

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07D 401/12

(45) 공고일자 1986년02월 19일  
(11) 공고번호 특1986-0000104

(21) 출원번호	특1981-0004735	(65) 공개번호	특1983-0007631
(22) 출원일자	1981년12월04일	(43) 공개일자	1983년11월04일
(30) 우선권주장	55-172246 1980년12월05일 일본(JP)		
(71) 출원인	다나베 세이야꾸 가부시끼 가이샤 마쓰바라 이찌로 일본국 오오사까시 히가시꾸 도슈쥬 3쥬메 21반지		

(72) 발명자 다케다 미끼오  
일본국 사이다마켄 우라와시 쓰가모도 323-70  
훈마 야스시  
일본국 사이다마켄 아게오시 오아자 고시끼야 845-1 니시아게오 다이이  
찌단찌 3-20-501  
쓰즈하라 게이  
일본국 사이다마켄 오미야시 미야하라쥬 1-81-4

(74) 대리인 이병호

심사관 : 권동용 (책자공보 제1138호)

(54) 2-피리딘 카복스아미드 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

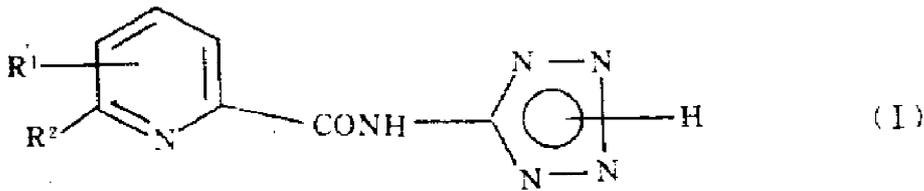
명세서

[발명의 명칭]

2-피리딘 카복스아미드 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

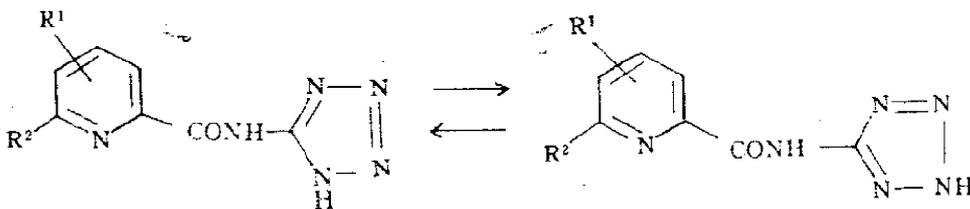
본 발명은 신규한 2-피리딘 카복스아미드 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다. 특히 본 발명은 신규한 다음 일반식(1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



상기식에서

R<sup>1</sup>은 수소, 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬-티오 또는 니트로이고 피리딘그룹의 3-, 4- 또는 5- 위치에 존재하며, R<sup>2</sup>은 수소, 저급알킬, 저급알콕시, 페녹시, 페닐-저급알킬, 페닐-저급알케닐, 또는 할로겐이다.

본 발명의 2-피리딘카복스아미드 유도체(1)은 두 이성체 구조를 가진다. 다음 구조식에 표시된 바와 같이 테트라졸 환에서 1H-이성체 및 2H-이성체는 하나의 이성체로 부터 또 하나의 이성체로 상호 전환된다. 이 두 이성체는 모두 본 발명의 범주에 속한다.



상기식에서

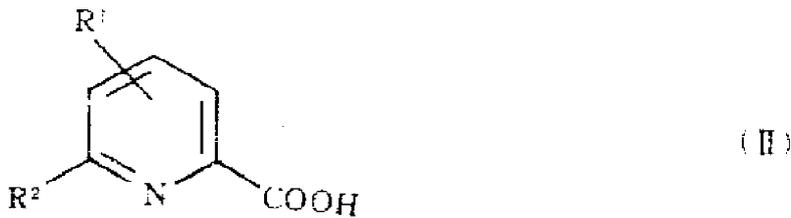
R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>은 상기 정의한 바와 같다.

문헌 [Helv. chim. Acta, Vol. 42, pp.1324-1327(1959)] 에는 니코티노일 아미노 테트라졸 [(즉, N-(5-테트라졸릴)-3-피리딘카복스아미드)] 은 니코틴산을 5-아미노테트라졸로 축합시켜 제조함이 기술되어 있다. 그러나, 상기 문헌에는 니코티노일 아미노테트라졸의 합성만이 기술되어 있을 뿐이며 이 화합물의 항알레르기 활성에 대해서는 전혀 언급되어 있지 않다.

