



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년06월12일
(11) 등록번호 10-1111247
(24) 등록일자 2012년01월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/04 (2006.01) C07D 231/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0065466
(22) 출원일자 2009년07월17일
심사청구일자 2009년07월17일
(65) 공개번호 10-2011-0007830
(43) 공개일자 2011년01월25일
(56) 선행기술조사문헌
WO2007105058 A2*
US6514977 B1
논문1; ULTRASONICS SONOCHEMISTRY
US7279476 B2
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한국과학기술연구원
서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)
(72) 발명자
이소하
서울특별시 노원구 한글비석로 530, 주공아파트 1210동 303호 (상계동)
유경호
서울특별시 도봉구 우이천로20길 7, 건영아파트 109동 1501호 (창동)
(74) 대리인
(뒷면에 계속)
한라특허법인

전체 청구항 수 : 총 6 항

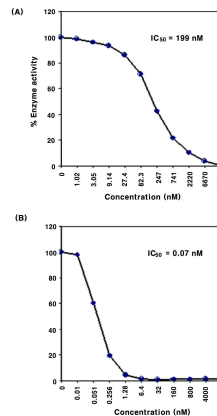
심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 R o s 카이네이즈 저해활성을 갖는 피라졸 화합물

(57) 요약

본 발명은 신규 피라졸 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 이 화합물의 제조방법, 그리고 이 화합물을 항암제로 사용하는 의약품도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

오창현

서울특별시 노원구 섬밭로 139, 109동 405호 (공릉동, 풍림아파트)

한동근

서울특별시 노원구 상계동 임광아파트 1동 701호

엘-딤 이브리엄 무스타파

서울특별시 성북구 장월로6길 22-1 (장위동)

박병선

서울특별시 노원구 월계로45길 21, 102동 1103호 (월계동, 롯데캐슬 루나)

정수진

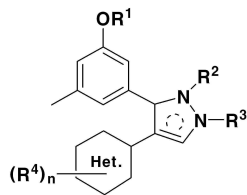
서울특별시 성북구 장월로1길 101, 동원빌딩 403호 (하월곡동)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 중에서 선택된 화합물 :

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,



는 2-피리딜기, 3-피리딜기, 4-피리딜기, 또는 피리미딘-4-일기 중에서 선택되고,

R¹은 수소원자; C₁~C₆ 알킬기; 또는 아세틸기; 중에서 선택되고,

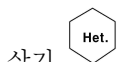
R² 및 R³ 둘 중 하나는 치환기가 없고, 다른 하나는 수소원자; 시아노기; C₁~C₆ 알킬기; 또는 시아노C₁~C₆ 알킬기; 중에서 선택되고,

R⁴는 아제티디닐기; 하이드록시아제티디닐기; 피롤리딜기; 하이드록시피롤리딜기; 피리딜기; 페닐기; 또는 시아노, 아미노, C₁~C₆ 알킬아미노, 디(C₁~C₆ 알킬)아미노, C₁~C₆ 알킬카보닐, C₁~C₆ 알킬아마이드, 및 페녹시 중에서 선택된 치환기가 1 내지 3개 치환된 페닐기; 중에서 선택되고,

n은 치환기 R⁴의 개수로 1 내지 3의 정수이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,



상기 는 2-피리딜기, 3-피리딜기, 4-피리딜기, 또는 피리미딘-4-일기 중에서 선택되고,

R¹은 수소원자, 메틸기, 에틸기, *n*-프로필기, 이소프로필기, *n*-부틸기, *sec*-부틸기, *tert*-부틸기, *n*-펜틸기, 이소펜틸기, *n*-헥실기, 사이클로헥실기, 또는 아세틸기 중에서 선택되고,

R² 및 R³ 둘 중 하나는 치환기가 없고, 다른 하나는 수소원자, 시아노기, 메틸기, 에틸기, *n*-프로필기, 이소프로필기, *n*-부틸기, *sec*-부틸기, *tert*-부틸기, 시아노메틸기, 시아노에틸기, 또는 시아노프로필기 중에서 선택되고,

R⁴는 아제티디닐기, 3-하이드록시아제티디닐기, 피롤리딜기, 2-하이드록시피롤리딜기, 3-하이드록시피롤리딜기, 2-피리딜기, 3-피리딜기, 4-피리딜기, 페닐기, 2-시아노페닐기, 3-시아노페닐기, 4-시아노페닐기, 2-아미노페닐기, 3-아미노페닐기, 4-아미노페닐기, 2-(메틸아미노)페닐기, 3-(메틸아미노)페닐기, 4-(메틸아미노)페닐기, 2-(디메틸아미노)페닐기, 3-(디메틸아미노)페닐기, 4-(디메틸아미노)페닐기, 2-(에틸아미노)페닐기, 3-(에틸아미노)페닐기, 4-(에틸아미노)페닐기, 2-(디에틸아미노)페닐기, 3-(디에틸아미노)페닐기, 4-(디에틸아미노)페닐기, 2-아세토페닐기, 3-아세토페닐기, 4-아세토페닐기, 2-(에틸카보닐)페닐기, 3-(에틸카보닐)페닐기, 4-(에틸카보닐)페닐기, 2-(아세틸아미노)페닐기, 3-(아세틸아미노)페닐기, 4-(아세틸아미노)페닐기, 2-페녹시페닐기, 3-페녹시페닐기, 또는 3-페녹시페닐기 중에서 선택되고,

n은 치환기 R⁴의 개수로 1, 2, 또는 3의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

[4-[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세트나이트릴,
 [4-[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세트나이트릴,
 [4-[2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세트나이트릴,
 [4-[2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세트나이트릴,
 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 N-(2-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
 N-(3-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
 4-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴,
 2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 N-(2-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
 N-(3-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
 4-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴,
 2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 N-(2-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
 N-(3-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
 4-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴,

2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 N-(2-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
 N-(3-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
 4-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴,
 2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴, 또는
 이들의 산부가염으로부터 선택된 화합물.

청구항 4

상기 청구항 1 내지 3항 중에서 선택된 어느 한 항의 화합물이 활성성분으로 함유된 항암용 약제조성물.

청구항 5

상기 청구항 1 내지 3항 중에서 선택된 어느 한 항의 화합물이 활성성분으로 함유된 항암제.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

뇌암, CNS 암, 다형성 교아종 (glioblastoma multiforme), 아교모 세포종 치료에 사용되는 항암제.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 신규 피라졸 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 이 화합물의 제조방법, 그리고 이 화합물을 항암제로 사용하는 의약품에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 신호전달은 보통세포의 성장과 작용에 필수적인 생물학적 과정이다. 이러한 신호 전달은 여러 방법으로 가능한데, 그 대표적 예로는 수용체 트로신 카이네이즈(RTKs)로 명명된 트로신 카이네이즈의 활동으로 막관통 단백질(trans-membrane protein)을 통해서 세포 속으로 그들의 신호를 전달한다 [Hubbard, S. R.; Miller, W. T. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2007**, *19*, 117]. 수용체 트로신 카이네이즈(RTKs)의 암호화 유전자의 변형은 위암, 유방암 등 다양한 종류의 암 발생의 원인이 된다 [Sequist, L. V.; Lynch, T. J. *Annu. Rev. Med.* **2008**, *59*, 429]. 수용체 트로신 카이네이즈(RTKs) 중에서도 특히 Ros 카이네이즈는 뇌암, 다형성 교아종(glioblastoma multiforme), 아교모 세포종(glioblastoma) 등 다양한 종류의 CNS 암의 발생원이 된다 [Birchmeier, C.; Sharma, S.; Wigler, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1987**, *84*, 9270].

[0003] Ros 수용체 단백질의 정규장소 외 발현은 수막종(meningiomas)과 역형성별 세포종(astrocytomas) (악성 신경교종(glioma)의 30%, 이보다 낮은 신경교종의 25%)에서 발견되어지고 있다 [Charest, A.; Kheifets, V.; Park, J.; Lane, K.; McMahon, K.; Nutt, C. L.; Housman, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100*, 916]. 또한 생존가능성이 1년 이내인 악성 다형성 교아종(glioblastoma multiforme) 역시 Ros 카이네이즈와 관련이 있으며 화학요법과 방사선 요법으로도 치료가 어려운 병으로 알려지고 있다 [Holland, E. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 6242].

[0004] 현재까지 Ros 카이네이즈 저해제로 개발된 것은 없으며, 단지 Ros 엔자임에 활성을 갖는 몇몇 화합물이 알려져 있을 뿐이다. 그 중에는 비선택적 카이네이즈인 스타우로스포르인 (Staurosporine)의 IC₅₀이 0.9 nM, PP2가 5,200 nM, AG1478이 13,600 nM, PDGFR I-III이 48,000 nM, D-64406이 365,000 nM의 활성을 보여준다는 것이 문헌에 보고되어 있다 [Reaction Biology Corporation의 홈페이지 참조, www.reactionbiology.com].

[0005] 역형성별세포종(astrocytomas)은 미국에서 해마다 약 2만명이 발생하고 있으며 최근에 전세계적으로 발병자들이 크게 증가하는 추세이다. 뇌암과 척수암등은 어린이암의 20%를 차지하고 있고, 그 중 20%는 15세 이하에서 발병하고 있으며 5세와 10세 사이에서 집중적으로 나타나고 있다. 특히 신경아세포종(neuroblastoma)은 5세 전에 대부분 발생하고 있으며 치사율이 매우 높다[Brard, L.; Singh, R. K.; Kim, K. K.; Lange, T. S.; Sholler, G. L. S., *Drug Design, Development and Therapy*, 2008, *2*, 61].

[0006] 본 발명자들은 Ros 카이네이즈 저해활성을 갖는 화합물을 검색하던 중, 신규 구조의 피라졸 화합물을 합성하였다. 본 발명자들이 합성한 신규 화합물은 Ros 카이네이즈에만 선택적인 활성을 갖고 있으며, 최근까지 개발된 많은 화합물 중에서도 Ros 카이네이즈에 대한 활성이 아주 우수함을 실험적으로 확인하였다.

발명의 내용

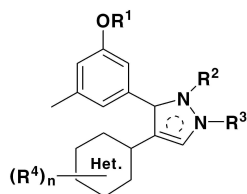
해결 하고자하는 과제


- [0007] 본 발명은 신규 구조의 피라졸 화합물을 제공하는데 그 목적이 있다.
- [0008] 본 발명은 신규 피라졸 화합물의 제조방법을 제공하는데 그 목적이 있다.
- [0009] 본 발명은 신규 피라졸 화합물이 유효성분으로 포함된 항암용 약제조성물을 제공하는데 그 목적이 있다.
- [0010] 본 발명은 신규 피라졸 화합물을 인간 암 예를 들면, 뇌암, CNS 암, 다형성 교아종 (glioblastoma multiforme), 아교모 세포종 등의 치료 및 예방제로서 사용하는 의약적 용도를 제공하는데 그 목적이 있다.

과제 해결수단


- [0011] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 중에서 선택된 화합물을 제공함으로써, 상기 과제를 해결한다.

화학식 1



- [0012]
- [0013] 상기 화학식 1에서,
- [0014]  는 질소원자가 1 내지 3개 포함된 헤테로방향족기 중에서 선택되고,
- [0015] R¹은 수소원자; C₁~C₆ 알킬기; 또는 아세틸기; 중에서 선택되고,
- [0016] R² 및 R³ 둘 중 하나는 치환기가 없고, 다른 하나는 수소원자; 시아노기; C₁~C₆ 알킬기; 또는 시아노C₁~C₆ 알킬기; 중에서 선택되고,
- [0017] R⁴는 수소원자; 할로겐원자; 하이드록시기; 싸이올기; C₁~C₆ 알킬설폰닐기; C₁~C₆ 알킬설폰닐기; 아미노기; C₁~C₆ 알킬아미노기; (하이드록시C₁~C₆ 알킬)아미노기; (아세톡시C₁~C₆ 알킬)아미노기; 아제티디닐기; 하이드록시아제티디닐기; 피롤리디닐기; 하이드록시피롤리디닐기; 피리디닐기; 페닐기; 또는 시아노, 아미노, C₁~C₆ 알킬아미노, 디(C₁~C₆ 알킬)아미노, C₁~C₆ 알킬카보닐, C₁~C₆ 알킬아마이드, 및 페녹시 중에서 선택된 치환기가 1 내지 3개 치환된 페닐기; 중에서 선택되고,
- [0018] n은 치환기 R⁴의 개수로 1 내지 3의 정수이다.
- [0019] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 중에서 선택된 화합물이 활성성분으로 함유된 항암제를 제공함으로써, 상기 과제를 해결한다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- [0020] 본 발명이 특징으로 하는 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물에 있어, 바람직하기로는 상기  는 2-피리디닐기, 3-피리디닐기, 4-피리디닐기, 또는 피리미딘-4-일기 중에서 선택되고, 상기 R¹은 수소원자, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 이소펜틸기, n-헥실기, 싸이클로헥실기, 또는 아세틸기 중에서 선택되고, 상기 R² 및 R³ 둘 중 하나는 치환기가 없고, 다른 하나는 수소

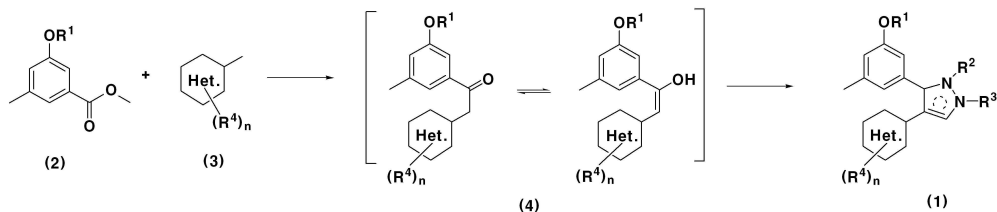
원자, 시아노기, 메틸기, 에틸기, n -프로필기, 이소프로필기, n -부틸기, *sec*-부틸기, *tert*-부틸기, 시아노메틸기, 시아노에틸기, 또는 시아노프로필기 중에서 선택되고, 상기 R^4 는 수소원자, 클로로원자, 플루오로원자, 브로모원자, 하이드록시기, 싸이올기, 메틸설파닐기, 에틸설파닐기, 메틸설폴닐기, 에틸설폴닐기, 아미노기, 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 부틸아미노기, (2-하이드록시에틸)아미노기, (2-하이드록시프로필)아미노기, (2-하이드록시부틸)아미노기, (3-하이드록시부틸)아미노기, (2-아세톡시에틸)아미노기, (2-아세톡시프로필)아미노기, (2-아세톡시부틸)아미노기, (3-아세톡시부틸)아미노기, 아제티딘닐기, 3-하이드록시아제티딘닐기, 피롤리딘기, 2-하이드록시피롤리딘기, 3-하이드록시피롤리딘기, 2-피리딘기, 3-피리딘기, 4-피리딘기, 페닐기, 2-시아노페닐기, 3-시아노페닐기, 4-시아노페닐기, 2-아미노페닐기, 3-아미노페닐기, 4-아미노페닐기, 2-(메틸아미노)페닐기, 3-(메틸아미노)페닐기, 4-(메틸아미노)페닐기, 2-(디메틸아미노)페닐기, 3-(디메틸아미노)페닐기, 4-(디메틸아미노)페닐기, 2-(에틸아미노)페닐기, 3-(에틸아미노)페닐기, 4-(에틸아미노)페닐기, 2-(디에틸아미노)페닐기, 3-(디에틸아미노)페닐기, 4-(디에틸아미노)페닐기, 2-아세토페닐기, 3-아세토페닐기, 4-아세토페닐기, 2-(에틸카보닐)페닐기, 3-(에틸카보닐)페닐기, 4-(에틸카보닐)페닐기, 2-(아세틸아미노)페닐기, 3-(아세틸아미노)페닐기, 4-(아세틸아미노)페닐기, 2-페녹시페닐기, 3-페녹시페닐기, 또는 3-페녹시페닐기 중에서 선택되고, 상기 n 은 치환기 R^4 의 개수로 1, 2, 또는 3의 정수인 피라졸 화합물이다.

- [0021] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물을 구체적으로 예시하면 다음과 같다 :
- [0022] 1-{2-클로로-6-[4-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일]-피리미딘-4-일아미노}-2-(*S*)-프로판-2-올,
- [0023] [4-[2-클로로-6-(2-(*S*)-하이드록시-프로필아미노)-피리미딘-4-일]-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)피라졸-1-일]아세토나이트릴,
- [0024] [4-[6-(2-(*S*)-하이드록시-프로필아미노)-2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일]-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)피라졸-1-일]아세토나이트릴,
- [0025] [4-[6-(2-(*S*)-하이드록시-프로필아미노)-2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)피라졸-1-일]아세토나이트릴,
- [0026] 3-{4-[6-(2-(*S*)-아세톡시-프로필아미노)-2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일]-1-시아노메틸-1*H*-피라졸-3-일}페닐 아세테이트,
- [0027] [4-[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세토나이트릴,
- [0028] [4-[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세토나이트릴,
- [0029] [4-[2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세토나이트릴,
- [0030] [4-[2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세토나이트릴,
- [0031] 2-클로로-4-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘,
- [0032] 2-(4-(2-클로로피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세토나이트릴,
- [0033] 2-(4-(2-클로로피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세토나이트릴,
- [0034] 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세토나이트릴,
- [0035] 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세토나이트릴,
- [0036] 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세토나이트릴,
- [0037] 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세토나이트릴,
- [0038] 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세토나이트릴,
- [0039] *N*-(2-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
- [0040] *N*-(3-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,

- [0041] 4-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴,
- [0042] 2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0043] 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0044] 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0045] 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0046] 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0047] 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0048] 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0049] *N*-(2-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
- [0050] *N*-(3-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
- [0051] 4-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴,
- [0052] 2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0053] 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0054] 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0055] 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0056] 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0057] 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0058] 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0059] *N*-(2-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
- [0060] *N*-(3-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
- [0061] 4-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴,
- [0062] 2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0063] 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0064] 2-(5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0065] 2-(5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0066] 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0067] 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0068] 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0069] *N*-(2-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
- [0070] *N*-(3-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드,
- [0071] 4-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴,
- [0072] 2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0073] 2-(5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0074] 2-클로로-5-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘,
- [0075] 2-(4-(6-클로로피리딘-3-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0076] 2-(4-(6-클로로피리딘-3-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,


- [0077] 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0078] 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0079] 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0080] 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0081] 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0082] 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0083] 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0084] 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0085] 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0086] 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴,
- [0087] 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴, 또는
- [0088] 이들의 산부가염으로부터 선택된 피라졸 화합물이다.
- [0089] 한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물의 제조방법에 그 특징이 있는데, 그 대표적인 제조 방법은 하기 반응식 1에 나타내었다.

반응식 1



[0090]

[0091]

상기 반응식 1에서, , R^1 , R^4 , 및 n 은 각각 상기에서 정의한 바와 같고, R^2 및 R^3 둘 중 하나는 치환기가 없고, 다른 하나는 수소원자이다.

[0092]

상기 반응식 1에 따른 제조방법은, 상기 화학식 2로 표시되는 메틸 3-메톡시-5-메틸벤조에이트 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 헤테로방향족 화합물을 리튬 헥사메틸다이실라자이드 (LHMDS)하에서 반응시켜, 상기 화학식 4로 표시되는 케토-엔올 토토머 화합물을 제조하는 과정; 및 상기 화학식 4로 표시되는 케토-엔올 토토머 화합물을 하이드라진 수화물과 무수 에탄올 조건에서 반응시켜, 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물을 제조하는 과정; 을 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 한다.

