(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. 6
C07D 213/34

(45) 공고일자 2003년05월09일
(11) 등록번호 10-0371620
(24) 등록일자 2003년01월27일

(21) 출원번호 10-1999-7000340
(22) 출원일자 1999년01월18일
번역문 제출일자 1999년01월18일
(86) 국제출원번호 PCT/CA1997/00486
(86) 국제출원출원일자 1997년07월08일
(65) 공개번호 특2000-0067891
(43) 공개일자 2000년11월25일
(87) 국제공개번호 WO 1998/03484
(87) 국제공개일자 1998년01월29일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 키르기즈, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 리투아니아, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 루마니아, 러시아, 싱가포르, 시에라리온, 유고슬라비아,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장

| | | |
|---|---|---|
| 60/022,128 | 1996년07월18일 | 미국(US) |
| 9616126.0 | 1996년08월01일 | 영국(GB) |
| 60/027,139 | 1996년10월01일 | 미국(US) |
| 9621420.0 | 1996년10월15일 | 영국(GB) |
| 60/041,814 | 1997년04월08일 | 미국(US) |
| 9709291.0 | 1997년05월07일 | 영국(GB) |


(73) 특허권자 머크 프로스트 캐나다 앤드 캄파니
캐나다 에이치 3엘1 퀘벡 커클랜드 트랜스-캐나다 하이웨이16711

(72) 발명자 듀베다니엘
캐나다에이치9에이치3엘1퀘벡커클랜드트랜스캐나다하이웨이16711

포틴레진
캐나다에이치9에이치3엘1퀘벡커클랜드트랜스캐나다하이웨이16711

프리센리차드
캐나다에이치9에이치3엘1퀘벡커클랜드트랜스캐나다하이웨이16711

왕차오인
캐나다에이치9에이치3엘1퀘벡커클랜드트랜스캐나다하이웨이16711

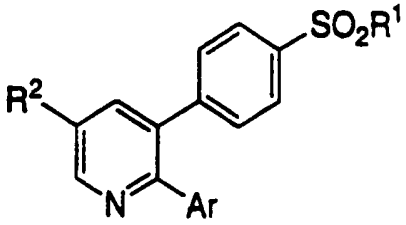
거티어쟈커스이브스
캐나다에이치9에이치3엘1퀘벡커클랜드트랜스캐나다하이웨이16711

(74) 대리인 이병호

심사관 : 강춘원

# (54) 선택적인 사이클로옥시게나제-2 억제제로서의 치환된 피리딘

## 요약

본 발명은 신규한 화학식 I의 화합물, 및 당해 화학식 I의 화합물 무독성 치료학적 유효량을 COX-2 매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, COX-2 매개 질환의 치료방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는, COX-2 매개 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
화학식 I



## 색인어

사이클로옥시게나제-1(COX-1), 사이클로옥시게나제-2(COX-2), 비스테로이드성 소염제, COX-2 매개 질환, 프로스타글란딘

## 명세서

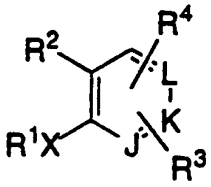
### 배경기술

본 발명은 사이클로옥시게나제 매개 질환의 치료 방법 및 이를 위한 특정한 약제학적 조성물에 관한 것이다.
비스테로이드성 소염제(NSAID)는 대부분 소염, 진통 및 해열 활성을 나타내고, 사이클로옥시게나제로서 공지되어 있는 프로스타글란딘 G/H 신타제의 억제를 통해 특정한 유형의 암 성장 및 호르몬 유도된 자궁 수축을 억제한다. 초기에는, 소 정낭에서 최초로 확인된 바와 같이, 사이클로옥시게나제-1(COX-1), 즉 구성 효소에 상응하는 한가지 형태의 사이클로옥시게나제만이 공지되었다. 보다 최근에, 제2의 유도성 형태의 사이클로옥시게나제, 즉 사이클로옥시게나제-2(COX-2)에 대한 유전자가 닭, 쥐 및 사람 공급원으로부터 최초로 클로닝되었고, 시퀀싱되었으며, 특성화되었다. 이 효소는 양, 마우스 및 사람을 포함하는 각종 공급원으로부터 클로닝되고 시퀀싱되며 특성화된 COX-1과 상이하다. 제2 형태의 사이클로옥시게나제(COX-2)는 미토겐, 내독소, 호르몬, 사이토킨 및 성장 인자를 포함하는 다수의 제제에 의해 용이하고 신속하게 유도될 수 있다. 프로스타글란딘은 생리학적 및 병리학적 역할 모두를 갖기 때문에, 본 발명자들은 구성 효소(COX-1)가 프로스타글란딘의 내인성 기초 방출에 광범위하게 관여하여 위장 온전성 및 신장 혈류의 유지와 같은 이들의 생리학적 기능에 중요하다고 결론지었다. 이와는 대조적으로, 본 발명자들은 염증제, 호르몬, 성장 인자 및 사이토킨과 같은 제제와 반응하여 신속히 유도될 수 있는 유도성 형태인 COX-2가 프로스타글란딘의 병리학적 효과에 주로 관여한다고 결론지었다. 따라서, COX-2의 선택적인 억제제는 통상의 비스테로이드성 소염제와 소염, 진통 및 해열 특성이 유사할 것이고, 또한 호르몬 유도된 자궁 수축을 억제할 수 있으며, 잠재적인 항암 효과를 가지나 일부 메카니즘에 근거한 부작용을 유도하는 능력은 감소시킬 것이다. 특히, 이와 같은 화합물은 위장 독성에 대한 감소 효능, 신장 부작용에 대한 감소 효능, 출혈 시간에 미치는 감소 효과 및 아스피린 민감성 천식 환자에서 천식 발작 유도의 저하능을 갖는다.
또한, 이와 같은 화합물은 수축성 프로스타노이드의 합성을 예방하여 프로스타노이드 유도된 평활근 수축을 억제시킴으로써, 월경곤란, 조산 진통, 천식 및 호산구 관련 질환의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 알츠하이머 질환의 치료, 특히 폐경후 여성에서의 골 손실의 감소(골다공증의 치료) 및 녹내장의 치료에 사용할 수 있다.
선택적인 사이클로옥시게나제-2 억제제의 잠재적 용도는 하기 문헌에 언급되어 있다:
1. John Vane, "Towards a better aspirin" in Nature, Vol. 367, pp. 215-216, 1994.

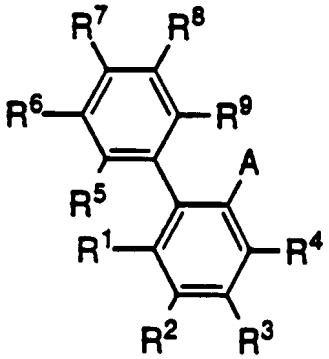
2. Bruno Battistini, Regina Botting and Y.S. Bakhle, "COX-1 and COX-2: Toward the Development of More Selective NSAIDs" in Drug News and Perspectives, Vol. 7, pp. 501-512, 1994.
3. David B. Reitz and Karen Seibert, "Selective Cyclooxygenase Inhibitors" in Annual Reports in Medicinal Chemistry, James A. Bristol, Editor, Vol. 30, pp. 179-188, 1995.
4. Don E. Griswold and Jerry L. Adams, "Constitutive Cyclooxygenase (COX-1) and Inducible Cyclooxygenase(COX-2): Rationale for Selective Inhibition and Progress to Date" in Medicinal Research Reviews, Vol. 16, pp. 181-206, 1996.

국제 공개공보 제WO 96/10012호[듀퐁 머크(DuPont Merck), 1996년 4월 4일]는 COX-1보다는 오히려 COX-2의 선택적인 억제 측면에서 COX-2 매개 질환의 치료에 유용한 것으로 화합물 A를 기재하고 있다. 본 발명에 이르러 화합물 A 중 -J-K-L-이 -NCHCH-이고 X가 결합이며, $R^1$이 방향족이고 $R^3$ 및 $R^4$가 둘다 수소가 아닌 화합물의 서브세트가 예상치 못하게 COX-1에 비해 COX-2의 억제에 대해 우수한 선택성을 나타내고/나타내거나 국제 공개공보 제WO 96/10012호에 기재되어 있는 가장 유사한 종류와 비교하여 우수한 효능을 나타냄을 밝혀내었다. 이러한 화합물의 서브세트가 본 발명의 대상이며, 하기 화학식 I로 나타낸다.

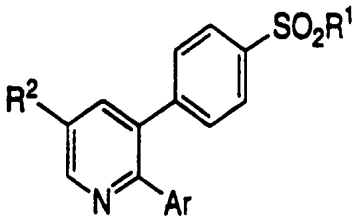
화학식 A



화학식 B



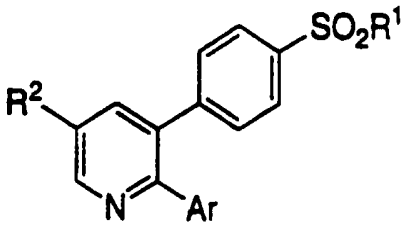
화학식 I



국제 공개공보 제WO 96/10012호에 기재되어 있는 175개 이상의 특정 화합물 중에서, 단지 4개의 화합물만이 피리딘이고, 이들 중 어떤 화합물도 피리딘 환에 치환체(A 중의 $R^3$ 또는 $R^4$)를 함유하지 않는다.
국제 공개공보 제WO 96/16934호(Searle, 1996년 6월 6일)는 염증 및 관련 질환의 치료에 유용한 것으로 화합물 B를 기재하고 있다. 화학적으로, 이들 화합물은 3개의 방향족 환의 중심이 피리딘이 아닌 벤젠이라는 점에서 본 발명의 화합물과 다르다.

<u>발명의 요약</u>

본 발명은 화학식 I의 신규한 화합물, 및 당해 화학식 I의 화합물의 무독성 치료학적 유효량을 COX-2 매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, COX-2 매개 질환의 치료방법을 포함한다.
화학식 I

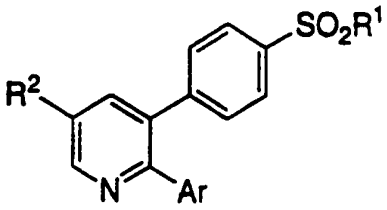


또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는, COX-2 매개 질환을 치료하기 위한 특정한 약제학적 조성물을 포함한다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명은 화학식 I의 신규한 화합물, 및 당해 화학식 I의 화합물의 무독성 치료학적 유효량을 COX-2 매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, COX-2 매개 질환의 치료 방법을 포함한다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

$R^1$은 (a) $CH_3$, (b) $NH_2$, (c) $NHC(O)CF_3$ 및 (d) $NHCH_3$로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

Ar은 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐 또는 피리디닐, 또는 이의 N-옥사이드(여기서, 치환체는 (a) 수소, (b) 할로, (c) $C_{1-6}$ 알콕시, (d) $C_{1-6}$ 알킬티오, (e) CN, (f) $C_{1-6}$ 알킬, (g) $C_{1-6}$ 플루오로알킬, (h) $N_3$, (i) $-CO_2R^3$, (j) 하이드록시, (k) $-C(R^4)(R^5)-OH$, (l) $-C_{1-6}$ 알킬$-CO_2-R^6$ 및 (m) $C_{1-6}$ 플루오로알콕시로 이루어진 그룹 중에서 선택된다)이며,

$R^2$는 (a) 할로, (b) $C_{1-6}$ 알콕시, (c) $C_{1-6}$ 알킬티오, (d) CN, (e) $C_{1-6}$ 알킬, (f) $C_{1-6}$ 플루오로알킬, (g) $N_3$, (h) $-CO_2R^7$, (i) 하이드록시, (j) $-C(R^8)(R^9)-OH$, (k) $-C_{1-6}$ 알킬$-CO_2-R^{10}$, (l) $C_{1-6}$ 플루오로알콕시, (m) $NO_2$, (n) $NR^{11}R^{12}$ 및 (o) $NHCOR^{13}$으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

$R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$ 및 $R^{13}$은 각각 독립적으로 (a) 수소 및 (b) $C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나,

$R^4$와 $R^5$, $R^8$와 $R^9$ 또는 $R^{11}$와 $R^{12}$는 이들이 부착된 원자와 함께 원자수 3 내지 7의 포화 모노사이클릭 환을 형성한다.

적절한 알킬 그룹에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 부틸, 펜틸 및 헥실 그룹이 포함된다. 바람직한 알킬 그룹은 메틸 그룹이다. 일반적으로, $R^4$와 $R^5$, $R^8$과 $R^9$ 및 $R^{11}$과 $R^{12}$는 상기한 모노사이클릭 환의 잔기가 아니다. "알킬"이 알콕시, 알킬티오, 플루오로알킬, 플루오로알콕시와 같은 복합 용어의 일부분인 경우, 알킬의 상기 의미는 또한 복합 용어를 의미한다.

화학식 I의 바람직한 아-부류(sub-genus)는 Ar이 일치환 또는 이치환된 피리디닐인 화합물이다. 이러한 아-부류내에서, 화학식 Ic의 화합물과 같은 3-피리디닐 이성체가 특히 바람직하다.

Ar이 이치환된 페닐인 경우, 치환체 중 하나 또는 둘 다가 수소인 화합물이 특히 적합하다.

화학식 I의 또다른 바람직한 아-부류는 Ar이 일치환 또는 이치환된 페닐인 화합물이다.

Ar이 이치환된 페닐인 경우, 치환체 중 하나가 수소 또는 불소이고 두 번째 치환체가 수소, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메틸인 화합물이 특히 적합하다.

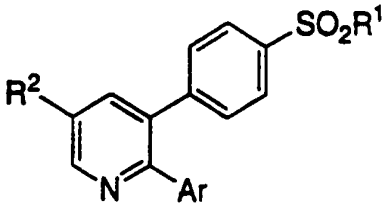
화학식 I의 또다른 바람직한 아-부류는 $R^1$이 $CH_3$ 또는 $NH_2$인 화합물이다. 일반적으로, $CH_3$은 COX-2 특이성을 위해 바람직하고, $NH_2$는 효능을 위해 바람직하다.

화학식 I의 또다른 바람직한 아-부류는 $R^2$가 할로, $CH_3$ 또는 $CF_3$인 화합물이다.

화학식 I의 또다른 바람직한 아-부류는 Ar상의 치환체가 (a) 수소, (b) 할로, (c) $C_{1-4}$ 알콕시, (d) $C_{1-4}$ 알킬티오, (e) $C_{1-4}$ 알킬, (f) $CF_3$ 및 (g) CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물이다.

한가지 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

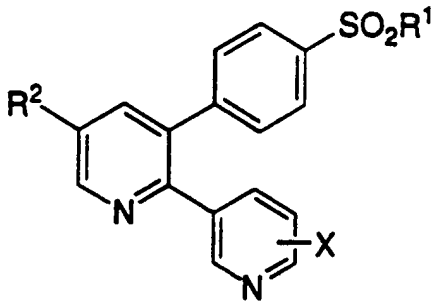
화학식 I



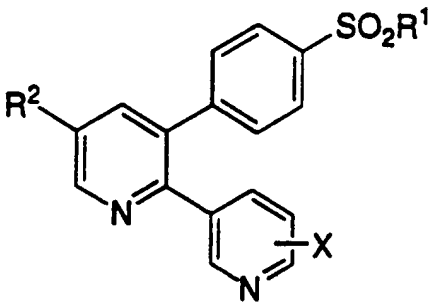
위의 화학식 I에서,

$R^1$ 은 (a) $CH_3$, (b) $NH_2$, (c) $NHC(O)CF_3$ 및 (d) $NHCH_3$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,
Ar은 일치환, 이치환 또는 삼치환된 피리디닐, 또는 이의 N-옥사이드(여기서, 치환체는 (a) 수소, (b) 할로, (c) $C_{1-6}$ 알콕시, (d) $C_{1-6}$ 알킬티오, (e) CN, (f) $C_{1-6}$ 알킬, (g) $C_{1-6}$ 플루오로알킬, (h) $N_3$, (i) $-CO_2R^3$, (j) 하이드록시, (k) $-C(R^4)(R^5)-OH$, (l) $-C_{1-6}$ 알킬$-CO_2-R^6$ 및 (m) $C_{1-6}$ 플루오로알콕시로 이루어진 그룹 중에서 선택된다)이며,
$R^2$ 는 (a) 할로, (b) $C_{1-6}$ 알콕시, (c) $C_{1-6}$ 알킬티오, (d) $C_{1-6}$ 알킬, (e) $N_3$, (f) $-CO_2H$, (g) 하이드록시, (h) $C_{1-6}$ 플루오로알콕시, (i) $NO_2$, (j) $NR^{11}R^{12}$ 및 (k) $NHCOR^{13}$ 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,
$R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^{11}$, $R^{12}$ 및 $R^{13}$ 은 각각 독립적으로 (a) 수소 및 (b) $C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나,
$R^4$ 와 $R^5$ 또는 $R^{11}$ 과 $R^{12}$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 원자수 3 내지 7의 포화 모노사이클릭 환을 형성한다.
이러한 양태에는 화학식 Ic의 화합물 부류가 포함된다.