많은 연구의 결과, 본 발명자들은 신규한 본 발명의 2피리딘 카복스아미드 유도체(1)가 현저한 항알레르기 활성을 나타내며 항알레르기 제제로서 유용함을 발견하였다.

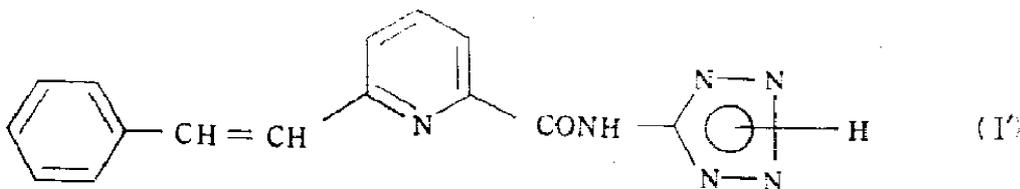
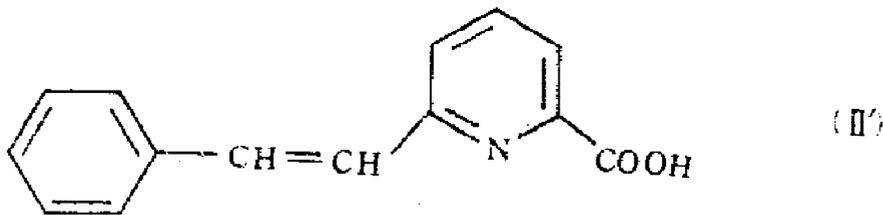
본 발명의 2-피리딘카복스아미드 유도체의 대표적인 예로는 R<sup>1</sup> 이 수소; 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 또는 n-부틸 같은 저급알킬; 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 또는 n-부톡시 같은 저급알콕시; 염소 또는 브롬 같은 할로겐; 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오 또는 n-부틸티오 같은 저급알킬티오; 또는 니트로이며, R<sup>2</sup> 가 수소; 메틸, 에틸, n-프로필 또는 n-부틸 같은 저급알킬; 메톡시, 이톡시, n-프로폭시 또는 n-부톡시 같은 저급알콕시; 페녹시; 벤질 또는 페닐 같은 페닐 저급알킬; 스티릴 같은 페닐-저급알케닐; 또는 염소 또는 브롬 같은 할로겐인 일반식(1)의 화합물을 들수 있다. 이들 화합물중에서, 바람직한 화합물은 R<sup>1</sup> 이 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐이며, R<sup>2</sup> 가 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 페닐-저급알케닐이 일반식(1)의 화합물이다. 또 하나의 바람직한 화합물은 R<sup>1</sup> 이 수소, 저급알킬, 또는 할로겐이고 피리딜 그룹의 3- 또는 4- 위치에 존재하며, R<sup>2</sup> 가 수소, 저급알킬 또는 페닐저급알케닐인 일반식(1) 화합물이다. 다른 바람직한 화합물은 R<sup>1</sup> 이 수소, 메틸, 에틸, n-부틸, 메톡시, 클로로 또는 브로모이고 피리딜 그룹의 3- 또는 4- 위치에 존재하며, R<sup>2</sup> 가 수소, 메틸, 메톡시 또는 스티릴인 일반식(1) 화합물이다. 더욱 바람직한 화합물은 R<sup>1</sup> 이 수소, 메틸, 에틸, 클로로 또는 브로모이고 피리딜 그룹의 3- 또는 4- 위치에 존재하며, R<sup>2</sup> 가 수소, 메틸 또는 스티릴인 일반식(1) 화합물이다. 가장 바람직한 화합물은 R<sup>1</sup> 이 수소, 메틸 또는 클로로이고 피리딜 그룹의 3- 또는 4- 위치에 존재하며, R<sup>2</sup> 가 메틸인 일반식(1) 화합물이다.

본 발명에 따르면, 2-피리딘카복스아미드 유도체(1)은 하기 일반식(11)의 2-피리딘카복실산 또는 이의 반응성 유도체를 5-아미노테트라졸로 축합시켜 제조할 수 있다.



