 옥시다아제」 는 상기 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0043]

본 발명에 있어서 「할로젠 원자」란, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 및 요오드 원자를 의미한다.

[0044]

본 발명에 있어서 「알킬기」란, 1 개의 포화의 직사슬, 고리형 또는 분기형 지방족 탄화수소기를 의미하고, 「탄소수 1 ~ 8 의 알킬기」로는, 예를 들어, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, n-부틸기, n-펜틸기, n-헥실기, 이소프로필기, 이소부틸기, s-부틸기, t-부틸기, 이소펜틸기, 2-메틸부틸기, 네오펜틸기, 1-에틸프로필기, 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, 1-에틸부틸기, 2-에틸부틸기, t-펜

틸기, 이소헥실기, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 시클로프로필메틸기, 시클로부틸메틸기, 시클로펜틸메틸기, 시클로헥실메틸기, 및 시클로헵틸메틸기 등을 들 수 있다. 「탄소수 1 ~ 3 의 알킬기」 로는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기를 들 수 있다.

[0045] 본 발명에 있어서 「알콕시기」 란, 1 개의 포화의 직사슬, 고리형 또는 분기형 지방족 탄화수소옥시기를 의미한다. 「탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기」 로는, 예를 들어, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, n-부톡시기, n-펜틸옥시기, n-헥사옥시기, 이소프로폭시기, 이소부톡시기, s-부톡시기, t-부톡시기, 이소펜틸옥시기, 2-메틸부톡시기, 네오펜틸옥시기, 시클로프로폭시기, 시클로부톡시기, 시클로펜틸옥시기, 시클로헥실옥시기, 시클로헵틸옥시기, 시클로프로필메톡시기, 시클로부틸메톡시기, 시클로펜틸메톡시기, 및 시클로헥실메톡시기 등을 들 수 있다.

[0046] 본 발명에 있어서 「아릴기」 란, 탄소수가 6 ~ 10 개인 단고리성 또는 2 고리성의 방향족 탄화수소기를 의미한다. 아릴기로는, 페닐기, 나프틸기, 인텐닐기, 테트라하이드로나프틸기, 인다닐기, 및 아줄레닐기 등을 들 수 있다.

[0047] 본 발명에 있어서 「헤테로아릴기」 란, 산소 원자, 황 원자, 및 질소 원자 에서 선택되는 1 ~ 5 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 방향족 복소 고리기를 의미한다. 헤테로아릴기로는, 피리딜기, 피라질기, 피리미딜기, 푸릴기, 티에닐기, 이소옥사졸릴기, 이소티아졸릴기, 벤조푸라닐기, 벤조티에닐기, 벤조티아졸릴기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 피라닐기, 이미다졸릴기, 옥사졸릴기, 티아졸릴기, 트리아지닐기, 트리아졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 벤조이소옥사졸릴기 등을 들 수 있다.

[0048] 본 발명에 있어서 「치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기」 란, 치환 가능한 위치에 1 또는 복수의 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다. 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기의 치환기로는, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로젠 원자, 수산기를 들 수 있다. 치환기가 복수 존재하는 경우, 각 치환기는 동일해도 되고 상이해도 된다.

[0049] 본 발명에 있어서 「치환되어 있어도 되는 아릴기」 란, 치환 가능한 위치에 1 또는 복수의 치환기를 갖고 있어도 되는 아릴기를 의미한다. 아릴기의 치환기로는, 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로젠 원자를 들 수 있다. 치환기가 복수 존재하는 경우, 각 치환기는 동일해도 되고 상이해도 된다.

[0050] 본 발명에 있어서 「치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기」 란, 치환 가능한 위치에 1 또는 복수의 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기를 의미한다. 헤테로아릴기의 치환기로는, 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로젠 원자를 들 수 있다. 치환기가 복수 존재하는 경우, 각 치환기는 동일해도 되고 상이해도 된다.

[0051] 본 발명에 있어서 「카르복실기의 보호기」 란, 예를 들어, PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION, John Wiley & Sons, Inc. 에 기재된 일반적인 카르복실기의 보호기이고, 예를 들어, 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, 헵틸기, t-부틸기, 메톡시메틸기, 메틸티오메틸기, 메톡시에톡시메틸기, 메톡시에틸기, 벤질기 등을 들 수 있다.

[0052] 본 발명에 있어서 「페놀성 수산기의 보호기」 란, 예를 들어, PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION, John Wiley & Sons, Inc. 에 기재된 일반적인 페놀성 수산기의 보호기이고, 예를 들어, 메틸기, 이소프로필기, 알릴기, t-부틸기, 메톡시메틸기, 메틸티오메틸기, 메톡시에톡시메틸기, 1-에톡시에틸기, 벤질기, 4-메톡시벤질기, 아세틸기, 트리메틸실릴기, t-부틸디메틸실릴기 등을 들 수 있다.

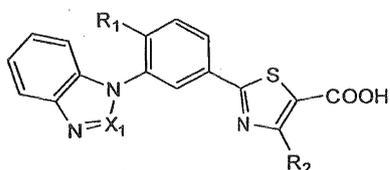
[0053] 상기 식 (I) 중, R₁ 은, OR, 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR', 또는 SR 을 나타낸다. 여기서, R 및 R' 는 독립적으로, 수소 원자, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로젠 원자 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기, 또는 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기를 나타낸다. R₁ 은, 바람직하게는 OR 이다. R₁ 이 OR 또는 SR 일 때, R 은, 바람직하게는 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로젠 원자 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 또는 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로젠 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기이다. 보다 바람직하게는 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기이다. 특히 바람직하게는 이소프로필기, 이소부틸기, 네오펜틸기이다. R₁ 이 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR' 에

있어서, 「NRR' 가 고리를 형성한다」 는 것은, R 및 R' 가, 그들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 함질소 포화 고리를 형성하는 것을 말한다. R₁ 이 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR' 일 때, R 및 R' 는, 독립적으로, 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기인 것이 바람직하고, R 및 R' 가, 독립적으로, 메틸기, 에틸기, 이소프로필기이거나, 또는 R 및 R' 가, 그들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 피롤리딘-1-일기, 피페리딘-1-일기, 모르폴린-1-일기를 형성하는 경우가 보다 바람직하다.

[0054] 상기 식 (I) 중, R₂ 는, 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다. 「탄소수 1 ~ 8 의 알킬기」 의 구체예는, 상기 정의한 바와 같다. 바람직하게는 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 3 의 알킬기이고, 구체적으로는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기를 들 수 있다. 보다 바람직하게는 수소 원자 및 메틸기이다. 특히 바람직하게는 메틸기이다.

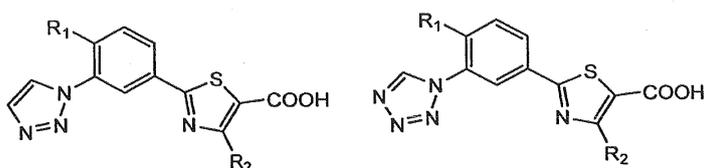
[0055] 상기 식 (I) 중, X₁, X₂, 및 X₃ 은, 독립적으로, CR₃ 혹은 질소 원자이거나, 또는 X₁ 이 CR₃ 혹은 질소 원자이고, X₂ 와 X₃ 이 하나가 되어 벤젠 고리를 형성한다. R₃ 은 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기를 나타낸다. X₁ 이 CR₃ 혹은 질소 원자이고, X₂ 와 X₃ 이 하나가 되어 벤젠 고리를 형성하는 경우, 이하의 구조식으로 나타낼 수 있다.

[0056] [화학식 5]



[0057] X₁, X₂, 및 X₃ 은, 독립적으로, CR₃ 혹은 질소 원자인 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 X₁ 은 질소 원자이고, X₂ 는 CR₃ 혹은 질소 원자이고, X₃ 은 CR₃ 인 조합이다. 어느 조합에 있어서도, R₃ 은 수소 원자인 것이 바람직하다. X₁ 은 질소 원자이고, X₂ 는 CH 혹은 질소 원자이고, X₃ 은 CH 인 경우, 이하의 구조식으로 나타낼 수 있다.

[0059] [화학식 6]



[0060] 상기 식 (I) 에 있어서, R₁ 이 OR, 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR', 또는 SR, 어느 경우에도, 바람직한 R, R', R₂, X₁, X₂, 및 X₃ 의 조합은, 각각에 대해 상기 서술한 바람직한 기끼리를 조합한 것이며, 여기서 R₃ 은, 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기이다. 이러한 바람직한 R, R', R₂, X₁, X₂, 및 X₃ 의 조합에 있어서, R₃ 이 수소 원자인 것이 보다 바람직하다.

[0062] 보다 바람직한 R, R', R₂, X₁, X₂, 및 X₃ 의 조합은, 보다 바람직하다고 한 기를 조합한 것이며, 여기서 R₃ 은, 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기이다. 이러한 보다 바람직한 R, R', R₂, X₁, X₂, 및 X₃ 의 조합에 있어서, R₃ 이 수소 원자인 것이 보다 바람직하다.

[0063] 더욱 바람직한 R, R', R₂, X₁, X₂, 및 X₃ 의 조합은, R 이 이소프로필기, 이소부틸기 또는 네오펜틸기이고, R₂ 가 메틸기이고, X₁ 은 질소 원자이고, X₂ 는 CR₃ 혹은 질소 원자이고, X₃ 은 CR₃ 인 조합이며, 여기서, R₃ 은 수소 원자이다.

[0064] 상기 서술한 R, R', R₂, X₁, X₂, 및 X₃ 의 바람직한 조합, 보다 바람직한 조합, 및 더욱 바람직한 조합 중 어느

것에 대해서도, R₁ 이 OR 인 것이 바람직하다.

- [0065] 본 발명에 의한 식 (I) 에 있어서의, R₁, R, R', R₂, X₁, X₂, 및 X₃ 의 바람직한 조합의 구체적인 것으로서, 하기의 조합 1) ~ 9) 를 들 수 있다.
- [0066] 1) R₁ 이 OR 이고; R 이, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로겐 원자 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 또는 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기이고; R₂ 가 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 3 의 알킬기이고; X₁ 이 질소 원자이고; X₂ 가 CR₃ 또는 질소 원자이고; X₃ 이 CR₃ 이며; R₃ 이 수소 원자이다;
- [0067] 2) R₁ 이 OR 이고; R 이 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기이고; R₂ 가 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 3 의 알킬기이고; X₁ 이 질소 원자이고; X₂ 가 CR₃ 또는 질소 원자이고; X₃ 이 CR₃ 이며; R₃ 이 수소 원자이다;
- [0068] 3) R₁ 이 OR 이고; R 이 이소프로필기, 이소부틸기, 네오펜틸기이고; R₂ 가 수소 원자 및 메틸기이고; X₁ 이 질소 원자이고; X₂ 가 CR₃ 또는 질소 원자이고; X₃ 이 CR₃ 이며; R₃ 이 수소 원자이다;
- [0069] 4) R₁ 이 SR 이고; R 이, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기, 할로겐 원자 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 또는 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기이고; R₂ 가 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 3 의 알킬기이고; X₁ 이 질소 원자이고; X₂ 가 CR₃ 또는 질소 원자이고; X₃ 이 CR₃ 이며; R₃ 이 수소 원자이다;
- [0070] 5) R₁ 이 SR 이고; R 이 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기이고; R₂ 가 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 3 의 알킬기이고; X₁ 이 질소 원자이고; X₂ 가 CR₃ 또는 질소 원자이고; X₃ 이 CR₃ 이며; R₃ 이 수소 원자이다;
- [0071] 6) R₁ 이 SR 이고; R 이 이소프로필기, 이소부틸기, 네오펜틸기이고; R₂ 가 수소 원자 및 메틸기이고; X₁ 이 질소 원자이고; X₂ 가 CR₃ 또는 질소 원자이고; X₃ 이 CR₃ 이며; R₃ 이 수소 원자이다;
- [0072] 7) R₁ 이 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR' 이고; R 및 R' 는, 독립적으로, 1 혹은 복수의 탄소수 1 ~ 8 의 알콕시기 혹은 수산기로 치환되어 있어도 되는 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기이고; R₂ 가 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 3 의 알킬기이고; X₁ 이 질소 원자이고; X₂ 가 CR₃ 또는 질소 원자이고; X₃ 이 CR₃ 이며; R₃ 이 수소 원자이다;
- [0073] 8) R₁ 이 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR' 이고; R 및 R' 가, 독립적으로, 메틸기, 에틸기 혹은 이소프로필기이거나, 또는 R 및 R' 가, 그들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 피롤리딘-1-일기, 피페리딘-1-일기, 모르폴린-1-일기를 형성하고; R₂ 가 수소 원자 또는 탄소수 1 ~ 3 의 알킬기이고; X₁ 이 질소 원자이고; X₂ 가 CR₃ 또는 질소 원자이고; X₃ 이 CR₃ 이며; R₃ 이 수소 원자이다;
- [0074] 9) R₁ 이 고리를 형성하고 있어도 되는 NRR' 이고; R 및 R' 가, 독립적으로, 메틸기, 에틸기 혹은 이소프로필기이거나, 또는 R 및 R' 가, 그들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 피롤리딘-1-일기, 피페리딘-1-일기, 모르폴린-1-일기를 형성하고; R₂ 가 수소 원자 및 메틸기이고; X₁ 이 질소 원자이고; X₂ 가 CR₃ 또는 질소 원자이고; X₃ 이 CR₃ 이며; R₃ 이 수소 원자이다.
- [0075] 본 발명의 화합물은 우수한 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 나타내는 화합물이다. 또한, 본 발명의 화합물은, 우수한 요산 저하 작용을 갖는다. 또한, 본 발명의 화합물은, 장시간에 걸친 지속적인 요산 저하 작용을 갖는다.
- [0076] 바람직한 화합물의 구체예로는, 이하의 화합물을 들 수 있다.