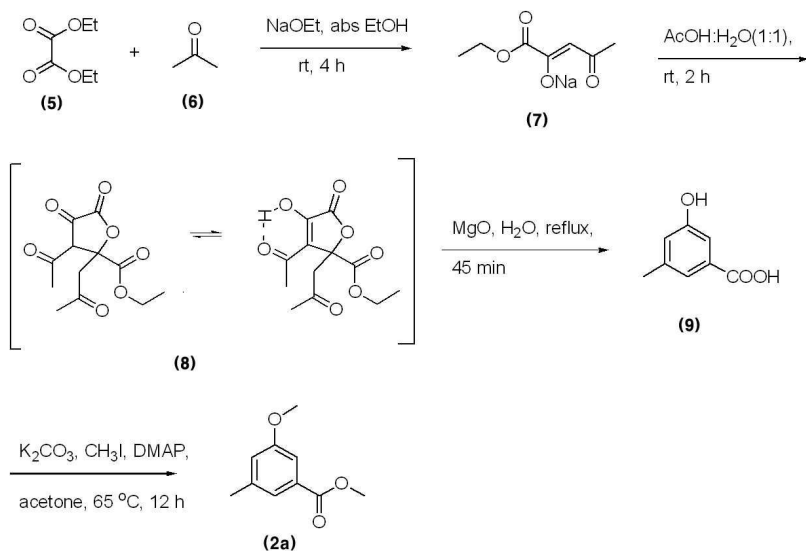
[0093]

상기 화학식 4로 표시되는 케토-엔올 토토머 화합물의 합성반응은 테트라하이드로퓨란(THF)을 비롯한 통상의 유기용매를 사용하여 0℃ 내지 50℃의 온도 및 필요에 따라 질소기체를 이용한 가압 조건을 유지하면서 수행한다. 그리고, 상기 화학식 4로 표시되는 케토-엔올 토토머 화합물을 무수 에탄올 용매하에서 하이드라진 수화물($H_2NNH_2 \cdot H_2O$)을 사용하여 실온(구체적으로는 20℃ 내지 30℃ 온도)에서 교반반응시켜, R^2 또는 R^3 가 수소 원자인 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물을 합성한다.

[0094]

또한, 상기 반응식 1에 따른 제조방법에서 원료물질로 사용된 상기 화학식 2로 표시되는 메틸 3-메톡시-5-메틸벤조에이트 화합물은 하기 반응식 2에 따른 합성법을 통하여 제조할 수 있다.

반응식 2



[0095]

[0096]

상기 반응식 2에 따른 제조방법은, 상기 화학식 5로 표시되는 디에틸옥살레이트와 상기 화학식 6으로 표시되는 아세톤을 소듐 에톡사이드와 무수 에탄올 존재 하에서 상온(구체적으로 20℃ 내지 30℃)에서 교반하여 상기 화학식 7로 표시되는 에틸 3-아세틸-테트라하이드로-4,5-디옥소-2-(2-옥소프로필)퓨란-2-카르복실레이트를 높은 수율로 합성할 수 있다. 그런 다음, 상기 화학식 7로 표시되는 화합물을 아세트산과 물의 혼합용매 하에서 상온(구체적으로 20℃ 내지 30℃)에서 교반하여 상기 화학식 8로 표시되는 토오토머 화합물을 합성할 수 있다. 그런 다음, 상기 화학식 8로 표시되는 토오토머 화합물을 마그네슘 옥사이드와 물용매 하에서 환류 반응시켜 상기 화학식 9로 표시되는 3-하이드록시-5-메틸벤조익산을 합성할 수 있다. 그런 다음, 상기 화학식 9로 표시되는 3-하이드록시-5-메틸벤조익산을 메틸 아이오다이드와 DMAP 촉매, 아세톤, 탄산칼슘 염기를 사용하는 조건에서 가열(구체적으로 50℃ 내지 80℃) 반응시켜 상기 화학식 2a로 표시되는 메틸 3-메톡시-5-메틸벤조에이트를 합성할 수 있다.

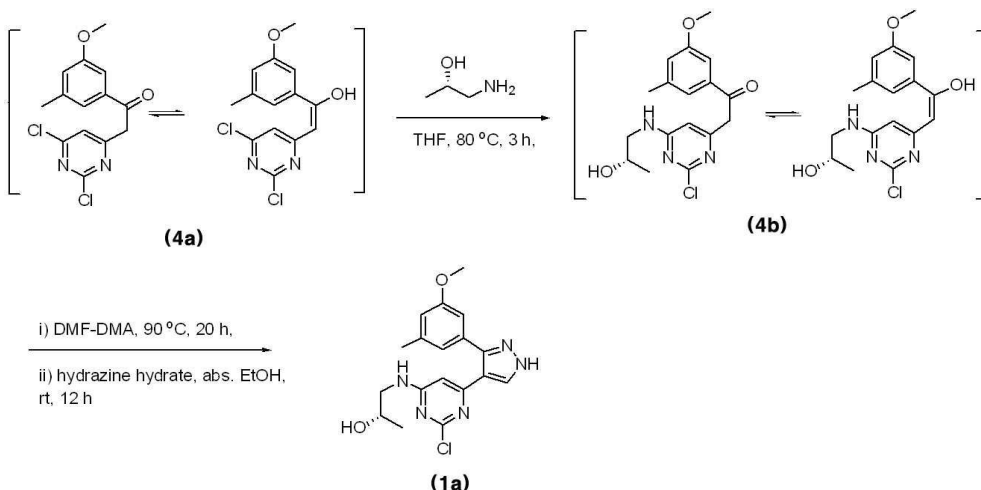
[0097]

또한, 상기 반응식 1에 따른 제조방법에서 제조된 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물(R² 및 R³ 둘 중 하나는 치환기가 없고, 다른 하나는 수소원자)은 다양한 치환기의 도입이 가능하다. 하기 반응식 3 내지 7은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물에 있어, 모핵에 다양한 치환기를 도입하는 과정을 보여주는 일례이다.

[0098]

하기 반응식 3은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물에 있어, 치환그룹 R⁴에 2-하이드록시프로필아미노기 및 클로로원자가 동시에 도입된 피라졸 화합물을 합성하는 예이다.

반응식 3

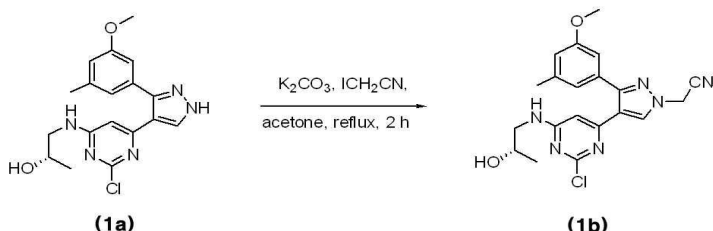


[0099]

[0100] 상기 반응식 3에 따른 제조방법에 의하면, 상기 화학식 4a로 표시되는 토오토머 화합물과 (S)-(+)-1-아미노프로판-2-올을 50℃ 내지 100℃ 온도에서 결합반응시켜 피리미딘 고리의 C-6 위치에 2-하이드록시프로필아미노기가 도입된 상기 화학식 4b로 표시되는 토오토머 화합물을 합성할 수 있다. 그런 다음, 상기 화학식 4b로 표시되는 토오토머 화합물은 N,N-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈(DMF-DMA)를 사용하여 60℃ 내지 120℃ 온도에서 가열 반응시킨 후에, 연속적으로 무수 에탄올 용매하에서 히드라진 수화물과 상온(구체적으로 20℃ 내지 30℃)에서 교반하여 상기 화학식 1a로 표시되는 피라졸 화합물을 합성할 수 있다.

[0101] 하기 반응식 4는 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물에 있어, 치환그룹 R³에 시아노메틸기가 도입된 피라졸 화합물을 합성하는 예이다.

반응식 4

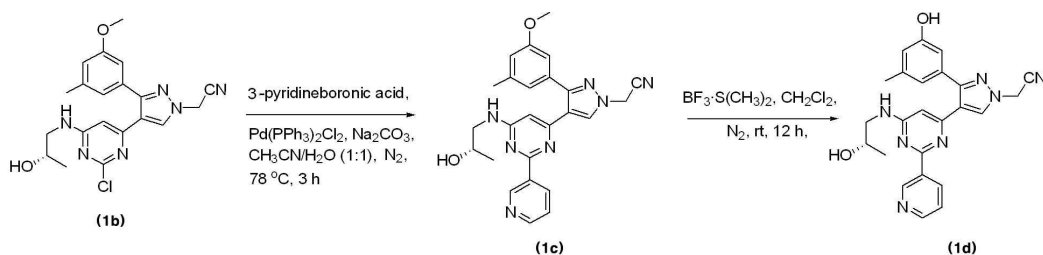


[0102]

[0103] 상기 반응식 4에 따른 제조방법에 의하면, 상기 화학식 1a로 표시되는 피라졸 화합물을 아세톤 및 탄산칼륨 염기의 존재하에서 아이오드아세트나이트릴과 환류 반응시켜, 피라졸 고리의 N-1 위치에 시아노메틸기가 도입된 상기 화학식 1b로 표시되는 피라졸 화합물을 합성할 수 있다.

[0104] 하기 반응식 5는 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물에 있어, 치환그룹 R⁴에 2-하이드록시프로필아미노기 이외에 추가로 피리딜기가 도입된 피라졸 화합물을 합성하는 예이다.

반응식 5



[0105]

[0106] 상기 반응식 5에 따른 제조방법에 의하면, 상기 화학식 1b로 표시되는 피라졸 화합물을 3-피리딘보로닉산과 팔라듐 촉매, 탄산칼륨 염기, 아세트나이트릴/물의 혼합용매하에서 질소 기압조건에서 50℃ 내지 100℃ 온도로 가열 반응시켜, 피리미딘의 C-2 위치에 피리딘-3-일기가 도입된 상기 화학식 1c로 표시되는 피라졸 화합물을 합성하였다. 그런 다음, 상기 화학식 1c로 표시되는 피라졸 화합물을 보론 트리플루라이드 화합물과 반응하여 상기 화학식 1d로 표시되는 [4-[6-(2-(S)-하이드록시-프로필아미노)-2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)피라졸-1-일]아세트나이트릴을 합성할 수 있다.

[0107] 하기 반응식 6은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물에 있어, 치환그룹 R¹에 아세톡시기, R⁴에 2-아세톡시프로필아미노기가 도입된 피라졸 화합물을 합성하는 예이다.

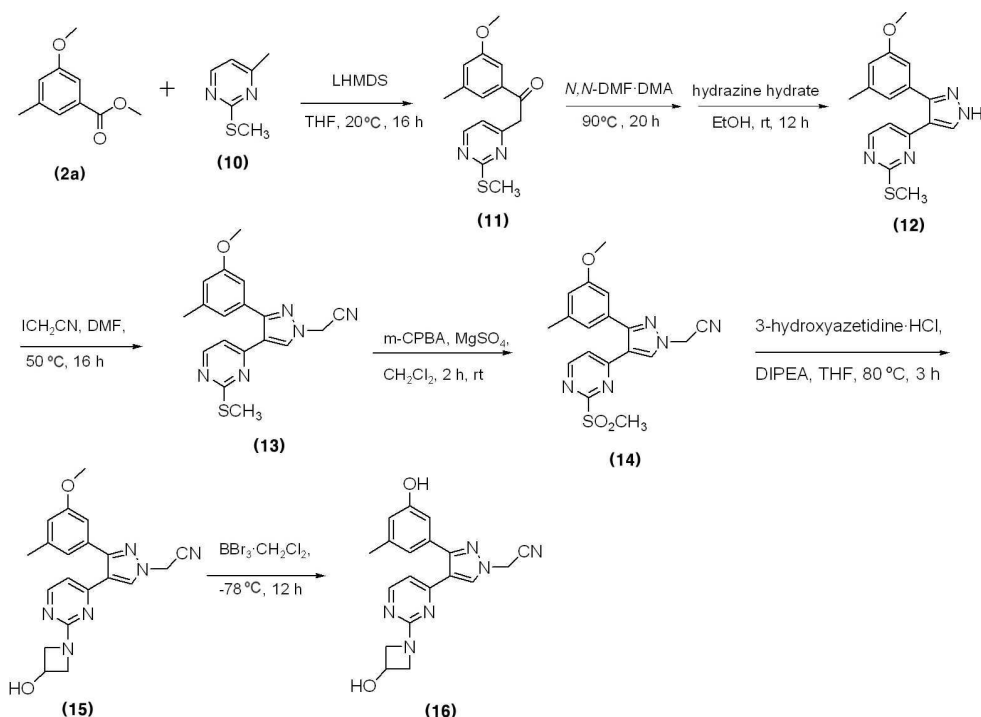
반응식 6



상기 반응식 6에 따른 제조방법에 의하면, 상기 화학식 1d로 표시되는 하이드록시 화합물을 초산 무수물, 트리에틸아민 염기, 디클로로메탄 용매 조건에서 상온(구체적으로 20℃ 내지 30℃)에서 교반하여 3-하이드록시페닐기로 전환된 상기 화학식 1e로 표시되는 피라졸 화합물을 합성할 수 있다.

하기 반응식 7은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물에 있어, 치환그룹 R³에 시아노메틸기, R⁴에 3-하이드록시아제티디닐기가 도입된 피라졸 화합물을 합성하는 예이다.

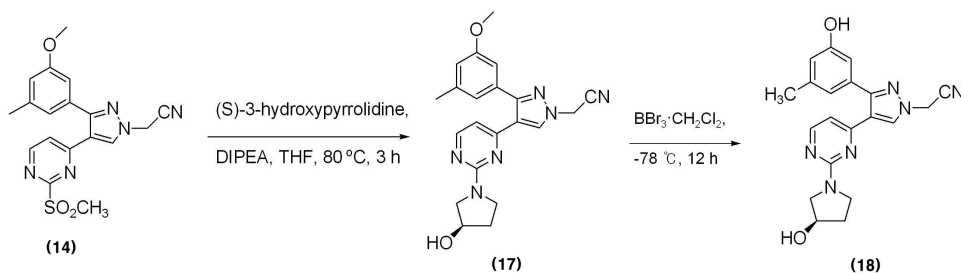
반응식 7



상기 반응식 7에 따른 제조방법에 의하면, 상기 화학식 2a로 표시되는 메틸 3-메톡시-5-메틸벤조에이트 화합물과 상기 화학식 10으로 표시되는 4-메틸-2-(메틸티오)-피리딘을 테트라하이드로퓨란 용매 및 리튬 헥사메틸다이실라자이드 (LHMDS)를 사용하여 실온(구체적으로 20℃ 내지 30℃)에서 교반하여, 상기 화학식 11로 표시되는 1-(3-메톡시-5-메틸페닐)-2-(2-메틸술폰피리미딘-4-일)에탄올을 합성할 수 있다. 상기 화학식 11로 표시되는 화합물을 N,N-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈 및 히드라진 수화물과 연속적으로 반응시켜, 상기 화학식 12로 표시되는 4-[3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]-2-메틸싸이오-피리미딘을 합성할 수 있다. 상기 화학식 12로 표시되는 화합물은 아이오도아세토나이트릴 그리고 메타-클로로퍼벤조익산과 연속적으로 반응시켜 상기 화학식 14로 표시되는 [4-(2-메탄설폰피리미딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)피라졸-1-일]아세트나이트릴을 합성할 수 있다. 상기 화학식 14로 표시되는 화합물은 3-하이드록시아제티딘 염산염, 보론 트리브로마이드와 각각 반응시켜, 상기 화학식 16으로 표시되는 [4-[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세트나이트릴을 합성할 수 있다.

하기 반응식 8은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물에 있어, 치환그룹 R⁴에 3-하이드록시피롤리디닐기가 도입된 피라졸 화합물을 합성하는 예이다.

반응식 8




[0114]

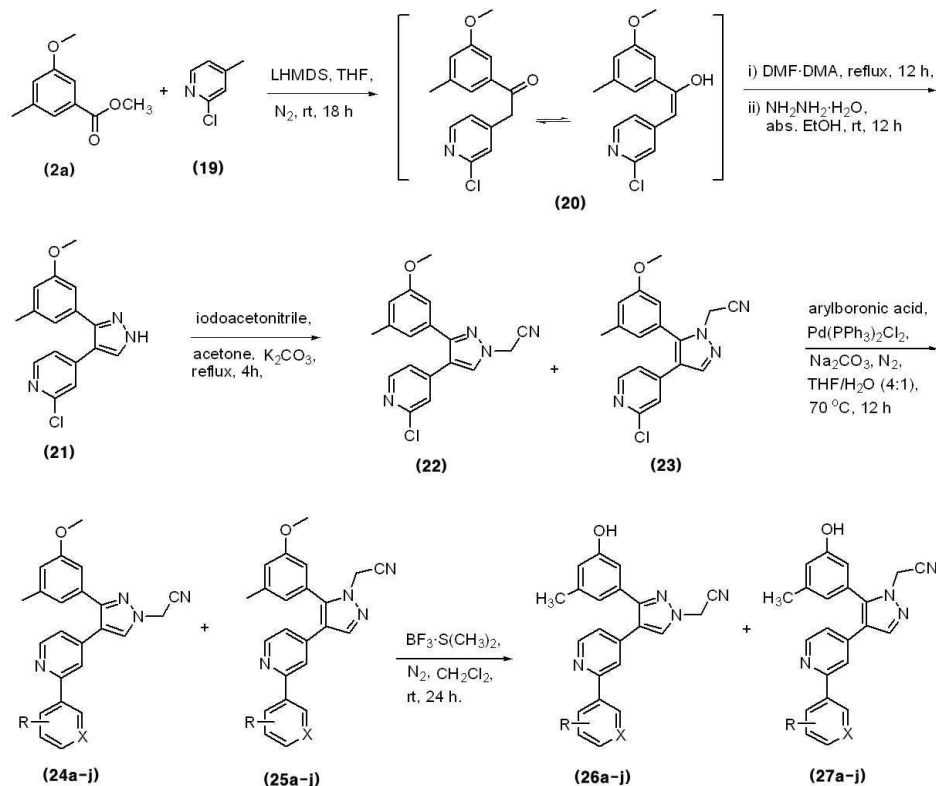
[0115]

상기 반응식 8에 따른 제조방법에 의하면, 상기 화학식 14로 표시되는 화합물을 (S)-하이드록시피롤리딘, 보론 트리브로마이드와 각각 반응시켜, 상기 화학식 17로 표시되는 [4-[2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세트나이트릴과 상기 화학식 18로 표시되는 [4-[2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세트나이트릴을 합성할 수 있다.

[0116]

하기 반응식 9는 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물에 있어, 가 피리딘-4-일이고, 피리딘 고리에 다양한 치환기가 도입된 피라졸 화합물을 합성하는 예이다.

