



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년04월07일

(11) 등록번호 10-1508214

(24) 등록일자 2015년03월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0024375

(22) 출원일자 2013년03월07일

심사청구일자 2013년03월07일

(65) 공개번호 10-2014-0110292

(43) 공개일자 2014년09월17일

(56) 선행기술조사문헌

W02003048154 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

한국화학연구원

대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)

(72) 발명자

이규양

대전 유성구 어은로 57, 132동 605호 (어은동, 한빛아파트)

임채조

대전 유성구 배울2로 61, 1007동 1404호 (관평동, 대덕테크노밸리10단지아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **신규한 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 유로텐신-II 수용체 활성화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 신규한 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 유로텐신-II 수용체 활성화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체는 U-II 수용체에 대한 길항제로 작용함으로써 울혈성 심부전, 심장 허혈, 심근경색, 심장 비대증, 심장 섬유증, 관상동맥 질환, 동맥경화증, 고혈압, 천식, 신부전, 당뇨병, 혈관염증, 신경퇴행성 질환, 뇌졸중, 통증, 우울증, 정신병 및 암 등과 같은 U-II 수용체 활성화 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

(72) 발명자

**김낙정**

대전 유성구 가정로 43, 101동 601호 (신성동, 삼성한올아파트)

**이병호**

대전 유성구 어은로 57, 135동 1303호 (어은동, 한빛아파트)

**오광석**

대전 유성구 배울2로 19, 꿈에 905동 1301호 그린아파트 (관평동, 대덕테크노밸리9단지아파트)

**서호원**

대전 중구 계백로1583번길 54, (유천동)

**김정영**

대구 북구 연암로 183, 102동 1402호 (산격동, 산격주공아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 20120006016

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 미래기반기술개발사업

연구과제명 UrotensinII 수용체 조절에 의한 심혈관질환 치료제 후보물질 개발

기여율 7/10

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2012.06.01 ~ 2013.05.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK-1203-B0

부처명 산업기술연구회

연구관리전문기관 산업기술연구회

연구사업명 기관고유사업

연구과제명 대사증후군 치료제 개발 연구

기여율 3/10

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2012.01.01 ~ 2012.12.31

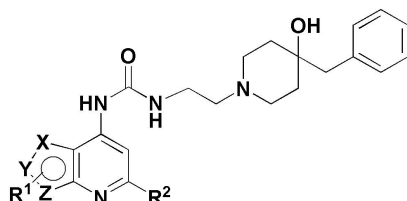
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 신규한 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 탄소(C) 또는 질소(N)이며, 이때 X, Y, 및 Z는 모두 동시에 탄소가 아니고;

R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -COR<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>의 아릴 C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>의 알킬이고, 이때 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>의 아릴기이고; 및

R<sup>2</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 탄소(C) 또는 질소(N)이며, 이때 X, Y, 및 Z는 동시에 탄소가 아니고;

R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -COR<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>6</sub>의 아릴, C<sub>6</sub>의 아릴 C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬이고, 이때 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C<sub>6</sub>의 아릴기이고; 및

R<sup>2</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체는,

- (1) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(*t*-부톡시카보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일]우레아;
- (2) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)우레아;
- (3) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(메톡시시카보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일]우레아;

- (4) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-아세틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)우레아;
- (5) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(메틸설포닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일]우레아;
- (6) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(페닐설포닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일]우레아;
- (7) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-페닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)우레아;
- (8) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)우레아;
- (9) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-벤질-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)우레아;
- (10) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-메틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)우레아;
- (11) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(3-메틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-7-일)우레아;
- (12) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(*t*-부톡시카보닐)-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-일]우레아;
- (13) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-일)우레아;
- (14) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-아세틸-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-일)우레아;
- (15) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-메틸-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-일)우레아;
- (16) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-에틸-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-일)우레아;
- (17) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1,6-디메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일)우레아;

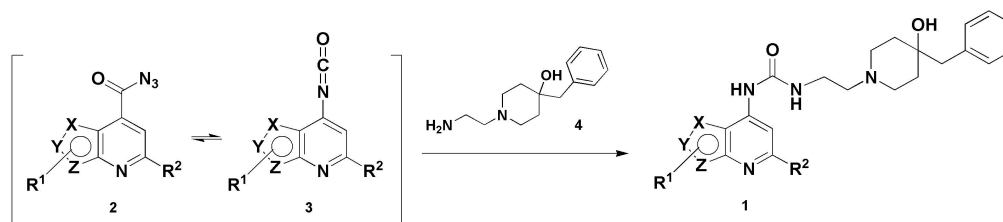
및  
 (18) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-에틸-6-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일)우레아로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종인 것을 특징으로 하는 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 4**