상기식에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>은 상기 정의와 같다.

또한 R<sup>1</sup> 이 수소이며 R<sup>2</sup> 가 페닐인 일반식(1)의 화합물은 하기 구조식(11')의 2-피리딘카복실산 또는 이들의 반응성 유도체를 5-아미노 테트라졸로 축합시켜 하기 구조식(1')의 2-피리딘카복스아미드 유도체를 수득한 다음 이 구조식(1')의 화합물의 축매적 수소화 반응시켜 제조할 수 있다.



본 발명의 출발물질인 일반식(11)의 2-피리딘카복실산은 공지되어 있거나 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다 [참조 : Merck Index, 7th Edition, p. 936(1976) ; Australian Journal of Chemistry,

Vol. 24, No. 2, p. 385(1971) ; Yakugaku Zasshi (藥學雜誌), Vol. 78, p. 661(1958) ; Nihon Kagaku Kaishi (日本化學會誌), p. 1530(1975) ; Chemical Abstracts, Vol. 52,

18399a-19400e(1958) ; Bulletin of the chemical Society of Japan, Vol. 43, p. 3210(1970) ; The Journal of Organic Chemistry, Vol. 36, No. 14, p. 2002(1971) ; Chemical Abstracts, Vol. 68, 104926b(1968) ; Archiv der Pharmazie, Vol. 296, No. 10, p. 660(1963) ;

Tokkaisho (特開昭) 49-35386(1974) ; Chemical Abstracts, Vol. 81, 77783n(1974) ; Organic Syntheses, Collective Volume 5, p. 269(1973) ] .

또한 본 발명의 5-아미노 테트라졸의 출발 물질은 문헌 [chemical Abstracts, vol. 45, 2938f(1951)] 에 의해 공지된 화합물이다.

2-피리딘 카복실산(II) 또는 (II')와 5-아미노테트라졸과의 축합반응은 용이하게 이루어질 수 있다.

예를 들면 상기 축합반응은 용매중에서 탈수제의 존재하여 수행하는 것이 바람직하다. 적절한 탈수제의 예로는 N, N'-디사이클로헥실 카보디이미드, N, N'-카보닐디이미다졸 등을 들 수 있다. 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물은 용매로서 적절하다. -10°C 내지 100°C 의 온도에서 반응을 수행하는 것이 바람직하다.

또한, 2-피리딘 카복실산(II) 또는 (II')는 상기한 축합반응전에 이들의 반응성 유도체로 전환시킬 수 있다. 2-피리딘-카복실산(II) 또는 (II')의 반응성 유도체의 적절한 예로는 이에 상응하는 할라이드 및 혼합무수물이 포함된다. 2-피리딘-카복실산(II) 또는 (II')의 할라이드는 통상적인 방법으로, 예를들면 상기산을 티오닐 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드 또는 포스포러스 펜타클로라이드 같은 할로겐화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응은 바람직하게는 용매중에서 0°C 내지 할로겐화제의 환유온도에서 수행할 수 있다. 벤젠, 톨루엔 및 피리딘은 용매로서 적절하다. 과량의 할로겐화제가 사용될 때는 상기 할로겐화제가 용매로서 작용하기 때문에 용매의 사용을 항상 필요로 하는 것은 아니다. 또한, 혼합무수물은 용매(예, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 메틸렌클로라이드)중에서 산수용체(예, 트리에틸아민, N-메틸모르폴린)의 존재하에서 -30 내지 20°C 의 온도에서 2-피리딘 카복실산(II) 또는 (II')을 알킬클로로카보네이트(예, 에틸클로로카보네이트, 이소부틸 클로로카보네이트)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 2-피리딘 카복실산(II) 또는 (II')의 할라이드와 5-아미노테트라졸과의 축합반응은 용매중에서 산수용체의 존재하에서 수행한다. 적절한 산수용체의 예로는 트리에틸아민 또는 피리딘같은 유기염기 및 중탄산나트륨 또는 탄산나트륨과 같은 알칼리금속 탄산염이 포함된다. 디메틸포름 아미드, 염화메틸렌, 디옥산 등은 용매로서 적절하다. 과량의 유기염기가 산수용체로서 사용될 경우, 상기 유기염기가 용매로서 작용하기 때문에 항상 용매를 사용할 필요가 있는 것은 아니다. 0°C 내지 120°C 의 온도에서 반응을 수행하는 것이 바람직하다. 또한, 2-피리딘 카복실산(II) 또는 (II')의 혼합 무수물과 5-아미노 테트라졸과의 축합반응은 용매중에서 수행한다. 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물은 용매로서 적절하다. -30°C 내지 20°C 의 온도에서 반응을 수행하는 것이 바람직하다.