반응식 9




[0117]

[0118]

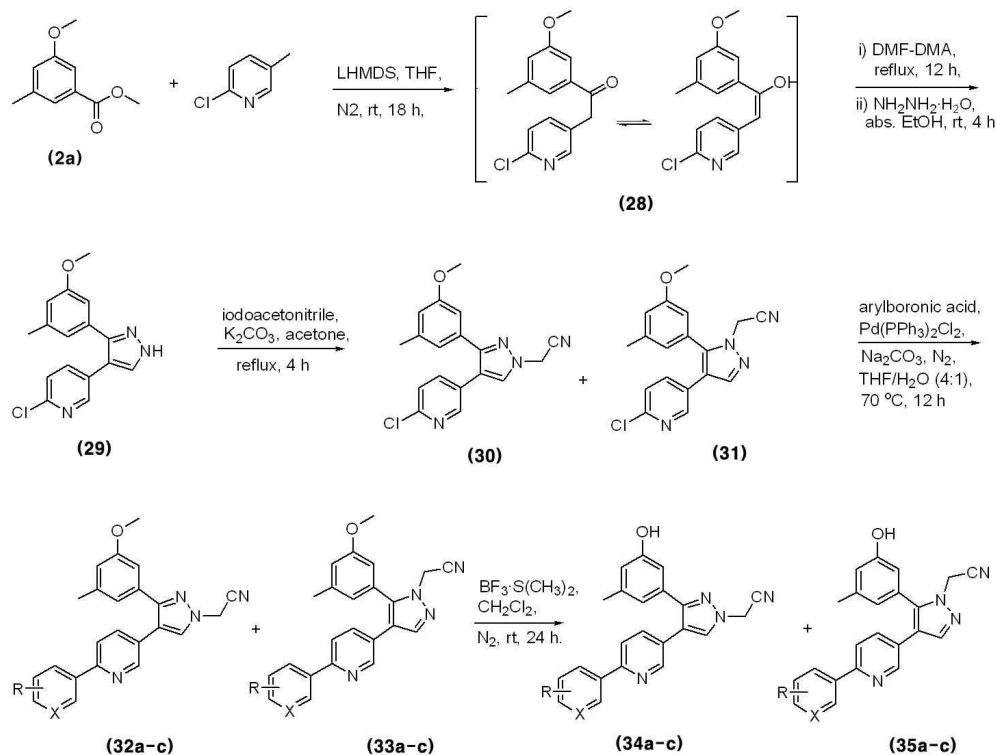
상기 반응식 9에 따른 제조방법에 의하면, 상기 화학식 2a로 표시되는 메틸 3-메톡시-5-메틸벤조에이트 화합물을 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드 존재 하에서 상기 화학식 19로 표시되는 2-클로로-4-메틸피리딘과 반응시켜, 상기 화학식 20으로 표시되는 2-(2-클로로피리딘-4-일)-1-(3-메톡시-5-메틸페닐)에탄온을 합성할 수 있다. 상기 화학식 20으로 표시되는 화합물은 N,N-디메틸포름아마이드 디메틸아세트알 히드라진 수화물과 연속적으로 반응시켜, 상기 화학식 21로 표시되는 2-클로로-4-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘을 합성할 수 있다. 상기 화학식 21로 표시되는 화합물은 아이오도아세트나이트릴과 반응시켜, 상기 화학식 22로 표시되는 2-(4-(2-클로로피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴과, 상기 화학식 23으로 표시되는 2-(4-(2-클로로피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴을 각각 합성할 수 있다. 상기 화학식 22 및 23으로 표시되는 화합물들은 팔라듐 촉매 하에서 다양

한 아릴보로닉산과 반응하여 각각 상기 화학식 24a-j 및 25a-j로 표시되는 다양한 화합물들을 합성할 수 있다. 상기 화학식 24a-j 및 25a-j로 표시되는 화합물들은 각각 보론 트리플루라이드 디메틸 설파이드와 디메틸레이션 반응시켜, 상기 화학식 26a-j 및 27a-j로 표시되는 화합물들을 각각 합성할 수 있다.

[0119]

하기 반응식 10은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물에 있어, 가 피리딘-3-일이고, 피리딘 고리에 다양한 치환기가 도입된 피라졸 화합물을 합성하는 예이다.

반응식 10



[0120]

[0121]

상기 반응식 10에 따른 제조방법에 의하면, 상기 화학식 2a로 표시되는 메틸 3-메톡시-5-메틸벤조에이트 화합물을 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드 존재 하에서 2-클로로-5-메틸피리딘과 반응시켜, 상기 화학식 28로 표시되는 2-(2-클로로피리딘-4-일)-1-(3-메톡시-5-메틸페닐)에탄올을 합성할 수 있다. 상기 화학식 28로 표시되는 화합물은 *N,N*-디메틸포름아마이드 디메틸아세트알 히드라진 수화물과 연속적으로 반응하여 상기 화학식 29로 표시되는 2-클로로-5-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘을 합성할 수 있다. 상기 화학식 29로 표시되는 화합물은 아이오도아세트나이트릴과 반응시켜 상기 화학식 30으로 표시되는 2-(4-(6-클로로피리딘-3-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴과, 상기 화학식 31로 표시되는 2-(4-(6-클로로피리딘-3-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴을 각각 합성할 수 있다. 상기 화학식 30 및 31로 표시되는 화합물들은 팔라듐 촉매 하에서 다양한 아릴보로닉산과 반응하여 각각 상기 화학식 32a-c 및 33a-c로 표시되는 화합물들을 합성할 수 있다. 상기 화학식 32a-c 및 33a-c로 표시되는 화합물들은 보론 트리플루라이드 디메틸 설파이드에 의해 디메틸레이션 반응시켜, 상기 화학식 34a-j 및 35a-j로 표시되는 화합물들을 각각 합성할 수 있다.

[0122]

하기 표 1은 상기 반응식 9 또는 반응식 10에 의해 각각 합성된 화합물의 구조를 나타낸 표이다.

표 1

[0123]

| 화합물 | X | R | 화합물 | X | R | 화합물 | X | R |
|-----|---|------|-----|---|------------------------------------|-----|---|------------------------------------|
| 24a | H | H | 25i | H | 4-N(CH ₃) ₂ | 27g | H | 3-NH-Ac |
| 24b | N | H | 25j | H | 4-OPh | 27h | H | 4-CN |
| 24c | H | 2-Ac | 26a | H | H | 27i | H | 4-N(CH ₃) ₂ |

| | | | | | | | | |
|-----|---|------------------------------------|-----|---|------------------------------------|-----|---|-------|
| 24d | H | 3-Ac | 26b | N | H | 27j | H | 4-OPh |
| 24e | H | 4-Ac | 26c | H | 2-Ac | 32a | N | H |
| 24f | H | 2-NH-Ac | 26d | H | 3-Ac | 32b | H | 2-Ac |
| 24g | H | 3-NH-Ac | 26e | H | 4-Ac | 32c | H | 3-Ac |
| 24h | H | 4-CN | 26f | H | 2-NH-Ac | 33a | N | H |
| 24i | H | 4-N(CH ₃) ₂ | 26g | H | 3-NH-Ac | 33b | H | 2-Ac |
| 24j | H | 4-OPh | 26h | H | 4-CN | 33c | H | 3-Ac |
| 25a | H | H | 26i | H | 4-N(CH ₃) ₂ | 34a | N | H |
| 25b | N | H | 26j | H | 4-OPh | 34b | H | 2-Ac |
| 25c | H | 2-Ac | 27a | H | H | 34c | H | 3-Ac |
| 25d | H | 3-Ac | 27b | N | H | 35a | N | H |
| 25e | H | 4-Ac | 27c | H | 2-Ac | 35b | H | 2-Ac |
| 25f | H | 2-NH-Ac | 27d | H | 3-Ac | 35c | H | 3-Ac |
| 25g | H | 3-NH-Ac | 27e | H | 4-Ac | | | |
| 25h | H | 4-CN | 27f | H | 2-NH-Ac | | | |

[0124] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물은 항암 활성이 우수하여 각종 암 예를 들면, 뇌암, CNS 암, 다형성 교아종 (glioblastoma multiforme), 아교모 세포종의 치료 및 예방제로 유용하게 사용될 수 있다.

[0125] 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염이 유효 성분으로 함유되어 있는 항암제를 권리범위로 포함한다.

[0126] 본 발명에서의 약제학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있는 것으로, 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 질산, 탄산 등과 같은 무기산과의 염, 개미산, 초산, 프로피온산, 옥살산, 석신산, 벤조산, 시트르산, 말레인산, 말론산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산, 게스티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산, 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산과의 염, 글리신, 알라닌, 바닐린, 이소루신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파라진산, 글루타민, 리진, 아르기닌, 타이로신, 프롤린 등과 같은 아미노산과의 염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산과의 염을 비롯한 산부가염일 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용 가능한 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속과의 반응에 의한 금속염, 또는 암모늄 이온과의 염 일 수 있다. 상기한 약제학적으로 허용 가능한 염에 있어 특히 바람직하기로는 산부가염으로서 염산염, 황산염이다.

[0127] 또한, 본 발명의 약제 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염에 통상의 무독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 및 부형제 등을 첨가하여 약제학적 분야에서 통상적인 제제 예를 들면 정제, 캡셀제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구 투여용 제제 또는 비경구 투여용 제제로 제조하여, 여러 종류의 중양 예방과 치료에 사용될 수 있다.

[0128] 본 발명의 약제 조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활탁제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를 들면 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엷센스, 딸기 엷센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다.

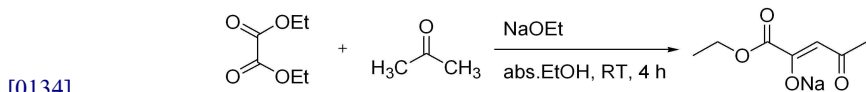
[0129] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 인체에 대한 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질병정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때 일반적으로 1일 0.01 mg 내지 5000 mg이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0130] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 하기의 실시예, 제제예 및 실험예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 이들에 의해 한정되는 것은 결코 아니다.

[0131] [실시예]

[0132] 하기의 실시예는 단지 본 발명에 따른 화합물의 제조방법에 대한 이해를 돕기 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

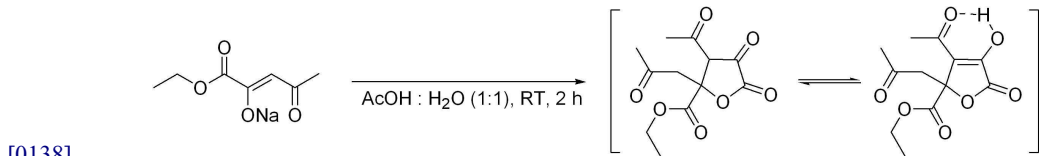
[0133] 실시예 1. 소듐 에틸 2-하이드록시-4-옥소펜트-2-에노에이트의 제조



[0135] 디에틸옥살레이트 (81 mL, 0.66 mol)와 아세톤 (45 mL, 0.66 mol)에 무수 에탄올 (330 mL)에 나트륨 금속 (15.0 g, 0.66 mol)을 용해시킨 용액을 2-3시간에 걸쳐 천천히 넣은 후, 혼합물을 4시간 실온에서 교반하였다. 형성된 침전물은 여과, 에탄올로 씻어주고 건조하여 밝은 노란색 고체의 표제화합물 (103.5 g, 87%)을 얻었다.

[0136] 녹는점 300 °C 이상; ¹H NMR (D₂O) δ 1.14 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 1.83 (s, 1H), 2.07 (s, 2H), 4.08 (q, J = 9.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (D₂O) δ 13.05, 13.18, 27.65, 28.17, 62.38, 168.88, 170.94, 200.65.

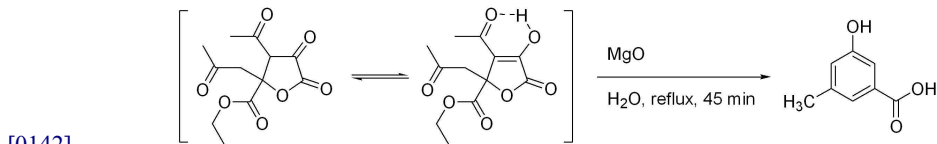
[0137] 실시예 2. 에틸 3-아세틸-테트라하이드로-4,5-디옥소-2-(2-옥소프로필)퓨란-2-카르복실레이트의 제조



[0139] 소듐 에틸 아세토포루브산 (96 g, 0.54 mol), 아세트산 (150 mL) 그리고 물 (150 mL)을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 얼음 (300 g)을 넣고 진한 황산 (60 mL)을 천천히 부으면 고체가 형성된다. 물로 재결정하여 흰 고체의 표제화합물 (72.9 g, 50%)을 얻었다.

[0140] 녹는점 87 - 88 °C (문헌치 89 - 91 °C); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.18 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 5.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14.13, 30.30, 31.10, 62.50, 82.65, 123.12, 150.47, 167.54, 168.52, 192.64, 204.27.

[0141] 실시예 3. 3-하이드록시-5-메틸벤조익산의 제조

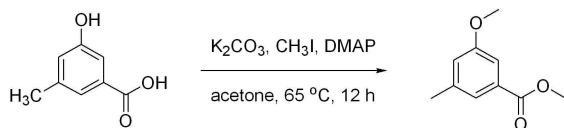


[0143] 물 (450 mL)에 옥소 화합물 (57 g, 0.21 mol)과 산화 마그네슘 (38.1 g, 0.945 mol)을 첨가하였다. 혼합물은 즉시 진한 붉은 오렌지 색깔이 되고 대략 15분 안에 옅은 갈색으로 바뀐다. 30분 동안 교반하고, 가열한 후, 과량의 옥살산 마그네슘과 산화마그네슘을 여과하고, 따뜻한 물로 씻어주고 얻어진 여액을 30 mL로 감압 증류하여 농축시켰다. 농축액을 진한염산과 물의 혼합용매 (1:1, 50 mL, v/v)을 넣은 후, 생성된 고체는 여과, 차가운 물로 씻어내고 건조하여 얻어진 고체는 물로 재결정하면 옅은 갈색 고체의 표제화합물 (13.43 g, 42%)을 얻었다.

[0144] 녹는점 202 - 203 °C (문헌치 207 - 208 °C); ¹H NMR (D₂O) δ 2.19 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.07 (s, 1H),

7.20 (s, 1H); ^{13}C NMR (D_2O) δ 20.20, 113.00, 121.03, 122.25, 130.65, 140.55, 155.34, 170.26.

[0145] 실시예 4. 메틸 3-메톡시-5-메틸벤조에이트의 제조



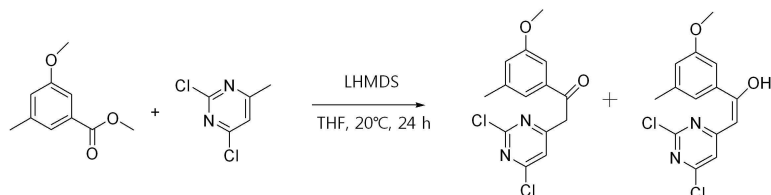
[0146]

[0147] 아세톤 (180 mL)에 화합물 3 (9 g, 59.16 mmol)을 넣고 탄산칼륨 (33 g, 237 mmol), 요오드화메탄 (37.2 mL, 591.6 mmol)과 촉매량의 디메틸아미노피리딘을 첨가하였다. 혼합물은 65 °C에서 12시간 동안 가열하였다.

아세톤은 감압 증발하고 농축된 잔여물은 물 (300 mL)과 디클로로메탄 (450 mL)으로 분리하였다. 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산 1:12 v/v)를 수행하여 무색 액체의 표제화합물 (9.98 g, 93.5%)을 얻었다.

[0148] R_f = 0.39 (hexane/EtOAc, 12:1); ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.26 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.37 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.34, 52.13, 55.37, 110.99, 120.23, 122.83, 131.14, 139.56, 159.51, 167.13.

[0149] 실시예 5. 2-(2,6-디클로로-피리미딘-4-일)-1-(3-메톡시-5-메틸페닐)에탄온의 제조

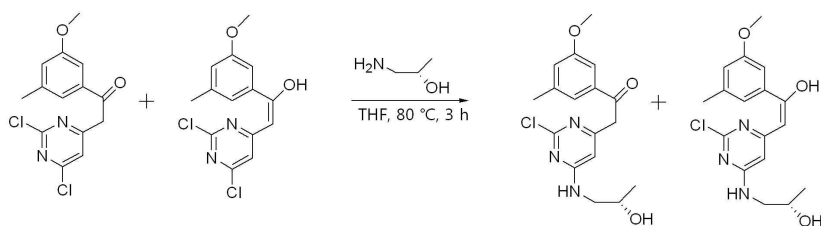


[0150]

[0151] 3-메톡시-5-메틸벤조에이트 (6.8 g, 37.7 mmol)와 2,4-디클로로-6-메틸피리미딘 (7.38 g, 45.3 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (100 mL)에 녹인 후, 20 °C에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드 (75.4 mL, 75.4 mmol, 1.0 M in THF)을 적가한 후, 24 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응 혼합물에 염화암모늄 포화용액을 넣어 중화시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피로 분리하여 케토/엔올 토포머 화합물 (5.9 g, 50 %)을 얻었다.

[0152] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 13.52 (s, 1H); IR (KBr) 3443, 2975, 1558, 1118, 672 cm^{-1} .

[0153] 실시예 6. 2-[2-클로로-6-(2(S)-하이드록시프로필아미노)-피리미딘-4-일]-1-(3-메톡시-5-메틸페닐)에탄온의 제조



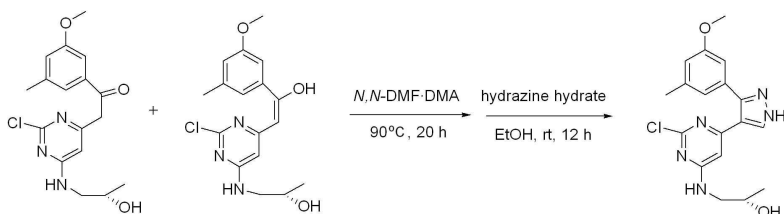
[0154]

[0155] 둥근 이구 플라스크에 (E)-2-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-1-(3-메톡시-5-메틸페닐)에탄올 5 (5.44 g, 17.54 mmol)과 (S)-(+)-1-아미노프로판-2-올 (4.14 mL, 52.6 mmol)을 넣고 무수 테트라하이드로퓨란 (5 mL)으로 용해시킨 후, 3시간 동안 가열 환류하였다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 녹이고 염화

암모늄 포화용액과 소금 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피로 분리하여 케토/엔올 토토머 화합물 (2.16 g, 35.2 %)을 얻었다.

[0156] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 1H), 1.30 (d, $J = 6.23$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.25 - 3.35 (m, 2H), 3.52 - 3.61 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.84 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.21 (s, 1H); IR (KBr) 3411, 3260, 2966, 1541, 1458, 1153, 814, 684 cm^{-1} .

[0157] 실시예 7. 1-[2-클로로-6-[4-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]-피리미딘-4-일아미노}-2-(S)-프로판-2-올의 제조

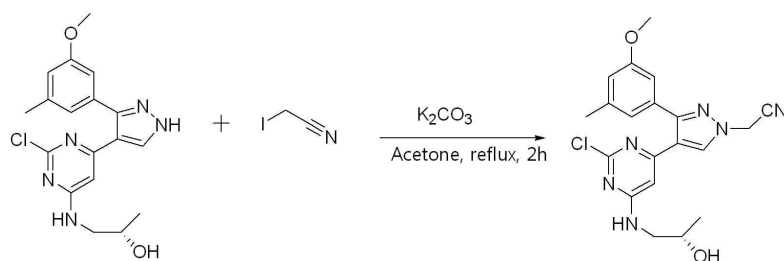


[0158]

[0159] (S)-2-(2-클로로-6-(2-하이드록시프로필아미노)피리미딘-4-일)-1-(3-메톡시-5-메틸페닐)에탄온 6 (2.16 g, 6.17 mmol)에 *N,N*-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈 (8.23 mL, 61.7 mmol)을 넣고 90 °C로 20시간 동안 가열하였다. 과량으로 들어간 *N,N*-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈을 감압증류로 제거한 후, 반응혼합물을 무수 에탄올 (50 mL)에 녹이고, 하이드라진 수화물 (617 μL , 12.35 mmol)을 적가하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 감압증류로 용매를 제거한 후, 물과 에틸 아세테이트를 넣고 유기층을 분리한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과 및 감압증류하고 디클로로메탄으로 재결정하여 표제화합물 (1.01 g, 44 %)을 얻었다.

[0160] 녹는점 256 °C; ^1H NMR (300 MHz, CH_3OD) δ 1.11 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.13 - 3.17 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 14.21$ Hz, 3H), 8.10 (s, 1H); IR (KBr) 3416, 3166, 2928, 1572, 1284, 1153, 813, 778 cm^{-1} .