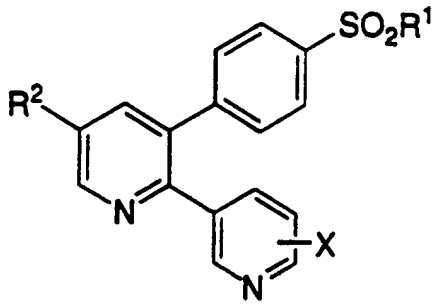
화학식 Ic




위의 화학식 Ic에서,
$R^1$ 은 (a) $CH_3$ 및 (b) $NH_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,
$R^2$ 는 (a) 클로로 및 (b) 메틸로 이루어진 그룹 중에서 선택되며,
1개, 2개 또는 3개일 수 있는 그룹 X는 독립적으로 (a) 수소, (b) 할로, (c) $C_{1-4}$ 알콕시, (d) $C_{1-4}$ 알킬티오, (e) CN, (f) $C_{1-4}$ 알킬 및 (g) $CF_3$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
화학식 Ic의 화합물의 부류에는 하기 아-부류가 있다.
화학식 Ic




위의 화학식 Ic에서,
$R^1$ 은 (a) $CH_3$ 및 (b) $NH_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,
$R^2$ 는 클로로이며,
하나의 그룹 X는 독립적으로 (a) 수소, (b) F 또는 Cl, (c) 메틸 및 (d) 에틸로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
화학식 Ic의 화합물의 부류에는 하기 아-부류가 포함된다.
화학식 Ic



위의 화학식 Ic에서,
R $^{1}$ 은 (a) CH $_{3}$ 및 (b) NH $_{2}$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,
R $^{2}$ 는 클로로이며,
하나의 그룹 X는 독립적으로 (a) 수소, (b) F 또는 Cl 및 (c) 메틸로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
화학식 I 및 Ic의 바람직한 화합물에는 R $^{2}$ 가 할로, 특히 클로로인 화합물이 포함된다.
화학식 I 및 Ic의 바람직한 화합물에는 Ar이 3-피리디닐이고, X가 수소 또는 C $_{1-3}$ 알킬, 특히 수소, p-메틸 및 p-에틸인 화합물이 포함된다.
본 발명의 화합물은 하기 화합물로 예시된다:
3-(4-메틸설포닐)페닐-2-페닐-5-트리플루오로메틸피리딘;
2-(3-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸-피리딘;
2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸-피리딘;
2-(4-플루오로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸-피리딘;
3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)-5-트리플루오로메틸피리딘;
5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-페닐피리딘;
2-(4-클로로페닐)-5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘;
5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)피리딘;
5-클로로-2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐]-2-(2-피리디닐)피리딘;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)피리딘;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(4-피리디닐)피리딘;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-메틸-5-피리디닐)피리딘;
2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리디닐-5-카복실산 메틸 에스테르;
2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리디닐-5-카복실산;
5-시아노-2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리딜)피리딘 하이드로메탄설포네이트;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리딜)피리딘 하이드로클로라이드;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-메틸-5-피리디닐)피리딘 하이드로클로라이드;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘; 및
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘 하이드로메탄설포네이트.
화학식 I 및 Ic의 바람직한 화합물은 R $^{1}$ 이 메틸 또는 NH $_{2}$ , 특히 메틸인 화합물이 포함된다.
또다른 양태에 있어서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 무독성 치료학적 유효량과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 비스테로이드성 소염제로 치료할 수 있는 염증 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
또다른 양태에 있어서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 무독성 치료학적 유효량과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, COX-1에 비해 COX-2를 선택적으로 억제하는 활성제에 의해 유리하게 치료되는 사이클로옥시게나제 매개 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
또다른 양태에서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 무독성 치료학적 유효량과 약제학적으로 허용되는 담체를 염증 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 비스테로이드성 소염제로 치료할 수 있는 염증 질환의 치료방법을 포함한다.
또다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 무독성 치료학적 유효량을 사이클로옥시게나제 매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, COX-1에 비해 COX-2를 선택적으로 억제하는 활성제에 의해 유리하게 치료되는 사이클로옥시게나제 매개 질환의 치료방법을 포함한다.
또다른 양태에서, 본 발명은 비스테로이드성 소염제로 치료할 수 있는 염증 질환 치료용 약제의 제조시 화학식 I의 화합물 또는 약제학적 조성물의 용도를 포함한다.
본 발명은 실시예 1 내지 56에 의해 상세히 설명된다.
하기 약어는 지시된 의미를 가진다:
AA : 아라키돈산
Ac : 아세틸
AIBN : 2,2-아조비스이소부티로니트릴

BHT : 부틸화된 하이드록시톨루엔
Bn : 벤질
CSA : 캄포르 설폰산(라세미체)
dba : 디벤질리덴아세톤
DMAP : 4-(디메틸아미노)피리딘
DMF : N,N-디메틸포름아미드
DMSO : 디메틸 설폭사이드
EDTA : 에틸렌디아민테트라아세트산
ESA : 에탄 설폰산
$Et_3N$ : 트리에틸아민
HBSS : 행크스 평형 염 용액
HEPES : N-[2-하이드록시에틸]피페라진-$N^1$-[2-에탄설폰산]
HWB : 사람 전혈
KHMDS : 칼륨 헥사메틸디실라잔
LDA : 리튬 디이소프로필아미드
LPS : 리포폴리사카라이드
mCPBA : m-클로로퍼벤조산
MMPP : 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트
Ms : 메탄설포닐=메실
MsO : 메탄설포네이트=메실레이트
NBS : N-브로모석신이미드
NCS : N-클로로석신이미드
NIS : N-요오도석신이미드
NMO : N-메틸모르폴린-N-옥사이드
NMP : N-메틸피롤리돈
NSAID : 비스테로이드성 소염 약물
oxone$^R$ : $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$
PCC : 피리미듐 클로로크로메이트
PDC : 피리디늄 디크로메이트
PEG : 폴리에틸렌글리콜
Ph : 페닐
pyr : 피리디닐
r.t. : 실온
rac. : 라세미체
Tf : 트리플루오로메탄설포닐=트리플릴
Tf0 : 트리플루오로메탄설포네이트=트리플레이트
THF : 테트라하이드로푸란
TLC : 박층 크로마토그래피
Ts : p-톨루엔설포닐=토실
TsO : p-톨루엔설포네이트=토실레이트
Tz : 1H(또는 2H)-테트라졸-5-일
$SO_2Me$ : 메틸 설폰
$SO_2NH_2$ : 설폰아미드

<u>알킬 그룹의 약어</u>

Me : 메틸
Et : 에틸
n-Pr : 표준 프로필
i-Pr : 이소프로필
n-Bu : 표준 부틸
i-Bu : 이소부틸
s-Bu : 2급 부틸
t-Bu : 3급 부틸
c-Pr : 사이클로프로필
c-Bu : 사이클로부틸
c-Pen : 사이클로펜틸
c-Hex : 사이클로헥실

<u>투여량 약어</u>

bid : 1일 2회
qid : 1일 4회

tid : 1일 3회
본 명세서의 목적상, 알킬은 지시된 탄소원자수를 갖는 직쇄, 측쇄 및 사이클릭 구조를 포함하는 것으로 정의된다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, s- 및 t-부틸, 부틸, 펜틸, 헥실, 1,1-디메틸에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실메틸 등이다. 유사하게, 알콕시 및 알킬티오는 지시된 탄소원자수를 갖는 직쇄, 측쇄 및 사이클릭 구조를 의미한다.
본 명세서의 목적상, 플루오로알킬은 하나 이상의 수소가 불소에 의해 치환된, 지시된 탄소원자수를 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 이의 예는 $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $c-Pr-F_5$, $c-Hex-F_{11}$ 등이다. 유사하게, 플루오로알콕시는 지시된 탄소원자수를 갖는 직쇄, 측쇄 및 사이클릭 구조를 의미한다.
본 명세서의 목적상, 하나의 용어가 2회 이상 나타나는 경우, 이러한 경우의 용어 정의는 각각의 경우 독립적이다.
본 발명의 목적상, 할로는 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
또다른 양태에 있어서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 상기한 화학식 I의 화합물 무독성 치료학적 유효량을 포함하는, 본원에 기재한 바와 같이 COX-2를 억제하고 COX-2 매개 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
또다른 양태에 있어서, 본 발명은 본원에 기재한 바와 같이 화학식 I의 화합물 무독성 치료학적 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여함을 포함하는, 본원에 기재한 바와 같이 COX-1에 비해 COX-2를 선택적으로 억제하는 활성제에 의해 유리하게 치료되는, 사이클로옥시게나제를 억제하고 사이클로옥시게나제 매개 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

<u>광학 이성체-부분입체이성질체-기하 이성체</u>

본원에 기재한 화합물중 일부는 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하여 부분입체이성질체 및 광학 이성체를 생성할 수 있다. 본 발명은 이들의 라세미체 및 분리 형태, 순수한 에난티오머 형태 및 약제학적으로 허용되는 이의 염뿐만 아니라 이러한 가능한 부분입체이성질체를 포함하는 것으로 간주된다.
본원에 기재한 화합물중 일부는 올레핀성 이중 결합을 함유하고, 달리 명시되지 않는한, E 및 Z 기하 이성체를 포함하는 것으로 간주된다.

<u>염</u>

본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하고, 또한 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 기타 치료 성분을 함유할 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 염기 및 유기 염기를 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 염기로부터 제조된 염을 의미한다. 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망간염, 제1망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨염이 특히 바람직하다. 약제학적으로 허용되는 유기 무독성 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급, 및 3급 아민, 천연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, N-메틸글루카민, 글루카민, 글루코스아민, 히스티딘, 하이드라브아민, N-(2-하이드록시에틸)피페리딘, N-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염이 포함된다.
본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기산 및 유기산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산에는 아세트산, 아디프산, 아스파르트산, 1,5-나프탈렌디설폰산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 1,2-에탄디설폰산, 에탄설폰산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 요오드화수소산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 2-나프탈렌설폰산, 니트르산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 포스포르산, 피발산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설푸르산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산, 운데카노산, 10-운데세노산 등이 포함된다. 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 메탄설폰산, 인산, 황산 및 타르타르산이 특히 바람직하다.
하기 치료방법의 언급에서 화학식 I의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

<u>용도</u>

화학식 I의 화합물은 류마티스성 고열, 인플루엔자 또는 다른 바이러스 감염과 관련된 징후, 감기, 하배부 및 목 통증, 폐경, 두통, 치통, 염좌 및 좌상, 근염, 신경통, 활막염, 류마티스성 관절염, 변성 관절 질환(골관절염), 통풍 및 강직성 척추염을 포함하는 관절염, 점액낭염, 화상, 외과 및 치과 수술에 따른 손상을 포함하는 각종 질환의 통증, 고열 및 염증의 완화에 유용하다. 또한, 이와 같은 화합물은 세포의 종양 전환 및 전이성 종양 성장을 억제시켜 암의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 화합물 I은 당뇨성 망막증 및 종양 맥관형성에서 발생할 수 있는 것과 같은 사이클로옥시게나제 매개 증식성 질환의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다.
또한, 화합물 I은 수축성 프로스타노이드의 합성을 예방하여 프로스타노이드 유도된 평활근 수축을 억제함으로써, 폐경, 조산, 천식 및 호산구 관련 질환의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 화합물 I은 알츠하이머 질환의 치료, 특히 폐경후 여성의 골 손실 감소(즉, 골다공증의 치료) 및 녹내장의 치료에 유용할 수 있다.
COX-2에 대한 고도의 억제 활성 및/또는 COX-1에 비해 COX-2를 억제하는 이의 특이성과 관련하여, 화합물 I은 통상의 NSAID에 대한 대안으로서 유용하고, 특히 이와 같은 비스테로이드성 소염제가 소화성 궤양, 위염, 국소성 회장염, 궤양성 대장염 또는 게실염을 앓는 환자나 위장 병변의 재발 병력; GI 출혈, 저프로트롬빈혈증 또는 혈우병과 같은 빈혈을 포함하는 응고 질환 또는 다른 출혈 문제; 또는 신장 질환이 있는 환자; 또는 수술 또는 항응고제 섭취 전 환자에서와 같이 금기시 되는 경우 유용할 수 있다.

약제학적 조성물

임의의 사이클로옥시게나제 매개 질환을 치료하기 위해, 화합물 I을 통상적인 약제학적으로 허용되는 무독성 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 용량 단위 제형으로 경구, 국소, 비경구 또는 흡입 분무로, 또는 직장내로 투여할 수 있다. 본원에 사용된 용어, 비경구는 피하 주사, 비내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 마우스, 랫트, 말, 소, 양, 개, 고양이 등과 같은 온혈 동물의 치료 이외에, 본 발명의 화합물은 사람의 치료에 효과적이다. 본 발명의 화합물은 특히 말에 적합하다.

상기한 바와 같이, 정의한 COX-2 매개 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물은 상기한 하나 이상의 성분을 임의로 포함할 수 있다.

활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물은 경구용으로 적합한 형태, 예를 들어, 정제, 트로키제, 로젠지제, 수성 또는 유성 현탁제, 분산가능한 산제 또는 입제, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐제, 또는 시럽제 또는 엘리시르의 형태로 존재할 수 있다. 경구용 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 본 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있으며, 이러한 조성물은 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 제제를 함유하여 약제학적으로 우아하고 맛좋은 제제를 제공할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 약제학적으로 허용되는 무독성 부형제와 함께 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토즈, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제; 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 과립화제 및 붕해제; 전분, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제; 및 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석과 같은 윤활제일 수 있다. 정제는 피복되지 않거나, 위장관내에서 분해 및 흡수를 지연시키기 위해 공지된 기술로 피복됨으로써, 장기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공할 수 있다. 예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 서방출 물질을 사용할 수 있다. 이들은 또한 미국 특허 제4,256,108호, 제4,166,452호 및 제4,265,874호에 기재되어 있는 기술로 피복하여 방출 조절용의 삼투성 치료 정제를 형성할 수 있다.

경구용 제형은 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되어 있는 경질 젤라틴 캡슐제, 또는 활성 성분이 물 또는 혼화성 용매(예: 프로필렌 글리콜, PEG 및 에탄올), 또는 유성 매질(예: 낙화생유, 액체 파라핀 또는 올리브유)과 혼합되어 있는 연질 젤라틴 캡슐제로서 존재할 수 있다.

수성 현탁제는 활성 물질을 수성 현탁제의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 형태로 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제(예: 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아); 천연 발생 포스파티드일 수 있는 분산화제 또는 습윤화제(예: 레시틴), 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산과의 축합 생성물(예: 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜과의 축합 생성물(예: 헵타데카에틸렌옥시세타놀), 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물(예: 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노올레에이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물(예: 폴리에틸렌 솔비탄 모노올레에이트)이다. 수성 현탁제는 또한 하나 이상의 보존제(예: 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 벤질 알콜), 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 하나 이상의 감미제(예: 슈크로즈, 사카린 또는 아스파르탐)를 함유할 수 있다.

유성 현탁제는 식물성유(예: 낙화생유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유) 또는 광유(예: 액체 파라핀) 중에 활성 성분을 현탁시켜 제형화할 수 있다. 유성 현탁제는 증점제(예: 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜)를 함유할 수 있다. 상기한 바와 같은 감미제 및 향미제는 맛좋은 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제를 첨가하여 보존할 수 있다.

물을 첨가하여 수성 현탁제를 제조하기에 적합한 분산가능한 산제 및 입제는 활성 성분을 분산화제 또는 습윤화제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적합한 분산화제 또는 습윤화제 및 현탁제는 위에 예시되어 있다. 추가의 부형제, 예를 들어, 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태로 존재할 수 있다. 유성 상은 식물성유(예: 올리브유 또는 낙화생유), 광유(예: 액체 파라핀) 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 발생 포스파티드, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르(예: 솔비탄 모노올레에이트) 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드와의 축합 생성물(예: 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레에이트)일 수 있다. 유화제는 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.

시럽제 및 엘리시르는 감미제(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 솔비톨 또는 슈크로즈)와 함께 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 보호제, 보존제, 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁제의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 현탁제는 상기 언급되어 있는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 멸균 주사제는 또한 비경구적으로 허용되는 무독성 희석제 또는 용매중의 멸균 주사 용액제 또는 현탁제, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액제로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 에탄올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 조용매를 사용할 수 있다. 또한, 멸균 비휘발성유가 용매 또는 현탁 매질로서 편리하게 사용된다. 당해 목적에는 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 블랜드 비휘발성유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용된다.

화학식 I의 화합물은 또한 약물의 직장내 투여를 위한 좌제의 형태로서 투여될 수 있다. 이들 조성물은 상온에서는 고체이지만 직장내 온도에서는 액체인 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합하여 제조할 수 있고, 이에 따라 직장내에서 용해시켜 약물을 방출시킬 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

국소용으로는 화학식 I의 화합물을 함유하는 크림제, 연고제, 겔제, 용액제 또는 현탁제 등이 사용된다(이러한 용도를 위해, 국소 적용은 구강 세척 및 양치질이 포함되어야 한다). 국소용 제형은 일반적으로 약제학적 담체, 조용매, 유화제, 투과 증진제, 방부제 및 완화제로 구성될 수 있다.