일반식(I')의 축매적 수소화 반응은 용이하게 수행할 수 있다. 예를들면, 상기 축매적 수소화 반응은 수소 대기하에 축매의 존재하에서 수행하는 것이 바람직하다. 적절한 축매의 예로는 팔라듐-탄소, 팔라듐-블랙 등이 있다. 물과 알칸올 (예, 메탄올, 에탄올)의 혼합물은 용매로서 적절하다. 또한 반응은 1내지10대가압하에서 수행하는 것이 바람직하다.

전술한 바와같이, 본 발명의 2-피리딘 카복사아미드 유도체(1)는 항알레르기 활성을 나타낸다. 특히, 상기유도체(1)는 돌발적인 알레르기 반응에 대해 현저한 억제 활성을 나타낸다. 예를들면, 2-피리딘 카복사아미드 유도체(1)은 수동 피부 과민증, 전신계과민증, 과민성(또는 항원-유발)기관지 수축, 알레르기성 피부과민증 및 과민성 히스타민 방출을 억제한다. 항아스카리스 수염(돼지회충) 항혈청을 사용하여 래트에서 수동 피부과민증(PCA)반응에 의해 항알레르기 활성을 측정할 경우, 2-피리딘카복사아미드 유도체(1)은 문헌 [ Helv. chim. Acta, 42, 1324-1327(1959) ] 에 기술된

N-(5-테트라졸릴)-3-피리딘카복사아미드 보다 10배 이상 강한 PCA 억제 작용을 나타낸다. 더욱이, 2-피리딘-카복사아미드 유도체(1)은 독성이 낮으며 알레르기 억제제로서 사용할 경우 대단히

안전하다. 예를들면, 마우스에 N-(5-테트라졸릴)-6-메틸-2-피리딘카복사아미드 나트륨염을 경구 투여함으로써 측정된 상기 나트륨염의 50% 치사량(LD<sub>50</sub>)은 약 800mg/kg이다. 또한, 2-피리딘카복사아미드 유도체(1)은 이를 반복적으로 사용한후에도 항알레르기 활성이 실질적으로 전혀 감소되지 않음(즉, 실질적인 내성이 없음)을 나타내며 바람직하지 않는 부작용없이 사용할 수 있다. 그러므로, 2-피리딘-카복사아미드유도체(1)은 알레르기성기관 지천식, 두드러기, 알레르기성습진, 건초천식, 알레르기성비염등 같은 다양한 알레르기증상치료 및/또는 예방에 유용하다.

2-피리딘카복사아미드 유도체(1)은 유리형태 또는 이들의 염으로서 약제학적 용도에 사용할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 2-피리딘카복사아미드(1)의 염으로는, 예를들면, 나트륨염, 칼륨염 및 리튬염과 같은 알칼리금속염, 트리에탄올아민 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄염과 같은 유기아민염, 및 리신 염과 같은 염기성 아미노산염이 있다. 이 염들은 2-피리딘카복사아미드(1)을 알칼리금속 하이드록사이드(예 : 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬), 알칼리금속 카보네이트(예 : 탄염나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨), 유기아민(예 : 트리에탄올아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄) 또는 염기성 아미노산(예 : 리신)으로 처리함으로써 용이하게 제조할 수 있다. 2-피리딘 카복사아미드 유도체(1) 또는 이의 염은 경구적으로 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 2-피리딘카복사아미드 유도체(1) 또는 이의 염의 일일용량은 체중 1kg 당 약 0.1 내지 약 300mg, 특히 약 0.3 내지 약 30mg일 수 있다. 또한, 2-피리딘카복사아미드 유도체(1) 또는 이의 염은 경구적 또는 비경구적 투여에 적절한 약제학적 부형제와 결합시키거나 혼합시킨 동일한 유도체를 함유하는 약제학적 제제의 형태로 사용할 수도 있다. 적절한 부형제에는 예를 들면, 아라비아검, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트검, 폴리비닐피롤리돈, 락토즈, 수크로스, 인산칼륨, 마그네슘스테아레이트, 점토, 감자전분 및 기타 공지된 약용 부형제가 포함된다. 약제학적 제제는 정제, 분제, 캡슐제, 또는 과립제 같은 고체형태 ; 또는 용액제 또는 현탁제 같은 액체형태일 수 있다. 또한, 비경구적으로 투여할때, 약제학적 제제는 주사약의 형태로 사용할 수 있다.