[0077]

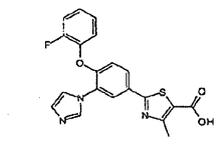
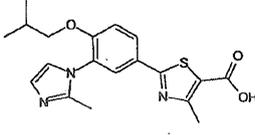
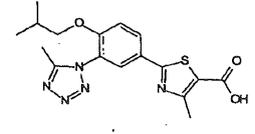
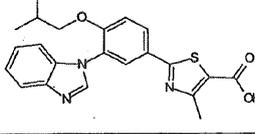
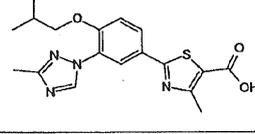
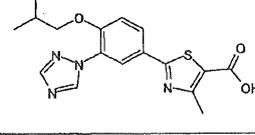
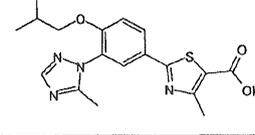
[화학식 7]

화합물 번호	구조	명칭
1		2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
2		2-[4-(2,2-디메틸프로폭시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
3		2-[4-(시클로부틸메톡시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
4		2-[4-(시클로펜틸메톡시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
5		2-[4-(시클로펜틸메톡시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
6		2-[4-(시클로헥실메톡시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
7		2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-페녹시페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산

[0078]

[0079]

[화학식 8]

화합물 번호	구조	명칭
8		2-[4-(2-플루오로페녹시)-3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
9		4-메틸-2-[3-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
10		4-메틸-2-[3-(5-메틸-1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
11		2-[3-(1H-1,3-벤조디아졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
12		4-메틸-2-[3-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
13		4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
14		4-메틸-2-[3-(5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산

[0080]

[0081]

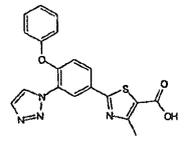
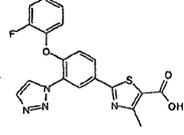
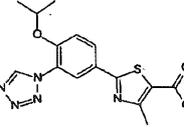
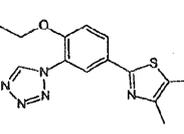
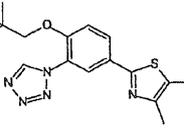
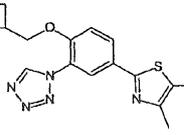
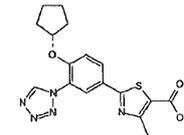
[화학식 9]

화합물 번호	구조	명칭
15		4-메틸-2-[4-페녹시-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
16		4-메틸-2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
17		4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
18		2-[4-(2,2-디메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
19		2-[4-(시클로부틸메톡시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
20		2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
21		2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산

[0082]

[0083]

[화학식 10]

화합물 번호	구조	명칭
22		4-메틸-2-[4-페녹시-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
23		2-[4-(2-플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
24		4-메틸-2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
25		4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
26		2-[4-(2,2-디메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
27		2-[4-(시클로부틸메톡시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
28		2-[4-(시클로펜틸메톡시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산

[0084]

[0085]

[화학식 11]

화합물 번호	구조	명칭
29		2-[4-(3-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
30		2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
31		2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
32		2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
33		4-메틸-2-[4-페녹시-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
34		2-[4-(2-플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
35		2-[4-(2-메톡시페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산

[0086]

[0087]

[화학식 12]

화합물 번호	구조	명칭
36		2-[4-(2,6-디플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
37		2-[4-(3-플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
38		2-[4-(3-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
39		2-[4-(2-클로로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
40		2-[4-(4-플루오로-3-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
41		2-[4-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
42		2-[4-(2,4-디플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산

[0088]

[0089]

[화학식 13]

화합물 번호	구조	명칭
43		2-[4-(2-플루오로-6-메톡시페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
44		2-[4-(2-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
45		2-[4-(4-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
46		2-[4-(3-플루오로-5-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
47		2-[4-(2,5-디플루오로페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
48		2-[4-(2-플루오로-5-메틸페녹시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
49		4-메틸-2-[4-[(2-메틸프로필)술폴닐]-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산

[0090]

[0091] [화학식 14]

화합물 번호	구조	명칭
50		4-메틸-2-[4-(프로판-2-일술폴닐)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
51		4-메틸-2-[4-[(4-메틸페닐)술폴닐]-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산
52		2-[4-(N,N-디에틸아미노)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산
53		4-메틸-2-[4-(피롤리딘-1-일)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산

[0092]

[0093]

이 중, 보다 바람직한 화합물은, 화합물 번호 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52 및 53 이고, 더욱 바람직하게는 화합물 번호 1, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52 및 53 이며, 특히 바람직하게는 화합물 번호 17, 24, 25 및 26 이다.

[0094]

본 발명의 상기의 식 (I) 로 나타내는 화합물의 제조 중간체로서 사용할 수 있는, 상기의 식 (II) 로 나타내는 화합물에 있어서, R₁, R, R', R₂, X₁, X₂, X₃, CR₃ 은 상기의 식 (I) 에 있어서의 정의와 동일하다. R₄ 는, 카르복실기의 보호기를 나타낸다. 카르복실기의 보호기의 정의는 상기 서술한 바와 같고, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, 벤질기이다.

[0095]

또한, 본 발명의 상기의 식 (I) 로 나타내는 화합물의 제조 중간체로서 사용할 수 있는, 상기의 식 (III) 으로 나타내는 화합물에 있어서, R₂, X₁, X₂, X₃, CR₃ 은 상기의 식 (I) 에 있어서의 정의와 동일하다. R₄ 는, 카르복실기의 보호기를 나타낸다. 카르복실기의 보호기의 정의는 상기 서술한 바와 같고, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, 벤질기이다. R₅ 는, 페놀성 수산기의 보호기를 나타낸다. 페놀성 수산기의 보호기의 정의는 상기 서술한 바와 같고, 바람직하게는 메틸기, 메톡시메틸기, 벤질기이다.

[0096]

<일반적 합성법>

[0097]

본 발명의 식 (I) 의 화합물 및 중간체는, 예를 들어, 이하에 기재되는 바와 같은 합성법 중 어느 것에 따라 합성할 수 있다. 또한, 각 식 중, R₁, R, R', R₂, X₁, X₂ 및 X₃ 은, 식 (I) 의 정의한 바와 같다. 또, 화학식 중에 기재된 조건으로서의 시약 또는 용매 등은, 본문에도 기재한 바와 같이 예시에 지나지 않는다. 각 치환기는 필요에 따라, 적절한 보호기로 보호되고 있어도 되고, 적절한 단계에 있어서 탈보호를 실시해도 된다. 또한, 적절한 보호기 및 그 제거 방법은, 이 분야에서 범용되는 각 치환기의 보호기 및 공지된 방법을 채용할 수 있으며, 예를 들어, PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION, John Wiley & Sons, Inc. 에 기재되어 있다.

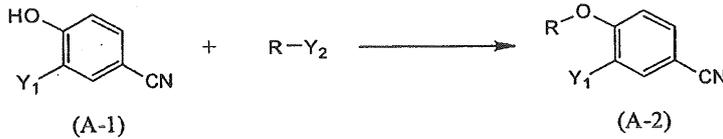
[0098]

합성법 (A)

[0099]

화합물 (A-2) 의 합성

[0100] [화학식 15]



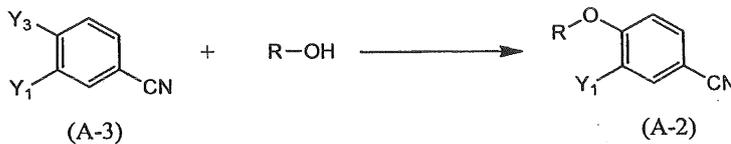
[0101]

[0102] (식 중, Y₁ 및 Y₂ 는 탈리기를 나타낸다.) Y₁ 및 Y₂ 로 나타내는 탈리기로는 할로겐 원자, 메탄술포닐옥시기, p-톨루엔술포닐옥시기, 트리플루오로메탄술포닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은, 화합물 (A-1) 에 있어서의 페놀성 수산기를 염기 존재하에서, 탈리기를 가진 알킬화 시약과 반응시킴으로써 화합물 (A-2) 를 합성하는 방법이다. 사용하는 염기로는, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드, t-부톡시칼륨 등의 금속 알콕사이드, 트리에틸아민, 피리딘, 4-아미노피리딘, N-에틸-N,N-디이소프로필아민 (DIPEA), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 (DBU) 등의 유기 아민이 사용된다. 본 반응은, 0 °C ~ 140 °C 하에서, 반응에 불활성인 용매 중, 화합물 (A-1) 에 등량, 혹은 초과잉으로 염기를 반응시킨 후에, 등량 혹은 과잉량의 알킬화 시약을 첨가하고, 통상적으로 0.5 ~ 16 시간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술포사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0103] 또, 화합물 (A-2) 는, 예를 들어, 이하에 기재되는 바와 같은 합성법에 따라서도 합성할 수 있다.

[0104] 화합물 (A-2) 의 합성

[0105] [화학식 16]

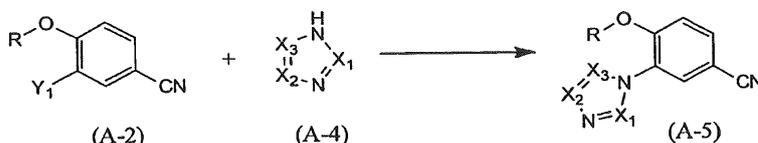


[0106]

[0107] (식 중, Y₁ 및 Y₃ 은 탈리기를 나타낸다.) Y₁ 및 Y₃ 으로 나타내는 탈리기로는 할로겐 원자, 메탄술포닐옥시기, p-톨루엔술포닐옥시기, 트리플루오로메탄술포닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은, 알코올류를 염기에 의해 리튬화, 나트륨화 혹은 칼륨화시킨 후에, 화합물 (A-3) 과 반응시킴으로써 화합물 (A-2) 를 합성하는 방법이다. 사용하는 염기로는, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드, t-부톡시칼륨 등의 금속 알콕사이드, 트리에틸아민, 피리딘, 4-아미노피리딘, N-에틸-N,N-디이소프로필아민 (DIPEA), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 (DBU) 등의 유기 아민이 사용된다. 본 반응은, -20 °C ~ 120 °C 하에서, 반응에 불활성인 용매 중, 등량 혹은 과잉량의 알코올류에 등량, 혹은 초과잉으로 염기를 반응시킨 후에, 화합물 (A-3) 을 첨가하고, 통상적으로 0.5 ~ 16 시간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술포사이드 (DMSO), 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0108] 화합물 (A-5) 의 합성

[0109] [화학식 17]



[0110]

[0111]

(식 중, Y₁ 은 탈리기를 나타낸다.) 본 반응은, 화합물 (A-2) 와 (A-4) 의 치환 반응에 의해 화합물 (A-5) 를 합성하는 방법이다. Y₁ 로 나타내는 탈리기로는 할로겐 원자, 메탄술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은, 화합물 (A-2) 와 (A-4) 를 등량, 혹은 일방을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 염기 존재하, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 염기로는, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드 등의 금속 알콕사이드, 트리에틸아민, 피리딘, 4-아미노피리딘, N-에틸-N,N-디이소프로필아민 (DIPEA), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 (DBU) 등의 유기 아민이 사용된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0112]

화합물 (A-6) 의 합성

[0113]

[화학식 18]



[0114]

[0115]

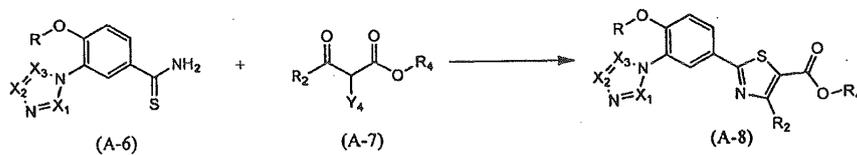
본 반응은, 시아노기로부터 티오아미드기로의 변환 반응이며, 상기 식 (A-5) 로 나타내는 방향족 시아노기 유도체와 황원 (黃源) 을 산성 조건하에서 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은, 화합물 (A-5) 와 황원을 등량, 혹은 일방을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 산 존재하, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 황원으로는, 황화수소, 티오아세트아미드 또는 티오아세트산을 사용한다. 사용하는 산으로는, 염산, 황산 등의 무기산, 아세트산 등의 유기산, 또는 이들 산의 수용액이 사용된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 또, 아세트산 등의 산을 용매로서 사용할 수도 있다.

[0116]

화합물 (A-8) 의 합성

[0117]

[화학식 19]



[0118]

[0119]

(식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다. 또, Y₄ 는 탈리기를 나타낸다.) Y₄ 로 나타내는 탈리기로는 할로겐 원자, 메탄술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은, 티아졸 고리의 고리 형성 반응이며, 화합물 (A-6) 과 (A-7) 을 등량, 혹은 일방을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 또, 등량 혹은 과잉량의 염기를 첨가할 수도 있다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기서, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 사용하는 염기로는, 수소화나트륨, 수산화나트륨,

수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드 등의 금속 알콕사이드, 트리에틸아민, N-에틸-N,N-디이소프로필아민 (DIPEA), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 (DBU) 등을 들 수 있다.

[0120] 화합물 (A-9) 의 합성

[0121] [화학식 20]



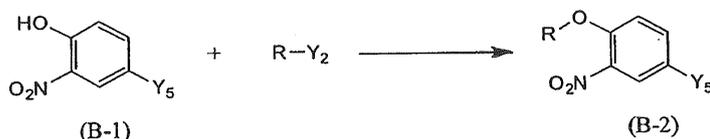
[0122]

[0123] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (A-8) 의 보호기 R₄ 를 산 또는 염기 등에 의해 탈보호시킴으로써, 본 발명 화합물 (A-9) 를 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (A-8) 에, 반응에 불활성인 용매 중, 산 또는 염기를 등량, 혹은 과잉으로 사용하고, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 5 일간 반응시킴으로써 실시된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 산으로는, 염화수소, 브롬화수소, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 혹은 이들 산을 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다. 염기로는, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드 등의 금속 알콕사이드, 혹은 이들 염기를 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다.

[0124] 합성법 (B)

[0125] 화합물 (B-2) 의 합성

[0126] [화학식 21]



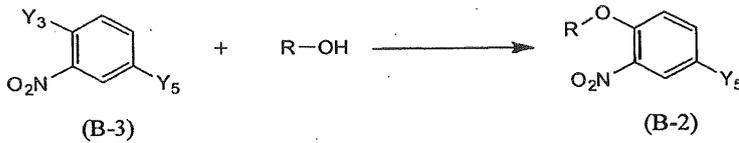
[0127]

[0128] (식 중, Y₂ 및 Y₅ 는 탈리기를 나타낸다.) Y₂ 및 Y₅ 로 나타내는 탈리기로는 할로겐 원자, 메탄술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은, 화합물 (B-1) 에 있어서의 페놀성 수산기에 염기 존재하에서, 탈리기를 가진 알킬화 시약을 반응시킴으로써 화합물 (B-2) 를 합성하는 방법이다. 사용하는 염기로는, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드, t-부톡시칼륨 등의 금속 알콕사이드, 트리에틸아민, 피리딘, 4-아미노피리딘, N-에틸-N,N-디이소프로필아민 (DIPEA), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 (DBU) 등의 유기 아민이 사용된다. 본 반응은, 0 °C ~ 140 °C 하에서, 반응에 불활성인 용매 중, 화합물 (B-1) 에 등량, 혹은 초과잉으로 염기를 반응시킨 후에, 등량 혹은 과잉량의 알킬화 시약을 첨가하고, 통상적으로 0.5 ~ 16 시간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0129] 또, 화합물 (B-2) 는, 예를 들어, 이하에 기재되는 바와 같은 합성법에 따라서도 합성할 수 있다.