[0161] 실시예 8. [4-[2-클로로-6-(2-(S)-하이드록시-프로필아미노)-피리미딘-4-일]-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)피라졸-1-일]아세트나이트릴의 제조



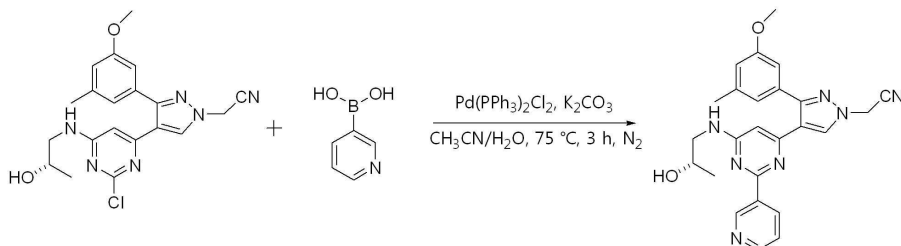
[0162]

[0163] 둥근 이구 플라스크에 (S)-1-(2-클로로-6-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일아미노)프로판-2-올 (900 mg, 2.4 mmol)을 넣고, 아세톤 (30 mL)에 용해시킨 후, 곱게 간 탄산칼륨 (1.66 g, 12 mmol)을 넣고 2시간 동안 가열 환류하였다. 아이오도아세트나이트릴 (243.97 μL , 3.36 mmol)을 적가하고 2시간 더 가열 환류하였다. 반응이 종결되면 감압증류로 용매를 제거하고 반응 혼합물을 물에 녹인 후 에틸 아세테이트로 추출하고 분리된 유기층을 소금 수용액으로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피로 분리하여 표제화합물 (430 mg, 43.4 %)을 얻었다.

[0164] 녹는점 197 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.26 - 3.33 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.61 - 5.62 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.83 (d, J

= 15.70 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 8.13 (s, 1H); IR (KBr) 3413, 2929, 1573, 1458, 1154, 783 cm^{-1} .

[0165] 실시예 9. [4-[6-(2-(S)-하이드록시-프로필아미노)-2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일]-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)피라졸-1-일]아세트나이트릴의 제조



[0166]

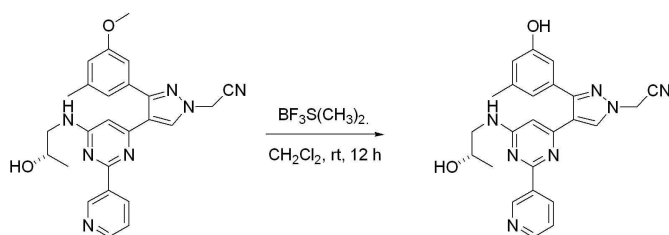
[0167] 둥근 이구 플라스크에 (S)-2-(4-(2-클로로-6-(2-하이드록시프로필아미노)피리미딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴 (370 mg, 0.9 mmol)과 3-피리딘보로익산 (143.27 mg, 1.17 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (18.88 mg, 0.027 mmol), 그리고 탄산칼륨 (75.98 mg, 0.72 mmol)을 넣고 아세트나이트릴과 물 (10 mL, 1:1, v/v) 혼합용매에 용해시킨 후 질소가스로 10분 동안 용매에 통과시키고 75 °C로 3시간 동안 가열하였다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 물에 녹인 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리된 유기층을 소금 수용액으로 씻어준 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압증류하여 용매를 제거하고 크로마토그래피를 통해 표제화합물 (274 mg, 67.1 %)을 얻었다.

[0168]

녹는점 200 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (d, J = 6.18 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.38 - 3.47 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 4.85, 6.26 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.07 - 4.14 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.68 (t, J = 5.78 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 22.57 Hz, 4H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 8.08 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.45 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H); IR (KBr) 3412, 2924, 1584, 1456, 1283, 1153 cm^{-1} .

[0169]

실시예 10. [4-[6-(2-(S)-하이드록시-프로필아미노)-2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)피라졸-1-일]아세트나이트릴의 제조



[0170]

[0171] 무수 디클로로메탄 (5 mL)에 (S)-2-(4-(6-(2-하이드록시프로필아미노)-2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴 (150 mg, 0.33 mmol)을 넣고, 질소 하에서 보론 트리플루오라이드-메틸실라이드 (344 μL , 3.27 mmol)을 적가한 후 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 감압 증류하여 용매를 제거하고, 반응 혼합물을 물에 녹인 후 에틸 아세테이트로 추출하고 분리된 유기층을 소금 수용액으로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피를 수행하여 표제화합물 (64.89 mg, 45 %)을 얻었다.

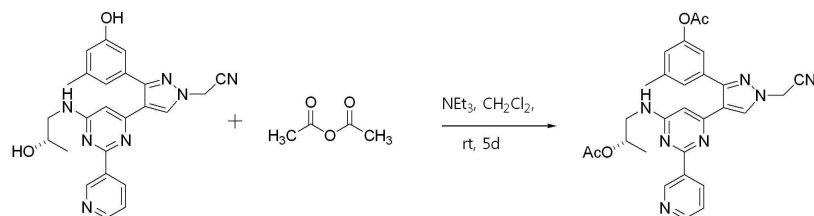
[0172]

녹는점 236 °C; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.09 (d, J = 5.68 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.67 (d, J = 15.02 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.14 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.49 (d, J = 3.54 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H); IR (KBr) 3425, 2926, 2360, 1586, 1454, 1349, 1162 cm^{-1} .

[0173]

실시예 11. 3-{4-[6-(2-(S)-아세톡시-프로필아미노)-2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일]-1-시아노메틸-1H-피라졸-

3-일}페닐 아세테이트의 제조



[0174]

[0175]

무수 디클로로메탄 (5 mL)에 (S)-2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(6-(2-하이드록시프로필아미노)-2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴 (33 mg, 0.0747 mmol)을 용해시킨 후 트리에틸아민 (31.23 μ L, 0.22 mmol)과 아세트산 무수물 (28.21 μ L, 0.23 mmol)을 첨가한 후 실온에서 5일간 교반하였다.

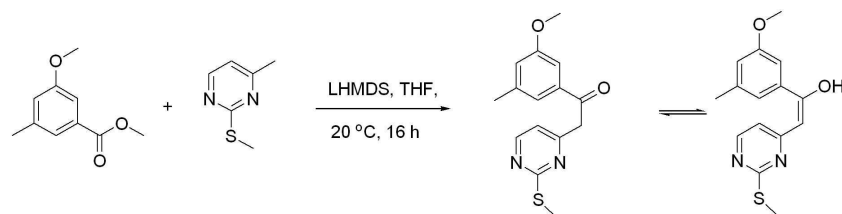
반응이 종결되면 반응 혼합물을 물에 넣은 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리된 유기층을 염화암모늄 포화용액과 중탄산나트륨 포화용액으로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피로 분리하여 표제화합물 (22 mg, 56 %)을 얻었다.

[0176]

녹는점 230 $^{\circ}$ C; 1 H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.49 - 3.53 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 8.05 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.78 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H); IR (KBr) 3405, 2931, 2360, 1734, 1583, 1370, 1211 cm^{-1} .

[0177]

실시예 12. 1-(3-메톡시-5-메틸페닐)-2-(2-메틸술파닐피리미딘-4-일)에탄온의 제조



[0178]

[0179]

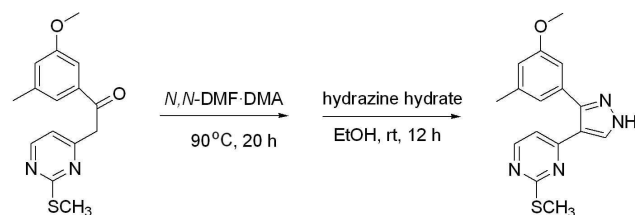
3-메톡시-5-메틸벤조에이트 (4.66 g, 25.86 mmol)와 4-메틸-2-(메틸티오)-피리딘 (4.32 mL, 31.03 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (100 mL)에 넣은 후, 20 $^{\circ}$ C에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드 (50.68 mL, 50.68 mmol, 1M solution in THF)을 적가한 후, 16시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응 혼합물에 염화암모늄 포화용액을 넣어 중화시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거하여 표제화합물을 얻은 후, 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[0180]

1 H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.39 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 6.96 - 6.99 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.04 Hz, 1H); IR (KBr) 3425, 1568, 1311, 837 cm^{-1} .

[0181]

실시예 13. 4-[3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일]-2-메틸싸이오-피리미딘의 제조



[0182]

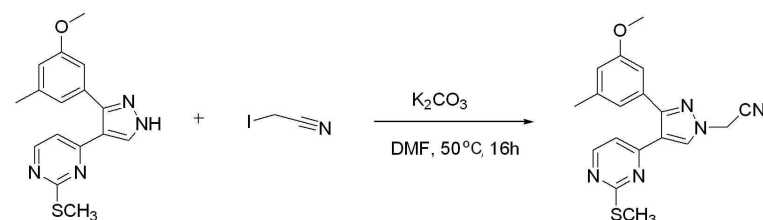
[0183]

1-(3-메톡시-5-메틸페닐)-2-(2-(메틸티오)피리미딘-4-일)에탄온과 N,N-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈 (34.46 mL, 258.6 mmol)을 90 $^{\circ}$ C로 20시간 동안 가열하였다. 과량으로 들어간 N,N-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈을 감압증류로 제거한 후, 반응혼합물을 무수 에탄올 (55 mL)에 녹인 후, 하이드라진 수화물 (2.59 mL, 51.72 mmol)를 적가하고 실온에서 12시간동안 교반하였다. 반응이 종결되면 감압증류로 용매를 제거

한 후, 물과 에틸 아세테이트를 넣고 유기층을 분리한 후 건조, 여과 및 증류하여 얻어진 화합물을 관 크로마토그래피로 분리하여 표제화합물 (6.35 g, 78.6 %)을 얻었다.

[0184] 녹는점 143 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.81 (s, 1H); IR (KBr) 3132, 2928, 1563, 1365, 846 cm^{-1} .

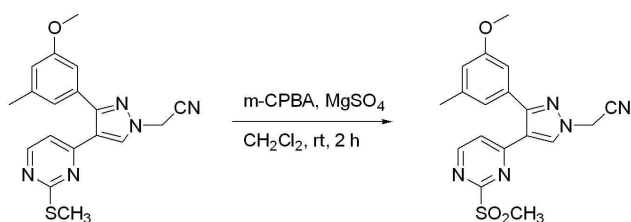
[0185] 실시예 14. [3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-메틸싸이오-피리미딘-4-일)피라졸-1-일]아세트나이트릴의 제조



[0186] [0187] 둥근 이구 플라스크에 4-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)-2-(메틸티오)피리미딘 (5 g, 16.0 mmol) 과 디메틸포름아마이드 (65 mL)을 넣은 후, 탄산칼륨 (5.52 g, 40 mmol)과 아이오도아세트나이트릴 (2.9 mL, 40 mmol)을 첨가하여 50 °C에서 16시간 동안 가열 교반하였다. 반응이 종결되면 반응 혼합물에 소금 수용액을 넣은 후 에틸 아세테이트로 추출하고 분리된 유기층을 소금 수용액으로 세척, 무수 황산 그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피로 분리 회수하여 표제화합물 (2.1 g, 37.4 %)을 얻었다.

[0188] 녹는점 117 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 4.79$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.22$ Hz, 1H); IR (KBr) 3429, 2926, 1571, 1460, 1324, 1157 cm^{-1} .

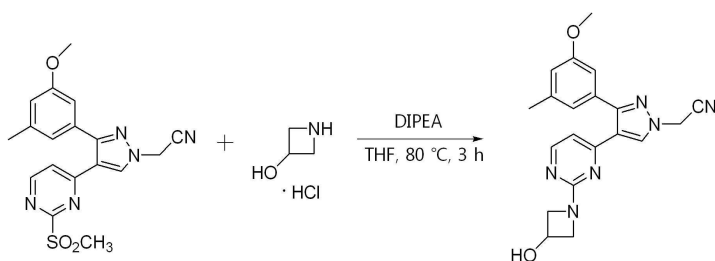
[0189] 실시예 15. [4-(2-메탄설폰닐피리미딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)피라졸-1-일]아세트나이트릴의 제조



[0190] [0191] m-클로로과산화벤조산 (4.71 g, 27.3 mmol)과 무수 황산 마그네슘 (6.57 g, 54.6 mmol)을 디클로로메탄 (100 mL)에 넣고 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴 (1.6 g, 4.55 mmol)을 첨가하고, 2시간 더 교반하였다. 반응이 종결되면 고체를 여과하고, 디클로로메탄으로 세척한 후 여액을 물과 소금 수용액으로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피로 분리 회수하여 표제화합물 (1.23 g, 70.4 %)을 얻었다.

[0192] 녹는점 238 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 5.35$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.33$ Hz, 1H); IR (KBr) 3437, 2926, 1580, 1464, 1312, 1133 cm^{-1} .

[0193] 실시예 16. [4-[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세트나이트릴의 제조



[0194]

[0195]

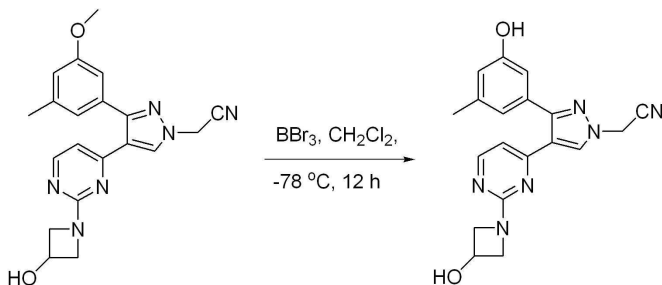
등근 이구 플라스크에 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트 나이트릴 (340 mg, 0.89 mmol)과 3-하이드록시아제티딘 염산염 (486 mg, 4.44 mmol)을 넣고 무수 테트라하이드로퓨란 (5 mL)으로 용해시킨 후, *N,N*-디아이소프로필 에틸 아민 (1.47 mL, 8.9 mmol)을 적가하고 3시간 동안 가열 환류하였다. 반응이 종결되면 감압증류로 용매를 제거하고 반응 혼합물에 물을 넣은 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리된 유기층을 염화암모늄 포화용액과 소금 수용액으로 세척한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피로 분리하여 표제화합물 (191.97 mg, 57.3 %)을 얻었다.

[0196]

녹는점 186 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.92 (dd, J = 3.81, 3.84 Hz, 2H), 4.29 - 4.34 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 8.06 - 8.07 (m, 2H); IR (KBr) 3428, 2924, 1574, 1463, 1167 cm^{-1} .

[0197]

실시예 17. [4-[2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세트나이트릴의 제조



[0198]

[0199]

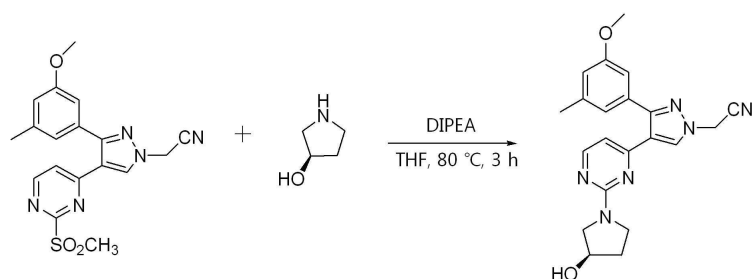
무수 디클로로메탄 (3 mL)에 2-(4-(2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴 (95 mg, 0.25 mmol)을 넣고 질소 충전 하에서, -78 °C 상태에서 보론 트리브로마이드 (97.26 μL , 1.00 mmol)을 적가한 후 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 얼음 물과 에틸 아세테이트를 첨가한 후 디메틸아민 수용액 (50%, ~950 μL)을 염기상태가 될 때까지 적가하고 1 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 추출하고 분리된 유기층을 소금 수용액으로 세척, 무수황산마그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피로 분리하여 표제화합물 (22 mg, 22.4 %)을 얻었다.

[0200]

녹는점 239 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.23 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 4.27, 4.47 Hz, 2H), 4.14 - 4.19 (m, 2H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 6.47 (d, J = 4.14 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.71 (d, J = 10.89 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H); IR (KBr) 3426, 3225, 2966, 1581, 1464, 1173 cm^{-1} .

[0201]

실시예 18. [4-[2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-메톡시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세트 나이트릴의 제조



[0202]

[0203]

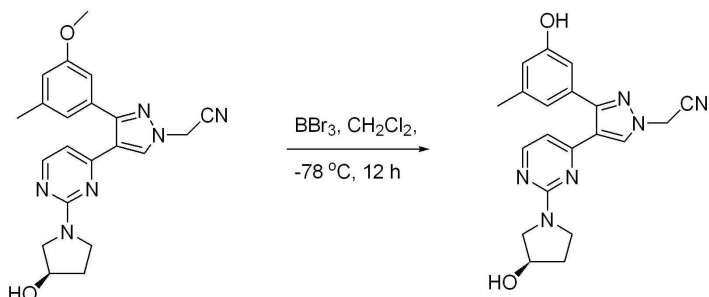
둥근 이구 플라스크에 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트 나이트릴 (0.77 g, 2 mmol)과 (S)-3-하이드록시피롤리딘 (0.81 mL, 9.99 mmol)을 넣고 무수 테트라하이드로퓨란 (10 mL)으로 용해시킨 후, *N,N*-디아이소프로필 에틸 아민 (3.47 mL, 19.97 mmol)을 적가하고 3시간 동안 가열 환류하였다. 반응이 종결되면 감압증류로 용매를 제거하고 반응 혼합물을 물에 녹인 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리된 유기층을 염화암모늄 포화용액과 소금 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 (499.76 mg, 64 %)을 얻었다.

[0204]

녹는점 177 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.09 - 2.16 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.68 - 3.73 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.40 (d, $J = 4.54$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 8.11 - 8.15 (m, 2H); IR (KBr) 3417, 2936, 1573, 1165 cm^{-1} .

[0205]

실시예 19. [4-[2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-3-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-피라졸-1-일]아세트나이트릴의 제조



[0206]

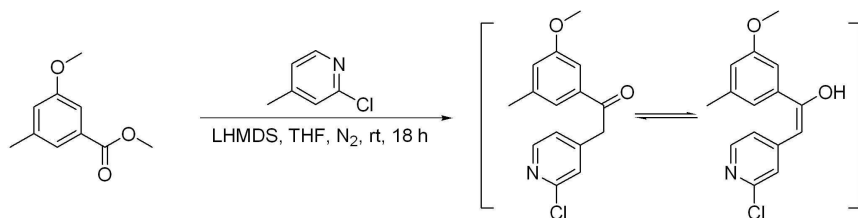
[0207]

무수 디클로로메탄 (5 mL)에 (R)-2-(4-(2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴 (0.5 g, 1.28 mmol)을 넣고 질소 충전 하에서, -78 °C 상태에서 보론 트리브로마이드 (484 μL , 5.12 mmol)을 적가한 후 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 얼음물과 에틸 아세테이트를 첨가한 후 디메틸아민 수용액 (4.82 mL, 50% 용액)을 염기상태가 될 때까지 적가하고 1 시간동안 교반한 후, 에틸 아세테이트로 추출하고 분리된 유기층을 소금 수용액으로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압증류로 용매를 제거한 후 관 크로마토그래피로 분리하여 표제화합물 (158.09 mg, 32.8 %)을 얻었다.

[0208]

녹는점 234 °C; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.08 - 2.01 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.54 - 3.62 (m, 4H), 4.48 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 5.12$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 5.25$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H); IR (KBr) 3392, 2940, 1577, 1475, 1164 cm^{-1} .