투여량 범위

1일 체중 kg당 약 0.01mg 내지 약 140mg의 투여량 수준, 또는 다른 한편으로 1일 환자당 약 0.5mg 내지 약 7g의 투여량 수준이 상기한 질환의 치료에 유용하다. 예를 들면, 염증은 1일 체중 kg당 화합물 약 0.01 내지 50mg, 또는 다른 한편으로 1일 환자당 약 0.5mg 내지 약 3.5g을 투여하여 효과적으로 치료할 수 있다.

단일 투여형을 제조하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 사람의 경구 투여용 제형은 전체 조성물의 약 5 내지 약 95%로 달라질 수 있는 적합하고 편리한 양의 담체 물질과 혼합된 활성제 0.5mg 내지 5g을 함유할 수 있다. 투여 단위 형태는 일반적으로 활성 성분을 약 1mg 내지 약 500mg, 전형적으로 활성 성분을 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg 또는 1000mg 함유할 것이다.

그러나, 특정 환자에 대한 특정한 투여량 수준은 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 배합 및 치료를 받는 특정 질환의 중증도에 따라 달라질 것이다.

다른 약물과의 배합물

유사하게는, 화학식 I의 화합물은 이들이 다른 제제 또는 성분과 동시 투여되는 제제에서 통상의 NSAID에 대한 부분적 또는 완전한 대체물로서 유용할 수 있다. 따라서, 추가의 양태에서, 본 발명은 위에서 정의한 화학식 I의 화합물 무독성 치료학적 유효량과, 아세트아미노펜 또는 페나세틴을 포함하는 또다른 통증 완화제; 카페인을 포함하는 상승제; $H_2$-길항제인 수산화알루미늄, 수산화마그네슘 또는 시메티콘; 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도페드린, 옥시메타졸린, 에피네프린, 나프아졸린, 크실로메타졸린, 프로필헥세드린 또는 레보데스옥시에페드린을 포함하는 충혈 제거제; 코데인, 하이드로코돈, 카라미펜, 카베타펜탄 또는 덱스트라메토르판을 포함하는 진해제; 미소프로스톨, 엔프로스틸, 리오프로스틸, 오르노프로스톨 또는 로사프로스톨을 포함하는 프로스타글란딘; 이뇨제; 또는 진정성 또는 비진정성 항히스타민제와 같은 성분을 하나 이상 포함하는, 위에서 정의한 COX-2 매개 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 무독성 치료학적 유효량을 사이클로옥시게나제 매개 질환의 치료가 필요한 환자에게 투여하고 임의로 상기한 하나 이상의 성분을 동시에 투여함을 포함하는, 사이클로옥시게나제 매개 질환의 치료방법을 포함한다.

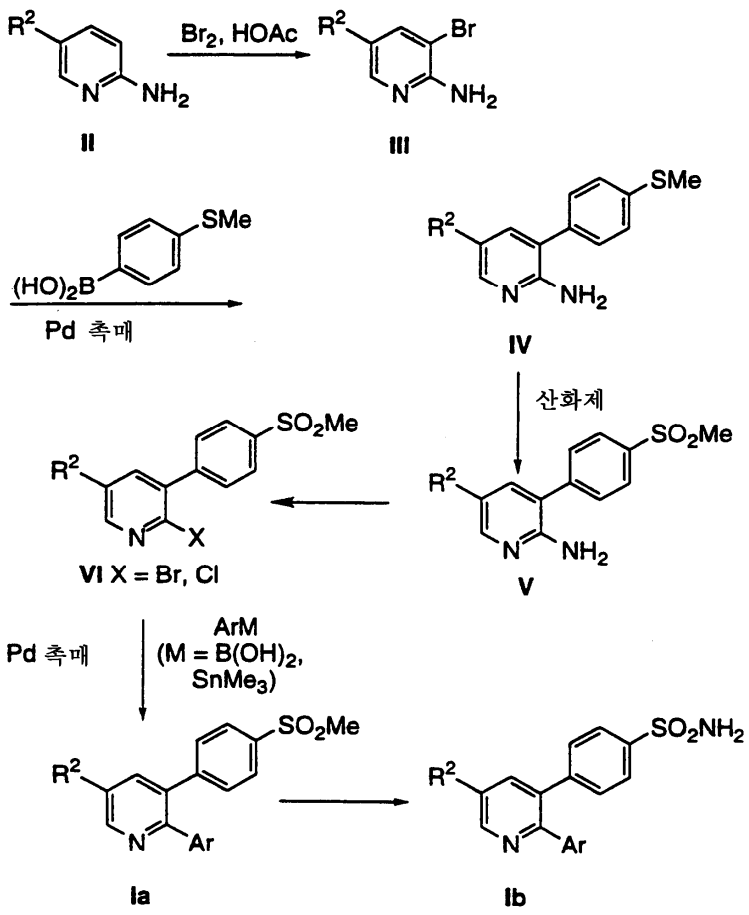
합성 방법

본 발명의 화학식 I의 화합물은 반응식 1과 2에 도시한 합성 경로와 본원에 기재한 방법에 따라 제조할 수 있다.

반응식 1

화합물 (Ia) 및 (Ib)의 피리딘은 필수 성분인 2-아미노피리딘(II)으로부터 다단계 순서로 제조할 수 있다. 아세트산 중에서 브롬을 사용한 화합물(II)의 브롬화는 브로마이드(III)를 제공한다. 적합한 염기(예: 탄산나트륨)의 존재하에 화합물(III)을 4-(메틸티오)페닐-보론산과 팔라듐-촉매된 커플링시켜 설파이드(IV)를 수득하고, 이를 몇몇 산화제(예: MMPP, oxone $^{R}$, 또는 $OsO_4$/NMO) 중의 하나를 사용하여 산화시켜 상응하는 설폰(V)을 수득한다. 아미노 피리딘(V)은 몇몇 방법에 의해 할라이드(VI)로 전환될 수 있다. 예를 들면, HCl 및 브롬의 존재하에 아질산나트륨을 사용한 화합물(V)의 처리로 브로마이드(X=Br)가 수득된다. 다른 한편으로, 화합물(V)을 아질산나트륨 및 HCl로 처리한 다음 $POCl_3$과 반응시키면, 상응하는 클로라이드(VI)(X=Cl)가 수득된다. 아릴 보론산 또는 아릴 스탄난과 같이 적절히 치환된 금속화 방향족 화합물을 사용한 화합물(VI)의 2차 팔라듐-촉매된 커플링으로 화합물(Ia)의 피리딘이 수득된다. 화합물(Ia)에서 $R^2$ 치환체의 적합한 변형은 화합물(Ia)의 또다른 예를 제공한다. 예를 들면, $R^2$가 Me인 경우, $KMnO_4$와 같은 산화제를 사용한 산화는 상응하는 산(Ia, $R^2$=$CO_2H$)을 제공하고, 이를 디아조메탄과 같은 시약을 사용하여 메틸 에스테르(Ia, $R^2$=$CO_2Me$)로 전환시킬 수 있다. 다른 한편으로, 클로로설포닐이소시아네이트 및 DMF를 사용한 산의 처리는 니트릴(Ia, $R^2$=CN)을 제공한다. 피리딘 메틸 설폰(Ia)은 문헌[참조: Huang et al., Tetrahedron Lett. 1994, 39, 7201]에 기재되어 있는 공정을 사용하여 상응하는 피리딘 설폰아미드(Ib)로 전환시킬 수 있다.

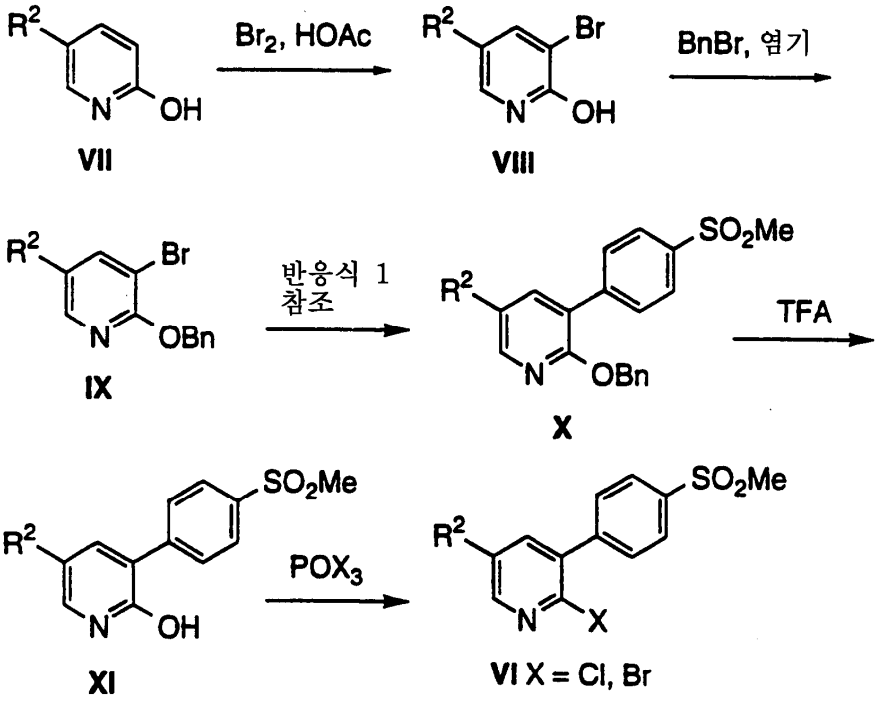
반응식 1




반응식 2

반응식 1의 2-할로피리딘(VI)은 또한 적합한 2-하이드록시피리딘(VII)으로부터 다단계 공정으로 제조할 수 있다. 먼저, 아세트산 중의 브롬을 사용한 화합물(VII)의 처리는 브로마이드(VIII)를 제공한다. 염기(예: 탄산은)의 존재하에 벤질 브로마이드와 화합물(VIII)의 후속 반응으로 벤질 에테르(IX)를 수득하고, 이를 반응식 1에서 브로마이드(III) 내지 (V)의 전환에 대해 기재한 방법과 유사한 반응 순서로 설폰(X)으로 전환시킬 수 있다. 벤질 보호 그룹은 산(예: 트리플루오로아세트산)을 사용한 화합물(IX)의 처리에 의해 제거되어 하이드록시피리딘(X)을 제공할 수 있다. 화합물(X)을 $POBr_3$ 또는 $POCl_3$ 과 함께 가열하여 반응식 1의 상응하는 2-할로피리딘(VI)(X=Br, Cl)을 수득한다.

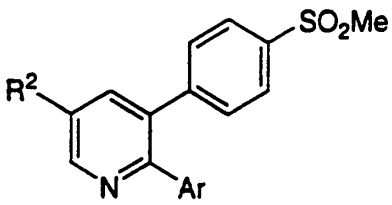
반응식 2




대표적인 화합물

표 1 및 2는 본 발명의 대표적인 화합물인 화학식 Ia 및 Ib의 화합물을 설명한다.

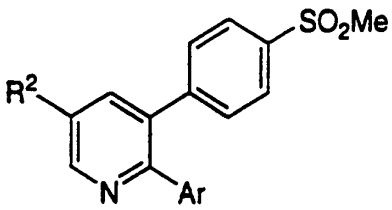
[표 1a]




Ia

| 실시예 | $R^2$ | Ar |
|---|---|---|
| 1 | $CF_3$ | Ph |
| 2 | $CF_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 3 | $CF_3$ | 4-$ClC_6H_4$ |
| 4 | $CF_3$ | 4-$FC_6H_4$ |
| 5 | $CF_3$ | 2-$(CMe_2OH)C_6H_4$ |
| 6 | $CF_3$ | 3-$(CMe_2OH)C_6H_4$ |
| 7 | $CF_3$ | 3-pyr |
| 8 | $CF_3$ | 5-(2-Me)pyr |
| 9 | $CF_3$ | 5-(3-Br)pyr |
| 10 | $CF_3$ | 5-(3-Cl)pyr |
| 11 | $CF_3$ | 5-(2-OMe)pyr |
| 12 | $CF_3$ | 2-(5-Br)pyr |
| 13 | Me | Ph |
| 14 | Me | 4-$ClC_6H_4$ |

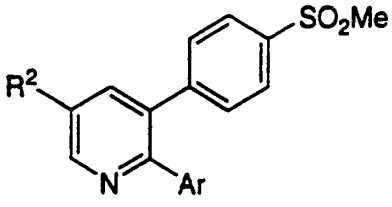
[표 1b]



Ia

| 실시예 | $R^2$ | Ar |
|---|---|---|
| 15 | Me | 3-pyr |
| 16 | Cl | Ph |
| 17 | Cl | 4-$ClC_6H_4$ |
| 18 | Cl | 2-$(CMe_2OH)C_6H_4$ |
| 19 | Cl | 3-$(CM_2OH)C_6H_4$ |
| 20 | Cl | 2-pyr |
| 21 | Cl | 3-pyr |
| 22 | Cl | 4-pyr |
| 23 | Cl | 5-(2-Me)pyr |
| 24 | Cl | 5-(3-Br)pyr |
| 25 | Cl | 5-(3-Cl)pyr |

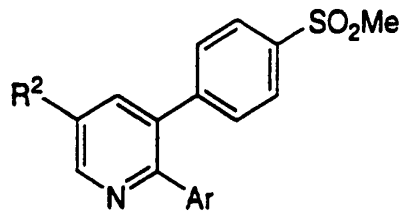
[표 1c]



Ia

| 실시예 | $R^2$ | Ar |
|---|---|---|
| 26 | Cl | 5-(2-OMe)pyr |
| 27 | Cl | 2-(5-Br)pyr |
| 28 | F | Ph |
| 29 | F | 3-pyr |
| 30 | F | 5-(2-Me)pyr |
| 31 | Br | Ph |
| 32 | Br | 3-pyr |
| 33 | Br | 5-(2-Me)pyr |
| 34 | $NO_2$ | Ph |
| 35 | $NO_2$ | 3-pyr |
| 36 | $NO_2$ | 5-(2-Me)pyr |
| 37 | OMe | Ph |
| 38 | OMe | 3-pyr |
| 39 | OMe | 5-(2-Me)pyr |
| 40 | NHCOMe | Ph |

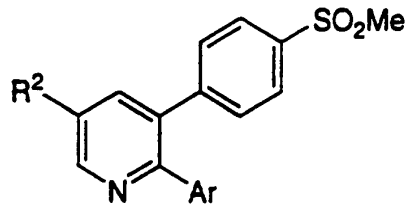
[표 1d]




Ia

| 실시예 | R 2 | Ar |
|---|---|---|
| 41 | NHCOMe | 3-pyr |
| 42 | HHCOMe | 5-(2-Me)pyr |
| 43 | CO 2 Me | 4-ClC 6 H 4 |
| 44 | CO 2 H | 4-ClC 6 H 4 |
| 45 | CN | 4-ClC 6 H 4 |
| 46 | Cl | 3-pyr · MeSO 3 H |
| 47 | Cl | 3-pyr · HCl |
| 57 | Cl | 3-pyr · CSA |
| 58 | Cl | 3-pyr · ESA |
| 59 | Cl | 5-(2-Me)pyr · HCl |
| 60 | Cl | 5-(2-CH 2 OH)pyr |

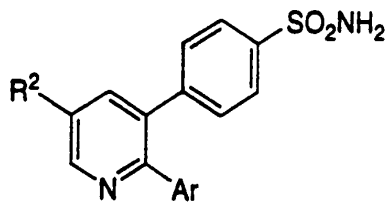
[표 1e]




Ia

| 실시예 | R 2 | Ar |
|---|---|---|
| 61 | Cl | 5-(2-CO 2 H)pyr |
| 62 | Cl | 5-(2-Me)pyr-N-옥사이드 |
| 63 | Cl | 5-(3-Me)pyr |
| 64 | Cl | 3-(4-Me)pyr |
| 65 | Cl | 3-(2-Me)pyr |
| 66 | Cl | 3-(2-Et)pyr |
| 67 | Cl | 3-(2-c-Pr)pyr |
| 68 | Me | 3-pyr · HCl |
| 69 | CN | 3-pyr |
| 70 | CN | 5-(2-Me)pyr |
| 71 | Cl | 5-(2-Et)pyr |
| 72 | Cl | 5-(2-Et)pyr-MeSO 3 H |
| 73 | Cl | 5-(2-c-Pr)pyr |
| 74 | Cl | 3-(2,6-Me 2 )pyr |

[표 2]




Ib

| 실시예 | $R^2$ | Ar |
|---|---|---|
| 48 | $CF_3$ | Ph |
| 49 | $CF_3$ | 4-$ClC_6H_4$ |
| 50 | $CF_3$ | 4-$FC_6H_4$ |
| 51 | $CF_3$ | 3-pyr |
| 52 | Me | Ph |
| 53 | Me | 4-$ClC_6H_4$ |
| 54 | Cl | 3-pyr |
| 55 | Cl | 5-(2-Me)pyr |
| 56 | CN | 4-$ClC_6H_4$ |

생물학적 활성을 측정하기 위한 검정

화학식 I의 화합물은 하기 검정을 사용하여 시험함으로써 이들의 COX-2 억제 활성을 측정할 수 있다.