[0130] 화합물 (B-2) 의 합성

[0131] [화학식 22]

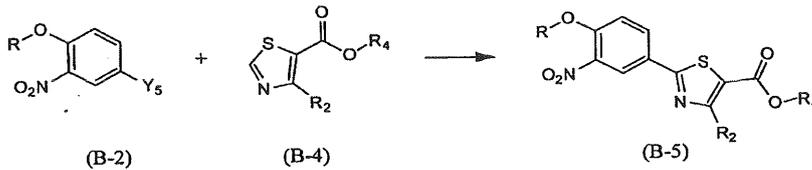


[0132]

[0133] (식 중, Y₃ 및 Y₅ 는 탈리기를 나타낸다.) Y₃ 및 Y₅ 로 나타내는 탈리기로는 할로겐 원자, 메탄술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은, 알코올류를 염기에 의해 리튬화, 나트륨화 혹은 칼륨화시킨 후에, 화합물 (B-3) 과 반응시킴으로써 화합물 (B-2) 를 합성하는 방법이다. 사용하는 염기로는, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드, t-부톡시칼륨 등의 금속 알콕사이드, 트리에틸아민, 피리딘, 4-아미노피리딘, N-에틸-N,N-디이소프로필아민 (DIPEA), 1,8-디아자비시클로 [5.4.0]-7-운데센 (DBU) 등의 유기 아민이 사용된다. 본 반응은, -20 °C ~ 120 °C 하에서, 반응에 불활성인 용매 중, 등량 혹은 과잉량의 알코올류 등량, 혹은 초과잉으로 염기를 반응시킨 후에, 화합물 (B-3) 을 첨가하고, 통상적으로 0.5 ~ 12 시간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO), 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0134] 화합물 (B-5) 의 합성

[0135] [화학식 23]



[0136]

[0137] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기, Y₅ 는 탈리기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (B-2) 와 (B-4) 를 커플링시킴으로써, 화합물 (B-5) 를 합성하는 방법이다. Y₅ 로 나타내는 탈리기로는 할로겐 원자, 메탄술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은 화합물 (B-2) 와 (B-4) 를 등량, 혹은 일방을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 염기 및 천이 금속 촉매 존재하, 경우에 따라 배위자, 카르복실산 및 구리 (I 가 또는 II 가) 염을 첨가하여, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 염기로는, 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 불화칼륨, 불화세슘, 인산3리튬, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨 등, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕사이드의 금속염 (리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염), 탄소수 1 ~ 6 의 알킬 아ни온의 금속염 (리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염), 테트라 (탄소수 1 ~ 4 의 알킬) 암모늄염 (불화염, 염화염, 브롬화염), 디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민, N-메틸모르폴린, 디아자비시클로운데센, 디아자비시클로옥탄, 또는 이미다졸 등을 들 수 있다. 천이 금속 촉매로는, 구리, 팔라듐, 코발트, 철, 로듐, 루테튬, 및 이리듐 등을 들 수 있다. 배위자로는, 트리(t-부틸)포스핀, 트리(시클로헥실)포스핀, t-부틸디시클로헥실포스핀, 디(t-부틸)시클로헥실포스핀, 또는 디(t-부틸)메틸포스핀 등을 들 수 있다. 구리 (I 가 또는 II 가) 염으로는, 염화구리 (I), 브롬화구리 (I), 요오드화구리 (I), 아세트산구리 (I), 불화구리 (II), 염화구리 (II), 브롬화구리 (II), 요오드화구리 (II), 아세트산구리 (II) 및 이들의 수화물, 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 카르복실산으로는, 포름산, 아세트산, 프로피온산, n-부틸산, 이소부틸산, 펜탄산,

이소펜탄산, 피발산, 및 트리플루오로아세트산 등을 들 수 있다.

[0138] 화합물 (B-6) 의 합성

[0139] [화학식 24]

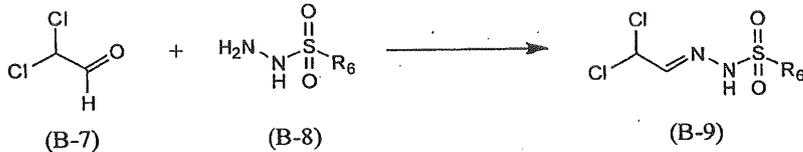


[0140]

[0141] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (B-5) 의 니트로기를 환원함으로써, 화합물 (B-6) 을 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (B-5) 를, 반응에 불활성인 용매 중, 천이 금속 촉매 존재하, 수소 가스 분위기하, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 아세트산에틸 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 천이 금속 촉매로는, 팔라듐-탄소, 수산화팔라듐, 팔라듐 블랙, 백금-탄소, 라니 니켈 등이 바람직하다.

[0142] 화합물 (B-9) 의 합성

[0143] [화학식 25]

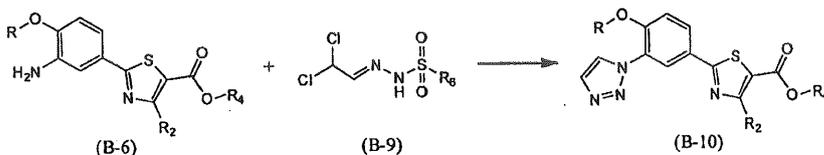


[0144]

[0145] (식 중, R₆ 은 메틸기 또는 p-톨릴기를 나타낸다.) 본 합성법은, HETEROCYCLES, Vol. 48, No. 4, 1998 P695-702 를 참고로 할 수 있다. 즉, 화합물 (B-7) 과 (B-8) 을 축합시킴으로써, 화합물 (B-9) 를 합성하는 방법이다. 본 반응은 화합물 (B-7) 과 (B-8) 을 등량, 혹은 일방을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 0 °C ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 1 일간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 아세트산, 프로피온산 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0146] 화합물 (B-10) 의 합성

[0147] [화학식 26]



[0148]

[0149] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기, R₆ 은 메틸기 또는 p-톨릴기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (B-6) 과 화합물 (B-9) 를 반응시켜 1,2,3-트리아졸 고리를 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (B-6) 과 화합물 (B-9) 를 등량, 혹은 일방을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 염기 존재하, 실온 ~ 가열 환류

하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 사용하는 염기로는, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨 등의 탄산염, 트리에틸아민, 피리딘, 4-아미노피리딘, N-에틸-N,N-디이소프로필아민 (DIPEA), 1,8-디아자비시클로 [5.4.0]-7-운데센 (DBU) 등의 유기 아민이 사용된다. 이들 반응에 사용되는 용매로는, 톨루엔, 벤젠, 피리딘, 아세트산에틸, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 4염화탄소, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO) 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0150] 화합물 (B-11) 의 합성

[0151] [화학식 27]

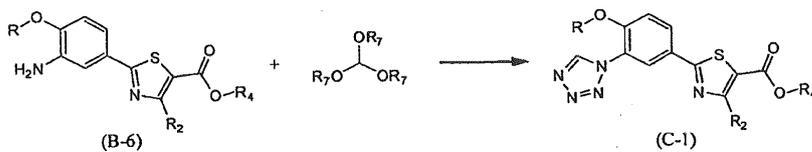


[0152] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (B-10) 의 보호기 R₄ 를 산 또는 염기 등에 의해 탈보호시킴으로써, 본 발명 화합물 (B-11) 을 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (B-10) 에, 반응에 불활성인 용매 중, 산 또는 염기를 등량, 혹은 과잉으로 사용하고, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 5 일간 반응됨으로써 실시된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 산으로는, 염화수소, 브롬화수소, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 혹은 이들 산을 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다. 염기로는, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드 등의 금속 알콕사이드, 혹은 이들 염기를 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다.

[0154] 합성법 (C)

[0155] 화합물 (C-1) 의 합성

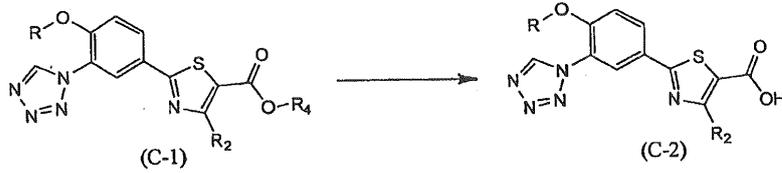
[0156] [화학식 28]



[0157] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기, R₇ 은 메틸기 또는 에틸기 등의 알킬기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (B-6) 과 오르토포름산에스테르와 아지드 화합물을 반응시켜 테트라졸 고리를 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (B-6), 오르토포름산에스테르와 아지드 화합물을 등량, 혹은 어느 것을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 산 존재하, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 오르토포름산에스테르로는, 오르토포름산트리메틸 및 오르토포름산트리에틸 등을 들 수 있다. 또, 아지드 화합물로는, 나트륨아지드, 트리메틸실릴아지드 등을 들 수 있다. 사용하는 산으로는 포름산, 아세트산 등의 유기산, 염산, 황산 등의 무기산, 인듐트리플레이트, 이트리튬트리플레이트, 아연트리플레이트, 트리클로로인듐 등의 루이스산을 들 수 있다. 이들 반응에 사용되는 용제로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 4염화탄소, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO) 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있으며, 아세트산 등의 산을 용매로서 사용해도 된다.

[0159] 화합물 (C-2) 의 합성

[0160] [화학식 29]



[0161]

[0162] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (C-1) 의 보호기 R₄ 를 산 또는 염기 등에 의해 탈보호시킴으로써, 본 발명 화합물 (C-2) 를 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (C-1) 에, 반응에 불활성인 용매 중, 산 또는 염기를 등량, 혹은 과잉으로 사용하고, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 5 일간 반응됨으로써 실시된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 산으로는, 염화수소, 브롬화수소, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 혹은 이들 산을 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다. 염기로는, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드 등의 금속 알콕사이드, 혹은 이들 염기를 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다.

[0163] 화합물 (C-4) 의 합성

[0164] [화학식 30]



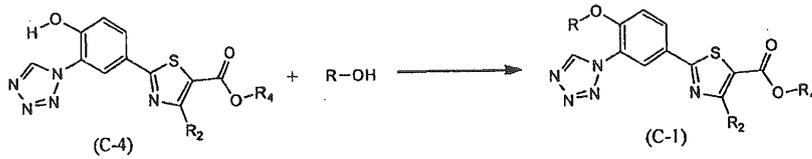
[0165]

[0166] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타내고, R₅ 는 페놀성 수산기의 보호기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (C-3) 의 보호기 R₅ 를 산 또는 염기 등에 의해 탈보호시킴으로써, 화합물 (C-4) 를 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (C-3) 에, 반응에 불활성인 용매 중, 산 또는 염기를 등량, 혹은 과잉으로 사용하고, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 5 일간 반응됨으로써 실시된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 산으로는, 염화수소, 브롬화수소, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 혹은 이들 산을 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다. 염기로는, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드 등의 금속 알콕사이드, 혹은 이들 염기를 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다.

[0167] 또, 화합물 (C-1) 은, 예를 들어, 이하에 기재되는 바와 같은 합성법에 따라서도 합성할 수 있다.

[0168] 화합물 (C-1) 의 합성

[0169] [화학식 31]



[0170]

[0171]

(식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (C-4) 와 알코올류를 미즈노부 반응 등에 의해 반응시킴으로써, 화합물 (C-1) 을 합성하는 방법이다. 본 반응은, 알코올류를 트리페닐포스핀, 카르보디이미드와 반응시킨 후에, 화합물 (C-4) 와 반응시킴으로써 화합물 (C-1) 을 합성하는 방법이다. 사용하는 카르보디이미드로는, 디에틸카르보디이미드, 디이소프로필카르보디이미드 등을 들 수 있다. 본 반응은, -20 °C ~ 120 °C 하에서, 반응에 불활성인 용매 중, 화합물 (C-4) 에 등량, 혹은 과잉량의 알코올류, 트리페닐포스핀 및 카르보디이미드를 통상적으로 0.5 ~ 12 시간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO), 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0172]

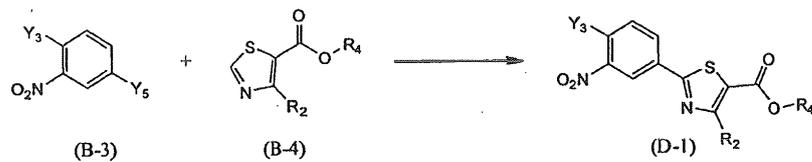
합성법 (D)

[0173]

화합물 (D-1) 의 합성

[0174]

[화학식 32]



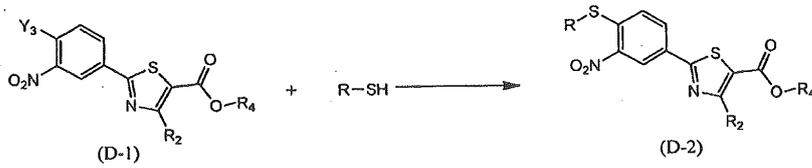
[0175]

[0176]

(식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기, Y₃ 및 Y₅ 는 탈리기를 나타낸다.) Y₃ 및 Y₅ 로 나타내는 탈리기로는 할로젠 원자, 메탄술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 합성법은, 화합물 (B-3) 과 (B-4) 를 커플링시킴으로써, 화합물 (D-1) 을 합성하는 방법이다. 본 반응은 화합물 (B-3) 과 (B-4) 를 등량, 혹은 일방을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 염기 및 천이 금속 촉매 존재하, 경우에 따라 배위자, 카르복실산 및 구리 (I 가 또는 II 가) 염을 첨가하여, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기 하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 염기로는, 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 불화칼륨, 불화세슘, 인산3칼륨, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨 등, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕사이드의 금속염 (리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염), 탄소수 1 ~ 6 의 알킬 아니온의 금속염 (리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염), 테트라 (탄소수 1 ~ 4 의 알킬) 암모늄염 (불화염, 염화염, 브롬화염), 디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민, N-메틸모르폴린, 디아자비스클로 옥테센, 디아자비스클로옥탄, 또는 이미다졸 등을 들 수 있다. 천이 금속 촉매로는, 구리, 팔라듐, 코발트, 철, 로듐, 루테튬, 및 이리듐 등을 들 수 있다. 배위자로는, 트리(t-부틸)포스핀, 트리(시클로헥실)포스핀, t-부틸디시클로헥실포스핀, 디(t-부틸)시클로헥실포스핀, 또는 디(t-부틸)메틸포스핀 등을 들 수 있다. 구리 (I 가 또는 II 가) 염으로는, 염화구리 (I), 브롬화구리 (I), 요오드화구리 (I), 아세트산구리 (I), 불화구리 (II), 염화구리 (II), 브롬화구리 (II), 요오드화구리 (II), 아세트산구리 (II) 및 이들의 수화물, 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 카르복실산으로는, 포름산, 아세트산, 프로피온산, n-부틸산, 이소부틸산, 펜탄산, 이소펜탄산, 피발산, 및 트리플루오로아세트산 등을 들 수 있다.

[0177] 화합물 (D-2) 의 합성

[0178] [화학식 33]



[0179]

[0180] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기, Y₃ 은 탈리기를 나타낸다.) Y₃ 으로 나타내는 탈리기로는 할로젠 원자, 메탄술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은, 티올류를 염기에 의해 리튬화, 나트륨화, 칼륨화 혹은 세슘화시킨 후에, 화합물 (D-1) 과 반응시킴으로써 화합물 (D-2) 를 합성하는 방법이다. 사용하는 염기로는, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 무기염, 나트륨메톡사이드, 나트륨메톡사이드, t-부톡시칼륨 등의 금속 알콕사이드, 트리에틸아민, 피리딘, 4-아미노피리딘, N-에틸-N,N-디이소프로필아민 (DIPEA), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-온데센 (DBU) 등의 유기 아민이 사용된다. 본 반응은, -20 °C ~ 120 °C 하에서, 반응에 불활성인 용매 중, 화합물 (D-1) 에 등량, 혹은 초과량으로 염기를 반응시킨 후에, 등량 혹은 과잉량의 티올류를 첨가하고, 통상적으로 0.5 ~ 12 시간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0181] 화합물 (D-3) 의 합성

[0182] [화학식 34]

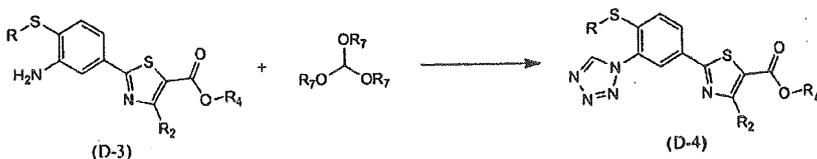


[0183]

[0184] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (D-2) 의 니트로기를 환원함으로써, 화합물 (D-3) 을 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (D-2) 를, 반응에 불활성인 용매 중, 천이 금속 촉매 존재하, 수소 가스 분위기하, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, 아세트산에틸, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO) 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 천이 금속 촉매로는, 팔라듐-탄소, 수산화팔라듐, 팔라듐 블랙, 백금-탄소, 라니 니켈 등이 바람직하다.