[0209] 실시예 20. 2-(2-클로로피리딘-4-일)-1-(3-메톡시-5-메틸페닐)에탄온의 제조



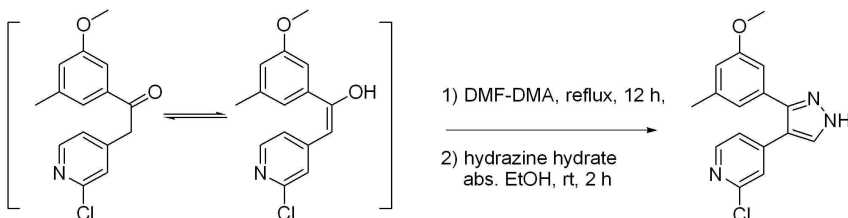
[0210]

[0211] 테트라하이드로퓨란 (90 mL)에 녹인 에스터 4 (9.0 g, 50 mmol)와 2-클로로-4-메틸피리딘 (7.0 g, 55 mmol) 용액에 0 °C 질소 압력 하에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드 (75 mL, 75 mmol, 1M In THF)를 적가하였다.

혼합물은 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(150 mL)에 혼합물을 넣은 후 에틸 아세테이트 (300 mL x 2)로 추출하였다. 유기층은 포화 소금 수용액으로 씻어내고 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류해서 얻은 혼합물 (9.92 g, 72%)은 정제 없이 다음 반응단계에서 사용하였다.

[0212] ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.41 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.36, 21.52, 44.14, 55.41, 55.47, 110.12, 120.79, 121.82, 123.82, 125.45, 137.23, 140.16, 146.86, 149.57, 151.69, 159.97, 195.14.

[0213] 실시예 21. 2-클로로-4-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘의 제조

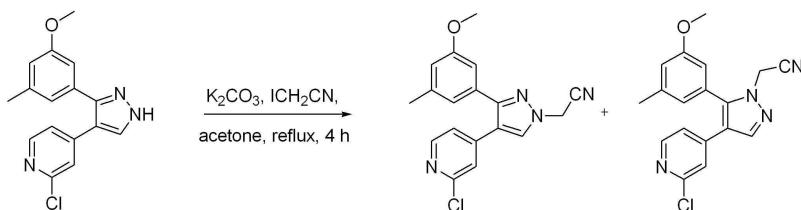


[0214]

[0215] 케토-엔올 화합물 (9.1 g, 33 mmol)과 *N,N*-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈 (30 mL, 255 mmol)을 12시간 가열 환류하였다. 과량의 *N,N*-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈은 감압 증류로 제거하고 난 후, 혼합물을 무수 에탄올 (150 mL)에 녹였다. 혼합물에 히드라진 수화물 (3.3 g, 66 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 용매는 감압 증류로 제거하고 혼합물은 에틸 아세테이트/헥산으로 결정화하면 붉은 고체의 표제화합물 (8.0 g, 81%)을 얻었다.

[0216] ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.33 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 1.1, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.54, 55.30, 111.11, 115.63, 115.89, 121.03, 121.49, 122.27, 140.41, 144.28, 149.61, 151.84, 159.91.

[0217] 실시예 22. 2-(4-(2-클로로피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴과 2-(4-(2-클로로피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0218]

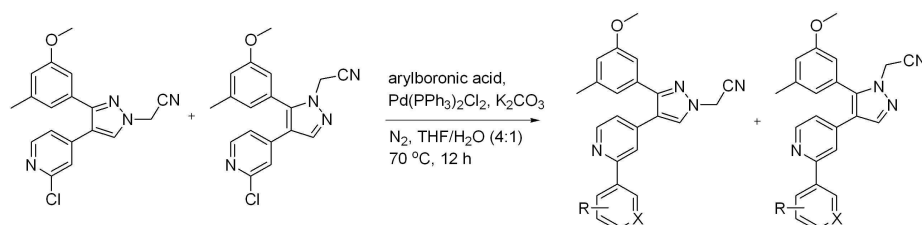
[0219] 상기 실시예 21에서 제조된 화합물 (4.6 g, 15.35 mmol)과 탄산칼륨 (10.6 g, 76.73 mmol)에 아세톤 (100 mL)을 넣고 2시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물에 아이오도아세트나이트릴(1.34 mL, 18.42 mmol)를 적가

하였다. 2시간 이상 가열, 교반한 후에 아세톤은 감압 증류로 제거하고 잔여물에 물 (200 mL)과 에틸 아세테이트 (200 mL)를 넣었다. 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 혼합물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산 2:3 v/v)에 의해 노란색 오일 혼합물 화합물 22와 23를 각각 (2 : 1) 비율로 얻었다. 두 이성질체 (4.78 g, 92%)는 분리 없이 다음 반응단계에 사용하였다.

[0220] 2-(4-(2-클로로피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴 : ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.29 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.53, 39.97, 55.29, 110.91, 111.12, 113.65, 115.67, 118.75, 121.59, 121.65, 122.78, 130.58, 132.37, 140.16, 143.28, 149.68, 151.45, 151.79, 159.71, 162.33.

[0221] 2-(4-(2-클로로피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴 : ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.39 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.92 - 6.96 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.56, 37.78, 55.48, 112.15, 113.91, 117.08, 118.16, 119.88, 121.36, 122.48, 128.46, 139.57, 141.60, 142.19, 142.85, 149.78, 151.95, 160.48.

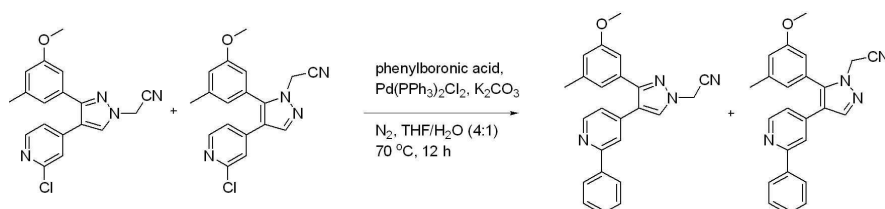
[0222] 일반적인 합성 방법



[0223]

[0224] 상기 실시예 22에서 제조된 혼합물 (300 mg, 0.89 mmol), 적절한 아릴브로닉산(0.974 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (31 mg, 0.044 mmol)과 탄산칼륨 (130 mg, 0.89 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0225] 실시예 23. 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0226]

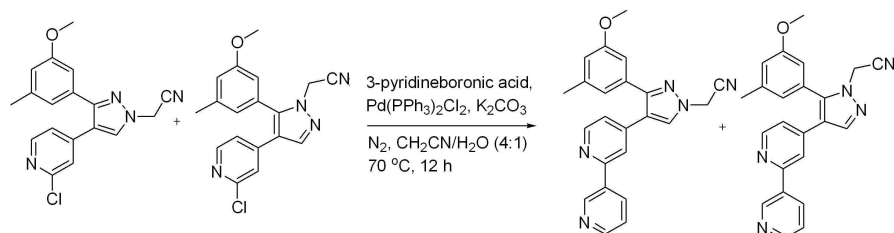
[0227] 상기 실시예 22에서 제조된 혼합물 (300 mg, 0.89 mmol), 적절한 아릴브로닉산(0.974 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (31 mg, 0.044 mmol)과 탄산칼륨 (130 mg, 0.89 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0228] Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:3, v/v)에 의한 정제 수율: (166 mg, 74 %); 녹는점 55 - 56

℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.32 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.48 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.51, 39.86, 55.25, 110.90, 113.61, 115.61, 119.78, 120.42, 121.24, 121.76, 126.89, 128.78, 129.11, 130.05, 132.90, 139.19, 139.98, 140.77, 149.89, 151.46, 157.75, 159.75.

[0229]

실시예 24. 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0230]

[0231]

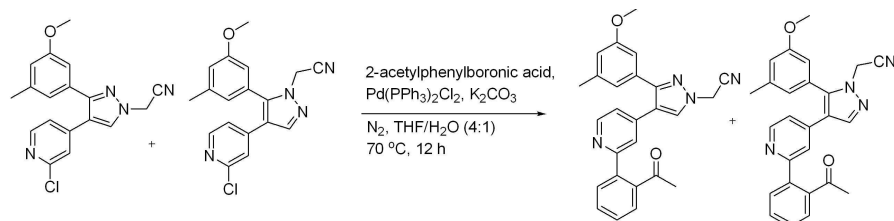
상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (100 mg, 0.30 mmol), 3-피리딘보론산(0.33 mmol), 디클로로비스(트리페닐 포스핀)팔라듐(II) (10 mg, 0.015 mmol)과 탄산칼륨 (41 mg, 0.295 mmol)에 아세트나이트릴과 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0232]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 2:1, v/v)에 의한 정제 수율: (180 mg, 80%); 녹는점 72 – 73 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.28 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 1.2, 3.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.7, 4.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.56 – 8.60 (m, 2H), 9.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H) ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.50, 39.91, 55.25, 111.12, 113.66, 115.49, 119.72, 119.98, 121.72, 121.80, 123.61, 130.20, 132.77, 134.33, 134.72, 140.03, 141.06, 148.11, 149.94, 150.25, 151.48, 155.00, 159.75.

[0233]

실시예 25. 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0234]

[0235]

상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 2-아세틸페닐보론산 (1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (33 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

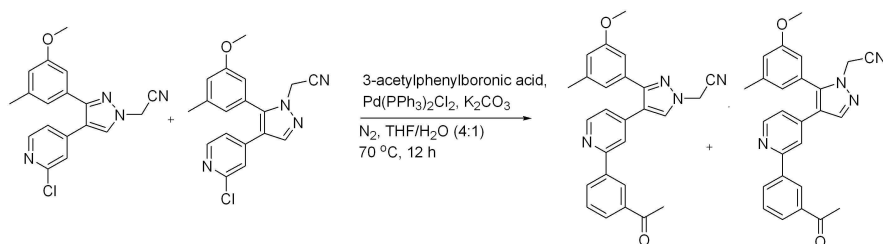
[0236]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (152 mg, 61%); 녹는점 63 – 64 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.79 (s,

1H), 6.90 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.40 - 7.55 (m, 4H), 7.65 (dd, $J = 4.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

[0237]

실시예 26. 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0238]

[0239]

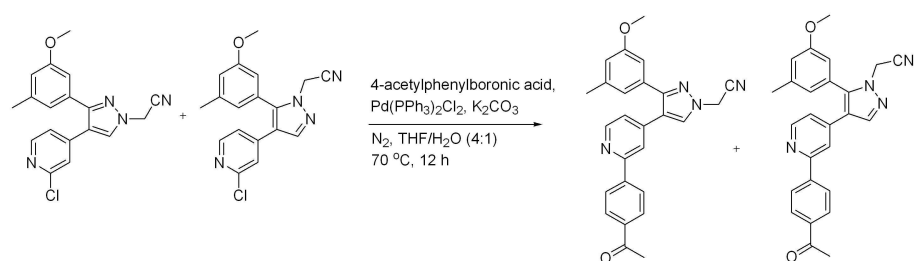
상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 3-아세틸페닐 보론산(1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (33 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0240]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (197 mg, 79%); 녹는점 73 - 74 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.27 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.56 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.51, 26.78, 39.89, 55.23, 111.03, 113.93, 115.51, 119.76, 119.90, 121.63, 121.77, 126.71, 128.60, 128.76, 129.11, 130.54, 131.45, 132.06, 132.92, 137.52, 139.61, 140.00, 141.09, 149.91, 151.38, 156.47, 159.69, 198.16.

[0241]

실시예 27. 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0242]

[0243]

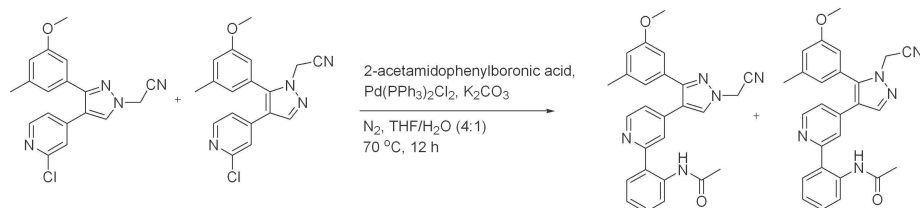
상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 4-아세틸페닐 보론산 (1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (33 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0244]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (170 mg, 68%); 녹는점 99 - 100 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.32 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.54, 26.80, 39.95, 55.27,

110.97, 113.53, 115.58, 120.20, 121.74, 121.88, 127.00, 128.82, 130.02, 132.77, 137.19, 140.06, 140.95, 143.39, 150.15, 151.54, 156.35, 159.77, 197.91.

[0245] 실시예 28. *N*-(2-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드의 제조

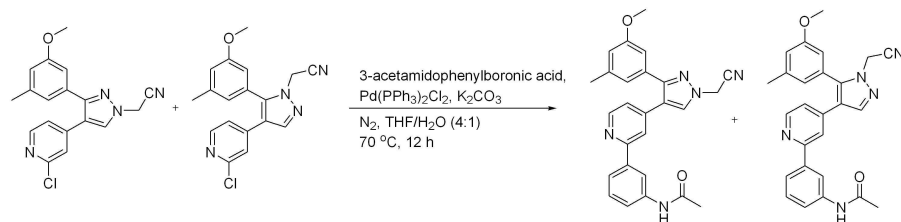


[0246]

[0247] 상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (310 mg, 0.92 mmol), 2-아세트아미도페닐 보론산(1.10 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (33 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (130 mg, 0.92 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0248] Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 2:1, v/v)에 의한 정제 수율: (201 mg, 78 %); 녹는점 80 - 81 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.18 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.48 - 8.53 (m, 2H), 12.10 (s, 1H).

[0249] 실시예 29. *N*-(3-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드의 제조

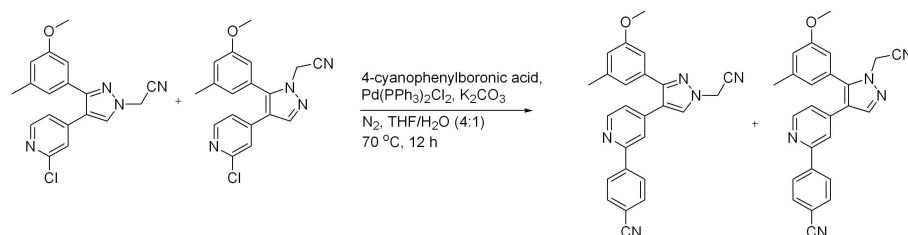


[0250]

[0251] 상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 3-아세트아미도페닐 보론산 (1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (34 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0252] Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 2:1, v/v)에 의한 정제 수율: (194 mg, 75%); 녹는점 103 - 105 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.13 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.48, 24.44, 39.80, 55.27, 110.92, 113.82, 115.56, 118.46, 119.72, 120.02, 120.70, 121.51, 121.82, 122.60, 129.42, 130.37, 132.93, 138.68, 139.83, 139.99, 140.96, 149.59, 151.33, 157.11, 159.65, 169.06.

[0253] 실시예 30. 4-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴의 제조

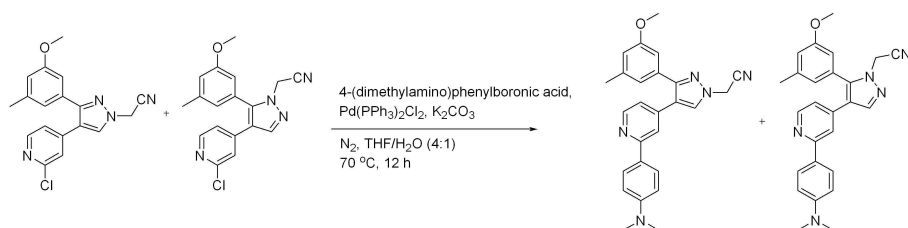


[0254]

[0255] 상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 4-시아노페닐보론산(1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (34 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0256] Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (196 mg, 82%); 녹는점 83 - 84 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.50, 39.96, 55.27, 111.11, 112.47, 113.57, 115.51, 118.78, 119.97, 120.10, 121.75, 122.22, 127.38, 130.09, 132.53, 132.80, 140.06, 141.17, 143.30, 150.26, 151.51, 155.44, 159.81.

[0257] 실시예 31. 2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조

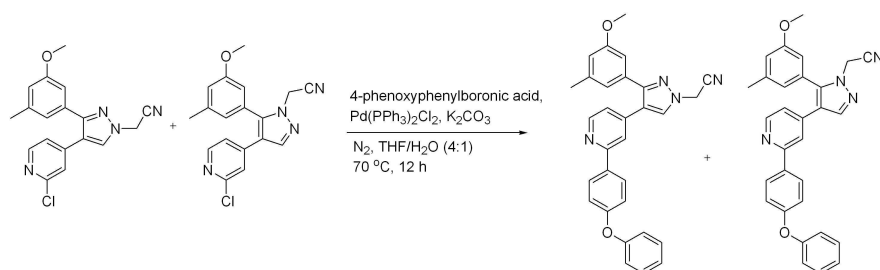


[0258]

[0259] 상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 4-(디메틸아미노)페닐보론산 (1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (34 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0260] Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (197 mg, 79%); 녹는점 98 - 99 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.75 - 6.78 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.97 - 7.00 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.53, 39.79, 40.34, 55.25, 110.68, 112.16, 113.70, 115.67, 118.33, 119.88, 120.69, 121.74, 126.77, 127.72, 130.10, 132.99, 139.89, 140.46, 149.55, 151.13, 151.35, 157.78, 159.68.

[0261] 실시예 32. 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0262]

[0263]

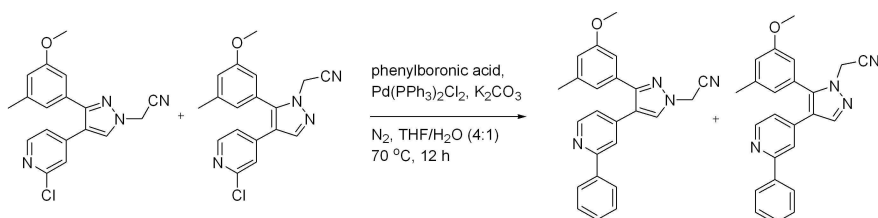
상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 4-페녹시페닐 보론산(1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (34 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0264]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:3, v/v)에 의한 정제 수율: (201 mg, 72%); 녹는점 80 - 81 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (d, 8.0 Hz, 4H), 7.13 - 7.22 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.53, 39.89, 55.28, 111.05, 113.70, 115.65, 118.72, 119.42, 119.67, 119.74, 121.03, 121.80, 123.92, 128.57, 129.81, 129.94, 130.86, 132.40, 132.82, 140.09, 142.48, 148.36, 151.65, 156.10, 156.43, 158.98, 159.81.

[0265]

실시예 33. 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0266]

[0267]

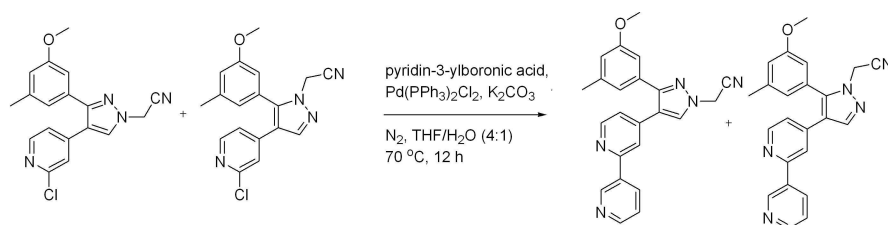
상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (100 mg, 0.30 mmol), 페닐보론산 (0.36 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (11 mg, 0.02 mmol)과 탄산칼륨 (42 mg, 0.30 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0268]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:3, v/v)에 의한 정제 수율: (70 mg, 62%); 녹는점 51 - 52 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.41 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.57, 37.76, 55.49, 112.31, 114.07, 116.90, 118.29, 119.60, 119.70, 122.75, 126.83, 128.71, 129.03, 129.11, 139.21, 139.61, 140.45, 141.47, 141.89, 149.88, 157.70, 160.51.