사이클로옥시게나제 활성의 억제

사이클로옥시게나제 활성의 억제제로서의 당해 화합물은 전체 세포 사이클로옥시게나제 검정으로 시험한다. 이들 검정 모두는 방사선면역검정을 사용하여, AA와의 반응으로 프로스타글란딘 $E_2$ 합성을 측정한다. 이들 검정에 사용된 세포는 사람 골육종 143 세포(이는 COX-2를 특이적으로 발현한다) 및 사람 U-937 세포(이는 COX-1을 특이적으로 발현한다)이다. 이들 검정에 있어서, 100% 활성은 아라키도네이트의 존재 및 부재하에 프로스타글란딘 $E_2$ 합성 사이의 차이로서 정의된다.

전체 세포 검정

사이클로옥시게나제 검정을 위해, 골육종 세포를 교합될 때까지 24-웰 멀티디쉬(Nunclon) 중의 배지 1ml에서 배양한다(1 내지 $2\times10^5$ 세포/웰). U-937 세포를 회전 플라스크에서 성장시키고, 24-웰 멀티디쉬(Nunclon)에서 $1.5\times10^6$ 세포/ml의 최종 밀도로 재현탁시킨다. 세척하고 HBSS 1ml 중에 골육종 및 U-937 세포를 재현탁시킨 다음, 시험 화합물 또는 DMSO 비히클의 DMSO 용액 1㎕를 가하고, 샘플을 부드럽게 혼합한다. 모든 검정은 3회 수행한다. 이어서, 샘플은 AA를 첨가하기 전에 5분 또는 15분 동안 37℃에서 항온처리한다. AA(퍼옥사이드 없음, Cayman Chemical)는 에탄올 중의 10mM 스톡 용액으로서 제조하고, 추가로 HBSS에서 10배 희석한다. 이 희석된 용액 10㎕의 분액을 세포에 가하여 10μM의 최종 AA 농도를 수득한다. 대조군 샘플은 AA 대신에 에탄올 비히클과 함께 항온처리한다. 샘플을 다시 부드럽게 혼합하고, 추가로 10분 동안 37℃에서 항온처리한다. 골육종 세포의 경우, 혼합하면서 1N HCl 100㎕를 첨가하고 세포 단층으로부터 용액을 신속히 제거하여 반응을 정지시킨다. U-937 세포의 경우, 혼합하면서 1N HCl 100㎕를 첨가하여 반응을 정지시킨다. 이어서, 1N NaOH 100㎕를 첨가하여 샘플을 중화시키고, $PGE_2$ 농도를 방사선면역검정으로 측정한다.

CHO 형질감염된 세포주를 사용한 COX-2 및 COX-1의 전체 세포 검정

사람 COX-1 또는 COX-2 cDNA를 함유하는 진핵 발현 벡터 pCDNAIII로 안정하게 형질감염시킨 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포주를 본 검정에 사용한다. 이들 세포주는 각각 CHO[hCOX-1] 및 CHO[hCOX-2]로서 언급된다. 사이클로옥시게나제 검정을 위해, 현탁 배양물로부터의 CHO[hCOX-1] 세포 및 부착 배양물의 트립신화에 의해 제조된 CHO[hCOX-2] 세포를 원심분리(300×g, 10분)하여 수거하고, 15mM HEPES(pH 7.4)를 함유하는 HBSS로 1회 세척한 다음, $1.5\times10^6$ 세포/ml의 세포 농도로 15mM HEPES(pH 7.4)를 함유하는 HBSS로 재현탁시킨다. 시험 약물을 시험 약물 최고 농도의 66.7배로 DMSO에 용해시킨다. 전형적으로, 당해 화합물은 약물 최고 농도의 DMSO 중의 연속 3배 희석물을 사용하여 8개의 농축물에서 2회 시험한다. 세포(200㎕ 중의 $0.3\times10^6$ 세포)를 시험 약물 또는 DMSO 비히클 3㎕와 함께 15분 동안 37℃에서 예비 항온시킨다. 퍼옥사이드가 없는 AA의 시험 용액(CHO[hCOX-1] 및 CHO[COX-2] 검정을 위해 각각 5.5μM AA 및 110μM AA)은 15mM HEPES(pH 7.4)를 함유하는 HBSS로 에탄올 중의 농축 AA 용액을 10배 희석하여 제조한다. 이어서, AA/HBSS 용액과 함께 약물의 존재 또는 부재하에 세포를 시험하여 CHO[hCOX-1] 검정에서 0.5μM AA의 최종 농도 및 CHO[hCOX-2] 검정에서 10μM AA의 최종 농도를 수득한다. 반응은 1N HCl 10㎕를 첨가한 다음, 0.5N NaOH 20㎕로 중화시켜 종결한다. 샘플은 300×g에서 4℃에서 10분 동안 원심분리하고, 분별된 상등액의 분액을 적절히 희석하여 $PGE_2$ 용의 효소 결합된 면역검정[상호관련된 $PGE_2$ 효소 면역검정 키트, 에세이 디자인즈, 인코포레이티드(Assay Designs, Inc.)]으로 $PGE_2$ 농도를 측정한다. 시험 화합물의 부재하에 사이클로옥시게나제 활성은 AA와 함께 시험한 세포의 $PGE_2$ 농도와 에탄올 비히클과 함께 모의 시험한 세포의 $PGE_2$ 농도와의 차이로서 측정된다. 시험 화합물에 의한 $PGE_2$ 합성의 억제는 양성 대

조군 샘플 중의 활성에 대한 약물 존재하의 활성의 비율로서 계산된다.

U937 세포 마이크로솜으로부터 COX-1 활성의 검정

U937 세포를 500×g에서 5분 동안 원심분리하여 펠렛화하고, 인산염 완충된 염수로 1회 세척하여 다시 펠렛화한다. 0.1M 트리스-HCl(pH 7.4), 10mM EDTA, 2㎍/ml 류펩틴, 2㎍/ml 대두 트립신 억제제, 2㎍/ml 아프로티닌 및 1mM 페닐 메틸 설포닐 플루오라이드로 이루어진 균질화 완충제에 세포를 재현탁시킨다. 세포 현탁액을 10초 동안 4회 초음파 처리하고, 10,000×g에서 10분 동안 4℃에서 원심분리한다. 상등액을 100,000×g에서 1시간 동안 4℃에서 원심분리한다. 100,000×g 마이크로솜 펠렛을 0.1M 트리스-HCl(pH 7.4), 10mM EDTA에 약 7mg 단백질/ml로 재현탁시키고, -80℃에서 저장한다.

마이크로솜 제제를 사용 직전에 해동시키고, 단시간 초음파 처리한 다음, 10mM EDTA, 0.5mM 페놀, 1mM 환원된 글루타티온 및 1㎛M 헤마틴을 함유하는 0.1M 트리스-HCl 완충제(pH 7.4) 중에서 125㎍/ml의 단백질 농도로 희석시킨다. 검정은 250㎕의 최종 용적에서 2회 수행한다. 초기에, DMSO 비히클 또는 DMSO 중의 약물 5㎕를 96-딥웰 폴리프로필렌 역가 플레이트의 웰에 10mM EDTA를 함유하는 0.1M 트리스-HCl 완충제 20㎕(pH 7.4)에 첨가한다. 이어서, 마이크로솜 제제 200㎕를 첨가하고, 15분 동안 실온에서 예비 항온처리한 다음, 0.1M 트리스-HCl 및 10mM EDTA(pH 7.4) 중의 1M 아라키돈산 25㎕를 첨가한다. 샘플을 40분 동안 실온에서 항온처리하고, 1N HCl 25㎕를 첨가하여 반응을 정지시킨다. 샘플을 1N NaOH 25㎕로 중화시킨 다음 방사면역검정[듀퐁(Dupont)-NEN 또는 아머샴(Amersham) 검정 키트]으로 $PGE_2$ 함량을 정량한다. 사이클로옥시게나제 활성은 아라키돈산 및 에탄올 비히클의 존재하에 항온처리된 샘플에서 $PGE_2$ 농도의 차이로서 정의된다.

정제된 사람 COX-2의 활성 검정

효소 활성은 $PGG_2$의 $PGH_2$로의 환원 중에 COX-2에 의한 N,N,N',N'-테트라메틸-p-페닐렌디아민(TMPD)의 산화에 기초하여 색원체 검정을 이용하여 측정한다[참조: Copeland et al., (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. 91, 11202-11206].

재조합체 사람 COX-2는 상기한 바와 같이 Sf9 세포로부터 정제한다[참조: Percival et al., (1994), Arch. Biochem. Biophys. 15, 111-118]. 검정 혼합물(180㎕)은 100mM 인산나트륨(pH 6.5), 2mM 게나폴 X-100, 1㎛M 헤마틴, 1mg/ml 젤라틴, 정제된 효소 80 내지 100단위(효소 1단위는 610nm에서 0.001/분의 O.D.를 변화시키는 데 요구되는 효소의 양으로서 정의된다) 및 DMSO 중의 시험 화합물 4㎕를 함유한다. 혼합물을 15분 동안 실온(22℃)에서 예비 항온처리한 다음, 검정 완충액(효소 또는 헤마틴이 없음) 중의 1mM AA 및 1mM TMPD의 초음파 처리된 용액 20㎕를 첨가하여 효소 반응을 개시한다. 효소 활성은 최초 36초간의 반응에 대해 초기 TMPD 산화 초기 속도를 평가하여 측정한다. 비특이적 산화 속도는 효소의 부재(0.007-0.010 O.D./분)에서 관찰되고, 억제율(%)을 계산하기 전에 뺀다. $IC_{50}$ 값은 대수 투여량 대 억제율(%) 플롯에 대한 4개 파라미터의 최소 제곱 비선형 회귀 분석으로부터 유도된다.

사람 전혈(whole blood) 검정

원리

사람 전혈은 선택적인 COX-2 억제제와 같은 소염 화합물의 생화학적 효능의 연구에 적합한 단백질 및 세포 풍부 환경을 제공한다. 연구에 의해 정상의 사람 혈액이 COX-2 효소를 함유하지 않는 것으로 밝혀졌다. 이것은 COX-2 억제제가 정상 혈액에서 $PGE_2$ 생성에 대해 전혀 효과가 없다는 관찰과 일치하는 것이다. 이들 억제제는 COX-2를 유도하는 LPS와 함께 사람 전혈을 항온처리한 후에만 활성적이다. 이 검정을 사용하여 $PGE_2$ 생성에 미치는 선택적인 COX-2 억제제의 억제 효과를 평가할 수 있다. 또한, 전혈 중의 혈소판은 대량의 COX-1 효소를 함유한다. 혈액 응고 직후, 혈소판은 트롬빈 매개 기작에 의해 활성화된다. 이 반응은 COX-1의 활성화에 의해 트롬복산 $B_2$($TxB_2$)를 생성시킨다. 따라서, 혈액 응고 후에 $TxB_2$에 미치는 시험 화합물의 효과를 평가하여 COX-1 활성에 대한 지표로서 사용할 수 있다. 따라서, 시험 화합물에 의한 선택성의 정도는 동일한 검정으로 LPS 유도 후의 $PGE_2$의 농도(COX-2) 및 혈액 응고 후의 $TxB_2$의 농도(COX-1)을 측정하여 결정할 수 있다.

방법

단계 A: COX-2(LPS 유도된 $PGE_2$ 생성)

남성 및 여성 지원자로부터 정맥천자를 사용하여 헤파린 처리된 튜브에 새로운 혈액을 수집한다. 검체는 뚜렷한 염증 질환이 없고, 혈액 수집전 7일 이상 동안 어떠한 NSAID도 투여되지 않았다. 혈장을 2ml 혈액 분액으로부터 즉시 수득하여 블랭크로서 사용한다($PGE_2$의 기본 농도). 나머지 혈액은 실온에서 5분 동안 LPS(100㎍/ml의 최종 농도, 시그마 켐(Sigma Chem), 이. 콜라이로부터의 #L-2630, 0.1% BSA(인산염 완충된 염수)에 희석시킴)와 함께 항온처리한다. 혈액 500㎕ 분액을 10nM 내지 30㎛M의 여러가지 최종 농도의 시험 화합물 2㎕ 또는 비히클 2㎕(DMSO)와 함께 24시간 동안 37℃에서 항온처리한다. 항온처리 말기에, 혈액을 12,000×g에서 5분 동안 원심분리하여 혈장을 수득한다. 혈장 100㎕ 분액을 단백질 침전을 위해 메탄올 400㎕와 혼합한다. 상등액을 수득하고, $PGE_2$를 이의 메틸 옥시메이트 유도체로 전환시킨 후 제조업자의 지시에 따라 방사면역검정 키트(아머샴, RPA#530)을 사용하여 $PGE_2$에 대해 검정한다.

방법 B: COX-1(응고 유도된 $TxB_2$ 생성)

신선한 혈액을 항응고제가 없는 바큐테이너에 수집한다. 10nM 내지 30㎛M의 최종 농도의 시험 화합물 또는 DMSO 2㎕를 미리 충전시킨 실리콘 미세원심분리 튜브로 분액 500㎕를 즉시 옮긴다. 이 튜브를 와동시키고, 37℃에서 1시간 동안 항온처리하여 혈액을 응고시킨다. 항온처리 말기에, 혈청을 원심분리(5분 동안 12,000×g)시켜 수득한다. 혈청 100㎕ 분액을 단백질 침전을 위해 메탄올 400㎕와 혼합한다. 상등액을 수득하고, 효소 면역검정 키트[케이만(Cayman), #519031]를 사용하여 제조업자의 지시에 따라 $TxB_2$에 대해 검정한다.

랫트 발 부종 검정

프로토콜

수컷 스프라그 돌리(Sprague-Dawley) 랫트(150 내지 200g)를 하룻밤 동안 단식시키고, 비히클(1% 메토셀 또는 5% 트윈 80) 또는 시험 화합물을 경구 제공한다. 1시간 후, 모니터되는 발의 면적을 한정하기 위해 한쪽 뒷발의 발목 상부에 영구 마커를 사용하여 선을 긋는다. 발 용적($V_0$)는 수 치환 법칙에 근거하여 용적측정계[이탈리아 우고-바실레(Ugo-Basile)]를 사용하여 측정한다. 이어서, 25-게이지 바늘이 있는 인슐린 주사기를 사용하여, 염수 중의 1% 카라기난 용액 50μl[미국 메인주 소재의 에프엠씨 코포레이션(FMC Corp.)]를 동물의 발에 발바닥 주사한다(즉, 발당 카라기난 500μg). 3시간 경과하여, 발 용적($V_3$)을 측정하고, 발 용적의 증가($V_3$-$V_0$)를 계산한다. $CO_2$로 질식시켜 동물을 폐사시키고, 위통 병변의 존재 또는 부재를 스코어링한다. 이 데이터를 비히클-대조군 값과 비교하고, 억제율(%)을 계산한다. 모든 처리 그룹을 코드화하여 관찰자의 주관을 배제한다.

랫트에서 NSAID 유도된 위병

원리

통상적인 NSAID의 주요 부작용은 사람에서 위 병변을 일으키는 능력이다. 이 작용은 위장관에서 COX-1의 억제에 의해 유발되는 것으로 생각된다. 랫트는 특히 NSAID의 작용에 민감성이다. 사실, 랫트 모델은 현재의 통상적인 NSAID의 위장 부작용을 평가하기 위해 과거에 사용되어 왔다. 본 검정에 있어서, NSAID 유도된 위장 손상은 $^{51}Cr$-표지된 적혈구 세포를 전신 주사한 후 배변 $^{51}Cr$ 배설을 측정함으로써 관찰된다. 배변 $^{51}Cr$ 배설은 동물 및 사람에서 위장의 완전성을 검출하기 위해 잘 확립된 민감한 기술이다.

방법

수컷 스프라그 돌리 랫트(150 내지 200g)에게 시험 화합물을 5일 동안 1일 1회(급성 용량) 또는 1일 2회(만성 용량) 경구 투여한다. 최종 용량을 투여한 직후, 랫트에게 공여체 랫트로부터의 $^{51}Cr$-표지된 적혈구 세포 0.5ml를 꼬리 정맥에 주사한다. 동물을 음식과 물을 무제한으로 제공하여 대사 케이지에 개별적으로 넣는다. 배설물을 48시간 동안 수집하고, $^{51}Cr$ 배변 배설을 전체 주사된 용량의 비율로서 계산한다. 하기 공정에 따라 $^{51}Cr$-표지된 적혈구 세포를 제조한다. 혈액 10ml를 공여체 랫트의 대정맥을 통해 헤파린 처리된 튜브에 수집한다. 원심분리로 혈장을 제거하고, 동일한 용적의 HBSS로 보충한다. 적혈구 세포를 나트륨 $^{51}$크로메이트 400μCi와 함께 30분 동안 37℃에서 배양한다. 배양 말기에, 적혈구 세포를 HBSS 20ml로 2회 세척하여 유리 나트륨 $^{51}$크로메이트를 제거한다. HBSS 10ml에서 적혈구 세포를 마지막으로 재구성하고, 랫트당 용액 0.5ml(약 20μCi)를 주사한다.

스쿼럴 몽키에서의 단백질 감소 위병

원리

단백질 감소 위병(GI 관에서 순환 세포 및 혈장 단백질의 출현으로 명백해짐)은 표준 비스테로이드성 소염제(NSAID)와의 현저한 용량-제한 역 반응이다. 이것은 $^{51}CrCl_3$ 용액을 정맥내 투여하여 정량적으로 평가할 수 있다. 이러한 등장성 이온은 세포와 혈장 글로빈 및 세포 소포체에 강력히 결합할 수 있다. 따라서, 동위원소를 투여한 후 24시간 경과하여 수집한 배설물에 나타나는 방사활성의 측정은 단백질 감소 위병의 민감성 지표 및 정량 지표를 제공한다.