[0185] 화합물 (D-4) 의 합성

[0186] [화학식 35]



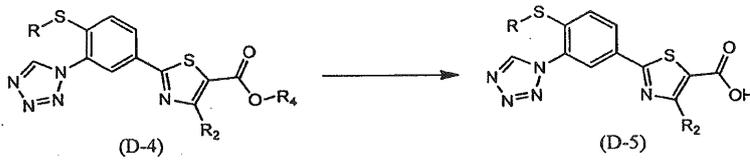
[0187]

[0188] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기, R₇ 은 메틸기 또는 에틸기 등의 알킬기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화

합물 (D-3) 과 오르토포름산에스테르와 아지드 화합물을 반응시켜 테트라졸 고리를 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (D-3), 오르토포름산에스테르와 아지드 화합물을 등량, 혹은 어느 것을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 산 존재하, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 오르토포름산에스테르로는, 오르토포름산트리메틸 및 오르토포름산트리에틸 등을 들 수 있다. 또, 아지드 화합물로는, 나트륨아지드, 트리메틸실릴아지드 등을 들 수 있다. 사용하는 산으로는 포름산, 아세트산 등의 유기산, 염산, 황산 등의 무기산, 인듐트리플레이트, 이트리븀트리플레이트, 아연트리플레이트, 트리클로로인듐 등의 루이스산을 들 수 있다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 4염화탄소, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO) 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있으며, 아세트산 등의 산을 용매로서 사용해도 된다.

[0189] 화합물 (D-5) 의 합성

[0190] [화학식 36]



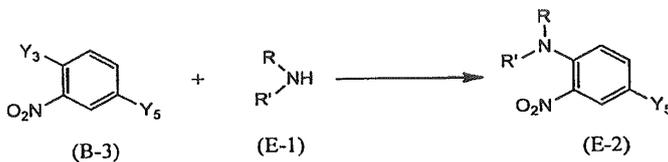
[0191]

[0192] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (D-4) 의 보호기 R₄ 를 산 또는 염기 등에 의해 탈보호시킴으로써, 본 발명 화합물 (D-5) 를 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (D-4) 에, 반응에 불활성인 용매 중, 산 또는 염기를 등량, 혹은 과잉으로 사용하고, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 5 일간 반응됨으로써 실시된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 산으로는, 염화수소, 브롬화수소, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 혹은 이들 산을 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다. 염기로는, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 무기염, 나트륨메톡사이드, 나트륨메톡사이드 등의 금속 알콕사이드, 혹은 이들 염기를 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다.

[0193] 합성법 (E)

[0194] 화합물 (E-2) 의 합성

[0195] [화학식 37]



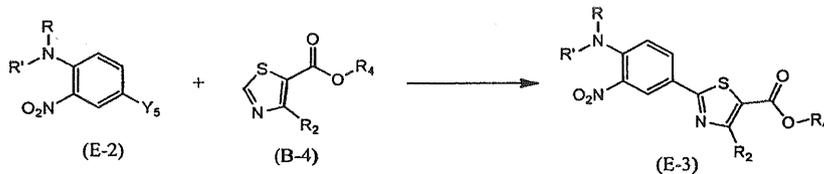
[0196]

[0197] (식 중, Y₃ 및 Y₅ 는 탈리기를 나타낸다.) Y₃ 및 Y₅ 로 나타내는 탈리기로는 할로젠 원자, 메탄술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은, 아민류를 염기에 의해 리튬화, 나트륨화 혹은 칼륨화시킨 후에, 화합물 (B-3) 과 반응시킴으로써 화합물 (E-2) 를 합성하는 방법이다. 사용하는 염기로는, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 무기염, 나트륨메톡사이드, 나트륨메톡사이드, t-부톡시칼륨 등의 금속 알콕사이드, 트리에틸아민, 피리딘, 4-아미노피리딘, N-에틸-N,N-디이소프로필아민 (DIPEA), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 (DBU) 등의 유기 아민염이 사용된다. 본 반응은, -20 °C ~ 120 °C 하에서, 반응에 불활성인 용매 중, 아민류 (E-1) 에 등량, 혹은 소과잉으로 염기를 반응시킨 후에, 화합물 (B-3) 을 첨가하고, 통

상적으로 0.5 ~ 12 시간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0198] 화합물 (E-3) 의 합성

[0199] [화학식 38]



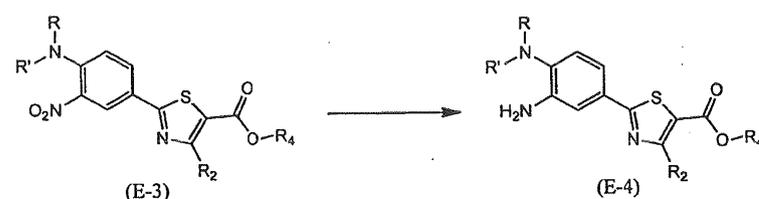
[0200]

[0201]

(식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기, Y₅ 는 탈리기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (E-2) 와 (B-4) 를 커플링시킴으로써, 화합물 (E-3) 을 합성하는 방법이다. Y₅ 로 나타내는 탈리기로는 할로젠 원자, 메탄술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은 화합물 (E-2) 와 (B-4) 를 등량, 혹은 일방을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 염기 및 천이 금속 촉매 존재하, 경우에 따라 배위자, 카르복실산 및 구리 (I 가 또는 II 가) 염을 첨가하여, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 염기로는, 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 불화칼륨, 불화세슘, 인산3칼륨, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨 등, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕사이드의 금속염 (리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염), 탄소수 1 ~ 6 의 알킬 아ни온의 금속염 (리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염), 테트라 (탄소수 1 ~ 4 의 알킬) 암모늄염 (불화염, 염화염, 브롬화염), 디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민, N-메틸모르폴린, 디아자비시클로운데센, 디아자비시클로옥탄, 또는 이미다졸 등을 들 수 있다. 천이 금속 촉매로는, 구리, 팔라듐, 코발트, 철, 로듐, 루테튬, 및 이리듐 등을 들 수 있다. 배위자로는, 트리(t-부틸)포스핀, 트리(시클로헥실)포스핀, t-부틸디시클로헥실포스핀, 디(t-부틸)시클로헥실포스핀, 또는 디(t-부틸)메틸포스핀 등을 들 수 있다. 구리 (I 가 또는 II 가) 염으로는, 염화구리 (I), 브롬화구리 (I), 요오드화구리 (I), 아세트산구리 (I), 불화구리 (II), 염화구리 (II), 브롬화구리 (II), 요오드화구리 (II), 아세트산구리 (II) 및 이들의 수화물, 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 카르복실산으로는, 포름산, 아세트산, 프로피온산, n-부틸산, 이소부틸산, 펜탄산, 이소펜탄산, 피발산, 및 트리플루오로아세트산 등을 들 수 있다.

[0202] 화합물 (E-4) 의 합성

[0203] [화학식 39]



[0204]

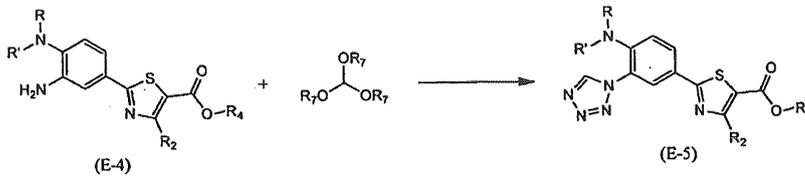
[0205]

(식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (E-3) 의 니트로기를 환원함으로써, 화합물 (E-4) 를 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (E-3) 을 반응에 불활성인 용매 중, 천이 금속 촉매 존재하, 수소 가스 분위기하에서 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화

수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, 아세트산에틸, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO) 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 친이 금속 촉매로는, 팔라듐-탄소, 수산화팔라듐, 팔라듐 블랙, 백금-탄소, 라니 니켈 등이 바람직하다.

[0206] 화합물 (E-5) 의 합성

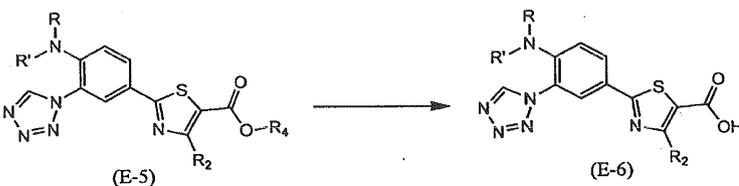
[0207] [화학식 40]



[0208] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기, R₇ 은 메틸기 또는 에틸기 등의 알킬기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (E-4) 와 오르토포름산에스테르와 아지드 화합물을 반응시켜 테트라졸 고리를 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (E-4), 오르토포름산에스테르와 아지드 화합물을 등량, 혹은 어느 것을 과잉으로 사용하고, 반응에 불활성인 용매 중, 산 존재하, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시킴으로써 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 오르토포름산에스테르로는, 오르토포름산트리메틸 및 오르토포름산트리에틸 등을 들 수 있다. 또, 아지드 화합물로는, 나트륨아지드, 트리메틸실릴아지드 등을 들 수 있다. 사용하는 산으로는 포름산, 아세트산 등의 유기산, 염산, 황산 등의 무기산, 인듐트리플레이트, 이트립트립트립레이트, 아연트리플레이트, 트리클로로인듐 등의 루이스산을 들 수 있다. 이들 반응에 사용되는 용매로는, 톨루엔, 벤젠, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 4염화탄소, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO) 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있으며, 아세트산 등의 산을 용매로서 사용해도 된다.

[0210] 화합물 (E-6) 의 합성

[0211] [화학식 41]



[0212] (식 중, R₄ 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다.) 본 합성법은, 화합물 (E-5) 의 보호기 R₄ 를 산 또는 염기 등에 의해 탈보호시킴으로써, 본 발명 화합물 (E-6) 을 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (E-5) 에, 반응에 불활성인 용매 중, 산 또는 염기를 등량, 혹은 과잉으로 사용하고, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상적으로 0.5 ~ 5 일간 반응됨으로써 실시된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 산으로는, 염화수소, 브롬화수소, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 혹은 이들 산을 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다. 염기로는, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드 등의 금속 알콕사이드, 혹은 이들 염기를 물 등으로 희석한 용액 등을 들 수 있다.

[0214] 상기의 합성법 (A) ~ (E) 에 있어서, 식 (A-8), (B-10), (C-1), (C-4), (D-4), (E-5) 의 화합물은, 식 (I) 로 나타내는 화합물의 제조 중간체인 식 (II) 의 화합물에 대응하고, 식 (C-3) 의 화합물은 식 (III) 의 화합물에

대응한다.

- [0215] 이하, 상기 식 (I) 로 나타내는 화합물 중, 바람직한 화합물 및 그 제약학적으로 허용되는 염으로는, 제약학적으로 허용되는 염이면 특별히 한정되지 않지만, 이러한 염으로는, 예를 들어, 염화수소, 브롬화수소, 황산, 질산, 인산, 탄산 등의 무기산과의 염; 말레산, 푸마르산, 시트르산, 말산, 타르타르산, 락트산, 숙신산, 벤조산, 옥살산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 포름산 등의 유기산과의 염; 글리신, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 오르니틴, 글루타민산, 아스파르트산 등의 아미노산과의 염; 나트륨, 칼륨, 리튬 등의 알칼리 금속과의 염; 칼슘, 마그네슘 등의 알칼리 토금속과의 염; 알루미늄, 아연, 철 등의 금속과의 염; 테트라메틸암모늄, 콜린 등과 같은 유기 오늄과의 염; 암모니아, 프로판디아민, 피롤리딘, 피페리딘, 피리딘, 에탄올아민, N,N-디메틸에탄올 아민, 4-하이드록시피페리딘, t-옥틸아민, 디벤질아민, 모르폴린, 글루코사민, 페닐글리실알킬에스테르, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 구아니딘, 디에틸아민, 트리에틸아민, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 프로카인, 디에탄올아민, N-벤질페닐아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 등의 유기 염기와의 염을 들 수 있다.
- [0216] 또한, 식 (I) 로 나타내는 화합물 및 그 염에는, 각종 수화물이나 용매화물이 포함된다. 용매화물의 용매로는, 특별히 한정되지 않지만, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 부탄올, t-부탄올, 아세토니트릴, 아세톤, 메틸에틸케톤, 클로로포름, 아세트산에틸, 디에틸에테르, t-부틸메틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, 벤젠, 톨루엔, DMF, DMSO 등을 들 수 있다.
- [0217] 식 (I) 로 나타내는 화합물의 제약학적으로 허용되는 상기 각종 염은, 당 기술 분야의 통상적인 지식에 기초하여 적절히 제조할 수 있다.
- [0218] 본 발명의 화합물에는, 식 (I) 로 나타내는 화합물 및 그 염의 입체 이성체, 라세미체, 및 가능한 모든 광학 활성체도 포함된다.
- [0219] 본 발명의 식 (I) 로 나타내는 화합물, 및 그 제약학적으로 허용되는 염은, 특히 우수한 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 갖는다. 그 우수한 크산틴 옥시다아제 저해 활성으로부터, 본 발명의 식 (I) 로 나타내는 화합물, 및 그 제약학적으로 허용되는 염은, 크산틴 옥시다아제 저해제로서 유용하다.
- [0220] 본 발명의 식 (I) 로 나타내는 화합물, 및 그 제약학적으로 허용되는 염은, 크산틴 옥시다아제 저해제로서 임상에서 응용 가능한, 통풍, 고요산혈증, 중앙 붕괴 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐 질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장 질환 또는 자기면역성 질환 등, 크산틴 옥시다아제가 관여하는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약으로서 사용할 수 있다.
- [0221] 상기 식 (I) 로 나타내는 화합물, 및 그 제약학적으로 허용되는 염은, 제약학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제와 함께, 의약 조성물로 할 수 있다. 이 의약 조성물은 여러 가지 제형으로 성형하여, 경구적 또는 비경구적으로 투여 할 수 있다. 비경구 투여로는, 예를 들어, 정맥, 피하, 근육, 경피, 또는 직장 내로의 투여를 들 수 있다.
- [0222] 본 발명의 식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 염의 1 종 또는 2 종 이상을 유효 성분으로서 함유하는 제제는, 통상적으로 제제화에 사용되는 담체나 부형제, 그 밖의 첨가제를 사용하여 조제된다. 제제용 담체나 부형제로는, 고체 또는 액체 어느 것이어도 되고, 예를 들어 유당 (乳糖), 스테아르산마그네슘, 스타치, 툴코, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아라비아고무, 올리브유, 참기름, 카카오 버터, 에틸렌글리콜 등이나 그 외 상용의 것을 들 수 있다. 투여는 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제, 액제 등에 의한 경구 투여, 혹은 정맥 주사, 근육 (筋注) 등의 주사제, 좌제, 경피 등에 의한 비경구 투여 중 어느 형태여도 된다.
- [0223] 본 발명의 식 (I) 로 나타내는 화합물, 또는 그 제약학적으로 허용되는 염은, 질환의 종류, 투여 경로, 환자의 증상, 연령, 성별, 체중 등에 따라 상이하지만, 통상적으로 성인 1 일당, 0.01 ~ 1000 mg 의 범위에서, 1 회 또는 수 회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 투여량은 여러 가지 조건에 따라 변동되기 때문에, 상기 투여량보다 적은 양으로 충분한 경우도 있고, 또 상기의 범위를 초과하는 투여량이 필요한 경우도 있다.
- [0224] 실시예
- [0225] 본 발명을 이하, 구체적인 실시예에 기초하여 설명한다. 그러나, 본 발명은 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