본 발명의 실질적이며 바람직한 태양이 다음 실시예에 예되어 있다. 명세서와 청구범위에서 용어 "

저급알킬", "저급알콕시" 및 "저급알케닐"은 각각 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 및 탄소수 2 내지 4의 알케닐을 나타내는 것으로 해석되어야 한다.

[실시예 1]

5g의  $\alpha$ -피콜린산을 40ml의 염화티오닐에 용해시킨 후 용액을 2시간동안 환류시킨다. 반응후, 용액을 감압하에 농축시켜 과량의 티오닐클로라이드를 제거한다. 잔사를 30ml의 디메틸 포름아미드중에 용해시킨 다음 10ml의 디메틸포름아미드중에 4.07g의 5-아미노테트라졸 및 8.14g의 트리에틸아민을 용해시킨 용액을 냉각시키면서 가한다. 혼합물을 70℃에서 1시간동안 교반시킨 후 반응혼합물을 감압하에서 농축시켜 디메틸포름아미드를 제거한다. 물을 잔사에 가하고 수성혼합물의 pH를 10% 염산에 의해 2 내지 3으로 조정한다. 여과하여 결정성 침전을 수집한 후 디메틸포름아미드와 에틸아세테이트의 혼합물로부터 재결정화시킨다. 그 결과 4.22g의 N-(5-테트라졸릴)-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 268.5 내지 269℃ (분해)

2.11g의 N-(5-테트라졸릴)-2-피리딘카복스아미드를 11ml의 1N 수산화나트륨 수용액에 용해시키고 수성혼합물을 활성탄으로 여과시킨다. 여액을 감압하에서 농축시켜 용매를 제거한다. 에탄올을 잔유물에 가하고 여과시켜 결정성 침전을 수집한다. 이 결과 2.26g의 N-(5-테트라졸릴)-2-피리딘카복스아미드나트륨염이 수득된다.

용 점 : 278 내지 280℃ (분해)

[실시예 2]

1.06g의 4-메틸-2-피리딘 카복실산, 1.28g의 N, N'-카보닐디이미다졸, 25ml의 디메틸포름아미드 및 12ml의 테트라하이드로푸란의 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반시킨다. 0.72g의 5-아미노테트라졸이 혼합물에 가하고 상기 혼합물을 3시간동안 80℃에서 교반시킨다음 반응혼합물을 감압하에서 농축시켜 용매를 제거한다. 물을 잔사에 가하고 수성혼합물의 pH를 10% 염산에 의해 2로 조정한다. 결정성 침전을 여과시켜 수집하고 물로 세척한 다음 디메틸포름아미드 및 물의 혼합물로부터 재결정화시킨다. 이 결과 0.52g의 N-(5-테트라졸릴)-4-메틸-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 241.5 내지 242.5℃ (분해)

나트륨 염

용 점 : 210 내지 215℃ (분해)

[실시예 3]

(1) 4g의 6-스티릴-2-피리딘 카복실산을 60ml의 티오닐 클로라이드에 용해시키고 용액을 2시간동안 환류시킨다. 반응후 혼합물을 감압하에서 농축시켜 과량의 염화티오닐을 제거한다 잔사를 10ml의 디메틸 포름아미드에 용해시킨 후 9ml의 디메틸포름아미드중의 1.78g의 5-아미노테트라졸과 9g의 트리에틸아민의 용액을 냉각시키면서 여기에 가한다. 혼합물을 2시간동안 70℃에서 교반한다. 반응후 혼합물을 감압하에 농축시켜 디메틸포름아미드를 제거한다. 물을 잔사에 가하고 수성혼합물의 pH를 10% 염산에 의해 2로 조정한다. 결정성 침전을 여과시켜 수집한 다음 디메틸포름아미드와 에탄올의 혼합물로부터 재결정화시킨다. 이 결과, 3.0g의 N-(5-테트라졸릴)-6-스티릴-2-피리딘-카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 261.5 내지 262℃ (분해)