[0269]

실시예 34. 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0270]

[0271]

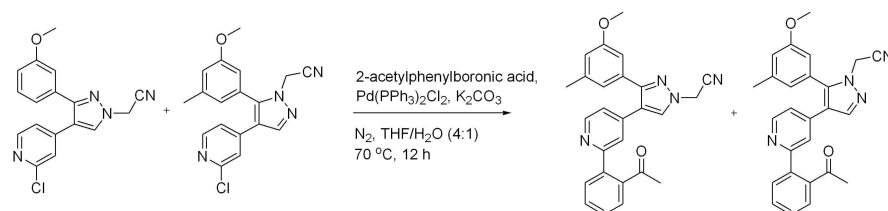
상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (300 mg, 0.89 mmol), 피리딘-3-일-보론산(1.06 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (31 mg, 0.04 mmol)과 탄산칼륨 (130 mg, 0.89 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0272]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 2:1, v/v)에 의한 정제 수율: (62 mg, 55%); 녹는점 81 - 82 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.39 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 3.0, 4.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.62, 37.79, 55.50, 112.38, 114.08, 116.81, 118.15, 119.21, 120.35, 122.59, 123.59, 128.90, 134.30, 134.78, 139.57, 140.71, 141.57, 141.97, 148.02, 149.92, 150.34, 154.99, 160.48.

[0273]

실시예 35. 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0274]

[0275]

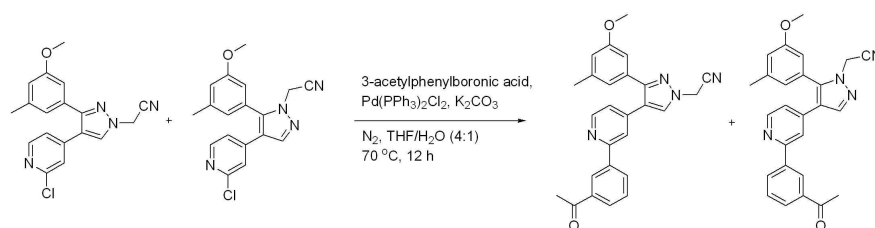
상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 2-아세틸페닐 보론산 (1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (33 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0276]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (102 mg, 82%); 녹는점 58 - 59 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.19 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.59, 30.48, 37.80, 55.47, 112.20, 114.17, 116.92, 119.23, 119.92, 119.96, 122.67, 127.60, 128.68, 128.93, 128.98, 130.23, 138.65, 139.60, 140.59, 141.46, 141.54, 141.95, 149.48, 157.79, 160.44, 204.11.

[0277]

실시예 36. 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0278]

[0279]

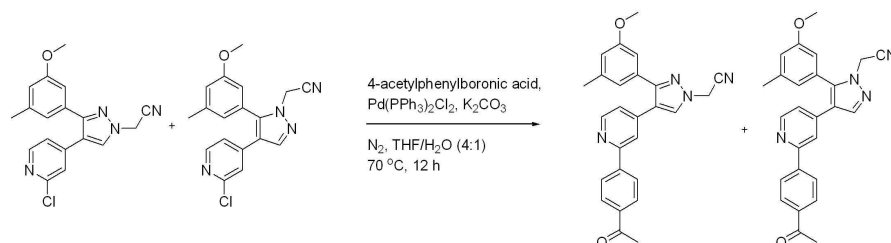
상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 3-아세틸페닐보론산(1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (33 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0280]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (96 mg, 77%); 녹는점 65 - 66 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.39 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.10 (bs, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.59, 26.78, 37.77, 55.78, 112.33, 114.14, 116.93, 118.18, 119.32, 120.14, 122.64, 126.60, 128.68, 129.01, 131.39, 137.53, 139.59, 139.72, 140.66, 141.54, 141.93, 150.05, 156.54, 160.45, 197.89.

[0281]

실시예 37. 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0282]

[0283]

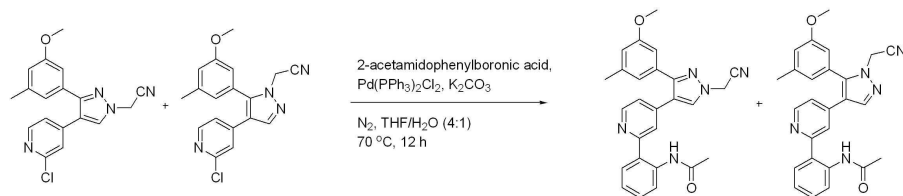
상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 4-아세틸페닐 보론산 (1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (33 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0284]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (93 mg, 75%); 녹는점 156 - 157 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.99 - 8.02 (m, 3H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.60, 26.78, 37.78, 55.52, 112.34, 114.02, 116.86, 118.62, 119.33, 120.38, 122.67, 126.90, 128.76, 129.01, 137.12, 139.56, 140.61, 141.58, 141.96, 143.49, 150.20, 156.29, 160.54, 197.88.

[0285]

실시예 38. N-(2-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드의 제조



[0286]

[0287]

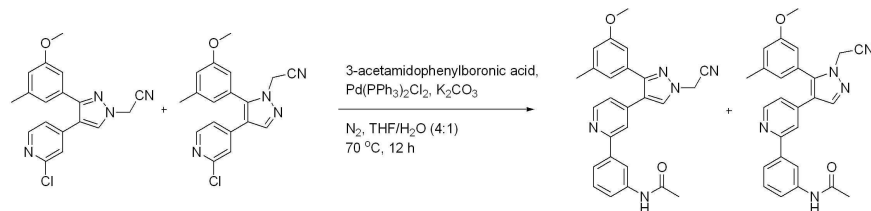
상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (0.31g, 0.92 mmol), 2-아세트아미도페닐 보론산 (1.10 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (33 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (130 mg, 0.92 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0288]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 2:1, v/v)에 의한 정제 수율: (89 mg, 69%); 녹는점 87 - 88 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 12.05 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.65, 25.31, 37.8, 55.53, 112.42, 114.07, 116.78, 119.20, 119.35, 120.62, 121.82, 122.65, 123.30, 125.6, 128.68, 128.94, 130.00, 137.56, 139.54, 141.37, 141.65, 142.07, 147.80, 158.43, 160.55, 168.62, 198.95.

[0289]

실시예 39. *N*-(3-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드의 제조



[0290]

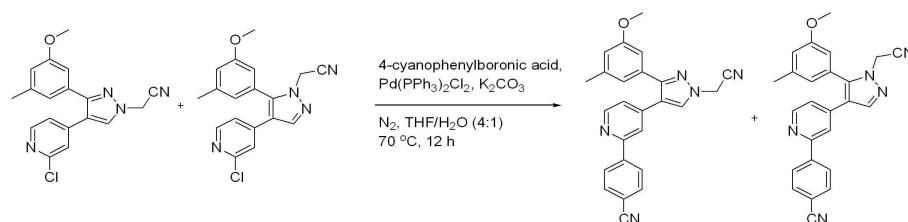
[0291]

상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 3-아세트아미도페닐 보론산 (1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (34 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0292]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 2:1, v/v)에 의한 정제 수율: (81 mg, 63%); 녹는점 97 - 98 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.15 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.01 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.75 - 7.77 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.56, 24.51, 37.76, 55.52, 112.24, 114.07, 117.00, 118.36, 119.50, 119.89, 120.67, 122.39, 122.78, 129.08, 129.39, 138.57, 139.60, 139.92, 140.49, 141.52, 141.88, 149.81, 157.12, 160.45, 168.55.

[0293] 실시예 40. 4-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴의 제조



[0294]

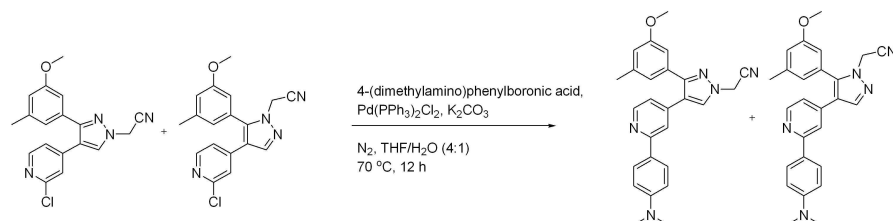
[0295] 상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 4-시아노페닐보론산(1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (34 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0296]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (92 mg, 77%); 녹는점 161 -162 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.58, 37.80, 55.51, 112.40, 112.47, 113.95, 116.85, 118.53, 118.73, 119.20, 120.71, 122.65, 127.30, 129.01, 132.48, 139.51, 140.82, 141.60, 142.00, 143.39, 150.32, 155.46, 160.59.

[0297]

실시예 41. 2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0298]

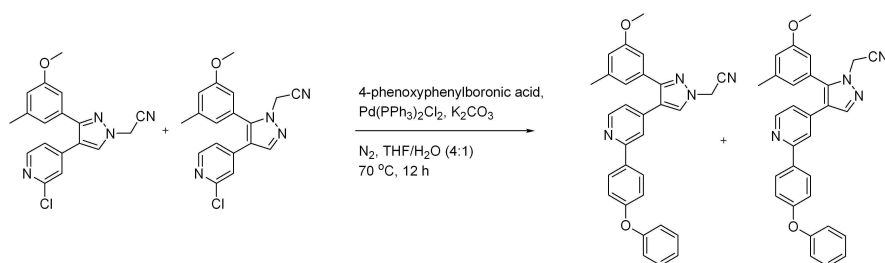
[0299] 상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 4-(디메틸아미노)페닐보론산 (1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (34 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (131 mg, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0300]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (62 mg, 50%); 녹는점 150 - 151 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.41 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.76 - 6.81 (m, 4H), 6.91 - 6.93 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.58, 37.74, 40.38, 55.48, 112.12, 114.12, 116.82, 116.95, 118.33, 119.98, 122.82, 127.04, 127.63, 129.23, 139.68, 139.94, 141.33, 141.70, 149.68, 151.05, 157.84, 160.42.

[0301]

실시예 42. 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0302]

[0303]

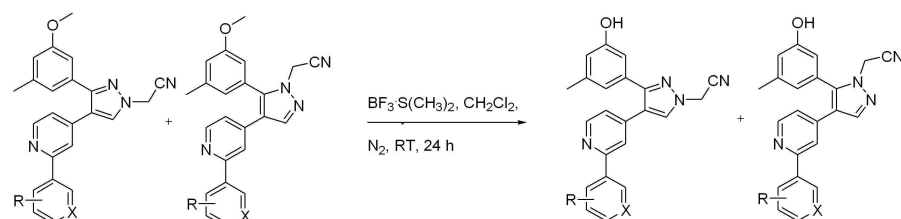
상기 실시예 23에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 4-페녹시페닐 보론산 (1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (34 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (0.13 g, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소 압력, 70 °C에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)을 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0304]

Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:3, v/v)에 의한 정제 수율: (96 mg, 69%); 녹는점 69 - 70 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.41 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (d, 7.3 Hz, 5H), 7.14 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.51 (d, J = 3.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.59, 37.78, 55.50, 112.34, 114.14, 116.90, 117.87, 118.75, 119.23, 119.46, 122.73, 123.69, 128.38, 129.07, 129.88, 133.77, 139.63, 140.88, 141.50, 141.99, 149.50, 156.74, 156.77, 158.46, 160.43.

[0305]

일반적인 합성 방법



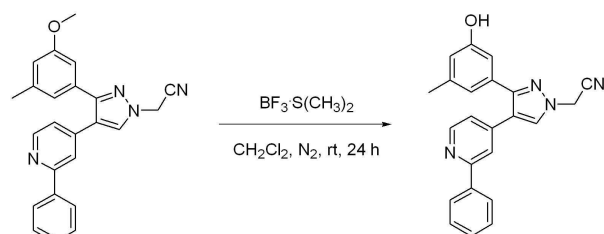
[0306]

[0307]

메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론트리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물을 얻었다.

[0308]

실시예 43. 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0309]

[0310]

상기 실시예 23에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론트리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 100 mL와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피(실리카겔,

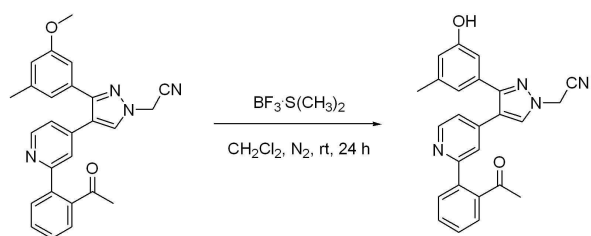
에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (31 mg, 70%)을 얻었다.

[0311]

녹는점 110 - 111 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.98 - 7.03 (m, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.62 - 7.65 (m, 3H), 8.30 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 1.51, 39.82, 112.71, 113.60, 117.21, 119.73, 120.33, 120.77, 121.35, 127.14, 128.79, 129.29, 130.37, 132.21, 138.30, 140.62, 141.52, 148.83, 149.41, 150.24, 151.30, 156.81, 157.68.

[0312]

실시예 44. 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0313]

[0314]

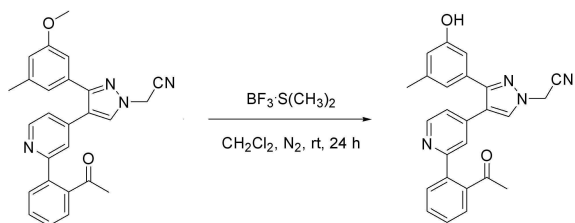
상기 실시예 24에서 제조된 메톡시 화합물 (0.08 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.09 mL, 0.79 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (35 mg, 79%)을 얻었다.

[0315]

녹는점 127 - 128 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.26 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.9, 4.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40 - 8.45 (m, 2H), 8.77 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 1.45, 39.86, 113.05, 133.68, 117.25, 119.61, 119.72, 120.38, 122.04, 124.06, 130.46, 132.42, 134.82, 135.12, 140.54, 141.23, 146.95, 148.77, 149.84, 151.54, 154.08, 157.28.

[0316]

실시예 45. 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0317]

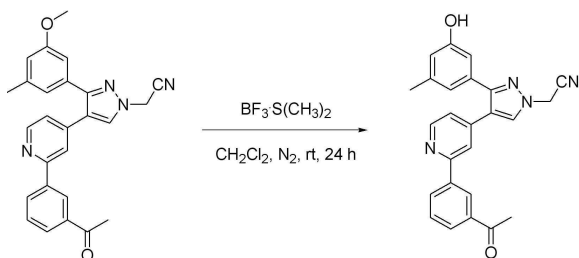
[0318]

상기 실시예 25에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (21 mg, 43%)을 얻었다.

[0319]

녹는점 105 - 106 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ .27 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.48 (m, 5H), 7.72 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

[0320] 실시예 46. 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조

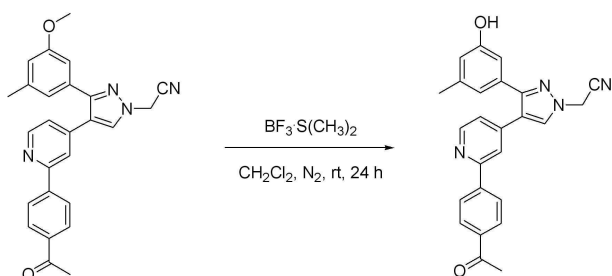


[0321]

[0322] 상기 실시예 26에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (30 mg, 61%)을 얻었다.

[0323] 녹는점 84 - 85 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.29 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H).

[0324] 실시예 47. 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조

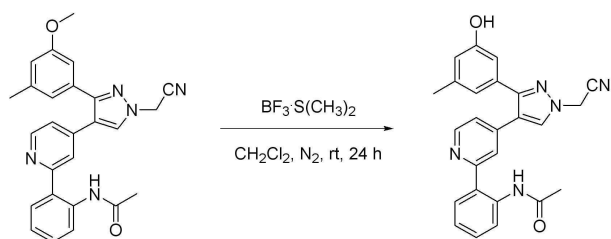


[0325]

[0326] 상기 실시예 27에서 제조된 메톡시 화합물 (0.24 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.25 mL, 2.37 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (22 mg, 44%)을 얻었다.

[0327] 녹는점 106 - 108 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ .33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

[0328] 실시예 48. N-(2-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드의 제조



[0329]

[0330]

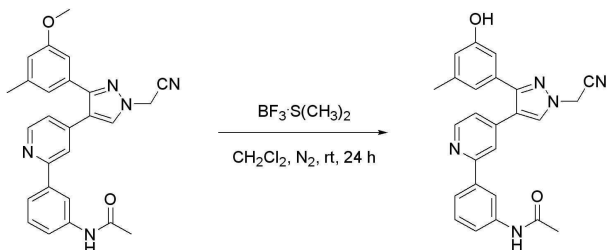
상기 실시예 28에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (33 mg, 66%)을 얻었다.

[0331]

녹는점 150 - 151 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.06 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.79 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO) δ 1.50, 25.12, 112.96, 116.25, 116.56, 118.39, 120.23, 121.16, 121.97, 122.20, 123.98, 126.88, 129.63, 130.07, 133.09, 133.72, 137.59, 139.72, 142.27, 148.68, 150.64, 157.76, 157.86, 168.46.

[0332]

실시예 49. *N*-(3-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트 아마이드의 제조



[0333]

[0334]

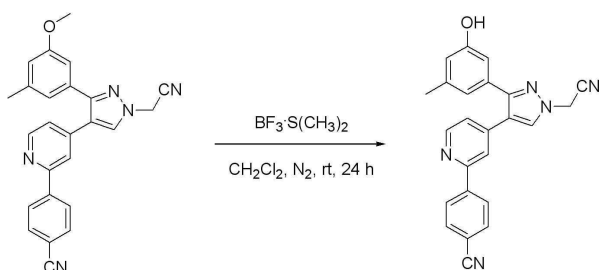
상기 실시예 29에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (37 mg, 72%)을 얻었다.

[0335]

^1H NMR (CD_3OD) δ 2.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 20.14, 22.56, 38.96, 112.58, 114.43, 116.08, 118.56, 118.94, 120.11, 120.48, 120.66, 121.15, 121.27, 122.38, 128.87, 131.65, 133.19, 139.02, 139.55, 139.75, 142.03, 148.93, 151.40, 157.26, 170.33.

[0336]

실시예 50. 4-(4-(1-(시아노메틸)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴의 제조



[0337]

[0338]

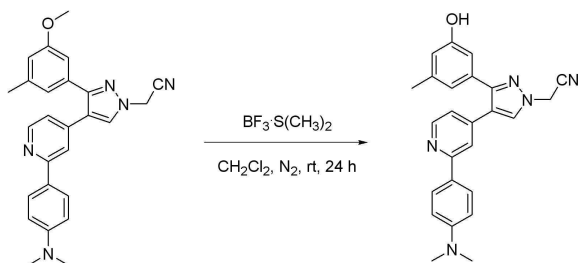
상기 실시예 30에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 및 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (38 mg, 81%)을 얻었다.

[0339]

녹는점 147 - 149 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.27 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 3H), 7.80 - 7.84 (m, 3H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.37, 39.94, 112.47, 112.71, 113.50, 117.05, 118.58, 119.64, 120.60, 121.23, 122.22, 127.53, 130.27, 132.51, 132.59, 140.57, 141.52, 142.90, 149.56, 151.42, 155.48, 156.43; IR ν/cm^{-1} :

[0340]

실시예 51. 2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0341]

[0342]

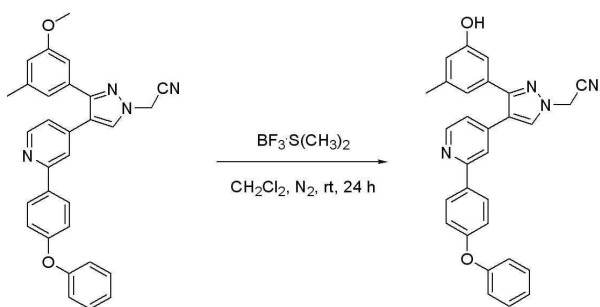
상기 실시예 31에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (37 mg, 75%)을 얻었다.