- [0226] 단리된 신규 화합물의 구조는, ^1H NMR 및/또는 전자 스프레이원을 구비한 단일 사중극 장치 (single quadrupole instrumentation) 를 사용하는 질량 분석, 그 외 적절한 분석법에 의해 확인하였다.
- [0227] ^1H NMR 스펙트럼 (300 MHz 또는 400 MHz, DMSO- d_6 또는 CDCl_3) 을 측정된 것에 대해서는, 그 화학 시프트 (δ : ppm) 및 커플링 상수 (J : Hz) 를 나타낸다. 질량 분석의 결과에 대해서는, $\text{M}^+ + \text{H}$, 즉 화합물 분자 질량 (M) 에 프로톤 (H^+) 이 추가한 값으로서 관측된 측정값을 나타낸다. 또한, 이하의 약호는 각각 다음의 것을 나타낸다.
- [0228] s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, brs = broadsinglet, m = multiplet.
- [0229] 이하의 실시예의 방법에 따라 합성된 화합물에 대해, 또한 고속 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분석, 및 전자 스프레이 이온원을 구비한 비행 시간형 질량 분석계 (TOF-MS : Time Of Flight-Mass Spectroscopy) 를 사용하는 질량 분석법에 의해서도 분석을 실시하였다.
- [0230] 하기 분석 조건에서의 HPLC 분석에 있어서의 화합물의 유지 시간 (단위 : 분) 을, HPLC 유지 시간으로서 나타낸다.
- [0231] HPLC 측정 조건
- [0232] 측정 장치 : Hewlett-Packard 1100HPLC
- [0233] 칼럼 : Intakt Cadenza CD-C18 100 mm \times 4.6 mm 3 μm
- [0234] UV : PDA 검출 (254 nm)
- [0235] 칼럼 온도 : 40 도
- [0236] 그레디언트 조건 :
- [0237] 용매 : A : H_2O /아세토니트릴 = 95/5
- [0238] 0.05 % TFA (트리플루오로아세트산)
- [0239] B : H_2O /아세토니트릴 = 5/95
- [0240] 0.05 % TFA (트리플루오로아세트산)
- [0241] 유속 : 1.0 mL/분
- [0242] 구배 : 0 ~ 1 분, 용매 B : 2 % 용매 A : 98 %
- [0243] 1 ~ 14 분, 용매 B : 2 % \rightarrow 100 % 용매 A : 98 % \rightarrow 0 %
- [0244] 14 ~ 17 분, 용매 B : 100 % 용매 A : 0 %
- [0245] 17 ~ 19 분, 용매 B : 100 % \rightarrow 2 % 용매 A : 0 % \rightarrow 98 %
- [0246] 또, 질량 분석의 결과에 대해서는, 이하에 나타내는 장치 및 분석 조건에 의해 관측된 「 $\text{M}^+ + \text{H}$ 」 의 값 (Obs. Mass : 즉 화합물의 분자 질량 (M) 에 프로톤 (H^+) 이 추가한 실측값), 「 $\text{M}^+ + \text{H}$ 」 의 계산값 (Pred. Mass) 과 함께, 실측된 「 $\text{M}^+ + \text{H}$ 」 의 값으로부터 산출된 조성식 (Formula) 도 나타낸다.
- [0247] TOF-MS 측정 조건
- [0248] 질량 분석 장치 : 시마즈 제작소 LCMS-IT-TOF
- [0249] LC : Prominence
- [0250] 칼럼 : Phenomenex Synergi Hydro-RP 4.0 mm \times 20 mm 2.5 μm
- [0251] UV : PDA 검출 (254 nm)
- [0252] 유량 : 0.6 mL/분

- [0253] 칼럼 온도 : 40 도
- [0254] 검출 전압 : 1.63 kV
- [0255] 그레디언트 조건 :
- [0256] 용매 : A : H₂O/아세트니트릴 = 95/5
- [0257] 0.1 % HCOOH
- [0258] B : H₂O/아세트니트릴 = 5/95
- [0259] 0.1 % HCOOH
- [0260] 유속 : 0.5 ml/분
- [0261] 구배 : 0 ~ 0.2 분, 용매 B : 2 % 용매 A : 98 %
- [0262] 0.2 ~ 2.5 분, 용매 B : 2 % → 100 % 용매 A : 98 % → 0 %
- [0263] 2.5 ~ 3.8 분, 용매 B : 100 % 용매 A : 0 %
- [0264] 3.8 ~ 4.0 분, 용매 B : 100 % → 2 % 용매 A : 0 % → 98 %
- [0265] 4.0 ~ 5.0 분, 용매 B : 2 % 용매 A : 98 %
- [0266] [참고예] N'-[(1E)-2,2-디클로로에틸리덴]-4-메틸벤젠-1-술폰하이드라진 (참고예 화합물) 의 합성
- [0267] p-톨루엔술폰하이드라진 1.86 g 을 프로피온산 4 ml 에 용해하고, 0 °C 에 냉각시킨 후에, 디클로로아세트알데히드 수화물 1.36 g 을 프로피온산 8 ml 에 용해시킨 용액을 천천히 적하시켰다. 이 반응 용액을 0 °C 에서 1 시간 교반시킨 후에, 석출한 고체를 여과하고, 톨루엔 10 ml 로 세정 후, 감압 건조시킴으로써, N'-[(1E)-2,2-디클로로에틸리덴]-4-메틸벤젠-1-술폰하이드라진 1.98 g 을 얻었다.
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.45 (3H, s), 6.11 (1H, d, J=8.0Hz), 7.19 (1H, d, J=4.0Hz), 7.35 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80 (1H, d, J=8.0Hz), 7.92 (1H, s)
- [0268]
- [0269] [실시예 1] 2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 1) 의 합성 (합성법 (A))
- [0270] (1) 3-플루오로-4-하이드록시벤조니트릴 41.1 mg, 브롬화이소부틸 33.4 mg 및 탄산칼륨 62.2 mg 을 디메틸포름아미드 1 ml 에 현탁시키고, 질소 분위기하, 110 °C 에서 5 시간 가열하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축을 실시하고, 3-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)벤조니트릴의 미정제물을 얻었다.
- [0271] (2) 상기에서 얻어진 3-플루오로-4-(2-메틸프로폭시)벤조니트릴의 미정제물에 수소화나트륨 15.7 mg, 이미다졸 24.5 mg 을 첨가하고, 디메틸술폰사이드 1 ml 에 현탁시키고, 질소 분위기하, 110 °C 에서 5 시간 가열하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축을 실시하고, 3-(1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)벤조니트릴의 미정제물을 얻었다.
- [0272] ESI/MS m/e : 242.1 (M⁺+H, C₁₄H₁₆N₃O)
- [0273] (3) 상기에서 얻어진 3-(1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)벤조니트릴의 미정제물을 아세트산 0.2 ml, 티오아세트산 0.5 ml 에 현탁시키고, 질소 분위기하, 50 °C 에서 14 시간 가열하였다. 그 후, 감압 농축을 실시하고, 3-(1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠-1-카르보티오아미드의 미정제물을 얻었다.
- [0274] ESI/MS m/e : 276.1 (M⁺+H, C₁₄H₁₈N₃OS)
- [0275] (4) 상기에서 얻어진 3-(1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠-1-카르보티오아미드의 미정제물에 에틸-

2-클로로아세트아세테이트 74.1 mg 을 첨가하고, 에탄올 1 ml 에 현탁시키고, 질소 분위기하, 80 °C 에서 5 시간 가열하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축을 실시하고, 에틸 2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트의 미정제물을 얻었다.

[0276] ESI/MS m/e : 386.1 (M⁺ +H, C₂₀H₂₄N₃O₃S)

[0277] (5) 상기에서 얻어진 에틸 2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트의 미정제물을 테트라하이드로푸란/메탄올 = 1/1 의 혼합 용액 1 ml 에 용해하고, 2 M 수산화나트륨 수용액 0.2 ml 를 첨가하여, 실온에서 4 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 2 M 염산 0.2 ml 를 첨가하여 교반한 후에, 물 3 ml 를 첨가하고, 아세트산에틸 4 ml 로 추출하였다. 유기상을 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산 2.50 mg 을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm) : 0.89 (6H, d, J=6.4Hz), 1.96-2.02 (1H, m), 2.65 (3H, s), 3.92 (2H, d, J=6.4Hz), 7.13 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.95-8.07 (3H, m)

HPLC 유지시간 : 8.15 분

Obs Mass (M⁺+H) : 358.1215

Pred Mass (M⁺+H) : 358.1220

Formula (M) : C₁₈H₁₉N₃O₃S

[0278]

[실시예 2-6]

[0279]

[0280] 실시예 1 과 동일하게 하여, 화합물 번호 2 ~ 6 을 합성하였다.

표 1

실시예	화합물 번호	HPLC 유지 시간	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
2	2	8.61	372.1380	372.1376	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	
3	3	8.39	370.1234	370.1220	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.78-2.03 (7H, m), 2.64 (3H, s), 4.10 (2H, d, J = 6.4Hz), 7.07 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.91-7.98 (3H, m)
4	4	8.90	384.1376	384.1376	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.25-1.73 (9H, m), 2.64 (3H, s), 4.02 (2H, d, J = 6.8Hz), 7.07 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.52 (1H, t, J = 1.6Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.97-7.99 (2H, m)
5	5	8.23	370.1214	370.1220	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	
6	6	8.71	384.1377	384.1376	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.25-1.57 (8H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.65 (3H, s), 4.57-4.61 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.92-7.99 (3H, m)

[0281]

[0282] [실시예 7] 2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-페녹시페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 7) 의 합성 (합성법 (A))

[0283] (1) 3-클로로-4-플루오로벤조니트릴 77.8 mg, 페놀 51.8 mg 및 탄산칼륨 82.9 mg 을 디메틸술포사이드 2 ml 에 현탁시키고, 질소 분위기하, 100 °C 에서 14 시간 가열하였다. 계속해서, 반응 혼합액에 수산화나트륨 24.0

mg, 이미다졸 40.8 mg 을 첨가하고, 질소 분위기하, 140 °C 에서 5 시간 가열하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축을 실시하고, 얻어진 미정제물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 분리 정제함으로써, 3-(1H-이미다졸-1-일)-4-페녹시벤조니트릴 65.2 mg 을 얻었다.

[0284] ESI/MS m/e : 262.2 (M⁺ +H, C₁₆H₁₂N₃O)

[0285] (2) 상기에서 얻어진 3-(1H-이미다졸-1-일)-4-페녹시벤조니트릴 65.2 mg 을 아세트산 0.3 ml, 티오아세트산 1.0 ml 에 현탁시키고, 질소 분위기하, 50 °C 에서 14 시간 가열하였다. 그 후, 감압 농축을 실시하고, 3-(1H-이미다졸-1-일)-4-페녹시벤젠-1-카르보티오아미드의 미정제물을 얻었다.

[0286] ESI/MS m/e : 296.1 (M⁺ +H, C₁₆H₁₄N₃O₂S).

[0287] (3) 상기에서 얻어진 3-(1H-이미다졸-1-일)-4-페녹시벤젠-1-카르보티오아미드의 미정제물에 에틸-2-클로로아세토아세테이트 123.2 mg 을 첨가하고, 에탄올 2 ml 에 현탁시키고, 질소 분위기하, 80 °C 에서 5 시간 가열하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축을 실시하고, 얻어진 미정제물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 분리 정제함으로써, 에틸 2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-페녹시페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 72.2 mg 을 얻었다.

[0288] ESI/MS m/e : 406.1 (M⁺ +H, C₂₂H₂₀N₃O₃S).

[0289] (4) 상기에서 얻어진 에틸 2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-페녹시페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 20.2 mg 을 테트라하이드로푸란/메탄올 = 1/1 의 혼합 용액 1 ml 에 용해하고, 2 M 수산화나트륨 수용액 0.2 ml 를 첨가하여, 50 °C 에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 2 M 염산 0.2 ml 를 첨가하여 교반한 후에, 물 3 ml 를 첨가하고, 아세트산에틸 4 ml 로 추출하였다. 유기상을 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 2-[3-(1H-이미다졸-1-일)-4-페녹시페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산 9.0 mg 을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm) : 2.61 (3H, s), 7.07-7.13 (3H, m), 7.20 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.42 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.59 (2H, s), 7.74 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J=1.2, 8.4 Hz), 8.08 (1H, s)

HPLC 유지시간 : 7.86분

Obs Mass (M⁺+H) : 378.0906

Pred Mass (M⁺+H) : 378.0907

Formula (M) : C₂₀H₁₅N₃O₃S

[0290]

[실시예 8]

[0291]

[0292] 실시예 7 과 동일하게 하여, 화합물 번호 8 을 합성하였다.

표 2

실시예	화합물 번호	HPLC 유지시간	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
8	8	7.81	396.0815	396.0813	C ₂₀ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.60(3H, s), 7.10(1H, s), 7.24-7.47(4H, m), 7.50(1H, d, J = 1.2Hz), 7.61(1H, s), 7.75(1H, t, J = 8.4 Hz), 7.85(1H, dd, J = 1.2, 8.0Hz), 8.09(1H, s)

[0293]

[실시예 9-14]

[0294]

[0295] 실시예 1 과 동일하게 하여, 화합물 번호 9-14 를 합성하였다.

표 3

실시예	화합물 번호	HPLC 유지시간	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
9	9	8.36	372.1380	372.1376	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.83(6H, d, J = 6.8Hz), 1.86-1.94(1H, m), 2.41(3H, s), 2.65(3H, s), 3.93(2H, d, J = 6.4Hz), 7.46(1H, d, J = 8.8Hz), 7.77(1H, d, J = 2.0Hz), 7.82(1H, d, J = 2.0Hz), 8.18-8.22(2H, m)
10	10	11.10	374.1272	374.1281	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.98(6H, d, J = 6.8Hz), 2.01-2.08(1H, m), 2.39(3H, s), 2.50(3H, s), 3.90(2H, d, J = 6.8Hz), 7.24(1H, t, J = 8.4Hz), 7.64(1H, dd, J = 2.0, 7.6Hz), 7.72(1H, d, J = 8.4Hz)
11	11	9.49	408.1388	408.1376	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.72(6H, d, J = 6.8Hz), 1.45-1.83(1H, m), 2.65(3H, s), 3.89(2H, d, J = 6.4Hz), 7.25-7.29(3H, m), 7.44(1H, d, J = 8.8Hz), 7.74-7.76(1H, m), 8.08-8.13(2H, m), 8.40(1H, s), 13.35(1H, s)
12	12	10.85	373.1341	373.1329	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.95(6H, d, J = 6.4Hz), 2.04-2.11(1H, m), 2.37(3H, s), 2.65(3H, s), 3.98(2H, d, J = 6.4Hz), 7.38(1H, d, J = 8.8Hz), 7.94(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.24(1H, d, J = 2.4Hz), 8.81(1H, s)
13	13	10.71	359.1165	359.1172	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.93(6H, d, J = 6.8Hz), 2.01-2.11(1H, m), 2.65(3H, s), 3.98(2H, d, J = 6.8Hz), 7.41(1H, d, J = 8.8Hz), 8.00(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.23-8.25(2H, m), 8.95(1H, s)
14	14	9.82	373.1335	373.1329	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.81(6H, d, J = 6.4Hz), 1.85-1.90(1H, m), 2.25(3H, s), 2.65(3H, s), 3.89(2H, d, J = 6.4Hz), 7.39(1H, d, J = 8.8Hz), 7.98-8.02(2H, m), 8.11-8.13(1H, m)

[0296]

[0297] [실시예 15]

[0298] 실시예 7 과 동일하게 하여, 화합물 번호 15 를 합성하였다.