나트륨 염

용 점 : > 300℃ (분해)

(2) 2g의 N-(5-테트라졸릴)-6-스티릴-2-피리딘 카복스아미드, 30ml의 물, 15ml의 에탄올, 5ml의 10% 수산화나트륨 수용액 및 0.18g의 10% 탄소상의 파라듐의 혼합물을 40℃에서 2시간동안 흔든 다음 대기압하의 수소 기체류중에서 15시간동안 실온에서 흔든다. 반응후, 에탄올을 혼합물에 첨가하여 침전을 용해시킨다. 불용성 물질을 여과 제거하고 여액의 pH를 10% 염산을 사용하여 3으로 조정한다. 결정성 침전물을 여과시켜 수집한 다음, 물로 세척하여 건조시킨후 디메틸포름아미드와 에탄올의 혼합물로 재결정화시킨다. 이 결과 1.34g의 N-(5-테트라졸릴)-6-펜에틸-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 220 내지 221℃ (분해)

나트륨 염

용 점 : 288 내지 289℃ (분해)

[실시예 4]

2.82g의 5-메틸-2-피리딘 카복실산, 20ml의 티오닐클로라이드 및 2.3g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1에서 언급한 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드로 재결정화시키면 1.5g의 N-(5-테트라졸릴)-5-메틸-2-피리딘 카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 275 내지 277℃ (분해)

나트륨 염

용 점 : > 300℃ (분해)

## [실시예 5]

2.3g의 6-메틸-2-피리딘카복실산, 20ml의 티오닐클로라이드 및 1.33g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득된 조생성물을 디메틸포름아미드와 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면 1.31g의 N-(5-테트라졸릴)-6-메틸-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 248 내지 249°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 295 내지 297°C (분해)

## [실시예 6]

1.9g의 6-n-프로필-2-피리딘카복실산, 12ml의 티오닐클로라이드 및 0.96g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득된 조생성물을 디메틸포름아미드와 물의 혼합물로 재결정화시키면, 0.26g의 N-(5-테트라졸릴)-6-n-프로필-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 218 내지 220°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 300 내지 303°C (분해)

## [실시예 7]

2.4g의 6-n-부틸-2-피리딘카복실산, 15ml의 티오닐클로라이드 및 0.97g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드와 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면, 0.97g의 N-(5-테트라졸릴)-6-n-부틸-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 194 내지 197°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 296 내지 297°C (분해)

## [실시예 8]

1.16g의 4-클로로-2-피리딘카복실산, 25ml의 염화티오닐 및 0.82g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드와 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면 1.0g의 N-(5-테트라졸릴)-4-클로로-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 240 내지 250°C (분해)

나트륨 염

생성물은 약 260°C에서 분해되기 시작한다.

## [실시예 9]

0.53g의 3-클로로-2-피리딘카복실산, 10ml의 티오닐클로라이드, 0.27g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드와 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면, 0.28g의 N-(5-테트라졸릴)-3-클로로-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 252 내지 254°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 210 내지 218°C (분해)

생성물은 약 70°C에서 어두워지기 작한다)

## [실시예 10]

0.46g의 6-클로로-2-피리딘카복실산, 15ml의 티오닐클로라이드, 0.29g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득된 조생성물을 디메틸포름아미드와 물의 혼합물로 재결정화시키면, 0.17g의 N-(5-테트라졸릴)-6-클로로-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 240 내지 247°C (분해)

나트륨 염

용 점 : > 300 °C (분해)

## [실시예 11]

1.45g의 3-메톡시-2-피리딘카복실산, 30ml의 티오닐클로라이드, 및 0.95g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드와 물의 혼합물로 재결정화시키면, 0.18g의 N-(5-테트라졸릴)-3-메톡시-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 213.5 내지 215.5°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 269 내지 271°C (분해)

## [실시예 12]

1.67g의 4-메톡시-2-피리딘카복실산, 20ml의 티오닐클로라이드, 및 1.2g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 에탄올로 재결정화시키면, 0.28g의 N-(5-테트라졸릴)-4-메톡시-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 235 내지 250°C (분해)