방법

수컷 스쿼럴 몽키(0.8 내지 1.4kg) 그룹에게 $H_2O$ 비히클 중의 1% 메토셀이나 5% 트윈 80(3ml/kg, 1일 2회), 또는 시험 화합물을 1 내지 100mg/kg의 용량으로 5일 동안 1일 2회 영양 공급(gavage)하여 처리한다. 약물/비히클을 최종적으로 투여한 후 1시간 경과하여 $^{51}Cr$(인산염 완충 염수(PBS) 1ml/kg 중의 5μCi/kg)를 정맥내 투여하고, 대사 케이지에서 24시간 동안 배설물을 수집하여 감마-계수에 의해 분비된 $^{51}Cr$를 평가한다. 약물을 최종적으로 투여한 후 1시간 및 8시간 경과하여 정맥혈을 샘플링하고, 약물의 혈장 농도를 RP-HPLC로 측정한다.

의식있는 랫트에서 LPS 유도된 발열

사용 전에 수컷 스프라그돌리 랫트(150 내지 200g)를 16 내지 18시간 동안 단식시킨다. 대략적으로 오전 9시 30분에, 동물을 플렉시글라스 구속기에 일시적으로 넣고, 디지탈 온도계[모델 08502, 콜 파머(Cole Parmer)]에 연결된 유동성 온도 프로브(YSI 시리즈 400)를 사용하여 랫트의 기저 직장 온도를 기록한다. 모든 동물에 동일한 프로브 및 온도계를 사용하여 실험 오차를 감소시킨다. 온도를 측정한 후 동물을 다시 케이지에 넣는다. 시간 0에서, 랫트에게 염수 또는 LPS(2mg/kg, 시그마 켐)를 복강내 주사하고, LPS 주사후 5, 6 및 7시간에서 직장 온도를 다시 측정한다. 5시간에서 측정한 후, 온도의 증가가 정지되는 경우, LPS 주사된 랫트에게 비히클(1% 메토셀) 또는 시험 화합물을 경구 제공하여 화합물이 발열을 역전시키는지를 측정한다. 참조(0 역전) 점으로서 대조군(비히클 처리) 그룹 중에서 7시간에서 수득된 직장 온도를 사용하여 발열의 역전 비율을 계산한다. 예비-LPS 기저 값에 대한 발열의 완전한 역전을 100%로 간주한다.

의식있는 스쿼럴 몽키의 LPS 유도된 발열

스쿼럴 몽키(Saimiri sciureus)(1.0 내지 1.7kg) 그룹의 복부 피부에 온도 프로브를 외과수술로 이식한다. 이것으로 원격 감지 시스템[미국 미네소타주 소재의 데이타 사이언시스 인터내셔널(Data Sciences International)]에 의해 구속없이 의식있는 몽키의 체온을 모니터한다. 동물을 단식시키고, 사용 전에 개별 케이지에 넣어 13 내지 14시간 동안 환경에 적응시킨다. 전자 수신기를 케이지 측면에 설치하여 이식된 온도 프로브로부터의 시그날을 포착한다. 실험 당일 대략 오전 9시에, 몽키를 훈련 의자에 일시적으로 구속하고, LPS 환제를 정맥내 주사한다(멸균 염수에 용해된 6mg/kg). 케이지에 동물을 넣고, 5분마다 체온을 기록한다. LPS를 주사한 후 2시간 경과하여, 체온이 1.5 내지 2℃ 증가하는 경우, 몽키에게 비히클(1% 메토셀) 또는 시험 화합물(3mg/kg)을 경구 투여한다. 100분 경과하여, 체온과 기저 값의 차이를 측정한다. 억제율(%)은 대조군의 값을 0%로 하여 계산한다.

랫트에서 카라기난에 의해 유도된 급성 염증 통각과민

실험은 수컷 스크라그 돌리 랫트(90 내지 110g)를 사용하여 수행한다. 뒷발의 기계적 압축에 의한 통각과민은 3시간 전에 카라기난(하나의 뒷발에 4.5mg)을 발바닥에 주사하여 유도한다. 대조군 동물은 동일한 용적의 염수(발바닥내에

0.15ml)를 투여한다. 카라기난을 투여한 후 2시간 경과하여 시험 화합물(증류수 중의 0.5% 메토셀에 현탁시킨 0.3 내지 30mg/kg) 또는 비히클(0.5% 메토셀)을 경구 투여한다(2ml/kg). 뒷발의 압축에 대한 음성 반응은 1시간 후에 우고-바실레 통각계를 사용하여 측정한다.
카라기난 유도된 통각과민에 대한 통계적 분석은 일방향 아노바(ANOVA)[BMDP 스태티스티컬 소프트웨어 인코포레이티드(Statistical Software Inc.)]를 사용하여 수행한다. 통각과민은 카라기난으로 주사한 동물에서 수득된 랫트의 음성 역치로부터 염수 주사된 랫트의 음성 역치를 감하여 측정한다. 약물 처리된 랫트에 대한 통각과민 스코어는 당해 반응의 비율로서 나타낸다. 이어서, GraFit(Erithacus Software)를 사용하여 평균 데이터의 비선형 최소 제곱 회귀 분석으로 $ID_{50}$ 값(최대 관찰 반응의 50%를 나타내는 용량)을 계산한다.

랫트에서 보조제 유도된 관절염

6.5 내지 7.5주령의 암컷 루이스 랫트(체중 약 146 내지 170g) 70마리의 체중을 측정하고, 귀에 표시한 다음, 그룹(관절염이 유도되지 않는 음성 대조군 그룹, 즉 비히클 대조군 그룹, 1mg/kg의 전체 1일 용량으로 인도메타신이 투여된 양성 대조군 그룹 및 0.10 내지 3.0mg/kg의 전체 1일 용량으로 시험 화합물이 투여된 4개의 그룹)으로 할당하여 체중을 각 그룹내에서 동일하게 한다. 6개 그룹의 10마리 랫트에게 경질 광유(보조제) 0.1ml 중의 마이코박테리움 부티리쿰(Mycobacterium butyricum) 0.5mg을 뒷발에 각각 주사하고, 10마리 랫트의 음성 대조군 그룹은 보조제를 주사하지 않는다. 체중, 대측성 발 용적(수은 치환 혈량계로 측정) 및 측면 방사선사진((케타민 및 크실라진 마취하에 수득됨)은 보조제를 주사하기 하루전 및 주사한 후 21일에 측정하고, 보조제를 주사하기 하루전 및 주사한후 4일 및 21일에 주요한 발의 용적을 측정한다. 방사선사진 및 보조제 주사를 위해, 케타민(87mg/kg)과 크실라진(13mg/kg)의 배합물 0.03 내지 0.1ml를 근육내 주사하여 랫트를 마취시킨다. 방사선사진을 팍시트론(45kVp, 30초) 및 코닥 X-OMAT TL 필름을 사용하여 0일 및 21일에 뒷발 모두에 대해 찍고, 자동 처리장치로 현상한다. 방사선사진은 시험 처리를 알지 못하는 검사자에 의해 연질 및 경질 조직의 변화에 대해 평가된다. 하기 방사선사진 변화를 중증도에 따라 수치적으로 등급화한다: 연질 조직 용적의 증가(0 내지 4), 관절 공간의 협소화 또는 확장(0 내지 5), 중심부 부식(0 내지 3), 골막성 반응(0 내지 4), 골연화(0 내지 4), 부전탈구(0 내지 3), 및 변성 관절 변화(0 내지 3). 구체적인 기준을 사용하여 각각 방사선사진 변화에 대한 중증도의 수치적 등급을 확립한다. 발당 가능한 최대치는 26이다. 1일 전체 투여량이 0.1, 0.3, 1 및 3mg/kg/일인 시험 화합물, 1일 전체 투여량이 1mg/kg/일인 인도메타신, 또는 비히클(멸균수 중의 0.5% 메토셀)을, 보조제를 주사한 후 21일 동안 계속해서, 1일 2회 경구 투여한다. 화합물은 매주 제조하고, 사용할 때까지 어두운 곳에서 냉동시키며, 투여 직전에 와동하여 혼합한다.
"시간"에 따른 반복된 측정치와의 표준편차에 대한 2가지 인자('처리' 및 '시간')를 체중 및 발 용적의 변화율(%) 및 등급으로 전환된 방사선사진 전체 스코어에 적용한다. 이어서, 둔넷(Dunnett) 시험을 수행하여 비히클에 대한 처리 효과를 비교한다. 일방향 표준편차 분석을 흉선 및 비장 중량에 적용하고, 둔넷 시험을 수행하여 비히클에 대한 처리 효과를 비교한다. 4일, 14일 및 21일에서 발 용적의 억제율(%)에 대한 용량-반응 곡선을 비선형 최소 제곱 회귀를 이용하여 4개의 변수 지수 함수로 보정한다. $ID_{50}$ 은 비히클로부터 50% 감소에 상응하는 용량으로 정의하고, 보정된 4개의 변수 방정식으로부터 내삽법에 의해 유도한다.

랫트에서의 약력학

랫트에서의 경구 약력학

동물 보호에 대한 카나다 협회의 지침(Guidelines of the Canadian Council on Animal Care)에 따라 동물을 수용하고, 사육하여 관리한다.
수컷 스프라그 돌리 랫트(325 내지 375g)를 하룻밤 동안 단식시켜 각각의 경구 혈액 농도를 연구한다.
랫트를 일정한 시간 동안 구속기에 넣고, 박스를 엄격히 관리한다. 꼬리 끝에서 작은 부분(1mm 이하)을 상처내어 영(zero) 혈액 샘플을 수득한다. 이어서, 꼬리를 상부에서 하부로 단단하지만 부드러운 움직임으로 스트로크하여 혈액을 채취한다. 약 1ml의 혈액을 헤파린 처리된 바큐테이너 튜브에 수집한다.
화합물은 필요한 만큼 표준 용량 용적 10mL/kg으로 제조하고, 위에 16게이지의 3" 위관영양 바늘을 통과시켜 경구 투여한다.
꼬리에 다시 상처를 내지 않는 것을 제외하고는, 영(zero) 채혈과 동일한 방식으로 후속의 채혈을 수행한다. 꼬리를 거즈 조각으로 씻어 내고, 적절하게 표지된 튜브에 상술한 바와 같이 채혈/스트로크한다.
샘플링 직후, 혈액을 원심분리하고, 분리하여 투명하게 표시된 바이알에 넣은 다음, 분석할 때까지 냉동실에서 저장한다.
경구 투여 후 랫트 혈액 농도를 측정하는 전형적인 시점은 0, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간이다.
4시간에서 채혈한 후, 랫트에게 음식을 무제한 제공한다. 물은 연구하는 동안 내내 제공된다.

비히클

하기 비히클을 경구 랫트 혈액 농도 측정에 사용할 수 있다.
PEG 200/300/400 : 2mL/kg으로 제한됨
메토셀 0.5% 내지 1.0% : 10mL/kg
트윈 80 : 10mL/kg
경구 혈액 농도를 위한 화합물은 현탁제 형태로 존재할 수 있다. 보다 빨리 용해시키기 위해, 용액을 약 5분 동안 초음파기에 넣을 수 있다.
분석하기 위해, 분액을 동일한 용적의 아세토니트릴로 희석하고, 원심분리하여 단백질 침전물을 제거한다. 상등액을 UV 검출과 함께 C-18 HPLC 칼럼에 직접 주입한다. 정량화는 공지된 양의 약물을 포함하는 깨끗한 혈액 샘플에 대해 수행한다. 생유용률(F)은 정맥내 곡선하의 면적(AUC)과 경구 곡선하의 면적을 비교하여 평가한다.

수학식 1

$$F=\frac{AUC_{경구}}{AUC_{정맥내}} x \frac{투여량_{정맥내}}{투여량_{경구}} x100\%$$

청소율은 하기 수학식으로부터 계산한다.

수학식 2

$$CL=\frac{투여량_{정맥내}(mg/kg)}{AUC_{정맥내}}$$

CL의 단위는 mL/h · kg(시간 kg당 mL)이다.

<u>랫트에서 정맥내 약력학</u>

동물 보호에 대한 카나다 협회의 지침(Guidelines of the Canadian Council on Animal Care)에 따라 동물을 수용하고, 사육하여 관리한다.

수컷 스프라그 돌리 랫트(325 내지 375g)를 떠있는 바닥, 케이지 상부, 물병 및 음식이 있는 플라스틱 구도 상자에 넣는다.

화합물은 1mL/kg의 표준 용량 용적으로 필요한 만큼 제조한다.

랫트를 영(zero) 혈액 샘플용으로 채혈하고, $CO_2$ 진정하에 투여한다. 랫트를 한번에 한 마리씩 준비된 $CO_2$ 챔버에 넣고, 정위반사를 상실한 직후 꺼낸다. 이어서, 랫트를 억제 판자에 놓고, $CO_2$ 송출기가 있는 노우즈 콘(nose cone)을 주둥이 위에 놓고, 랫트를 탄력성 판으로 구속한다. 핀셋 및 가위를 사용하여, 경정맥을 노출시키고, 영 샘플을 채취한 다음, 경정맥으로 주사한 화합물의 용량을 측정한다. 약한 손가락 압력을 주사 부위에 가하고, 노우즈 콘을 제거한다. 시간을 관찰한다. 이것을 영(zero) 시점으로 한다.

꼬리의 끝 부분(1 내지 2mm)에 상처를 내어 5분간 채혈한다. 이어서, 꼬리 상부에서 하부로 단단하지만 부드러운 동작으로 꼬리를 스트로크하여 꼬리 밖으로 혈액을 채취한다. 약 1ml의 혈액을 헤파린 처리된 수집 바이알에 수집한다. 후속적으로 채혈을 동일한 방식으로 수행하지만, 꼬리에 다시 상처를 낼 필요는 없다. 꼬리를 거즈 조각으로 씻어 내고, 상술한 바와 같이 적절하게 표지된 튜브에 채혈한다.

정맥내 투여한 후 랫트 혈액 농도를 측정하는 전형적인 시점은 0, 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 6시간 또는 0, 5분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간이다.

<u>비히클</u>

하기 비히클을 정맥내 랫트 혈액 농도 측정에 사용할 수 있다.

덱스트로즈 : 1mL/kg

몰레큘로졸 25% : 1mL/kg

DMSO(디메틸설폭사이드) : 동물당 0.1ml의 투여 용적으로 제한됨

PEG 200 : 40% 멸균수와 혼합된 60% 이하-1mL/kg

용액이 흐린 경우, 덱스트로즈와 함께 중탄산나트륨 또는 탄산나트륨을 첨가 할 수 있다.

분석하기 위해, 분액을 동일한 용적의 아세토니트릴로 희석하고, 원심분리하여 단백질 침전물을 제거한다. 상등액을 UV 검출과 함께 C-18 HPLC 칼럼에 직접 주입한다. 정량화는 공지된 양의 약물을 포함하는 깨끗한 혈액 샘플에 대해 수행한다. 생유용률(F)은 정맥내 곡선하의 면적(AUC)과 경구 곡선하의 면적을 비교하여 평가한다.

수학식 1

$$F=\frac{AUC_{경구}}{AUC_{정맥내}} x \frac{투여량_{정맥내}}{투여량_{경구}} x100\%$$

청소율은 하기 수학식으로부터 계산한다.

수학식 2

$$CL=\frac{투여량_{정맥내}(mg/kg)}{AUC_{정맥내}}$$

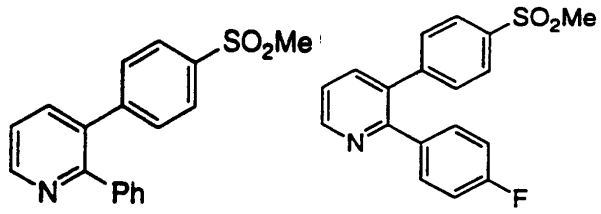
CL의 단위는 mL/시간 · kg(시간 kg당 mL)이다.

<u>대표적인 생물학적 데이타</u>

본 발명의 화합물은 COX-2의 억제제로서, 위에 열거한 COX-2 매개 질환의 치료에 유용하다. 사이클로옥시게나제에 대한 당해 화합물의 활성은 하기 도시한 바와 같은 대표적인 결과를 볼 수 있다. 본 검정에 있어서, 억제는 AA, COX-1 또는 COX-2 및 추정된 억제제의 존재하에 합성된 프로스타글란딘 $E_2$ ($PGE_2$)의 양을 측정하여 결정한다. $IC_{50}$ 값은 억제되지 않은 대조군과 비교하여 수득된 농도의 50%까지 $PGE_2$ 합성을 감소시키는 데 요구되는 추정된 억제제의 농도를 나타낸다.

대표적인 화합물에 대한 이들 3개의 생물학적 검정 데이터는 국제 공개공보 제96/10012호의 하기 2개의 화합물에 대한 비교 데이터와 함께 제공된다.