표 4

실시예	화합물 번호	HPLC 유지시간	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
15	15	10.51	379.0871	379.0859	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.61(3H, s), 7.16-7.25(3H, m), 7.44(2H, t, J = 7.6Hz), 7.60(1H, s), 7.92(2H, dd, J = 8.4Hz), 8.24(1H, s), 9.09(1H, s)

[0299]

[0300] [실시예 16] 4-메틸-2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 16) 의 합성 (합성법 (B))

[0301] (1) 4-브로모-2-니트로페놀 2.18 g 및 탄산칼륨 2.07 g 을 디메틸포름아미드 40 ml 에 현탁시키고, 질소 분위기 하, 요오드화이소프로필 2.04 g 을 첨가하여, 110 °C 에서 14 시간 가열하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축을 실시하고, 얻어진 미정제 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 분리 정제함으로써, 4-브로모-2-니트로-1-(프로판-2-일옥시)벤젠 2.08 g

을 얻었다.

[0302] (2) 상기에서 얻어진 4-브로모-2-니트로-1-(프로판-2-일옥시)벤젠 2.08 g 에 탄산수소화칼륨 1.05 g, 염화팔라듐 (II) 22 mg, 브롬화구리 (I) 디메틸술파이드 착물 102 mg 을 첨가하고, 톨루엔 15 ml 에 현탁시켰다. 그 후에 에틸 4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.02 g, 이소부티르산 46.2 μ l 및 디-t-부틸시클로헥실포스핀 114 mg 을 첨가하여, 질소 분위기하, 120 °C 에서 14 시간 가열하였다. 반응 혼합액을 셀라이트 여과하여 불용물을 제거하고, 여과액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 에틸 4-메틸-2-[3-니트로-4-(프로판-2-일옥시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.38 g 을 얻었다.

[0303] ESI/MS m/e : 351.0 (M⁺+H, C₁₆H₁₉N₂O₅S)

[0304] (3) 에틸 4-메틸-2-[3-니트로-4-(프로판-2-일옥시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.38 g 을 에탄올 15 ml 에 현탁시키고, 팔라듐/탄소 (10 %wt) 100 mg 을 첨가한 후에, 수소 분위기하, 50 °C 에서 14 시간 교반하였다. 반응 혼합액을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압 농축함으로써, 에틸 2-[3-아미노-4-(프로판-2-일옥시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.26 g 을 얻었다.

[0305] ESI/MS m/e : 321.1 (M⁺+H, C₁₆H₂₁N₂O₃S)

[0306] (4) 에틸 2-[3-아미노-4-(프로판-2-일옥시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.26 g 을 메탄올 10 ml 에 현탁시킨 후, 트리에틸아민 1.12 ml 를 첨가하고, 반응 용액을 0 °C 에 냉각시켰다. 그 후에 N'-[(1E)-2,2-디클로로에틸리덴]-4-메틸벤젠-1-술포나이드라진 1.01 g 을 메탄올 10 ml 에 용해시킨 용액을 천천히 첨가하여, 질소 분위기하, 40 °C 에서 2 시간 가열하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축을 실시하고, 얻어진 미정제물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 분리 정제함으로써, 에틸 4-메틸-2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 501 mg 을 얻었다.

[0307] ESI/MS m/e : 373.1 (M⁺+H, C₁₈H₂₁N₄O₃S)

[0308] (5) 에틸 4-메틸-2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 501 mg 을 테트라하이드로푸란/메탄올 = 1/1 의 혼합 용액 10 ml 에 용해하고, 2 M 수산화나트륨 수용액 1.35 ml 를 첨가하여, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 2 M 염산 1.35 ml 를 첨가하여 교반한 후에, 물 8 ml 를 첨가하고, 아세트산에틸 20 ml 로 추출하였다. 유기상을 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 4-메틸-2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 415 mg 을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm) : 1.28 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.66 (3H, s), 4.83-4.89 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 8.22 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.52 (1H, s), 13.39 (1H, s)

HPLC 유지시간 : 9.96분

Obs Mass (M⁺+H) : 345.1005

Pred Mass (M⁺+H) : 345.1016

Formula (M) : C₁₆H₁₆N₄O₃S

[0309]

[0310] [실시예 17-21]

[0311] 실시예 16 과 동일하게 하여, 화합물 번호 17-21 을 합성하였다.

표 5

실시예	화합물 번호	HPLC 유지시간	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
17	<u>17</u>	10.91	359.1168	359.1172	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.88(6H, d, J = 6.8Hz), 1.95-2.02(1H, m), 2.66(3H, s), 3.95(2H, d, J = 6.4Hz), 7.44(1H, d, J = 8.8Hz), 7.97(1H, s), 8.10(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.21(1H, d, J = 2.4Hz), 8.51(1H, d, J = 0.8Hz), 13.40(1H, s)
18	<u>18</u>	11.44	373.1340	373.1329	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.87(9H, m), 2.66(3H, s), 3.98(2H, s), 7.44(1H, d, J = 8.8Hz), 7.98(1H, s), 8.11(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.19(1H, d, J = 2.4Hz), 8.49(1H, s), 13.37(1H, brs)
19	<u>19</u>	11.29	371.1173	371.1172	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.78-1.99(7H, m), 2.66(3H, s), 4.15(2H, d, J = 6.4Hz), 7.45(1H, d, J = 8.8Hz), 7.96(1H, s), 8.10(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.24(1H, d, J = 2.0Hz), 8.49(1H, s), 13.40(1H, brs)
20	<u>20</u>	9.29	331.0847	331.0859	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.29(6H, d, J = 6.0Hz), 4.83-4.89(1H, m), 7.49(1H, d, J = 8.8Hz), 7.95(1H, d, J = 0.8Hz), 8.11(1H, d, J = 2.8, 8.8Hz), 8.25(1H, d, J = 2.4Hz), 8.39(1H, d, J = 2.0Hz), 8.52(1H, d, J = 1.2Hz), 13.58(1H, brs)
21	<u>21</u>	10.26	345.1011	345.1016	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.88(6H, d, J = 6.8Hz), 1.95-2.02(1H, m), 3.96(2H, d, J = 6.0Hz), 7.45(1H, d, J = 8.8Hz), 7.96(1H, d, J = 0.8Hz), 8.14(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.23(1H, d, J = 2.4Hz), 8.39(1H, s), 8.50(1H, d, J = 0.8Hz), 13.59(1H, brs)

[0312]

[0313]

[실시예 22-23]

[0314]

실시예 7 과 동일하게 하여, 화합물 번호 22, 23 을 합성하였다.

표 6

실시예	화합물 번호	HPLC 유지시간	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
22	<u>22</u>	10.68	379.0851	379.0859	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.62(3H, s), 7.15(2H, d, J = 7.6Hz), 7.21-7.25(1H, m), 7.44(2H, t, J = 8.0Hz), 7.62(1H, d, J = 0.8Hz), 7.91-7.98(3H, m), 8.64(1H, s), 13.50(1H, brs)
23	<u>23</u>	10.63	397.0777	397.0765	C ₁₉ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.62(3H, s), 7.26-7.47(4H, m), 7.54(1H, s), 7.91-7.98(3H, m), 8.64(1H, d, J = 0.8Hz), 13.50(1H, brs)

[0315]

[0316]

[실시예 24] 4-메틸-2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 24) 의 합성 (합성법 (C))

[0317]

(1) 에틸 2-[3-아미노-4-(프로판-2-일옥시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.23 g 을 아세트산 20 ml 에 현탁시킨 후, 아지화나트륨 478 mg, 오르토포름산트리에틸 1.09 g 을 첨가하고, 질소 분위기하, 70 °C 에서 2 시간 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후에 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 에틸 4-메틸-2-[4-(프

로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.13 g 을 얻었다.

[0318]

ESI/MS m/e : 374.1 (M⁺ +H, C₁₇H₂₀N₅O₃S)

[0319]

(2) 에틸 4-메틸-2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.13 g 을 테트라하이드로푸란/메탄올 = 1/1 의 혼합 용액 15 ml 에 용해하고, 2 M 수산화나트륨 수용액 3.0 ml 를 첨가하여, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 2 M 염산 3.0 ml 를 첨가하여, 교반한 후에, 물 7 ml 를 첨가하고, 아세트산에틸 30 ml 로 추출하였다. 유기상을 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 4-메틸-2-[4-(프로판-2-일옥시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 920 mg 을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm) : 1.28 (6 H, d, J=6.0Hz), 2.65 (3H, s), 4.84-4.90 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=9.6Hz), 8.13 (1H, d, J=2.4, 8.8Hz), 8.27 (1H, d, J=2.4Hz), 9.79 (1H, s), 13.41 (1H, s)

HPLC 유지시간 : 9.99 분

Obs Mass (M⁺⁺H) : 346.0958

Pred Mass (M⁺⁺H) : 346.0968

Formula (M) : C₁₅H₁₅N₅O₃S

[0320]

[0321]

[실시예 25-30]

[0322]

실시예 24 와 동일하게 하여, 화합물 번호 25-28 을 합성하였다.

표 7

실시예	화합물 번호	HPLC 유지시간	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
25	25	10.87	360.1124	360.1125	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.85 (6H, d, J = 6.8Hz), 1.93-2.00 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.96 (2H, d, J = 6.0Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.18 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4Hz), 9.79 (1H, s), 13.41 (1H, s)
26	26	11.35	374.1287	374.1281	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.83 (9H, s), 2.66 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.18 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.0Hz), 9.78 (1H, s), 13.40 (1H, s)
27	27	11.22	372.1104	372.1125	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.72-1.97 (7H, m), 2.66 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 6.4Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.2Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4Hz), 9.75 (1H, s), 13.38 (1H, s)
28	28	10.99	372.1114	372.1125	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.53-1.57 (4H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 1.88-1.93 (2H, m), 2.65 (3H, s), 5.06-5.10 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4Hz), 9.74 (1H, s)

[0323]

[0324]

[실시예 29] 2-[4-(3-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 29) 의 합성 (합성법 (C))

[0325] (1) 실시예 16 및 24 와 동일하게 하여, 4-브로모-2-니트로페놀 4.36 g 으로부터 에틸 [4-(메톡시메톡시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.97 g 을 얻었다.

ESI/MS m/e : 376.0 (M⁺+H, C₁₆H₁₈N₅O₄S)
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.40 (6H, d, J=7.2 Hz), 2.78 (3H, s), 3.48 (3H, s), 4.36 (2H, q, J=6.8 Hz), 5.34 (2H, s), 7.45 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.17 (1H, s)

[0326]

[0327] (2) 에틸 [4-(메톡시메톡시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.97 g 을 1,4-디옥산 25 ml 에 용해하고, 2 M 염산 5.0 ml 를 첨가하여, 60 °C 에서 8 시간 교반하였다. 반응 혼합액을 실온까지 냉각시킨 후, 석출한 고체를 여과함으로써, 에틸 2-[4-하이드록시-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.49 g 을 얻었다.

[0328]

ESI/MS m/e : 332.0 (M⁺+H, C₁₄H₁₄N₅O₃S)

ESI/MS m/e : 332.0 (M⁺+H, C₁₄H₁₄N₅O₃S)
¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm) : 1.39 (6H, d, J=7.2 Hz), 2.76 (3H, s), 4.35 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.8 Hz), 9.44 (1H, s)

[0329]

[0330] (3) 2-메틸프로판-1,3-디올 13.5 mg 을 테트라하이드로푸란 1 ml 에 용해하고, 트리페닐포스핀 39.3 mg, 디에틸아조디카르복실레이트의 40 % 톨루엔 용액 65 μl 를 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반한 후, 에틸 2-[4-하이드록시-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 33.1 mg 을 첨가하여, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 에틸 2-[4-(3-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 67.7 mg 을 얻었다.

[0331]

ESI/MS m/e : 404.1 (M⁺+H, C₁₈H₂₂N₅O₄S)

[0332]

(4) 에틸 2-[4-(3-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 34.1 mg 을 테트라하이드로푸란/메탄올 = 1/1 의 혼합 용액 1.0 ml 에 용해하고, 2 M 수산화나트륨 수용액 0.2 ml 를 첨가하여, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 2 M 염산 0.2 ml 를 첨가하여 교반한 후에, 물 3 ml 를 첨가하고, 아세트산에틸 4 ml 로 추출하였다. 유기상을 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 2-[4-(3-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산 15.4 mg 을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm) : 0.82 (3H, d, J=6.8Hz), 1.90-1.98 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.25-3.28 (2H, m), 4.04-4.15 (2H, m), 4.62 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.28 (1H, d, J=2.0Hz), 9.80 (1H, s), 13.37 (1H, brs)

HPLC유지시간 : 8.23분

Obs Mass (M⁺+H) : 376.1074

Pred Mass (M⁺+H) : 376.1074

Formula (M) : C₁₆H₁₇N₅O₄S

[0333]

[0334]

[실시예 30] 2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 30) 의 합성 (합성법 (C))

[0335]

(1) 에틸 2-[4-하이드록시-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 33.1 mg 을 디메틸포름아미드 1.0 ml 에 용해하고, 탄산칼륨 20.7 mg, 3-브로모-2-메틸프로펜 16.2 mg 을 첨가하여, 100 °C 에서 4 시간 교반하였다. 반응 혼합액을 실온까지 냉각시킨 후에, 물 3 ml, 아세트산에틸 4 ml 를 첨가하여 교반하고, 유기상을 농축하고, 에틸 4-메틸-2-{4-[(2-메틸프로펜-1-일)옥시]-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 34.1 mg 을 얻었다.

[0336]

(2) 에틸 4-메틸-2-{4-[(2-메틸프로펜-1-일)옥시]-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 34.1 mg 에 35 % 황산 수용액 1.0 ml 를 첨가하여, 80 °C 에서 4 시간 교반하였다. 반응 혼합액을 실온까지 냉각시킨 후에, 물 3 ml, 아세트산에틸 4 ml 를 첨가하여 교반하고, 유기상을 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 에틸 2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 9.9 mg 을 얻었다.

[0337]

ESI/MS m/e : 404.1 (M⁺+H, C₁₈H₂₂N₅O₄S)

[0338]

(3) 에틸 2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 9.9 mg 을 테트라하이드로푸란/메탄올 = 1/1 의 혼합 용액 1.0 ml 에 용해하고, 2 M 수산화나트륨 수용액 0.2 ml 를 첨가하여, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 2 M 염산 0.2 ml 를 첨가하여 교반한 후에, 물 3 ml 를 첨가하고, 아세트산에틸 4 ml 로 추출하였다. 유기상을 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산 4.8 mg 을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm) : 1.08 (6H, s), 2.66 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.80 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.31 (1H, d, J=2.4Hz), 9.90 (1H, s), 13.44 (1H, brs)

HPLC유지시간 : 8.29분

Obs Mass (M⁺+H) : 376.1073

Pred Mass (M⁺+H) : 376.1074

Formula (M) : C₁₆H₁₇N₅O₄S

[0339]

[0340]

[실시예 31-32]

[0341] 실시예 24 와 동일하게 하여, 화합물 번호 31 및 32 를 합성하였다.