$C_8H_8O_2N_6$  1/2 H<sub>2</sub>O에 대한 분석

이론치 : C, 41.92 H, 3.96 N, 36.67

실측치 : C, 42.30 H, 3.66 N, 37.96

나트륨 염

용 점 : 205 내지 235°C (분해)

## [실시예 13]

0.93g의 6-n-부톡시-2-피리딘카복실산, 10ml의 티오닐클로라이드, 0.48g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드, 물 및 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면, 0.77g의 N-(5-테트라졸릴)-6-n-부톡시-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 203 내지 240°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 311 내지 312°C (분해)

## [실시예 14]

0.36g의 5-메틸티오-2-피리딘카복실산, 6ml의 티오닐클로라이드, 0.18g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드 및 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면, 0.17g의 N-(5-테트라졸릴)-5-메틸티오-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 275 내지 276°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 215 내지 218°C (분해)

## [실시예 15]

0.72g의 5-니트로-2-피리딘카복실산, 13ml의 티오닐클로라이드, 0.37g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드, 에탄올, 및 물의 혼합물로 재결정화시키면, 0.51g의 N-(5-테트라졸릴)-3-니트로-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 274 내지 275°C (분해)

## [실시예 16]

1.44g의 4-니트로-6-메틸-2-피리딘카복실산, 27ml의 티오닐클로라이드 및 0.79g의 5-아미노테트라졸을 실시예 1의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 에탄올로 세척하면, 0.79g의 N-(5-테트라졸릴)-4-니트로-6-메틸-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : > 300°C

나트륨 염

생성물은 약 300°C에서 분해되기 시작한다.

## [실시예 17]

0.46g의 4-에틸-2-피리딘카복실산, 0.5g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.79g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드와 물의 혼합물로 재결정화시키면, 0.79g의 N-(5-테트라졸릴)-4-에틸-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 217 내지 218°C (분해)

나트륨 염

생성물은 약 190°C에서 분해되기 시작한다.

## [실시예 18]

0.42g의 4-이소프로필-2-피리딘카복실산, 0.42g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.24g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드 및 물의 혼합물로 재결정화시키면, 0.17g의 N-(5-테트라졸릴)-4-이소프로필-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 198 내지 203°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 205 내지 209°C (분해)

[실시에 19]

0.52g의 4-n-부틸-2-피리딘카복실산, 0.48g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.27g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드, 물 및 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면, 0.45g의 N-(5-테트라졸릴)-4-n-부틸-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 218 내지 219°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 275 내지 278°C (분해)

[실시에 20]

1.49g의 3-메틸-2-피리딘카복실산, 1.8g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 1.2g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드 및 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면, 0.2g의 N-(5-테트라졸릴)-3-메틸-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 227 내지 230°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 285 내지 295°C (분해)

[실시에 21]

0.81g의 4, 6-디메틸-2-피리딘카복실산, 0.86g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.54g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드 및 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면, 0.47g의 N-(5-테트라졸릴)-4, 6-디메틸-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 247 내지 248°C (분해)

(생성물은 230°C에서 승윤되기 시작한다)

나트륨 염

용 점 : 241 내지 265°C (분해)

(생성물은 210°C에서 승윤되기 시작한다)

[실시에 22]

0.76g의 3, 6-디메틸-2-피리딘카복실산, 0.86g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.51g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드 및 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면, 0.68g의 N-(5-테트라졸릴)-3, 6-디메틸-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 269 내지 272°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 295 내지 297°C (분해)

(생성물은 210°C에서 승윤되기 시작한다)

[실시에 23]

0.55g의 5, 6-디메틸-2-피리딘카복실산, 0.77g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.48g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드 및 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면 0.44g의 N-(5-테트라졸릴)-5, 6-디메틸-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 240 내지 242°C (분해)

나트륨 염

용 점 > 300°C (분해)

[실시에 24]

0.3g의 4-브로모-2-피리딘카복실산, 0.25g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.14g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드 및 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면, 0.24g의 N-(5-테트라졸릴)-4-브로모-2-피리딘카복사미드가 수득된다.