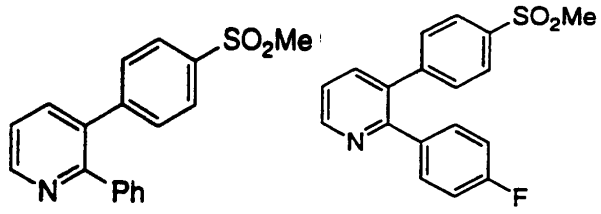
[표 3a]




Aa(실시예 410) Ab(실시예 411)

| 실시예 | COX-2 전혈 ($IC_{50}$, μM) | COX-1 U937 ($IC_{50}$, μM) | 선택률 | 랫트 발 부종 ($ED_{50}$, mg/kg) |
|---|---|---|---|---|
| Aa Ab 1 3 4 7 1 3 14 | 7.9 4.9 0.3 0.9 0.3 1.8 0.5 0.7 | >10 2.2 1.5 1.8 1 5 3 1.4 | >1.3 0.45 4.4 2 3.3 2 .8 6 2 | >10 - 5.4 - - 1.7 - - |

[표 3b]




Aa(실시예 410) Ab(실시예 411)

| 실시예 | COX-2 전혈 ($IC_{50}$, μM) | COX-1 U937 ($IC_{50}$, μM) | 선택률 | 랫트 발 부종 ($ED_{50}$, mg/kg) |
|---|---|---|---|---|
| 21 23 32 45 46 47 59 71 73 | 1.0 1.1 1.2 2.2 1.7 1.8 | 16 >10 >10 >10 >10 7 | 16 >9.1 >8.3 >4.5 > 5.8 3.8 | 2.3 0.6 0.9 3.0 3.3 2.4 0 .8 1.6 2.0 |

상기 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 Aa 및 Ab보다 훨씬 우수한 COX-2 선택성 및 효능을 나타낸다. 또한, 이들 실시예에서 피리딘 환의 염기성은 산 염을 형성시켜 수용해도를 증가시키고 수성 비히클에서 비경구 투여를 위한 효능을 제공한다.

이제, 본 발명은 하기 비제한적인 실시예에 의해 설명될 것이다. 달리 언급되지 않는한, (i) 모든 작업은 실온 또는 주위 온도, 즉 18 내지 25℃ 범위의 온도에서 수행하고, 유기물의 건조는 $MgSO_4$를 사용하여 수행한다.

(ii) 용매의 증발은 감압(600 내지 4000pas: 4.5 내지 30mmHg)하에 60℃ 이하의 욕 온도와 회전 증발기를 사용하여 수행한다.

(iii) 반응 과정은 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 수행되고, 반응 시간은 단지 예시를 위해 제공된다.

(iv) 융점은 보정하지 않고, 'd'는 분해를 나타내며, 제공된 융점은 기재한 바와 같이 제조된 물질에 대해 수득된 것이고, 다형태는 일부 제제에서 상이한 융점의 물질을 분리시킬 수 있게 한다.

(v) 모든 최종 생성물의 구조 및 순도는 TLC, 질량 스펙트럼, 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼 및 미세분석 데이타 중의 하나 이상의 기술에 의해 평가된다.

(vi) 수율은 단지 예시를 위해 제공된다.

(vii) NMR 데이터가 제공되는 경우, 이는 주요 진단 양자에 대한 델타(d) 값의 형태로 존재하고, 내부 표준으로서 테트라메틸실란(TMS)에 대한 ppm으로 제공되며, 지시된 용매를 사용하여 300MHz 또는 400MHz에서 측정하고; 시그날 형상에 사용된 통상의 약어는 s(단일선), d(이중선), t(삼중선), m(다중선), br(광범위) 등이며, "Ar"은 방향족 시그날을 나타낸다.

(viii) 화학적 기호는 이들의 통상적인 의미를 가지며, 하기 약어, 즉 v(용적), w(중량), b.p.(비점), m.p.(융점), L(리터), mL(밀리리터), g(그램), mg(밀리그램), mol(몰), mmol(밀리몰), eq(등량), r.t.(실온)가 사용된다.

## 실시예

### 실시예 1

3-(4-메틸설포닐)페닐-2-페닐-5-트리플루오로메틸피리딘

단계 1: 2-아미노-3-브로모-5-트리플루오로메틸피리딘

아세트산(75ml) 중의 2-아미노-5-트리플루오로메틸피리딘(9g)의 용액에 실온에서 브롬(5.8ml)을 서서히 첨가한다. 1시간 후, 수산화나트륨(10N)을 0℃에서 주의깊게 첨가하여 산을 중화시킨다. 생성된 오랜지색 침전물을 에테르에 용해시키고, 포화 탄산칼륨, 포화 $Na_2SO_3$ 및 염수로 연속하여 세척하고, 건조 및 농축시킨다. 잔류 고체를 헥산 중에서 1시간 동안 교반시켜 여과한 후 표제 화합물을 백색 고체(10.2g)로서 수득한다.

단계 2: 2-아미노-3-(4-메틸티오)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘

에탄올/벤젠(100ml, 1:1) 중의 단계 1로부터의 브롬화물, 4-메틸티오벤젠 보론산[참조: Li, et al. J. Med. Chem. 1995, 38, 4570](8.5g), 2M 수성 탄산나트륨(60ml) 및 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀)(490mg)의 혼합물을 15시간 동안 환류 가열한다. 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 물로 희석하여 에테르로 추출한다. 유기물을 농축시키고, 잔사를 1시간 동안 에테르/헥산 중에서 격렬하게 교반시킨 후 여과하여 표제 화합물(11.2g)을 베이지색 고체로서 수득한다.

단계 3: 2-아미노-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸-피리딘

에세톤/물(60ml:5ml) 중의 2-아미노-3-(4-메틸티오)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘(9.7g), $OsO_4$ (물 중의 4% 용액 2ml) 및 NMO(13g)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 이어서, 포화 수성 $Na_2SO_3$ 를 가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반시킨다. 아세톤을 증발시키고, 생성된 혼합물을 에테르 및 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기물을 $Na_2SO_3$ , 물 및 염수로 세척한 다음 농축시킨다. 고체 잔사를 헥산 및 에테르 중에서 1시간 동안 격렬하게 교반시킨 후, 여과하여 표제 화합물을 연황색 고체(9.9g)로서 수득한다.

단계 4: 2-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸-피리딘

물/농축 HCl(9.5ml:1ml) 중의 2-아미노-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘(1.2g)의 용액에 0℃에서 물 5ml 중의 아질산나트륨(262mg)의 용액을 가한다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반시킨다. 아질산나트륨 30mg을 추가로 가하고, 3시간 후 이종성 혼합물을 여과한다. DMF(2ml) 중의 고체(250mg) 및 $POCl_3$ (110㎕)의 분액을 70℃에서 60시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하여 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기물을 염수로 세척하고, 건조시킨 다음, 농축시켜 연황색 고체로서 표제 화합물(270mg)을 수득하고, 후속 반응에 그대로 사용한다.

단계 5: 3-(4-메틸설포닐)페닐-2-페닐-5-트리플루오로메틸-피리딘

에탄올/벤젠(8ml, 1:1) 중의 2-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘(260mg), 벤젠 보론산(113mg), 2M 수성 탄산나트륨(2.1ml) 및 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀)(30mg)의 혼합물을 24시간 동안 환류 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하여 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기물을 농축시키고, 고체 잔사를 섬광 크로마토그래피[헥산/에틸 아세테이트, 4:1(v/v)로 용출]하여 표제 화합물을 백색 고체(215mg)(융점: 191 내지 192℃)로서 수득한다.

실시예 2

2-(3-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘

단계 1: 2-브로모-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘

48% HBr(25ml) 중의 실시예 1, 단계 3의 2-아미노-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘(2g)의 용액에 브롬(3ml) 및 이어서 아질산나트륨(1.1g)을 실온에서 적가한다. 2시간 후, 수산화나트륨(10N)을 첨가하여 용액을 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기물을 포화된 $Na_2SO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조시켜 농축시킨다. 잔류 물질을 섬광 크로마토그래피[헥산/에틸 아세테이트, 7:3 내지 3:7(v/v)로 용출]하여 표제 화합물(435mg)을 백색 고체로서 수득한다.

단계 2: 2-(3-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘

디옥산(10ml) 중의 2-브로모-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘(178mg), 3-클로로페닐 보론산(110mg), 인산칼륨(225mg) 및 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀)(20mg)의 혼합물을 24시간 동안 환류 가열한다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하여 에테르로 추출한다. 유기물을 건조시키고, 농축시킨 다음, 잔류 물질을 섬광 크로마토그래피[헥산/에틸 아세테이트, 7:3(v/v)로 용출]한다. 수득된 고체를 1시간 동안 헥산/에테르에서 격렬하게 교반시켜 표제 화합물(융점: 136 내지 237℃)(115mg)을 연황색 고체로서 수득한다.

실시예 3

2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘

실시예 1, 단계 5에 기재한 공정에 따르지만, 벤젠 보론산을 4-클로로페닐 보론산으로 대체하여, 표제 화합물(융점: 192 내지 193℃)(155mg)을 백색 고체로서 수득한다.

실시예 4

2-(4-플루오로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘

실시예 1, 단계 5에 기재한 공정에 따르지만, 벤젠 보론산을 4-플루오로페닐 보론산으로 대체하여, 표제 화합물(융점: 163 내지 164℃)(152mg)을 백색 고체로서 수득한다.

실시예 7

3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)-5-트리플루오로메틸피리딘

벤젠/에탄올(1:1, 32ml) 중의 2-브로모-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘(600mg)(실시예 2, 단계 2), 디에틸-3-피리디닐보란(255mg), 탄산나트륨(2M, 2.2ml) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디브로마이드(25mg)의 혼합물을 24시간 동안 환류 가열시킨다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 물로 희석하여 에틸 아테이트로 추출한다. 유기물을 농축시키고, 잔류 물질을 10% HCl/에테르에 용해시킨다. 유기 상을 제거하고, 포화된 중탄산나트륨을 첨가하여 수성 상의 pH를 약 10으로 조절한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기물을 농축시킨 다음, 섬광 크로마토그래피(에틸 아세테이트로 용출)하여 표제 화합물(융점: 171 내지 172℃)(180mg)을 백

색 고체로서 수득한다.

실시예 13

5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-페닐피리딘

단계 1: 2-아미노-3-브로모-5-메틸피리딘

아세트산(40ml) 중의 2-아미노-5-피콜린(5g)의 용액에 실온에서 브롬(2.6ml)을 서서히 첨가한다. 1시간 후, 수산화나트륨(10N)을 0℃에서 주의깊게 첨가하여 산을 중화시킨다. 생성된 오렌지색 침전물을 에테르에 용해시키고, 포화 탄산칼륨, 포화 $Na_2S_2O_3$ 및 염수로 연속하여 세척하고, 건조 및 농축시킨다. 잔류 고체를 섬광 크로마토그래피[헥산/에틸 아세테이트, 3:2(v/v)로 용출]하여 표제 화합물(7.1g)을 연황색 고체로서 수득한다.

단계 2: 2-아미노-5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘

실시예 1, 단계 2 및 3에 기재한 공정에 따르지만, 2-아미노-3-브로모-5-트리플루오로메틸피리딘을 단계 1의 2-아미노-3-브로모-5-메틸피리딘(7.1g)으로 대체하여, 표제 화합물(3.7g)을 연황색 고체로서 수득한다.

단계 3: 2-브로모-5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘

실시예 2, 단계 1에 기재한 공정에 따르지만, 2-아미노-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘을 단계 2의 2-아미노-5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐-피리딘(3g)으로 대체하여, 표제 화합물(2.7g)을 백색 고체로서 수득한다.

단계 4: 5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-페닐피리딘

실시예 1, 단계 5에 기재한 공정에 따르지만, 2-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘을 단계 3의 2-브로모-5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘(300mg)으로 대체하여, 표제 화합물(270mg)을 연황색 고체로서 수득한다.

$^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 2.42(s, 3H), 3.03(s, 3H), 7.19-7.28(m, 5H), 7.35(d, 2H), 7.51(d, 1H), 7.81(d, 2H), 8.56(d, 1H).

실시예 14

2-(4-클로로페닐)-5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘

실시예 3에 기재한 공정에 따르지만, 2-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘을 실시예 13, 단계 3의 2-브로모-5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘(300mg)으로 대체하여, 표제 화합물(융점: 155 내지 156℃)(125mg)을 백색 고체로서 수득한다.

실시예 15

5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)피리딘

단계 1: 리튬 트리-n-프로폭시-3-피리디닐보로네이트

내부온도가 -90℃인 에테르(800ml) 중의 3-브로모피리딘(39.5g) 용액에 내부 온도가 -78℃를 초과하지 않도록 하여 n-BuLi(100ml, 2.5M)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반시키고, 트리이소프로폭시-보레이트(59ml)를 첨가하여 생성된 혼합물을 0℃로 가온한다. 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 메탄올로부터 3회 및 이어서 n-프로판올로부터 2회 증발시킨다. 잔사를 3일 동안 높은 진공하에 펌핑하고, 생성된 발포체(표제 화합물: n-프로판올의 1:1 혼합물 76g)를 후속 반응에 그대로 사용한다.

단계 2: 5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)-피리딘

실시예 14에 기재한 공정에 따르지만, 4-클로로페닐 보론산을 단계 1의 리튬 트리-n-프로폭시-3-피리딜보로네이트로 대체하여, 표제 화합물(융점: 166 내지 167℃)(2.1g)을 백색 고체로서 수득한다.

실시예 17

5-클로로-2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘

단계 1: 2-아미노-3-브로모-5-클로로피리딘

아세트산(75ml) 중의 2-아미노-5-클로로피리딘(10g)의 용액에 실온에서 브롬(2.6ml)를 서서히 첨가한다. 30분 후, 수산화나트륨(10N)을 0℃에서 주의깊게 첨가하여 산을 중화시킨다. 생성된 오렌지색 침전물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화 탄산칼륨, 포화 $Na_2S_2O_3$ 및 염수로 연속하여 세척한 다음 건조 및 농축시킨다. 잔류 고체를 섬광 크로마토그래피[헥산/에틸 아세테이트 3:1(v/v)로 용출] 시켜 표제 화합물(14.8g)을 연황색 고체로서 수득한다.

단계 2: 2-아미노-5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘

실시예 1, 단계 2 및 3에 기재한 공정에 따르지만, 2-아미노-3-브로모-5-트리플루오로메틸피리딘을 단계 1의 2-아미노-3-브로모-5-클로로피리딘(5g)으로 대체하여, 표제 화합물(5g)을 백색 고체로서 수득한다.

단계 3: 2-브로모-5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘

물/농축 HCl(50ml/10ml) 중의 단계 2의 2-아미노-5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘(5g)의 냉각(빙욕) 용액에 물(10ml) 중의 아질산나트륨(1.5g)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반시키고, 생성 침전물을 여과하여 제거하고, 물 및 $CCl_4$로 연속하여 세척한다. 공기로 건조시킨 후, DMF(40ml) 중의 백색 고체(4.8g) 및 $POBr_3$ (10.5g)를 100℃로 2일 동안 가열한다. 생성 혼합물을 빙/수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 1N NaOH로 수성 상을 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기물을 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피[헥산/에틸 아세테이트 1:1(v/v)로 용출]하여 표제 화합물(2.7g)을 백색 고체로서 수득한다.

단계 4: 5-클로로-2-(4-클로로)페닐-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘

실시예 3에 기재한 공정에 따르지만, 2-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸피리딘을 단계 3의 2-브로모-5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘 (300mg)으로 대체하여, 표제 화합물(융점: 187 내지 188℃)(200mg)을 백색 고체로서 수득한다.

실시예 20

5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-피리디닐)피리딘

단계 1: 3-브로모-5-클로로-2-하이드록시피리딘

아세트산(400ml) 중의 5-클로로-2-하이드록시피리딘(100g) 및 브롬(40.1ml)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 물 3L에 붓고, 30분 동안 교반시킨 다음 여과한다. 잔류 고체를 냉수 2L로 세척하고, 공기로 건조시킨 다음 톨루엔으로 3회 및 벤젠으로 2회 공증발시킨다. 이렇게 수득된 백색 고체(81g)를 후속 반응에 사용한다.

단계 2: 2-벤질옥시-3-브로모-5-클로로피리딘

벤젠(1L) 중의 3-브로모-5-클로로-2-하이드록시피리딘(81g), 벤질 브로마이드(52ml) 및 탄산은(97g)의 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온에서 냉각시킨 후 셀라이트 상을 통해 여과한다. 여액을 농축시키고, 잔류하는 회백색 고체를 헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물(102g)을 백색 고체로서 수득한다.

단계 3: 2-벤질옥시-5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘

실시예 1, 단계 2 및 3에 기재한 공정에 따르지만, 2-아미노-3-브로모-5-트리플루오로메틸피리딘을 단계 2의 2-벤질옥시-3-브로모-5-클로로피리딘(81g)으로 대체하여, 표제 화합물(72g)을 백색 고체로서 수득한다.