표 8

실시예	화합물 번호	HPLC 유지시간	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
31	31	9.32	332.0824	332.0812	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.28(6H, d, J = 6.0Hz), 4.85-4.91(1H, m), 7.53(1H, d, J = 8.8Hz), 8.18(1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz), 8.27(1H, d, J = 2.0Hz), 8.39(1H, s), 9.80(1H, s), 13.60(1H, br s)
32	32	10.23	346.0951	346.0968	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.85(6H, d, J = 6.8Hz), 1.93-2.01(1H, m), 3.96(2H, d, J = 6.4Hz), 7.49(1H, d, J = 9.2Hz), 8.20(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.30(1H, d, J = 2.4Hz), 8.40(1H, s), 9.78(1H, s), 13.59(1H, brs)

[0342]

[0343] [실시예 33] 4-메틸-2-[4-페녹시-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 33) 의 합성 (합성법 (C))

[0344] (1) 5-브로모-2-플루오로니트로벤젠 2.20 g 에 탄산수소화칼륨 2.10 g, 염화팔라듐 (II) 44 mg, 브롬화구리 (I) 디메틸술파이드 착물 205 mg 을 첨가하고, 톨루엔 20 ml 에 현탁시켰다. 그 후에 에틸 4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 2.05 g, 이소부티르산 92.5 μl 및 디-t-부틸시클로헥실포스핀 228 mg 을 첨가하여, 질소 분위기하, 120 °C 에서 14 시간 가열하였다. 반응 혼합액을 셀라이트 여과하여 불용물을 제거하고, 여과액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축을 실시하고, 얻어진 미정제물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 분리 정제함으로써, 에틸 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 2.28 g 을 얻었다.

[0345] ESI/MS m/e : 311.0 (M⁺ +H, C₁₃H₁₂N₂O₄S)

[0346] (2) 에틸 2-(4-플루오로-3-니트로페닐)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 931 mg, 페놀 339 mg 및 탄산칼륨 622 mg 을 디메틸포름아미드 15 ml 에 현탁시키고, 질소 분위기하, 100 °C 에서 14 시간 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후에 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축을 실시하고, 얻어진 미정제물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 분리 정제함으로써, 에틸 2-(3-니트로-4-페녹시페닐)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.14 g 을 얻었다.

[0347] ESI/MS m/e : 385.0 (M⁺ +H, C₁₉H₁₇N₂O₅S)

[0348] (3) 에틸 2-(3-니트로-4-페녹시페닐)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.14 g 을 에탄올 15 ml 에 현탁시키고, 팔라듐/탄소 (10 %wt) 300 mg 을 첨가한 후에, 수소 분위기하, 실온에서 14 시간 교반하였다. 반응 혼합액을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압 농축함으로써, 에틸 2-(3-아미노-4-페녹시페닐)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.05 g 을 얻었다.

[0349] ESI/MS m/e : 355.1 (M⁺ +H, C₁₉H₁₉N₂O₅S)

[0350] (4) 에틸 2-(3-아미노-4-페녹시페닐)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 1.05 g 을 사용하여, 실시예 24 와 동일하게 하여, 4-메틸-2-[4-페녹시-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 458 mg 을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm) : 2.67 (3H, s), 7.11-7.29 (4H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.42 (1H, d, J=2.0Hz), 9.97 (1H, s)

HPLC보존시간 : 10.79분

Obs Mass (M++H) : 380.0803

Pred Mass (M++H) : 380.0812

Formula (M) : C₁₈H₁₃N₅O₃S

[0351]

[0352]

[실시예 34-48]

[0353]

실시예 33 과 동일하게 하여, 화합물 번호 34-48 을 합성하였다.

표 9

실시예	화합물 번호	HPLC 유지시간	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
34	34	10.67	398.0722	398.0718	C ₁₈ H ₁₂ FN ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.67(3H, s), 7.11(1H, d, J = 8.8Hz), 7.30-7.48(4H, m), 8.16(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.44(1H, d, J = 2.4Hz), 9.99(1H, s)
35	35	10.80	410.0908	410.0918	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₄ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.68(3H, s), 3.71(3H, s), 6.90(1H, d, J = 8.8Hz), 7.03-7.31(4H, m), 8.10(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.38(1H, d, J = 2.8Hz), 9.94(1H, s)
36	36	10.63	416.0620	416.0623	C ₁₈ H ₁₁ F ₂ N ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.66(3H, s), 7.18(1H, d, J = 8.8Hz), 7.35-7.45(3H, m), 8.18(1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz), 8.43(1H, d, J = 2.4Hz), 10.00(1H, s)
37	37	10.87	398.0717	398.0718	C ₁₈ H ₁₂ FN ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.68(3H, s), 7.02-7.18(3H, m), 7.27(1H, d, J = 8.7Hz), 7.50(1H, q, J = 8.1Hz), 8.18(1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 8.43(1H, d, J = 2.1Hz), 9.98(1H, s)
38	38	11.49	394.0958	394.0968	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.31(3H, s), 2.68(3H, s), 6.97-7.16(4H, m), 7.32-7.37(1H, m), 8.16(1H, dd, J = 2.7, 9.0Hz), 8.41(1H, d, J = 2.1Hz), 9.98(1H, s)
39	39	11.17	414.0421	414.0422	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.68(3H, s), 7.02(1H, d, J = 8.7Hz), 7.14-7.81(4H, m), 8.18(1H, d, J = 8.4Hz), 8.46(1H, s), 9.98(1H, s), 13.37(1H, brs)
40	40	11.56	412.0884	412.0874	C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.23(3H, s), 2.68(3H, s), 7.07-7.28(4H, m), 8.15(1H, dd, J = 2.7, 8.7Hz), 8.42(1H, d, J = 2.1Hz), 9.99(1H, s)
41	41	11.39	412.0873	412.0874	C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.21(3H, s), 2.68(3H, s), 6.92(1H, d, J = 8.7Hz), 7.15-7.30(3H, m), 8.13(1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 8.42(1H, d, J = 2.1Hz), 10.00(1H, s)
42	42	10.83	416.0607	416.0623	C ₁₈ H ₁₁ F ₂ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.68(3H, s), 7.13-7.61(4H, m), 8.15(1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 8.44(1H, d, J = 2.1Hz), 10.01(1H, s)

[0354]

표 10

실시예	화합물 번호	HPLC 유지시간	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
43	43	10.80	428.0819	428.0823	C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ O ₅ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.67(3H, s), 3.77(3H, s), 6.97-7.10(3H, m), 7.32-7.40(1H, m), 8.10(1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 8.40(1H, d, J = 2.1Hz), 9.92(1H, s)
44	44	11.36	394.0973	394.0968	C ₁₉ H ₁₃ N ₅ O ₅ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.12(3H, s), 2.65(3H, s), 6.91(1H, d, J = 8.7Hz), 7.11-7.38(4H, m), 8.10(1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 8.39(1H, d, J = 2.1Hz), 9.98(1H, s)
45	45	11.54	394.0963	394.0968	C ₁₉ H ₁₃ N ₅ O ₅ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.11(3H, s), 2.66(3H, s), 7.07-7.28(5H, m), 8.11(1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 8.37(1H, d, J = 2.1Hz), 9.98(1H, s)
46	46	11.58	412.0876	412.0874	C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ O ₅ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.31(3H, s), 2.67(3H, s), 6.86-6.97(3H, m), 7.27(1H, d, J = 9.0Hz), 8.16(1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 8.41(1H, d, J = 2.1Hz), 9.92(1H, s)
47	47	10.76	416.0629	416.0623	C ₁₈ H ₁₁ F ₂ N ₅ O ₅ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.67(3H, s), 7.07-7.40(4H, m), 8.11(1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 8.44(1H, d, J = 2.1Hz), 9.71(1H, s)
48	48	11.36	412.0871	412.0874	C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ O ₅ S	300MHz (DMSO d ₆) 2.30(3H, s), 2.68(3H, s), 7.11-7.36(4H, m), 8.16(1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 8.44(1H, d, J = 2.1Hz), 9.99(1H, s)

[0355]

[0356]

[실시예 49] 4-메틸-2-{4-[(2-메틸프로필)술폰닐]}-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐}-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 49) 의 합성 (합성법 (D))

[0357]

(1) 에틸 2-[4-플루오로-3-니트로페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 155.2 mg 과 탄산세슘 244.4 mg 을 N,N-디메틸포름아미드 1.5 ml 에 현탁시키고, 2-메틸프로필티올 49.6 mg 을 첨가하고, 질소 분위기하, 80 °C 에서 5 시간 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후에 반응 혼합액에 물 3 ml 를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 감압 농축함으로써 에틸 2-[4-(2-메틸프로필티오)-3-니트로페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트의 미정제물을 얻었다.

[0358]

(2) 상기에서 얻어진 에틸 2-[4-(2-메틸프로필티오)-3-니트로페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트의 미정제물을 수소 분위기하, 팔라듐탄소로 환원함으로써 에틸 2-[3-아미노-4-(2-메틸프로필티오)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트를 얻었다.

[0359]

(3) 상기에서 얻어진 에틸 2-[3-아미노-4-(2-메틸프로필티오)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트를 아세트산 2.0 ml 에 현탁시킨 후, 아지화나트륨 65 mg, 오르토포름산트리에틸 148 mg 을 첨가하고, 질소 분위기하, 70 °C 에서 5 시간 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후에 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 에틸 4-메틸-2-{4-[(2-메틸프로필)술폰닐]}-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 123 mg 을 얻었다.

[0360]

(4) 상기에서 얻어진 에틸 4-메틸-2-{4-[(2-메틸프로필)술폰닐]}-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐}-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 123 mg 을 테트라하이드로푸란/메탄올 = 1/1 의 혼합 용액 2 ml 에 용해하고, 2 M 수산화나트륨 수용액 0.5 ml 를 첨가하여, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 2 M 염산 0.5 ml 를 첨가하여 교반한 후에, 물 3 ml 를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기상을 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 4-메틸-2-{4-[(2-메틸프로필)술폰닐]}-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐}-1,3-티아졸-5-카르복실산 67.9 mg 을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm) : 0.91 (6H, d, J=8.0Hz), 1.75 (1H, septet, J=8.0Hz), 2.66 (3H, s), 2.93 (2H, d, J=8.0Hz), 7.78 (1H, d, J=8.0Hz), 8.17-8.19 (2H, m), 9.89 (1H, s), 13.48 (1H, brs)
 HPLC 유지시간 : 11.19분
 Obs Mass (M++H) : 376.0887
 Pred Mass (M++H) : 376.0896
 Formula (M) : C₁₆H₁₇N₅O₂S₂

[0361]

[0362]

[0363]

[실시에 50-51]

실시에 49 와 동일하게 하여, 화합물 번호 50, 51 을 합성하였다.

표 11

실시예	화합물 번호	HPLC 유지시간	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
50	50	10.45	362.0736	362.0740	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.15(6H, d, J = 6.8Hz), 2.62(3H, s), 3.56-3.63(1H, m), 7.80(1H, d, J = 8.4Hz), 8.14-8.18(2H, m), 9.82(1H, s)
51	51	11.83	410.0730	410.0740	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2.33(3H, s), 2.65(3H, s), 7.18-7.37(5H, m), 8.10(1H, d, J = 8.8Hz), 8.26(1H, s), 9.96(1H, s), 13.49(1H, brs)

[0364]

[0365]

[실시에 52] 4-메틸-2-[4-(N,N-디에틸아미노)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 번호 52) 의 합성

[0366]

(1) 5-브로모-2-플루오로니트로벤젠 220 mg 과 탄산칼륨 276 mg 을 N,N-디메틸포름아미드 2 ml 에 현탁시키고, N,N-디에틸아민 88 mg 을 첨가하고, 질소 분위기하, 40 °C 에서 14 시간 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후에 반응 혼합액에 물 3 ml 를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 감압 농축함으로써 5-브로모-2-(N,N-디에틸아미노)니트로벤젠의 미정제물을 얻었다.

[0367]

(2) 상기에서 얻어진 5-브로모-2-(N,N-디에틸아미노)니트로벤젠의 미정제물에 탄산수소화칼륨 210.3 mg, 염화팔라듐 (II) 5.3 mg, 브롬화구리 (I) 디메틸술파이드 착물 49.3 mg, 2-(디-tert-부틸포스포노)비페닐 21.5 mg 을 첨가하고, 톨루엔 2 ml 에 현탁시켰다. 그 후에 에틸 4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 188.3 mg, 이소부티르산 10.6 mg 을 첨가하고, 질소 분위기하, 130 °C 에서 13 시간 가열하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 감압 농축한 후에, 얻어진 미정제물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 분리 정제함으로써, 에틸 2-[4-(N,N-디에틸아미노)-3-니트로페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 256.1 mg 을 얻었다

[0368]

(3) 상기에서 얻어진 에틸 2-[4-(N,N-디에틸아미노)-3-니트로페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트를 수소 분위기하, 팔라듐 탄소로 환원함으로써 에틸 2-[3-아미노-4-(N,N-디에틸아미노)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트를 얻었다.

[0369]

(4) 상기에서 얻어진 에틸 2-[3-아미노-4-(N,N-디에틸아미노)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트를 아세트산 3.0 ml 에 현탁시킨 후, 아지화나트륨 91.6 mg, 오르토포름산트리에틸 209.2 mg 을 첨가하고, 질소 분위기하, 70 °C 에서 5 시간 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후에 반응 혼합액에 물 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하고, 에틸 2-[4-(N,N-디에틸아미노)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카

르복실레이트 295.9 mg 을 얻었다.

[0370] (5) 상기에서 얻어진 에틸 2-[4-(N,N-디에틸아미노)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 295.9 mg 을 테트라하이드로푸란/메탄올 = 1/1 의 혼합 용액 3 ml 에 용해하고, 2 M 수산화나트륨 수용액 2.0 ml 를 첨가하여, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 2 M 염산 2.0 ml 를 첨가하고, 통상적인 방법에 의해 정제함으로써 4-메틸-2-[4-(N,N-디에틸아미노)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 199.9 mg 을 얻었다.

¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm) : 0.85 (6 H, d, J=8.0Hz), 2.64 (3H, s), 2.80 (4H, d, J=8.0Hz), 7.41 (1H, d, J=8.0Hz), 8.02 (1H, d, J=4.0Hz), 8.08 (1H, dd, J=8.0, 4.0 Hz), 9.82 (1H, s)
HPLC 유지시간 : 10.50분
obs Mass (M++H) : 359.1289
Pred Mass (M++H) : 359.1285
Formula (M) : C₁₆H₁₈N₆O₂S

[0371]
[0372]
[0373]

[실시예 53]
실시예 52 와 동일하게 하여, 화합물 번호 53 을 합성하였다.