용 점 : 250 내지 280°C (분해)

(생성물은 240°C에서 적색으로 되기 시작한다)

나트륨 염

용 점 : 180 내지 220°C (분해)

[실시에 25]

0.89g의 6-브로모-2-피리딘카복실산, 0.71g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.41g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드 및 물의 혼합물로 재결정화시키면, 0.67g의 N-(5-테트라졸릴)-6-메톡시-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 230 내지 231.5°C (분해)

나트륨 염

용 점 : > 300°C (분해)

[실시에 26]

0.48g의 6-메톡시-2-피리딘카복실산, 0.51g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.29g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드, 물 및 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면, 0.32g의 N-(5-테트라졸릴)-6-메톡시-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 252 내지 253°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 288 내지 290°C (분해)

[실시에 27]

0.25g의 6-페녹시-2-피리딘카복실산, 0.2g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.11g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 에탄올로 재결정화시키면, 0.13g의 N-(5-테트라졸릴)-6-페녹시-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 212 내지 218°C (분해)

(생성물은 190°C에서 승윤되기 시작한다)

나트륨 염

용 점 : 290 내지 296°C (분해)

[실시에 28]

0.48g의 4-니트로-2-피리딘카복실산, 0.48g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.27g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 에탄올로 재결정화시키면, 0.38g의 N-(5-테트라졸릴)-4-니트로-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 240 내지 250°C (분해)

나트륨 염

용 점 : 260 내지 280°C (분해)

[실시에 29]

0.68g의 4-클로로-6-메틸-2-피리딘카복실산, 0.67g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.37g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드와 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면, 0.65g의 N-(5-테트라졸릴)-4-메톡시-6-메틸-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 240 내지 250°C (분해)

(생성물은 150°C에서 승윤되기 시작한다)

나트륨 염

용 점 : 305 내지 310°C (분해)

[실시에 30]

0.8g의 4-메톡시-6-메틸-2-피리딘카복실산, 0.82g의 N, N'-카보닐디이미다졸 및 0.45g의 5-아미노테트라졸을 실시예 2의 방법과 같은 방법으로 처리한다. 이 결과 수득한 조생성물을 디메틸포름아미드와 에탄올의 혼합물로 재결정화시키면 0.82g의 N-(5-테트라졸릴)-4-메톡시-6-메틸-2-피리딘카복스아미드가 수득된다.

용 점 : 252 내지 258°C (분해)

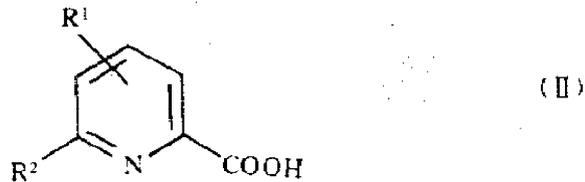
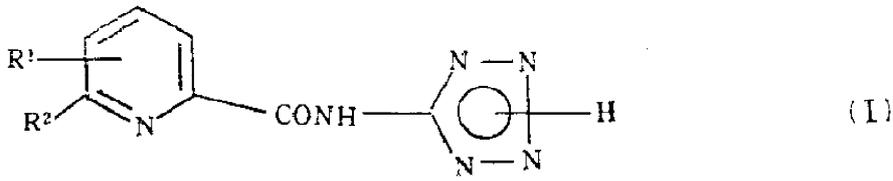
나트륨 염

용 점 : 200 내지 210°C (분해)

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(11)의 2-피리딘카복실산 또는 이의 반응성 유도체를 5-아미노테트라졸로 축합시킴을 특징으로하여, 다음 일반식(1)의 2-피리딘 카복스아미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R<sup>1</sup>은 수소, 저급알킬, 저급알콕시, 할로겐, 저급알킬티오 또는 니트로이고, 피리딜 그룹의 3-, 4- 또는 5-위치에 존재하며, R<sup>2</sup>은 수소, 저급알킬, 저급알콕시, 페녹시, 페닐저급알케닐 또는 할로겐이다.

청구항 2

다음 구조식(11')의 2-피리딘카복실산 또는 이의 반응성 유도체를 5-아미노테트라졸로 축합시켜 다음 구조식(1')의 2-피리딘카복스아미드 유도체를 수득한 다음 이 생성 화합물을 축매적 수소화 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 구조식(1)의 2-피리딘카복스아미드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.