[0343]

녹는점 138 - 139 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.29 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 4.99 (s, 2H), 6.60 - 6.62 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.83 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.54 - 7.57 (m, 3H), 8.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.45, 39.58, 40.22, 112.14, 112.87, 113.69, 117.15, 119.17, 119.94, 120.39, 125.73, 128.03, 130.51, 132.53, 140.40, 141.31, 148.21, 151.12, 151.27, 156.95, 157.46.

[0344]

실시예 52. 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0345]

[0346]

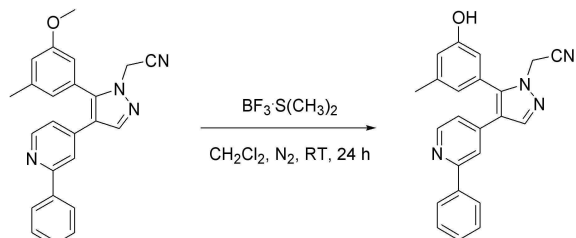
상기 실시예 32에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론트리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (34 mg, 62%)을 얻었다.

[0347]

녹는점 104 - 105 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.29 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.90 - 7.01 (m, 6H), 7.13 (t, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.47, 39.81, 112.66, 117.23, 118.49, 119.43, 119.83, 120.32, 120.52, 121.02, 123.84, 128.67, 129.90, 130.37, 132.36, 133.15, 140.57, 141.54, 148.89, 151.23, 156.42, 156.72, 157.08, 158.56.

[0348]

실시예 53. 2-(5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-페닐피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0349]

[0350]

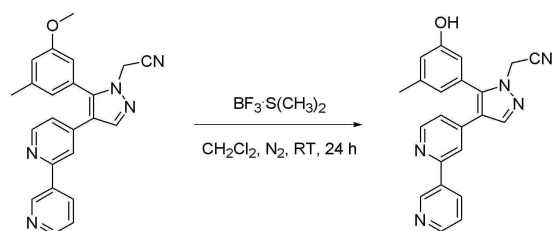
상기 실시예 33에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론트리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (22 mg, 51%)을 얻었다.

[0351]

녹는점 96 - 97 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.95 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.37 (bs, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.69 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

[0352]

실시예 54. 2-(5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(피리딘-3-일)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0353]

[0354] 상기 실시예 34에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (24 mg, 55%)을 얻었다.

[0355] 녹는점 109 - 110 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 2.7, 5.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.54 - 8.55 (m, 2H), 8.70 (s, 1H).

[0356] 실시예 55. 2-(4-(2-(2-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조

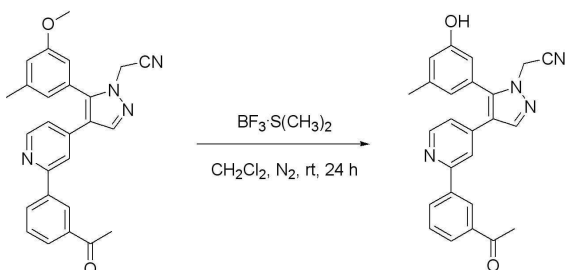


[0357]

[0358] 상기 실시예 35에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (23 mg, 47%)을 얻었다.

[0359] 녹는점 96 - 97 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.4, 3.3$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 2.1, 3.3$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.42, 29.97, 37.64, 113.79, 113.93, 118.75, 120.14, 120.50, 121.32, 127.92, 128.29, 128.90, 129.36, 130.71, 138.40, 139.52, 140.61, 141.20, 141.54, 142.31, 148.60, 157.73, 157.87, 202.39.

[0360] 실시예 56. 2-(4-(2-(3-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0361]

[0362] 상기 실시예 36에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (32 mg, 65%)을 얻었다.

[0363] 녹는점 123 - 125 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.34 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.69 (s,

1H), 6.87 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 9.51 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.51, 26.80, 37.66, 114.02, 114.09, 118.73, 118.95, 119.21, 120.55, 121.27, 126.96, 128.32, 129.03, 129.23, 131.81, 137.26, 139.15, 139.69, 141.50, 141.72, 142.24, 149.21, 156.63, 157.89, 198.40.

[0364] 실시예 57. 2-(4-(2-(4-아세틸페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조

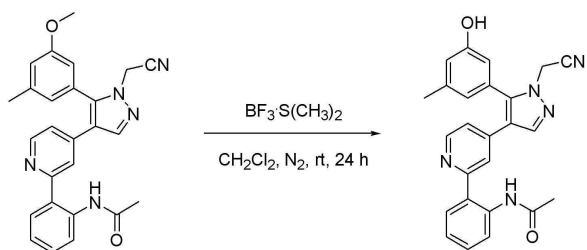


[0365]

[0366] 상기 실시예 37에서 제조된 메톡시 화합물 (0.24 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.25 mL, 2.37 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (21 mg, 42%)을 얻었다.

[0367] 녹는점 215 - 216 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.37 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.92 - 7.98 (m, 3H), 8.46 (s, 1H).

[0368] 실시예 58. N-(2-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드의 제조

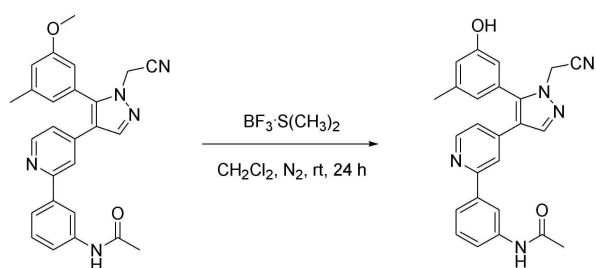


[0369]

[0370] 상기 실시예 38에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (29 mg, 58%)을 얻었다.

[0371] 녹는점 133 - 134 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.13 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 12.14 (s, 1H).

[0372] 실시예 59. N-(3-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)페닐)아세트아마이드의 제조



[0373]

[0374]

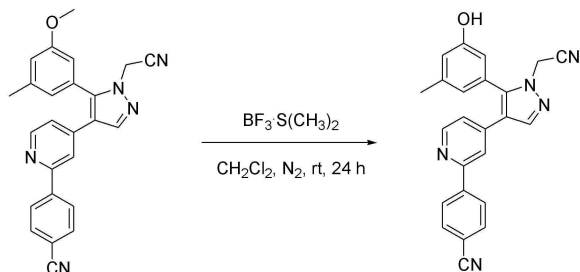
상기 실시예 39에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (28 mg, 55%)을 얻었다.

[0375]

녹는점 142 - 143 °C; ^1H NMR (CD_3OD) δ 2.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 20.07, 22.46, 37.03, 113.48, 114.37, 117.72, 118.52, 118.69, 118.76, 119.85, 120.61, 121.12, 122.30, 128.80, 129.11, 139.00, 139.26, 139.62, 141.44, 141.61, 142.38, 149.04, 157.39, 158.40, 170.35.

[0376]

실시예 60. 4-(4-(1-(시아노메틸)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)벤조나이트릴의 제조



[0377]

[0378]

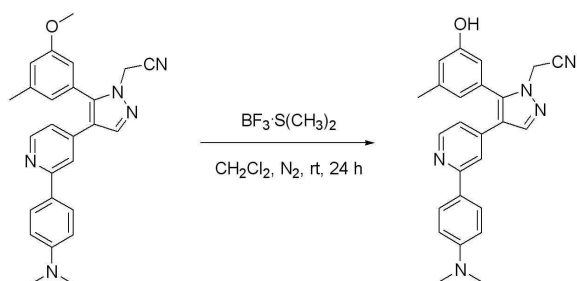
상기 실시예 40에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (34 mg, 72%)을 얻었다.

[0379]

녹는점 225 - 227 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.37 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H).

[0380]

실시예 61. 2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-4-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0381]

[0382]

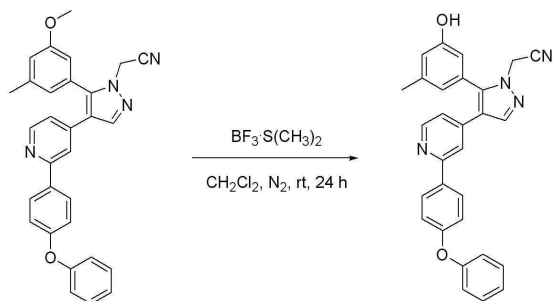
상기 실시예 41에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (19 mg, 39%)을 얻었다.

[0383]

녹는점 153 - 154 °C; ^1H NMR (CD_3OD) δ 2.40 (s, 3H), 3.09 (s, 6H), 5.20 (s, 2H), 6.72 - 6.86 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 7.46 - 7.56 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H).

[0384]

실시예 62. 2-(5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(2-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0385]

[0386]

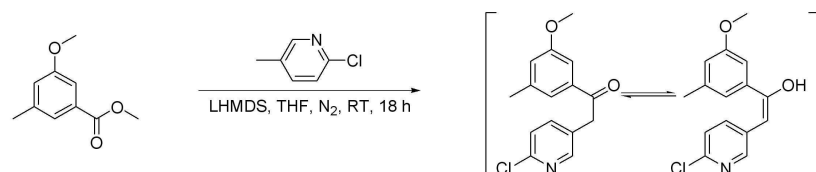
상기 실시예 42에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물에 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)을 넣고, 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (34 mg, 61%)을 얻었다.

[0387]

녹는점 101 - 102 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.94 - 7.03 (m, 5H), 7.15 (t, 7.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H) ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.47, 37.67, 113.97, 114.03, 118.68, 118.88, 118.98, 119.28, 119.58, 121.62, 123.80, 128.62, 129.90, 133.57, 139.59, 141.19, 141.71, 142.15, 149.05, 156.53, 157.20, 157.79, 158.47.

[0388]

실시예 63. 2-(2-클로로피리딘-4-일)-1-(3-메톡시-5-메틸페닐)에탄온의 제조



[0389]

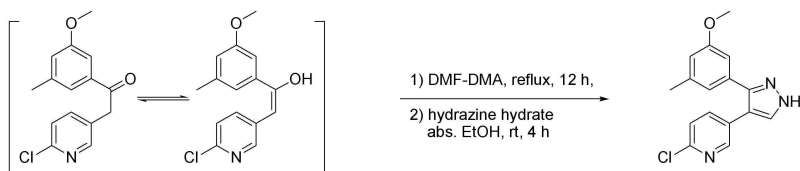
[0390]

테트라하이드로퓨란 (90 mL)에 에스터 4 (9 g, 50 mmol)와 2-클로로-5-메틸피리딘 (7.0 g, 55 mmol) 넣은 용액에 0 °C 질소 압력 하에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드 (75 mL, 75 mmol, 1M in THF)를 적가한 후, 실

온에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액 (150 mL)을 혼합물에 넣은 다음 에틸 아세테이트 (300 mL x 2)로 추출하였다. 유기층은 포화 소금으로 씻어내고 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류를 하여 고체 화합물 (7.58 g, 55%)을 얻었고, 정제 없이 다음 반응 단계에서 사용하였다.

[0391] ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.29 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.35 -7.39 (m, 2H), 8.12 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 17.55, 21.23, 52.00, 55.26, 111.11, 120.06, 122.73, 123.65, 131.09, 132.09, 139.48, 139.62, 148.43, 149.70, 159.49, 167.06.

[0392] 실시예 64. 2-클로로-5-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘의 제조



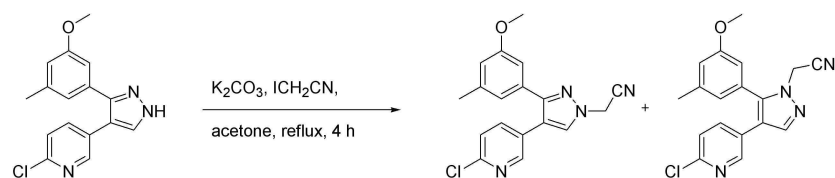
[0393]

[0394] 상기 실시예 63에서 제조된 케토-엔올 화합물 (7.28 g, 26.5 mmol)과 *N,N*-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈 (24 mL, 204 mmol)을 12시간 가열 환류하였다. 과량의 *N,N*-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈은 감압 증류로 제거하고, 잔여물은 무수 에탄올 (120 mL)에 녹였다. 혼합물에 히드라진 수화물 (2.65 g, 53 mmol)를 첨가하고 4시간 실온에서 교반 후 용매는 감압 증류로 제거하였다. 혼합물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의해 붉은색의 표제화합물 (4.92 g, 62%)을 얻었다.

[0395] ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.29 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.74 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.25 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.53, 55.50, 110.99, 114.96, 115.19, 121.30, 123.93, 128.18, 131.31, 138.10, 140.29, 148.56, 149.33, 159.90.

[0396] 실시예 65. 2-(4-(6-클로로피리딘-3-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴 (30)과 2-(4-(6-클로로피리딘-3-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴 (31)의 제조

[0397] 실시예 65-1. 2-(4-(6-클로로피리딘-3-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0398]

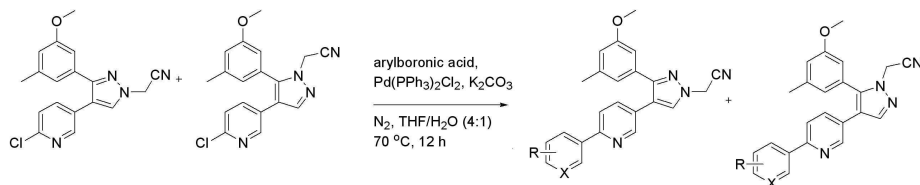
[0399] 상기 실시예 64에서 제조된 화합물 (4.6 g, 15.35 mmol)와 탄산칼륨 (10.6 g, 76.73 mmol)에 아세톤 (100 mL)을 넣고 2시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물에 아이오도아세트나이트릴 (1.34 mL, 18.42 mmol)를 적가 하였다. 2시간 이상 가열, 교반한 후에 아세톤은 감압 증류로 제거하고 잔여물에 물 (200 mL)과 에틸 아세테이트 (200 mL)를 넣은 후, 물층은 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출한 뒤 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 감압 증류하였다. 혼합물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 2:3, v/v)에 의해 오일 형상 혼합물인 화합물 30과 31이 각각 (2 : 1) 비율에 가깝게 얻어진다. 두 이성질체 (4.16 g, 80%)는 분리 없이 다음 반응단계에 사용하였다.

[0400] 실시예 65-2. 2-(4-(6-클로로피리딘-3-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조

[0401] ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.28 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.3, 5.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.57, 39.89, 55.23, 110.80, 113.76, 115.28, 117.76, 121.47, 124.02, 127.24, 129.92, 132.57, 138.58, 140.12,

148.71, 149.92, 151.17, 159.69, 162.33.

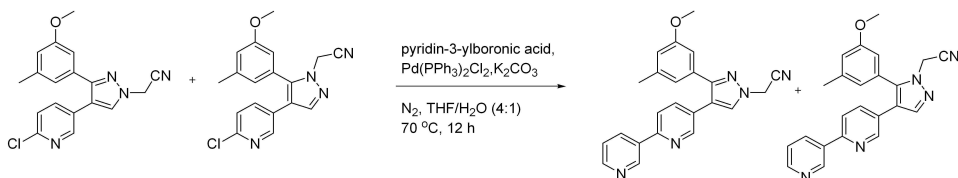
[0402] 일반적인 제조 방법



[0403]

[0404] 상기 실시예 65에서 제조된 혼합물 (300 mg, 0.89 mmol), 적절한 아릴보르닉산 (0.974 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (31 mg, 0.04 mmol)과 탄산칼륨 (130 mg, 0.89 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소가스로 10분 동안 퍼지한 다음, 70 °C, 질소 압력 하에 12시간 동안 교반 가열하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)에 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 여과한 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조한 뒤 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0405] 실시예 66. 2-(3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조

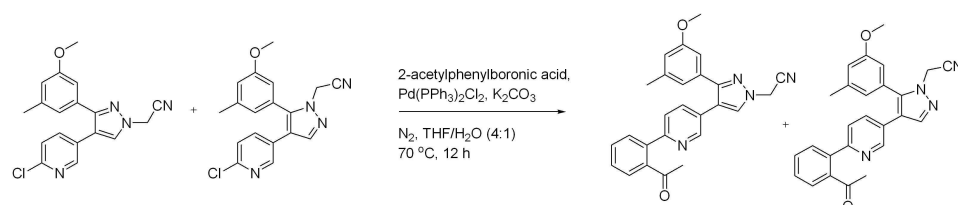


[0406]

[0407] 상기 실시예 65에서 제조된 혼합물 (0.3 g, 0.89 mmol), 피리딘-3-일-보론산 (1.07 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (32 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (0.13 g, 0.89 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소가스로 10분 동안 유지한 다음, 70 °C 질소 압력 하에 12시간 동안 교반 가열하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)에 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조한 뒤 감압 증류하였다. 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 표제화합물을 순수하게 분리하였다.

[0408] Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:3, v/v)에 의한 정제 수율: (176 mg, 78%); 녹는점 66 - 67 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.27 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 1H), 7.62 - 7.69 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.62 - 8.65 (m, 2H), 9.19 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.51, 39.85, 55.18, 110.91, 113.73, 115.30, 118.78, 119.96, 121.57, 123.62, 127.41, 129.76, 132.92, 134.10, 134.35, 136.58, 139.97, 148.09, 149.28, 149.93, 151.30, 153.13, 159.71.

[0409] 실시예 67. 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



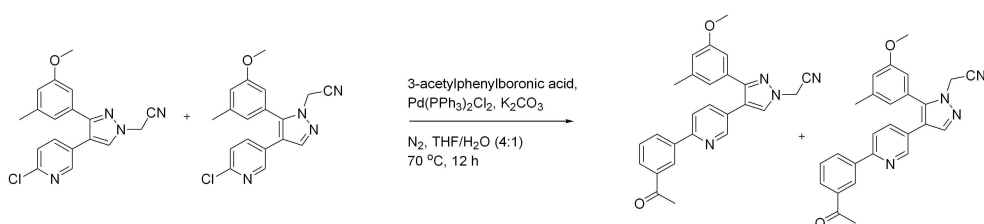
[0410]

[0411] 상기 실시예 65에서 제조된 혼합물 (400 mg, 1.18 mmol), 2-아세틸페닐 보론산 (1.42 mmol), 디클로로비스(트

리페닐포스핀)팔라듐(II) (41 mg, 0.06 mmol)과 탄산칼륨 (0.16 g, 1.18 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소가스로 10분 동안 퍼지한 다음, 70 °C 질소 압력 하에 12시간 동안 교반 가열하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)에 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조한 뒤 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0412] Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (155 mg, 62%); 녹는점 176 - 177 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.44 - 7.65 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.51, 30.58, 39.79, 55.19, 110.80, 113.82, 115.30, 118.66, 121.54, 121.89, 127.06, 127.63, 128.80, 128.96, 130.02, 130.36, 132.92, 136.56, 138.15, 139.93, 141.68, 148.55, 151.23, 155.76, 159.71, 204.39.