표 12

실시예	화합물 번호	HPLC 유지시간	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula (M)	¹ H NMR
53	53	9.75	357.1124	357.1128	C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O ₂ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.75(4H, s), 2.61(3H, s), 2.81(4H, s), 7.01(1H, d, J = 9.2Hz), 7.83(1H, s), 7.98(1H, d, J = 8.8Hz), 9.80(1H, s)

[0374]
[0375] [실시예 54]
[0376] 이상의 실시예의 방법에 따라 합성된 화합물에 대해, 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 측정하였다.
[0377] (1) 시험 화합물의 조제
[0378] 시험 화합물을 DMSO (시그마사 제조) 에 20 mM 의 농도가 되도록 용해한 후, 사용시의 목적으로 하는 농도로 조제하여 사용하였다.
[0379] (2) 측정 방법
[0380] 본 발명 화합물의 크산틴 옥시다아제 저해 활성 평가를 문헌 기재의 방법 (Method Enzymatic Analysis, 1, 521-522, 1974) 을 일부 개변하여 실시하였다. 본 평가는, 옥시다아제형의 크산틴옥사이드 리덕타아제 활성의 측정에 의해 실시되었다. 즉, 미리 20 mM 수산화나트륨 용액으로 10 mM 으로 조제한 크산틴 (시그마사 제조) 용액을 100 mM 인산 완충액을 사용하여 30 μM 으로 조제하고, 96 구멍 플레이트에 75 μl/구멍씩 첨가하였다. 최종 농도의 100 배가 되도록 DMSO 로 희석한 각 시험 화합물을 1.5 μl/구멍씩 첨가하고, 믹싱 후에 마이크로 플레이트 리더 SPECTRA max Plus 384 (몰레큘러 디바이스사 제조) 로 290 nm 의 흡광도를 측정하였다. 계속해서 옥시다아제형의 크산틴옥사이드 리덕타아제 (버터 밀크 유래, Calbiochem 사 제조) 를 100 mM 인산 완충액을 사용하여 30.6 mU/ml 로 조제하고, 73.5 μl/구멍씩 첨가하였다. 믹싱 후 신속하게 290 nm 에 있어서의 흡광도 변화를 5 분간 측정하였다. 시험 화합물 용액 대신에 DMSO 를 첨가했을 때의 효소 활성을 100 % 로 하여 시험 화합물의 저해율을 계산하고, 용량 응답 곡선에 피트시켜 옥시다아제형 크산틴옥사이드 리덕타아제에 대한 50 % 저해 농도를 계산하였다.

[0381] 이 결과를 이하의 표에 나타낸다. 단, 표 중의 기호 (+, ++, +++) 는 이하와 같은 저해 활성값을 나타내고 있는 것으로 한다.

- 10. $0 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50} : +$
- 5. $0 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50} < 10.0 \text{ nM} : ++$
- 1. $0 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50} < 5.0 \text{ nM} : +++$

[0382]

표 13

화합물번호	저해활성	화합물번호	저해활성	화합물번호	저해활성	화합물번호	저해활성
1	+++	15	+	28	+++	41	+++
2	++	16	+++	29	+++	42	+++
3	++	17	+++	30	+++	43	+++
4	++	18	+++	31	+++	44	+++
5	++	19	+++	32	+++	45	+++
6	++	20	+++	33	+++	46	+++
7	+	21	+++	34	+++	47	+++
8	+	22	+	35	+++	48	+++
9	+++	23	+	36	+++	49	+++
10	++	24	+++	37	+++	50	+++
11	+++	25	+++	38	+++	51	+++
12	+++	26	+++	39	+++	52	+++
13	+++	27	+++	40	+++	53	+++
14	+++						

[0383]

[실시에 55]

[0384]

혈중 요산 저하 작용 (정상 래트)

[0385]

[0386] 화합물 번호 17, 24, 25 및 26 의 화합물에 대해, 혈중 요산 저하 작용을 확인하였다. 8 ~ 9 주령의 Sprague-Dawley 계 웅성 래트 (닛폰 찰스·리버 주식회사) 에게 0.5 % 메틸셀룰로오스액에 현탁한 시험 화합물을 경구 준대를 사용하여 강제 투여하였다. 투여 후 2 시간에 꼬리 정맥으로부터 채혈한 후, 혈장을 분리하였다. 혈중 요산값은 요산 측정 키트 (L 타입 와코 UA·F : 와코 준야쿠 공업) 를 사용하여, 우리카아제법으로 흡광도계를 사용하여 측정하고, 요산 저하율을 하기 식에 의해 구하였다.

[0387] $\text{요산 저하율 (\%)} = (\text{대조 동물의 요산값} - \text{시험 화합물 투여 동물의 요산값}) \times 100 / \text{대조 동물의 요산값}$

[0388] 화합물 번호 17, 24, 25 및 26 의 화합물은 모두, 10 mg/kg 의 용량에 있어서 요산 저하율 50 % 이상을 나타내었다.

[0389] 또한, 화합물 번호 24, 25 및 26 의 화합물은 1 mg/kg 의 용량에 있어서도, 요산 저하율 50 % 이상을 나타내었다.

[0390] 이 결과로부터, 본 발명의 화합물이 강력한 혈중 요산 저하 효과를 갖는 것이 나타났다.

[0391] [실시에 56]

[0392] 혈중 요산 저하 작용의 지속성 (정상 래트)

[0393] 화합물 번호 17, 25 및 26 의 화합물을 사용하여, 실시에 55 와 동일한 방법으로 Sprague-Dawley 계 웅성 래트에게 시험 화합물을 투여하였다. 투여 후 24 시간에 꼬리 정맥으로부터 채혈한 후, 혈장을 분리하였다. 혈중 요산값은 요산 측정 키트 (L 타입 와코 UA·F : 와코 준야쿠 공업) 를 사용하여, 우리카아제법으로 흡광도계를 사용하여 측정하고, 요산 저하율을 하기 식에 의해 구하였다.

[0394] $\text{요산 저하율 (\%)} = (\text{대조 동물의 요산값} - \text{시험 화합물 투여 동물의 요산값}) \times 100 / \text{대조 동물의 요산값}$

[0395] 화합물 번호 17, 25 및 26 의 화합물은 모두, 10 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간에 있어서, 요산 저하율 50 % 이상을 나타내었다.

- [0396] 또한, 화합물 번호 25 및 26 의 화합물은 모두, 3 mg/kg 의 용량에 있어서도, 투여 후 24 시간에 있어서, 요산 저하율 40 % 이상을 나타내었다.
- [0397] 이 결과로부터, 본 발명의 화합물이 장시간에 걸친 지속적인 혈중 요산 저하 효과를 갖는 것이 나타났다.
- [0398] [실시예 57]
- [0399] 혈중 요산 저하 작용 (고요산 혈증 비글견)
- [0400] 화합물 번호 25 에 대해, 옥손산에 의해 고요산 혈증을 야기한 비글견에 있어서의 혈중 요산 저하 작용을 확인 하였다. 비글견 (키타야마 라베스) 에게 0.5 % 메틸셀룰로오스액에 현탁한 시험 화합물을 강제 경구 투여 하였다. 화합물 투여 전 및 투여 4 시간 후에 옥손산칼륨 (50 mg/kg) 을 피하 투여하였다. 화합물 투여 8 시간 후, 요측 (橈側) 피정맥으로부터 채혈한 후, 혈장을 분리하였다. 혈중 요산값은 LC-MS/MS 법을 이용하여 측정하고, 요산 저하율을 하기 식에 의해 구하였다.
- [0401] $\text{요산 저하율 (\%)} = (\text{대조 동물의 요산값} - \text{시험 화합물 투여 동물의 요산값}) \times 100 / \text{대조 동물의 요산값}$
- [0402] 투여 8 시간 후에 있어서, 화합물 25 는 10 mg/kg 의 용량에 있어서 요산 저하 작용을 나타내었다.
- [0403] 이 결과로부터, 본 발명의 화합물이 개에 있어서 강력한 혈중 요산 저하 효과를 갖는 것이 나타났다.
- [0404] [실시예 58]
- [0405] 조직 및 혈장에 있어서의 크산틴 옥시다아제 저해 활성의 지속성
- [0406] 본 발명의 「크산틴 옥시다아제」 에 대해, 본 실시예에 한하여, 옥시다아제형의 크산틴옥사이드 리덕타아제가 담당하는 산화 반응 촉매 활성과, 옥시다아제형과 데하이드로게나아제형 양방의 크산틴옥사이드 리덕타아제가 담당하는 산화 반응 촉매 활성을 구별하기 위해서, 전자를 「XO 활성」, 후자를 「XOR 활성」 이라고 칭한다. 「조직 XO 활성」, 「혈장 XO 활성」, 「조직 XO 저해 활성」, 「조직 XOR 저해 활성」 등에 대해서도, 「XO 활성」 및 「XOR 활성」 은 동일한 의미를 갖는다. 「조직」 에는, 간장, 신장, 지방 조직, 장, 혈관이 포함된다. 또한, 하기의 결과로부터, 본 발명의 화합물에 대해, 동일 샘플에 있어서의 XOR 활성 저해율과 XO 활성 저해율은 동일한 정도의 수치가 되는 것으로 해석된다.
- [0407] 화합물 번호 17, 25 및 26 의 화합물에 대해, 조직 XO 활성, 조직 XOR 활성 및 혈장 XO 활성을 확인하였다. 7 ~ 9 주령의 Sprague-Dawley 계 웅성 래트 (닛폰 찰스·리버 주식회사) 에게 0.5 % 메틸셀룰로오스액에 현탁한 시험 화합물을 경구 존대를 사용하여 강제 투여하였다. 투여 후 24 시간 또는 27 시간 후에 복대동맥으로부터의 채혈 및 조직의 채재 (採材) 를 실시하였다. 얻어진 혈액은 원심 분리하고, 혈장을 채취하였다.
- [0408] 조직 XO 활성, 조직 XOR 활성 및 혈장 XO 활성은, pterin 이 각각의 형태의 크산틴옥사이드 리덕타아제에 의해 산화되어 형광 물질인 isoxanthopterin 이 생성되는 반응을 이용하여 측정하였다. 조직을 각 조직 농도가 간장 : 25 mg/ml, 신장 : 25 mg/ml, 지방 : 5 mg/ml, 장 : 5 mg/ml, 혈관 : 30 mg/ml 가 되도록, 1 mM EDTA 및 프로테아제 저해제를 포함한 pH 7.4 의 인산칼륨 용액으로 호모지나이즈하고, 4 °C, 12000 rpm 으로 15 분 원심하였다. XO 활성의 측정시는 조직 호모지네이트의 상청 (上清) 또는 혈장을 50 μM pterin 을 포함한 용액과 혼합하여 37 °C 에서 반응시켰다. XOR 활성의 측정시는, 조직 호모지네이트의 상청을 50 μM pterin 및 50 μM Methylene Blue 를 포함한 용액과 혼합하여 37 °C 에서 반응시켰다. 컨트롤로서 옥시다아제형 크산틴옥사이드 리덕타아제 (버터 밀크 유래, Calbiochem 사 제조) 와 50 μM pterin 을 포함한 용액을 동일한 방법으로 반응시켰다. 생성된 isoxanthopterin 의 형광 강도를 측정하고, 컨트롤의 효소 활성 및 단백질 농도로 보정하고 XO 또는 XOR 활성으로서 산출하였다.
- [0409] XO 저해 활성 및 XOR 저해 활성은 하기 식에 의해 구하였다.
- [0410] $\text{XO 저해 활성 (\%)} = (\text{대조 동물의 XO 활성 또는 XOR 활성} - \text{시험 화합물 투여 동물의 XO 활성 또는 XOR 활성}) \times 100 / \text{대조 동물의 XO 활성 또는 XOR 활성}$
- [0411] 화합물 17, 25, 26 투여 약 27 시간 후의 조직 및 혈장 XO 저해 활성을 다음의 표에 나타낸다.

표 14

조직 및 혈장 중의 XO 저해 활성 (투여 후 약 27 시간 해부시)

% of inhibition (vs. vehicle)

화합물	17		25		26	
	1	10	1	10	1	10
간장 (mg/kg)	1	10	1	10	1	10
간장	80% 이상	90% 이상	80% 이상	90% 이상	80% 이상	90% 이상
신장	60% 이상	80% 이상	60% 이상	80% 이상	60% 이상	80% 이상
혈장	25% 이상	40% 이상	25% 이상	40% 이상	25% 이상	40% 이상

[0412]

[0413]

화합물 25 투여 24 시간 후의 장, 지방 조직 및 혈관의 XOR 저해 활성을 다음의 표에 나타낸다.

표 15

조직 중의 XOR 저해 활성
(투여 후 24 시간 해부시)

% of inhibition (vs. vehicle)

화합물	25	
	1	10
장 (mg/kg)	1	10
장	60% 이상	80% 이상
지방	30% 이상	60% 이상
혈관	25% 이상	40% 이상

[0414]

[0415]

화합물 번호 17, 25 및 26 의 화합물은 모두, 10 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 27 시간의 간장의 XO 활성을 대조 동물과 비교하여 80 % 이상 저해하였다.

[0416]

화합물 번호 17, 25 및 26 의 화합물은 모두, 10 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 27 시간의 신장의 XO 활성을 대조 동물과 비교하여 70 % 이상 저해하였다.

[0417]

화합물 번호 17, 25 및 26 의 화합물은 모두, 10 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 27 시간의 혈장의 XO 활성을 대조 동물과 비교하여 40 % 이상 저해하였다.

[0418]

또, 화합물 25 는 10 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 장의 XOR 활성을 대조 동물과 비교하여 80 % 이상 저해하였다.

[0419]

화합물 25 는 10 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 지방 조직의 XOR 활성을 대조 동물과 비교하여 60 % 이상 저해하였다.

[0420]

화합물 25 는 10 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 혈관의 XOR 활성을 대조 동물과 비교하여 40 % 이상 저해하였다.

[0421]

화합물 25 는 10 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 간장의 XOR 활성 및 XO 활성 각각을 대조 동물과 비교하여 80 % 이상 저해하였다.

[0422]

화합물 25 는 10 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 신장의 XOR 활성 및 XO 활성 각각을 대조 동물과 비교하여 70 % 이상 저해하였다.

[0423]

또한, 화합물 번호 17, 25 및 26 의 화합물은 모두, 1 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 27 시간의 간장의 XO 활성을 대조 동물과 비교하여 80 % 이상 저해하였다.

- [0424] 화합물 번호 17, 25 및 26 의 화합물은 모두, 1 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 27 시간의 신장의 XO 활성을 대조 동물과 비교하여 60 % 이상 저해하였다.
- [0425] 화합물 번호 17, 25 및 26 의 화합물은 모두, 1 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 27 시간의 혈장의 XO 활성을 대조 동물과 비교하여 25 % 이상 저해하였다.
- [0426] 또, 화합물 25 는 1 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 장 XOR 활성을 대조 동물과 비교하여 60 % 이상 저해하였다.
- [0427] 화합물 25 는 1 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 지방 조직 XOR 활성을 대조 동물과 비교하여 30 % 이상 저해하였다.
- [0428] 화합물 25 는 1 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 혈관 XOR 활성을 대조 동물과 비교하여 25 % 이상 저해하였다.
- [0429] 화합물 25 는 1 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 간장의 XOR 활성 및 XO 활성 각각을 대조 동물과 비교하여 80 % 이상 저해하였다.
- [0430] 화합물 25 는 1 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 신장의 XOR 활성 및 XO 활성 각각을 대조 동물과 비교하여 60 % 이상 저해하였다.
- [0431] 이 결과로부터, 본 발명의 화합물이 장시간에 걸친 지속적인 XO 활성, XOR 활성 저해 작용을 갖는 것이 나타났다.
- [0432] 산업상 이용가능성
- [0433] 본 발명의 상기 식 (I) 로 나타내는 화합물, 및 그 제약학적으로 허용되는 염은, 크산틴 옥시다아제 저해 활성을 갖고, 크산틴 옥시다아제 저해제로서 임상에서 응용 가능한, 특히, 통풍, 고요산혈증, 중앙 붕괴 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐 질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장 질환 또는 자기면역성 질환 등, 크산틴 옥시다아제가 관여하는 질환의 치료약 또는 예방약으로서 사용할 수 있다.