단계 4: 5-클로로-2-하이드록시-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘

트리플루오로아세트산(250ml) 중의 2-벤질옥시-5-클로로-3-(4-메틸설포닐)-페닐피리딘(72g)의 용액을 40℃에서 15분 동안 교반시킨 후 빙수(약 1L)에 붓는다. 10분 동안 교반시킨 후, 백색 고체를 여과하고, 물 1L로 추가로 2회 세척한 다음, 공기로 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

단계 5: 2,5-디클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘

단계 4의 조 5-클로로-2-하이드록시-3-(4-메틸설포닐)-페닐피리딘을 150℃에서 15시간 동안 $POCl_3$ (400ml)와 함께 밀폐된 봄(sealed bomb)에서 가열시킨다. 실온으로 냉각시킨 후, 과량의 $POCl_3$ 를 진공하에 증류시켜 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물로 희석시키고, 수산화나트륨(10N)을 사용하여 대략 pH 7로 중화시킨다. 유기물을 제거하고, 염수로 세척하여 농축시킨다. 잔류 고체를 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물(61g)을 백색 고체로서 수득한다.

단계 6: 리튬 트리-n-프로폭시-2-피리딜보르노네이트

실시예 15, 단계 1에 기재한 공정에 따르지만, 3-브로모피리딘을 2-브로모피리딘(1.9ml)로 대체하여, 표제 화합물(4.1g)을 회백색 고체로서 제조한다.

단계 7: 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-피리디닐)-피리딘

톨루엔(100ml), 이소프로판올(10ml) 및 물(25ml) 중의 2,5-디클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘(1g), 리튬 트리-n-프로폭시-2-피리딜보로네이트(1.22g), 탄산나트륨(5ml, 2M) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디브로마이드(520㎎)의 혼합물을 7시간 동안 환류 가열시킨다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하여 셀라이트 상을 통해 여과한다. 여액을 6N HCl로 추출하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 세척한다. 수성 상을 10N 수산화나트륨을 사용하여 약 pH 10으로 염기성화시킨 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기물을 염수로 세척하고, 건조 및 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피[헥산/에틸 아세테이트, 1:1(v/v)로 용출]하여 표제 화합물(융점: 134 내지 135℃)(350mg)을 백색 고체로서 수득한다.

실시예 21

5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)피리딘

실시예 20, 단계 7에 기재한 공정에 따르지만, 리튬 트리-n-프로폭시-2-피리디닐보로네이트을 실시예 15, 단계 1의 리튬 트리-n-프로폭시-3-피리디닐보로네이트로 대체하여, 표제 화합물(융점: 168 내지 169℃)을 백색 고체로서 수득한다.

실시예 22

5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(4-피리디닐)피리딘

단계 1: 리튬 트리메톡시-4-피리디닐보르노네이트

실시예 15, 단계 1에 기재한 공정에 따르지만, 3-브로모피리딘을 4-브로모피리딘으로 대체한다. n-프로판올로부터 증발시키기 전에 조 물질을 사용한다.

단계 2: 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(4-피리디닐)-피리딘

실시예 20, 단계 7에 기재한 공정에 따르지만, 리튬 트리-n-프로폭시-2-피리디닐보로네이트를 단계 1의 리튬 트리메톡시-4-피리디닐보로네이트로 대체하여 표제 화합물(융점: 187 내지 188℃)을 백색 고체로서 수득한다.

실시예 23

5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-메틸-5-피리디닐)피리딘

단계 1: 트리플루오로메탄설폰산 2-메틸피리딘-5-일 에스테르

디클로로메탄(100ml) 중의 5-하이드록시-2-메틸피리딘(2g) 및 피리딘(1.9ml)의 혼합물에 0℃에서 트리플루오로메탄설폰산 무수물(3.4ml)을 첨가한다. 혼합물을 상기 온도에서 15분 동안 및 이어서 실온에서 45분 동안 교반시킨다. 암모늄 아세테이트(25%)를 첨가하고, 유기물을 제거한 다음 1N HCl로 세척하여 건조 및 농축시킨다. 표제 화합물(4g)을 베이지색 액체로서 수득하여 그대로 사용한다.

단계 2: 2-메틸-5-트리메틸스탄닐피리딘

트리플루오로메탄설폰산 2-메틸피리딘-5-일 에스테르(2.1g), 헥사메틸디틴(2.85g), 염화 리튬(1.1g) 및 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀)(190mg)의 혼합물을 180분 동안 환류 가열시킨 다음 실온으로 냉각시킨다. 혼합물을 셀라이트 상을 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척한다. 여액을 5% 불화칼륨으로 2회 세척하고, 건조 및 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피[헥산/에틸 아세테이트, 6:1(v/v)로 용출]하여 표제 화합물(1.3g)을 연황색 오일로서 수득한다.

단계 3: 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-메틸-5-피리딜)피리딘

NMP(10ml) 중의 실시예 20, 단계 5로부터의 2,5-디클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐 피리딘(750mg), 2-메틸-5-트리메틸스탄닐피리딘(1.3g) 및 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀)(290mg)의 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하여 셀라이트 상을 통해 여과한다. 여액을 물로 세척하고, 5% 불화칼륨으로 2회 세척한 다음, 1N HCl로 추출한다. 10N 수산화나트륨을 사용하여 수성 상을 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기물을 농축시키고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(에틸 아세테이트로 용출)하여 표제 화합물(융점: 127 내지 128℃)을 백색 고체로서 수득한다.

실시예 43

2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리디닐-5-카복실산 메틸 에스테르

t-부탄올/물(1:2, 60ml) 중의 2-(4-클로로페닐)-5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘(실시예 14, 1.9g)의 용액에 90℃에서 고체 과망간산칼륨(2.5g)을 2시간에 걸쳐 적가한다. 생성된 혼합물을 90℃에서 15시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시킨다. 혼합물을 셀라이트 상을 통해 여과하고, 6N HCl을 사용하여 여액을 pH 약 2로 산성화시킨다. 백색 침전물을 여과한 다음, 이 물질의 분액을 THF/디클로로메탄에 침지한다. 이의 첨가로 더이상 버블링이 생기지 않을 때까지 에테르 중의 디아조메탄을 이 용액에 첨가한다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 섬광 크로마토그래피[헥산/에틸 아세테이트, 1:1(v/v)로 용출]한다. 표제 화합물(융점: 216 내지 218℃)을 백색 고체로서 수득한다.

실시예 44

2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리디닐-5-카복실산

에탄올/물(1:1, 10ml) 중의 2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)-페닐피리디닐-5-카복실산 메틸 에스테르(140mg)의 용액에 수산화리튬(0.35ml, 3N)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반시킨다. 포화된 중탄산나트륨을 첨가하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출한다. pH가 약 2로 될 때까지 수성 상을 3N HCl로 처리한 다음, 클로로포름으로 추출한다. 유기물을 농축하여 표제 화합물을 백색 고체(융점: >300℃)(60mg)로서 수득한다.

실시예 45

5-시아노-2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘

디클로로메탄(10ml) 중의 2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리디닐-5-카복실산(300mg)에 클로로설포닐 이소시아네이트(0.4ml)를 환류하에 첨가한다. 90분 동안 환류시킨 후, 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, DMF(1.5ml)를 서서히 첨가한다. 15분 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피[에틸 아세테이트/헥산, 2:1(v/v)로 용출]하여 표제 화합물(100mg)을 백색 고체로서 수득한다.

$^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 3.06(s, 3H), 7.21-7.28(m, 4H), 7.37(d, 2H), 7.90(d, 2H), 7.96(d, 1H), 8.94(d, 1H).

실시예 46

5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리딜)피리딘 하이드로메탄설포네이트

에틸 아세테이트(100ml) 중의 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리딜)피리딘(5.31g, 실시예 21)의 용액을 에틸 아세테이트(20ml) 중의 메탄설폰산(1ml)으로 적가 처리한다. 생성된 침전물을 여과하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물(6.4g)을 백색 고체로서 수득한다.

$^1$H NMR(300MHz, $CD_3OD$) δ 2.68(s, 3H), 3.15(s, 3H), 7.60(d, 2H), 7.96-8.00(m, 3H), 8.14(d, 1H), 8.47(dt, 1H), 8.80(d, 1H), 8.86(m, 2H).

실시예 47

5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리딜)피리딘 하이드로클로라이드

뜨거운 에틸 아세테이트(75ml) 중의 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리딜)피리딘(2.05g, 실시예 21)의 용액을 염산(1.5ml, 디옥산 중의 4M)으로 적가 처리한다. 생성된 침전물을 여과하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물(2.2g)을 백색 고체로서 수득한다.

$^1$H NMR(300MHz, DMSO-$d_6$) δ 3.24(s, 3H), 7.59(d, 2H), 7.80(dd, 1H), 7.91(d, 2H), 8.15(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.69(d, 1H), 8.77(d, 1H), 8.90(d, 1H).

실시예 59

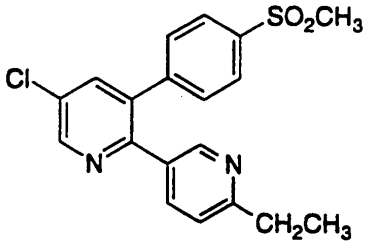
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-메틸-5-피리디닐)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 47에 기재한 공정에 따르지만, 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리딜)피리딘을 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-메틸-5-피리디닐)피리딘(실시예 23)으로 대체하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

$^1$H NMR(300MHz, DMSO-$d_6$): δ 2.68(s, 3H), 3.25(s, 3H), 7.61(d, 2H), 7.70(d, 1H), 7.92(d, 2H), 8.07(dd, 1H), 8.21(d, 1H), 8.54(d, 1H), 8.88(d, 1H).

실시예 71

5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘



단계 1: 리튬 트리-n-프로폭시-2-에틸-5-피리딜보로네이트

실시예 15, 단계 1에 기재한 공정에 따르지만, 3-브로모피리딘을 2-에틸-5-브로모피리딘[참조: Tilley and Zawoiski, J. Org. Chem. 1988, 53, 386](4.6g)으로 대체하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 제조한다.

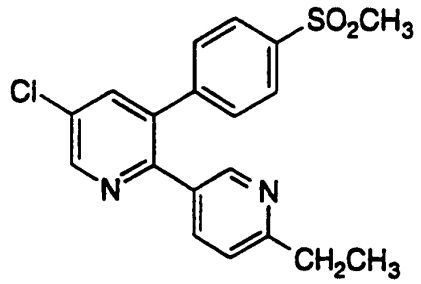
단계 2: 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘

톨우엔(75ml), 에탄올(75ml) 및 물(15ml) 중의 2,5-디클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐 피리딘(실시예 20, 단계 5)(5.6g), 리튬 트리-n-프로폭시-2-에틸-5-피리딜보로네이트(단계 1)(4.0g), 탄산나트륨(17ml, 2M) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디브로마이드(420㎎)의 혼합물을 7시간 동안 환류 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켜 셀라이트 상을 통해 여과한다. 여액을 6N HCl로 추출하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 세척한다. 10N 수산화나트륨을 사용하여 pH 약 10으로 수성 상을 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기물을 염수로 세척하고, 건조 및 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피[헥산/에틸 아세테이트, 1:1v/v로 용출]하여 표제 화합물(4.0g)을 백색 고체로서 수득한다.

$^1$H NMR(500MHz, 아세톤-$d_6$) δ 1.21(t, 3H), 2.74(q, 2H), 3.14(s, 3H), 7.14(d, 1H), 7.59(m, 3H), 7.93(d, 2H), 7.99(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.75(d, 1H).

실시예 71-대체 방법

5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘



단계 1: 5-브로모-2-에틸피리딘

5N 수산화나트륨(1.4mol, 2.09당량) 280ml를 THF 1.4L 중의 2,5-디브로모피리딘(0.67mol, 1당량) 158g의 용액에 첨가한다. 생성된 용액에 THF(0.70mol, 1.04당량) 중의 1N 트리에틸보론 700ml, 비스(아세토니트릴)팔라듐(II) 클로라이드(0.75mmol, 0.0011당량) 195mg 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(0.75mmol, 0.0011당량) 414mg을 첨가한다. 반응물을 3시간 동안 매우 약한 환류 온도로 서서히 가열한다. 이어서, 0℃로 냉각시키고, 온도가 10℃를 초과하지 않는 비율로 5N 수산화나트륨(0.70mol, 1.04당량) 140ml 및 30% 과산화수소(0.70mol, 1.05당량) 53ml로 연속하여 처리한다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 에테르 추출물을 수산화나트륨, 물 및 염수로 세척하여 $MgSO_4$로 건조시킨다. 에테르 용액을 농축시키고, 갈색 잔사를 진공(40℃, 1Torr)하에 증류하여 표제 화합물(112g)을 출발 물질 및 2,5-디에틸피리딘으로 약간 오염된 투명한 오일로서 수득한다.

수율: 약 90%

$^1$H NMR은 문헌[참조: J.W. Tilley and S. Zawoiski; J. Org. Chem., 1988, 53, 386-390]에 보고된 것에 상응한다. 물질은 추가로 정제하지 않고서 다음 단계에 사용하기에 적합하다.

단계 2: 리튬 트리-n-프로폭시-2-에틸-5-피리딜보로네이트

실시예 15, 단계 1에 기재한 공정에 따르지만, 3-브로모피리딘을 5-브로모-2-에틸피리딘으로 대체하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 제조한다.

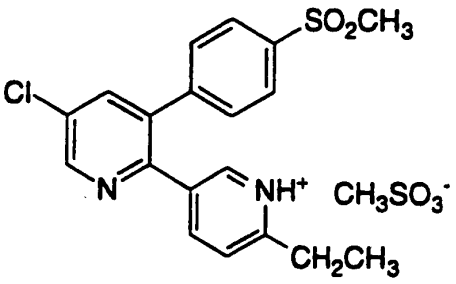
단계 3: 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘

톨루엔(75ml), 에탄올(75ml) 및 물(15ml) 중의 2,5-디클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘(실시예 20, 단계 5)(5.6g), 리튬 트리-n-프로폭시-2-에틸-5-피리딜보로네이트(단계 2)(4.0g), 탄산나트륨(17ml, 2M) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디브로마이드(420ml)의 혼합물을 7시간 동안 환류 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하여 셀라이트 상을 통해 여과한다. 여액을 6N HCl로 추출하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 세척한다. 10N 수산화나트륨을 사용하여 수성 상을 pH 약 10으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기물을 염수로 세척하여 건조 및 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피[헥산/에틸 아세테이트, 1:1(v/v)로 용출]하여 표제 화합물(4.0g)을 백색 고체로서 수득한다.

$^1$H NMR(500MHz, 아세톤-$d_6$) δ 1.21(t, 3H), 2.74(q, 2H), 3.14(s, 3H), 7.14(d, 1H), 7.59(m, 3H), 7.93(d, 2H), 7.99(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.75(d, 1H).

실시예 72

5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘 하이드로메탄설포네이트



에틸 아세테이트(40ml) 및 에테르(100ml) 중의 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘(3.4g, 실시예 71)의 용액을 에테르(20ml) 중의 메탄설폰산(873mg)으로 적가 처리한다. 생성된 침전물을 -20℃로 냉각시키고, 여과 및 진공하에 건조시켜 표제 화합물(4.3g)을 백색 고체로서 수득한다.

$^1$H NMR(500MHz, $CD_3OD$) δ 1.40(t, 3H), 2.68(s, 3H), 3.07(q, 2H), 3.15(s, 3H), 7.60(d, 2H), 7.86(d, 1H), 7.99(d, 2H), 8.11(d, 1H), 8.34(m, 1H), 8.69(d, 1H), 8.83(d, 1H).

실시예 73

5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-사이클로프로필-5-피리디닐)피리딘

$^1$H NMR(아세톤-$d_6$) δ 0.9(m, 4H), 2.0(m, 1H), 3.14(s, 3H), 7.15(d, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.59(m, 2H), 7.95(m, 3H), 8.36(d, 1H), 8.72(d, 1H).

실시예 74

5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2,6-디메틸-3-피리디닐)피리딘

원소 분석

계산치: C 61.20, H 4.60, N 7.51

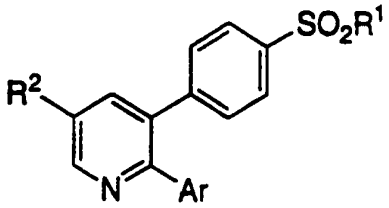
실측치: C 61.52, H 4.52, N 7.87

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

$R^1$은 (a) $CH_3$, (b) $NH_2$, (c) $NHC(O)CF_3$ 및 (d) $NHCH_3$로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

Ar은 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐 또는 피리디닐, 또는 이의 N-옥사이드(여기서, 치환체는 (a) 수소, (b) 할로, (c) $C_{1-6}$ 알콕시, (d) $C_{1-6}$ 알킬티오, (e) CN, (f) $C_{1-6}$ 알킬, (g) $C_{1-6}$ 플루오로알킬, (h) $N_3$, (i) $-CO_2R^3$, (j) 하이드록시, (k) $-C(R^4)(R^5)-OH$, (l) $-C_{1-6}$ 알킬$-CO_2-R^6$ 및 (m) $C_{1-6}$ 플루오로알콕시로 이루어진 그룹 중에서 선택된다)이며,

$R^2$는 (a) 할로, (b) $C_{1-6}$ 알콕시, (c) $C_{1-6}$ 알킬티오, (d) CN, (e) $C_{1-6}$ 알킬, (f) $C_{1-6}$ 플루오로알킬, (g) $N_3$, (h) $-CO_2R^7$, (i) 하이드록시, (j) $-C(R^8)(R^9)-OH$, (k) $-C_{1-6}$ 알킬$-CO_2-R^{10}$, (l) $C_{1-6}$ 플루오로알콕시, (m) $NO_2$, (n) $NR^{11}R^{12}$ 및 (o) $NHCOR^{13}$으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

$R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$ 및 $R^{13}$은 각각 독립적으로 (a) 수소 및 (b) $C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나,

$R^4$와 $R^5$, $R^8$와 $R^9$ 또는 $R^{11}$와 $R^{12}$는 이들이 부착된 원자와 함께 원자수 3 내지 7의 포화 모노사이클릭 환을 형성하며,

단 Ar이 플루오로페닐인 경우, $R^2$는 $R^2$에 대한 정의 중의 (a), (b), (c) 및 (e) 내지 (o) 중에서 선택된다.