[0413] 실시예 68. 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조

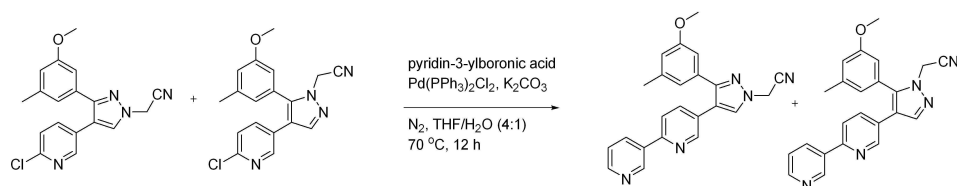


[0414]

[0415] 상기 실시예 65에서 제조된 혼합물 (320 mg, 0.95 mmol), 3-아세틸페닐보론산 (1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (33 mg, 0.04 mmol)과 탄산칼륨 (0.13 g, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소가스로 10분 동안 유지한 다음, 70 °C 질소 압력 하에 12시간 동안 교반 가열하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물(100 mL)에 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조한 뒤 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0416] Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (202 mg, 81%); 녹는점 73 - 74 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.27 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 3H), 8.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.55, 26.83, 39.84, 55.19, 110.91, 113.92, 115.23, 118.77, 120.03, 121.58, 126.53, 127.18, 128.77, 129.14, 129.93, 131.22, 133.02, 136.57, 137.63, 139.31, 139.97, 149.01, 151.22, 154.56, 159.68, 198.12.

[0417] 실시예 69. 2-(5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-4-(6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



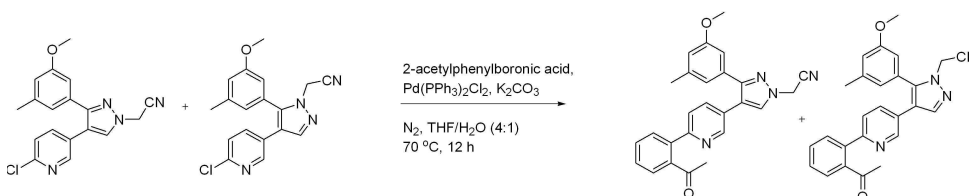
[0418]

[0419] 상기 실시예 65에서 제조된 혼합물 (0.3 g, 0.89 mmol), 피리딘-3-일-보론산(1.07 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (32 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨 (0.13 g, 0.89 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소가스로 10분 동안 유지한 다음, 70 °C 질소 압력 하에서 12시간 동안 교반 가열하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)에 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조한 뒤 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의

혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0420] Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:3, v/v)에 의한 정제 수율: (87 mg, 77%); 녹는점 64 - 65 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.37 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.60 - 8.62 (m, 2H), 9.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.60, 37.81, 55.41, 112.42, 114.14, 116.71, 118.30, 120.26, 122.69, 123.62, 127.25, 128.99, 134.09, 134.43, 135.01, 139.48, 141.21, 141.39, 147.98, 148.25, 149.80, 152.64, 160.40.

[0421] 실시예 70. 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조

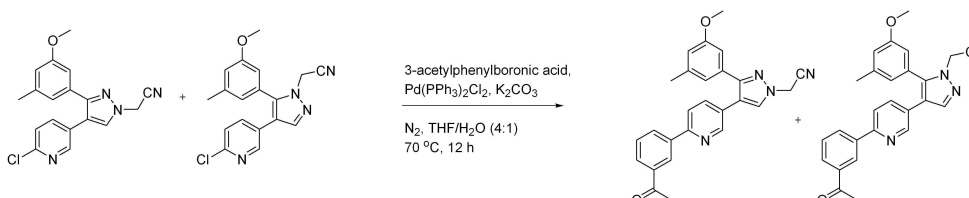


[0422]

[0423] 상기 실시예 65에서 제조된 혼합물 (0.3 g, 0.89 mmol), 피리딘-3-일-보론산(1.07 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (32 mg, 0.05 mmol)과 탄산칼륨(0.13 g, 0.89 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소가스가 10분 동안 퍼지한 다음, 70 °C 질소 압력 하에서 12시간 동안 교반 가열하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)에 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조한 뒤 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0424] Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (72 mg, 58%); 녹는점 72 - 73 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.18 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.43 - 7.59 (m, 6H), 7.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.55, 30.49, 37.81, 55.38, 112.37, 114.78, 116.72, 118.33, 122.13, 122.67, 126.78, 127.62, 128.64, 128.92, 128.99, 130.26, 134.89, 138.22, 139.49, 141.23, 141.33, 141.58, 147.50, 155.33, 160.40, 204.23.

[0425] 실시예 71. 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-메톡시-5-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



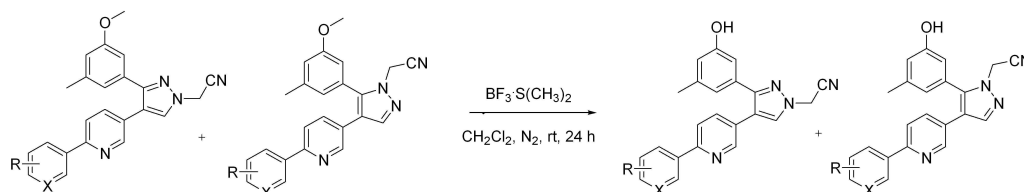
[0426]

[0427] 상기 실시예 65에서 제조된 혼합물 (0.32 g, 0.95 mmol), 3-아세틸페닐보론산 (1.13 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (33 mg, 0.04 mmol)과 탄산칼륨(0.13 g, 0.95 mmol)에 THF와 물 (4:1, 10 mL)의 혼합용매를 넣었다. 질소가스가 10분 동안 퍼지한 다음, 70 °C 질소 압력 하에서 12시간 동안 교반 가열하였다. 반응 혼합물은 실온에서 식힌 후 얼음물 (100 mL)에 넣고 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조한 뒤 감압 증류하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/헥산의 혼합용매를 사용하여 Prep-TLC로부터 순수하게 분리하였다.

[0428] Prep-TLC (실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산, 1:2, v/v)에 의한 정제 수율: (106 mg, 85%); 녹는점 149 - 150 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.37 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.77 (s,

1H), 6.87 (s, 1H), 7.51 - 7.70 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.61, 26.82, 37.80, 55.41, 112.41, 114.22, 116.66, 118.39, 120.33, 122.71, 126.53, 126.96, 128.67, 129.04, 129.09, 131.18, 135.01, 137.58, 139.36, 139.48, 141.15, 141.36, 147.96, 154.21, 160.37, 198.06.

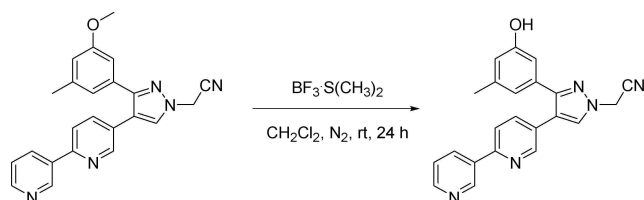
[0429] 일반적인 제조 방법



[0430]

[0431] 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티플루라이드-디메틸 설펜아이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)을 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물은 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)로 추출하였다. 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물을 얻었다.

[0432] 실시예 72. 2-(3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-4-(6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조

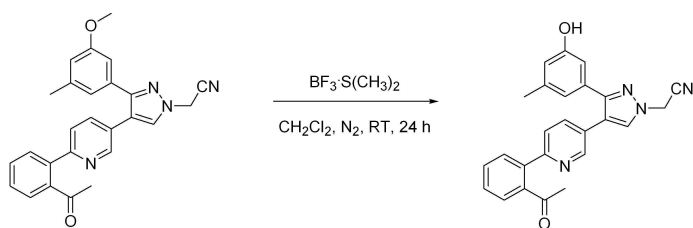


[0433]

[0434] 상기 실시예 66에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티플루라이드-디메틸설펜아이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)를 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물은 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)로 추출하였다. 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (27 mg, 61%)을 얻었다.

[0435] 녹는점 258 - 259 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.49 - 7.54 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.53, 112.66, 116.34, 116.37, 117.27, 120.01, 120.71, 124.29, 128.23, 132.36, 133.80, 134.03, 134.16, 136.89, 139.61, 148.07, 149.12, 150.28, 150.32, 152.24, 157.74.

[0436] 실시예 73. 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0437]

[0438]

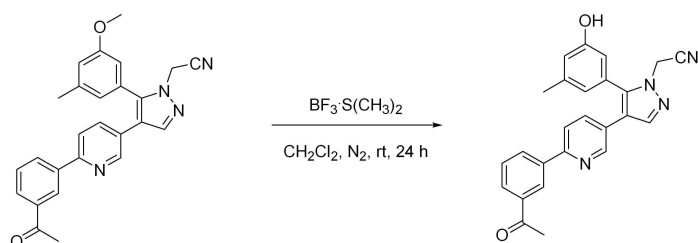
상기 실시예 67에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 합성물 (0.13 mL, 1.2 mmol)를 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물은 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)로 추출하였다. 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (27 mg, 55%)을 얻었다.

[0439]

녹는점 108 - 109 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.24 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.46 - 7.66 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.38, 29.89, 39.77, 112.53, 113.80, 116.70, 118.53, 120.26, 122.31, 127.24, 128.01, 128.85, 129.05, 129.83, 130.97, 132.38, 137.25, 138.70, 140.20, 140.65, 148.32, 151.07, 156.37.

[0440]

실시예 73. 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0441]

[0442]

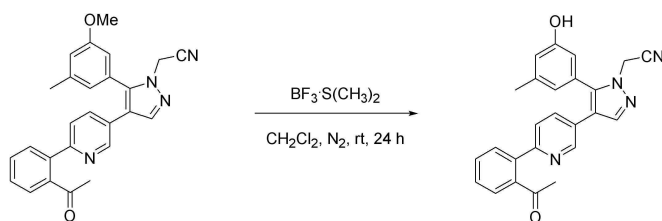
상기 실시예 68에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-메틸 설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)를 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물은 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)로 추출하였다. 여과한 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 감압 증류하였다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (35 mg, 71%)을 얻었다.

[0443]

녹는점 100 - 101 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.55 - 7.74 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.49 (bs, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.45, 26.81, 37.75, 113.82, 114.03, 117.46, 118.45, 121.49, 121.74, 126.91, 127.88, 128.48, 129.38, 131.48, 136.59, 137.63, 139.40, 141.53, 141.68, 146.30, 153.28, 157.69, 198.13.

[0444]

실시예 75. 2-(4-(6-(2-아세틸페닐)피리딘-3-일)-5-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조

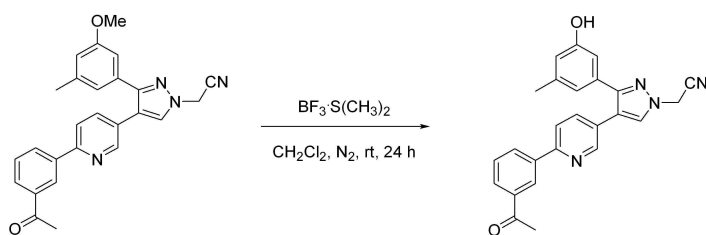


[0445]

[0446] 상기 실시예 69에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)를 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물은 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)로 추출하였다. 여과한 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 감압 증류하였다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (30 mg, 62%)을 얻었다.

[0447] 녹는점 142 - 143 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.23 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.46 - 7.63 (m, 6H), 7.88 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.37, 29.95, 37.78, 113.96, 114.07, 117.74, 118.48, 121.59, 122.25, 127.46, 127.52, 128.32, 128.62, 129.22, 130.69, 136.18, 137.35, 139.38, 141.22, 141.39, 141.60, 146.14, 154.62, 157.66.

[0448] 실시예 76. 2-(4-(6-(3-아세틸페닐)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트나이트릴의 제조



[0449]

[0450] 상기 실시예 70에서 제조된 메톡시 화합물 (0.12 mmol)에 디클로로메탄 (4 mL)을 넣은 용액에 보론티리플루라이드-디메틸설파이드 (0.13 mL, 1.2 mmol)를 실온 질소압 하에서 적가하였다. 24시간 교반 후 생성된 혼합물은 감압증류로 농축시켰다. 잔여물은 에틸 아세테이트 (100 mL)와 소금물 (50 mL)로 추출하였다. 유기층은 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 감압 증류하였다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 순수한 하이드록시 생성물 (39 mg, 69%)을 얻었다.

[0451] 녹는점 103 - 105 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.30 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 2H), 7.61 - 7.64 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.48, 26.78, 39.82, 112.17, 113.66, 117.03, 118.13, 120.49, 120.77, 126.74, 127.72, 129.11, 130.06, 131.26, 132.48, 137.49, 137.58, 138.19, 140.74, 147.90, 151.07, 154.30, 156.70, 198.22.

[0452] [실험예]

[0453] 실험예 1. 카이네이즈 스크리닝 방법

[0454] 카이네이즈 스크리닝은 Reaction Biology Corporation에 의해 "HotSpot" assay platform 방법을 사용해서 수행되었다. 반응 버퍼 (buffer)는 20 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/mL BSA, 0.1 mM Na_3VO_4 , 2 mM DTT, 1% DMSO를 사용하였고 필요한 보조인자는 각 카이네이즈 반응에 따라 넣었다. 신선하게 만들어진 완충용액과 보조인자가 20 μM 의 농도로 선택된 엔자임 반응에 첨가되었다. 이 용액에, 실험화합물 DMSO에 용해하여 적당한 농도로 첨가하였다. ^{33}P -ATP (specific activity 500 $\mu\text{Ci}/\mu\text{mol}$)가 반응을 개시시키기 위하여 넣어지고 2시간 동안 실온에서 배양하였다.

[0455] 1) 45개 카이네이즈에 대한 스크리닝

[0456] 실험화합물을 10 μM 의 농도에서 각각 2번씩 단일농도에서 스크리닝하였다. 대조약물로서 스타우로스포린(staurosporine)을 20 μM 의 농도에서 시작하여 5-dose로 묶여서 IC_{50} mode로 사용하였으며, 반응은 10 μM ATP 농도에서 수행하였다.

[0457] 2) Ros 카이네이즈 스크리닝

[0458] 실험화합물 20 μ M의 농도에서 시작하여 10-dose IC₅₀ mode 스크리닝 되었다. 스타우로스포르린 (staurosporine)이 20 μ M의 농도에서 시작하여 묻혀져서 5-dose IC₅₀ mode로 대조약물로 사용되었으며 반응은 10 μ M ATP 농도에서 수행하였다.

[0459] 하기 표 2에 나타나 있듯이, 본 발명에 따른 실시예 10에서 제조된 화합물에 대해서 45개의 카이네이즈에 선택성을 조사해 본 결과, 다른 카이네이즈에 대해서는 저해효능을 거의 보이지 않은 반면 Ros 카이네이즈에 대해서는 매우 우수한 선택성과 효능을 보여주었다.

표 2

[0460]

| 카이네이즈 종류 | 활성(%) ^a | 저해효능(%) ^b |
|-------------------|--------------------|----------------------|
| ABL1 | 79.56 | 20.44 |
| AKT1 (dPH, S473D) | 102.97 | -2.97 |
| Aurora A | 78.25 | 21.75 |
| BRAF | 91.03 | 8.97 |
| CDK1/cyclinB | 96.36 | 3.64 |
| CHK1 | 97.64 | 2.36 |
| CKlepsilon | 90.68 | 9.32 |
| c-Kit | 97.15 | 2.85 |
| c-MET | 94.18 | 5.82 |
| c-Src | 83.82 | 16.18 |
| DAPK1 | 101.17 | -1.17 |
| DNA-PK | 93.44 | 6.56 |
| EGFR | 102.23 | -2.23 |
| EPHA1 | 76.73 | 23.27 |
| FAK/PTK2 | 96.57 | 3.43 |
| FGFR1 | 108.05 | -8.05 |
| FGR | 96.66 | 3.34 |
| FLT1 | 101.67 | -1.67 |
| FYN | 107.86 | -7.86 |
| HIPK1 | 103.43 | -3.43 |
| IKKa/CHUK | 98.63 | 1.37 |
| IR | 92.99 | 7.01 |
| JAK1 | 90.85 | 9.15 |
| JNK1a1 | 96.17 | 3.83 |
| KDR/VEGFR2 | 105.84 | -5.84 |
| LCK | 89.72 | 10.28 |
| LYN | 101.45 | -1.45 |
| MEK1 | 106.97 | -6.97 |
| MST4 | 101.54 | -1.54 |
| MUSK | 100.42 | -0.42 |
| P38a/MAPK14 | 94.73 | 5.27 |
| p70S6K | 94.21 | 5.79 |
| PAK4 | 98.63 | 1.37 |
| PIM1 | 94.09 | 5.91 |
| PKCa | 90.77 | 9.23 |
| PLK1 | 94.15 | 5.85 |
| RAF1 | 79.61 | 20.39 |
| RET | 93.35 | 6.65 |
| RocK1 | 88.28 | 11.72 |
| RON/MST1R | 71.08 | 28.82 |
| Ros/Ros1 | 6.08 | 93.92 |
| SYK | 91.77 | 8.23 |
| TIE2/TEK | 91.83 | 8.17 |
| TRKA/NTRK1 | 100.14 | -0.14 |

| | | |
|---|--------|-------|
| YES | 102.59 | -2.59 |
| ^a 10 μ M 농도에서 엔자임 활성(%), 대조용매로 DMSO에 대한 엔자임 활성 | | |
| ^b 저해효능 (%) | | |

[0461] 하기 표 3에 의하면, 본원 실시예 10에서 제조된 화합물에 대한 최저 유효농도 (IC₅₀)는 199 nM을 보여주었고, 이 자료는 비 선택적 항암제인 스타우로스포린의 0.9 nM이외에 2009년 5월 현재까지 개발된 선택적 Ros 카이네이즈 중에서 최고의 활성을 보여주었다. 또 다른 대표적인 실시예 44에서 제조된 화합물 역시 최저 유효농도 (IC₅₀)가 209 nM로서, 매우 우수한 활성을 보여주었다.

표 3

| 실험 화합물 | Ros 카이네이즈 활성 (IC ₅₀) | 비고 |
|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 실시예 10 | 199 nM | Ros 카이네이즈에 선택적 화합물 |
| 실시예 44 | 209 nM | |
| 스타우로스포린 (대조 화합물) | 0.9 nM | 비선택적 화합물 |
| PP2 (대조 화합물) | 5,200 | Reaction Biology corpoaation 자료 |
| AG1478 (대조 화합물) | 13,600 | Reaction Biology corpoaation 자료 |

[0463] 또한, 첨부도면 도 1에는 본 발명의 대표적인 실시예 10에서 제조된 피라졸 화합물과 대조약물로서 스타우로스포린의 50% 저해 최소 농도 (IC₅₀)를 각각 그래프로 나타내어 비교하였다.

[0464] [제제예]

[0465] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0466] 제제예 1. 정제 (직접 가압)

[0467] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 만들었다.

[0468] 제제예 2. 정제 (습식 조립)

[0469] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이드실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.

[0470] 제제예 3. 분말과 캡슐제

[0471] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2

mg와 함께 섞었다. 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.

[0472] 제제에 4. 주사제

[0473] 활성성분 100 mg을 함유시키고, 그 밖에도 만니톨 180 mg, Na₂HPO₄·12H₂O 26 mg 및 증류수 2974 mg를 함유시켜 주사제를 제조하였다.

산업이용 가능성

[0474] 이상의 실험예를 통하여 확인된 바와 같이, 본 발명에 따른 신규 화합물들은 Ros 카이네이즈 엔자임에 대하여 매우 우수한 활성을 보이고 있어서 뇌암, CNS 암, 다형성 교아종 (glioblastoma multiforme), 아교모 세포종 등의 발달을 억제하는 효과가 있으므로, 신규 항암제로 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0475] 도 1은 Ros 카이네이즈에 대한 엔자임 활성(IC₅₀)을 나타낸 그래프로서, (A)는 본원 실시예 10에서 제조된 화합물의 엔자임 활성(IC₅₀)을 나타낸 그래프이고, (B)는 대조약물 스타우로스포르린(staurosporine)의 엔자임 활성(IC₅₀)을 나타낸 그래프이다.

도면

도면1