### 청구항 2.

제1항에 있어서, Ar이 일치환, 이치환 또는 삼치환된 2-피리디닐인 화합물.

### 청구항 3.

제1항에 있어서, Ar이 일치환, 이치환 또는 삼치환된 3-피리디닐인 화합물.

### 청구항 4.

제1항에 있어서, $R^1$이 $CH_3$ 또는 $NH_2$인 화합물.

### 청구항 5.

제1항에 있어서, Ar이 일치환, 이치환 또는 삼치환된 2-피리디닐 또는 3-피리디닐이고, 치환체가 (a) 수소, (b) 할로, (c) $C_{1-3}$ 알콕시, (d) $C_{1-3}$ 알킬티오, (e) $C_{1-3}$ 알킬, (f) $CF_3$ 및 (g) CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 6.**
제1항에 있어서, $R^1$이 $CH_3$ 또는 $NH_2$이고,
Ar이 일치환, 이치환 또는 삼치환된 2-피리디닐 또는 3-피리디닐이며, 치환체가 (a) 수소, (b) 할로, (c) $C_{1-3}$ 알콕시, (d) $C_{1-3}$ 알킬티오, (e) $C_{1-3}$ 알킬, (f) $CF_3$ 및 (g) CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 7.**
제1항에 있어서, $R^2$가 (a) 할로, (b) $C_{1-4}$ 알콕시, (c) CN, (d) $C_{1-3}$ 알킬, (e) $C_{1-3}$ 플루오로알킬, (f) $-CO_2H$, (g) $-C_{1-3}$ 알킬$-CO_2H$, (h) $C_{1-3}$ 플루오로알콕시 또는 (i) $NO_2$인 화합물.

**청구항 8.**
제1항에 있어서, $R^2$가 할로, $CH_3$ 또는 $CF_3$인 화합물.

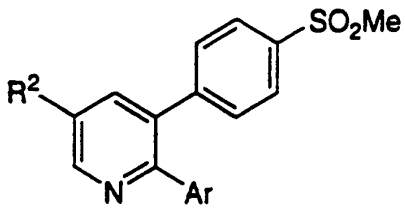
**청구항 9.**
제1항에 있어서, $R^1$이 $CH_3$ 또는 $NH_2$이고,
$R^2$가 할로, $CH_3$ 또는 $CF_3$이며,
Ar이 일치환, 이치환 또는 삼치환된 2-피리디닐 또는 3-피리디닐이고, 치환체가 (a) 수소, (b) 할로, (c) $C_{1-3}$ 알콕시, (d) $C_{1-3}$ 알킬티오, (e) $C_{1-3}$ 알킬, (f) $CF_3$ 및 (g) CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 10.**
제1항에 있어서, $R^1$이 $CH_3$ 또는 $NH_2$이고,
$R^2$가 할로, $CH_3$ 또는 $CF_3$이며,
Ar이 일치환 또는 이치환된 3-피리디닐이고, 치환체가 (a) 수소, (b) 할로, (c) $C_{1-3}$ 알콕시, (d) $C_{1-3}$ 알킬티오, (e) $C_{1-3}$ 알킬, (f) $CF_3$ 및 (g) CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 11.**
제1항에 있어서, $R^1$이 $CH_3$ 또는 $NH_2$이고,
$R^2$가 할로, $CH_3$ 또는 $CF_3$이며,
Ar이 일치환 또는 이치환된 페닐이고, 치환체가 (a) 수소, (b) 할로, (c) $C_{1-3}$ 알콕시, (d) $C_{1-3}$ 알킬티오, (e) $C_{1-3}$ 알킬, (f) $CF_3$ 및 (g) CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 12.**
제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 Ia




위의 화학식 Ia에서,
$R^2$ 및 Ar은 함께 하기 치환체 중에서 선택된다:

| | $R^2$ | Ar |
|---|---|---|
| (1) | $CF_3$ | Ph |
| (2) | $CF_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| (3) | $CF_3$ | 4-$ClC_6H_4$ |
| (4) | $CF_3$ | 4-$FC_6H_4$ |
| (5) | $CF_3$ | 2-$(CMe_2OH)C_6H_4$ |
| (6) | $CF_3$ | 3-$(CMe_2OH)C_6H_4$ |
| (7) | $CF_3$ | 3-pyr |
| (8) | $CF_3$ | 5-(2-Me)pyr |
| (9) | $CF_3$ | 5-(3-Br)pyr |
| (10) | $CF_3$ | 5-(3-Cl)pyr |
| (11) | $CF_3$ | 5-(2-OMe)pyr |
| (12) | $CF_3$ | 2-(5-Br)pyr |
| (13) | Me | Ph |
| (14) | Me | 4-$ClC_6H_4$ |
| (15) | Me | 3-pyr |
| (16) | Cl | Ph |
| (17) | Cl | 4-$ClC_6H_4$ |
| (18) | Cl | 2-$(CMe_2OH)C_6H_4$ |
| (19) | Cl | 3-$(CMe_2OH)C_6H_4$ |
| (20) | Cl | 2-pyr |
| (21) | Cl | 3-pyr |
| (22) | Cl | 4-pyr |
| (23) | Cl | 5-(2-Me)pyr |
| (24) | Cl | 5-(3-Br)pyr |
| (25) | Cl | 5-(3-Cl)pyr |
| (26) | Cl | 5-(2-OMe)pyr |
| (27) | Cl | 2-(5-Br)pyr |
| (28) | F | Ph |
| (29) | F | 3-pyr |
| (30) | F | 5-(2-Me)pyr |
| (31) | Br | Ph |
| (32) | Br | 3-pyr |
| (33) | Br | 5-(2-Me)pyr |
| (34) | $NO_2$ | Ph |
| (35) | $NO_2$ | 3-pyr |
| (36) | $NO_2$ | 5-(2-Me)pyr |
| (37) | OMe | Ph |
| (38) | OMe | 3-pyr |
| (39) | OMe | 5-(2-Me)pyr |
| (40) | NHCOMe | Ph |
| (41) | NHCOMe | 3-pyr |
| (42) | NHCOMe | 5-(2-Me)pyr |
| (43) | $CO_2Me$ | 4-$ClC_6H_4$ |
| (44) | $CO_2H$ | 4-$ClC_6H_4$ |
| (45) | CN | 4-$ClC_6H_4$ |

청구항 13.

제12항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염이 시트르산, 브롬화수소산, 염 산, 말레산, 메탄설폰산, 인산, 황산 또는 타르타르산의 산염인 화합물.

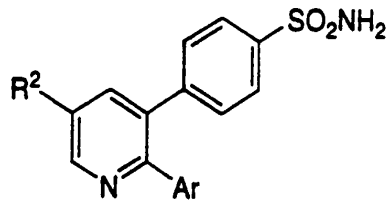
**청구항 14.**

제13항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염이 염산 또는 메탄설폰산의 산염인 화합물.

**청구항 15.**

제1항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 Ib




위의 화학식 Ib에서,
R $^{2}$ 및 Ar은 함께 하기 치환체 중에서 선택된다:

| | $R^2$ | Ar |
|---|---|---|
| (48) | $CF_3$ | Ph |
| (49) | $CF_3$ | 4-$ClC_6H_4$ |
| (50) | $CF_3$ | 4-$FC_6H_4$ |
| (51) | $CF_3$ | 3-pyr |
| (52) | Me | Ph |
| (53) | Me | 4-$ClC_6H_4$ |
| (54) | Cl | 3-pyr |
| (55) | Cl | 5-(2-Me)pyr |
| (56) | CN | 4-$ClC_6H_4$ |
| (71) | Cl | 5-(2-에틸)Pyr |
| (72) | Cl | 5-(2-Et)pyr-$MeSO_3H$ |
| (73) | Cl | 5-(2-c-Pr)pyr |
| (74) | Cl | 3-(2,6-$Me_2$)pyr |

**청구항 16.**

제15항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염이 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 메탄설폰산, 인산, 황산 또는 타르타르산의 산염인 화합물.

**청구항 17.**

제16항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염이 염산 또는 메탄설폰산의 산염인 화합물.

**청구항 18.**

제1항에 따르는 화합물 무독성 치료학적 유효량과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 비스테로이드성 소염제로 치료할 수 있는 염증 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 19.**

제1항에 따른 무독성의 치료학적 유효량의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 류마티스 고열, 인플루엔자 또는 바이러스 감염 관련 징후, 감기, 치통, 염좌 및 좌상, 근염, 신경통, 활막염, 류마티스 관절염, 골관절염, 통풍 및 강직성 척추염을 포함하는 관절염, 점액낭염, 화상, 외과 및 치과 수술에 따른 손상을 포함한 각종 질환의 통증, 고열, 염증의 완화; 암 치료; 당뇨성 망막증 및 종양 맥관 형성 질환의 치료 및 예방; 폐경, 조산, 천식 및 호산구 관련 질환 치료; 알츠하이머, 폐경후 골다공증 및 녹내장 치료를 위한 약제학적 조성물.

**청구항 20.**

삭제

**청구항 21.**

삭제

**청구항 22.**

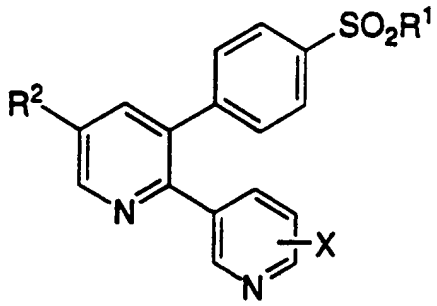
제1항에 있어서,

$R^2$ 가 (a) 할로, (b) $C_{1-6}$ 알콕시, (c) $C_{1-6}$ 알킬티오, (d) $C_{1-6}$ 알킬, (e) $N_3$, (f) $-CO_2H$, (g) 하이드록시, (h) $C_{1-6}$ 플루오로알콕시, (i) $NO_2$, (j) $NR^{11}R^{12}$ 및 (k) $NHCOR^{13}$ 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,
$R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^{11}$, $R^{12}$ 및 $R^{13}$ 이 각각 독립적으로 (a) 수소 및 (b) $C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나,
$R^4$ 와 $R^5$ 또는 $R^{11}$ 과 $R^{12}$ 가 이들이 부착된 원자와 함께 원자수 3 내지 7의 포화 모노사이클릭 환을 형성하는 화합물.

**청구항 23.**

제22항에 있어서, 화학식 Ic의 화합물.

화학식 Ic




위의 화학식 Ic에서,
$R^1$ 은 (a) $CH_3$ 및 (b) $NH_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,
$R^2$ 는 (a) 클로로 및 (b) 메틸로 이루어진 그룹 중에서 선택되며,
1개, 2개 또는 3개일 수 있는 그룹 X는 독립적으로 (a) 수소, (b) 할로, (c) $C_{1-4}$ 알콕시, (d) $C_{1-4}$ 알킬티오, (e) CN, (f) $C_{1-4}$ 알킬 및 (g) $CF_3$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

**청구항 24.**

제23항에 있어서,
$R^2$ 가 클로로이며,
1개의 그룹 X가 독립적으로 (a) 수소, (b) F 또는 Cl, (c) 메틸 및 (d) 에틸로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 25.**

제24항에 있어서,
1개의 그룹 X가 독립적으로 (a) 수소, (b) F 또는 Cl 및 (c) 메틸로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

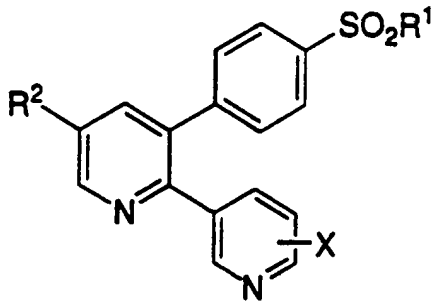
**청구항 26.**

제25항에 있어서, $R^1$ 이 메틸인 화합물.

**청구항 27.**

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ic의 화합물.

화학식 Ic




위의 화학식 Ic에서,
$R^1$ 은 (a) $CH_3$ 또는 (b) $NH_2$ 이고,
$R^2$ 는 (a) 할로, (b) $C_{1-6}$ 알콕시, (c) $C_{1-6}$ 알킬티오, (d) $C_{1-6}$ 알킬, (e) $N_3$, (f) $-CO_2H$, (g) 하이드록시, (h) $C_{1-6}$ 플루오로알콕시, (i) $NO_2$, (j) $NR^{11}R^{12}$ 또는 (k)$NHCOR^{13}$ 이며,
X는 수소이다.

**청구항 28.**

제1항에 있어서, 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)피리딘인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 29.**

제1항에 있어서, 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리딜)피리딘 하이드로메탄설포네이트인 화합물.

**청구항 30.**

제1항에 있어서, 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리딜)피리딘 하이드로클로라이드인 화합물.

**청구항 31.**

제1항에 있어서, 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

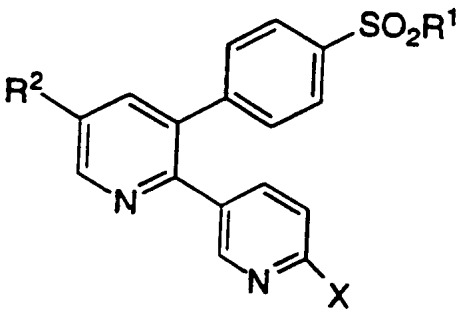
**청구항 32.**

제1항에 있어서, 클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-1-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘 하이드로메탄설포네이트인 화합물.

**청구항 33.**

제1항에 있어서, 하기 화학식 Icc의 화합물.

화학식 Icc




위의 화학식 Icc에서,

$R^1$은 $CH_3$ 또는 $NH_2$이고,

$R^2$는 (a) 할로, (b) $C_{1-3}$ 알콕시, (c) $C_{1-3}$ 알킬티오, (d) $C_{1-3}$ 알킬, (e) $N_3$, (f) $-CO_2H$, (g) 하이드록시, (h) $C_{1-3}$ 플루오로알콕시, (i) $NO_2$, (j) $NR^{11}R^{12}$ 또는 (k) $NHCOR^{13}$ 이며,

X는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필 또는 사이클로프로필이다.

**청구항 34.**

제33항에 있어서, X가 메틸인 화합물.

**청구항 35.**

제33항에 있어서, 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-메틸-5-피리디닐)피리딘인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 36.**

제33항에 있어서, 5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-메틸-5-피리디닐)피리딘 하이드로클로라이드인 화합물.

**청구항 37.**

제1항에 있어서, 3-(4-메틸설포닐)페닐-2-페닐-5-트리플루오로메틸피리딘;
2-(3-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸-피리딘;
2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸-피리딘;
2-(4-플루오로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐-5-트리플루오로메틸-피리딘;
5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-페닐피리딘;
2-(4-클로로페닐)-5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘;
5-클로로-2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘;
2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리디닐-5-카복실산 메틸 에스테르;
2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리디닐-5-카복실산 및
5-시아노-2-(4-클로로페닐)-3-(4-메틸설포닐)페닐피리딘중에서 선택되는 화합물.

**청구항 38.**

제1항에 있어서, 3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘;
5-메틸-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)피리딘;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-피리디닐)피리딘;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)피리딘;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(4-피리디닐)피리딘;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-메틸-5-피리디닐)피리딘;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리디닐)피리딘 하이드록시메탄설포네이트;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(3-피리딜)피리딘 하이드로클로라이드;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-메틸-5-피리디닐)피리딘 하이드로클로라이드;
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘 및
5-클로로-3-(4-메틸설포닐)페닐-2-(2-에틸-5-피리디닐)피리딘 하이드로메탄설포네이트중에서 선택되는 화합물.

**청구항 39.**

제1항에 있어서, $R^1$이 $CH_3$이고,
$R^2$가 $C_{1-6}$ 알킬, 할로, $CF_3$ 및 CN 중에서 선택되며,
Ar이 일치환된 페닐 또는 치환되지 않거나 일치환된 피리디닐(여기서, 일치환체는 $C_{1-6}$ 알킬, 할로 및 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 중에서 선택된다)인 화합물.

**청구항 40.**
제39항에 있어서, Ar이 일치환된 페닐인 화합물.

**청구항 41.**
제39항에 있어서, Ar이 치환되지 않거나 일치환된 피리디닐인 화합물.

**청구항 42.**
삭제

**청구항 43.**
삭제

**청구항 44.**
삭제

**청구항 45.**
삭제

**청구항 46.**
삭제

**청구항 47.**
제18항에 있어서, 제2항 내지 제17항 및 제22항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 48.**
제19항에 있어서, 제2항 내지 제17항 및 제22항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.