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물의 분자 내 자리옮김 반응을 통해 생성된 화학식 3으로 표시되는 화합물을 유기용매 및 염기 조건 하에서 화학식 4로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제1항의 신규한 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서, X, Y, Z, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

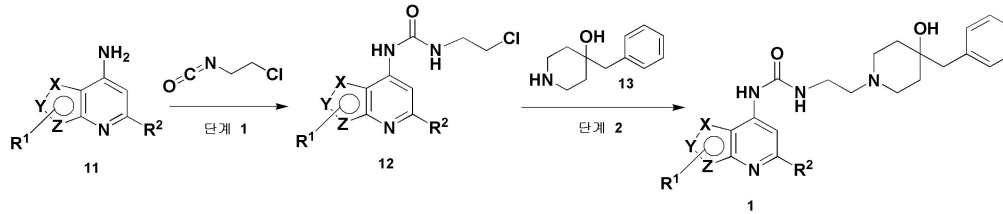
**청구항 5**

하기 반응식 4에 나타난 바와 같이,

화학식 11로 표시되는 화합물을 아이소시아네이트 화합물과 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계 (단계 1);

상기 단계 1에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 염기 조건 하에 화학식 13으로 표시되는 화합물과 알킬화 반응시켜 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딜 우레아 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함하는 것을 특징으로 하는 제1항의 신규한 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체의 제조방법:

[반응식 4]



(상기 반응식 4에서, X, Y, Z, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

### 청구항 6

제1항의 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 울혈성 심부전, 심장 허혈, 심근경색, 심장 비대증, 심장 섬유증, 관상동맥 질환, 동맥경화증, 고혈압, 천식, 신부전, 당뇨병, 혈관염증, 신경퇴행성 질환, 뇌졸중, 통증, 우울증, 정신병 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 U-II 수용체 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

### 청구항 7

삭제

### 발명의 설명

#### 기술분야

[0001]

본 발명은 신규한 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 유로텐신-II 수용체 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002]

유로텐신-II(이하, "U-II"라 함)는 시스테인 결합된 사이클릭 펩타이드로서, 엔도테린-1보다 10배 이상 강한 현재까지 알려진 가장 강력한 혈관수축제 중 하나로 알려져 있다(비특허문헌 1). U-II는 사람에서의 11개의 아미노산으로부터 쥐에서의 14개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 망둥이(goby fish)에서 처음 발견되었지만 현재는 모든 척추동물에서 확인되고 있다(비특허문헌 2).

[0003]

U-II는 심근세포의 비대 및 평활근 세포의 증식을 유도하는 것으로 보고되어 심부전 및 동맥 경화증 등 만성 혈관질환에서의 관련성이 있음을 나타낸다(비특허문헌 3). 또한, U-II는 만성 심부전의 특징인 말초혈관 긴장도(peripheral vascular tone)를 증가시키는 것으로 보고되었다(비특허문헌 4). 신장 기능장애 환자의 혈장에서 U-II가 높게 발견된다(비특허문헌 5). U-II는 당뇨병과도 관련되어 있다고 보고되었다(비특허문헌 6). U-II는 중추신경계 장애에도 관련되어 있음이 보고되었다(비특허문헌 7). 특정 종양 세포주에서 U-II 수용체를 과발현시키는 것으로 나타났다(비특허문헌 8).

[0004]

U-II 생리학적 활성은 U-II 수용체(UT)의 활성화를 통해 매개된다. 이전에 7개-도메인 막통과 수용체로서 G-단백질-커플링-수용체(GPCR)인 고아(orphan)수용체 GPR14가 U-II 수용체로 확인되었다(비특허문헌 9). U-II 수용

체는 혈관, 심장, 간, 신장, 근육 및 폐 등 여러 조직에서 발현된다(비특허문헌 10).

- [0005] U-II 수용체 길항제는 울혈성 심부전, 심장 허혈, 심근경색, 심장 비대증, 심장 섬유증, 관상동맥 질환, 동맥경화증, 고혈압, 천식, 신부전, 당뇨병 및 혈관염증 치료에 유용할 수 있다. 또한 U-II 수용체 길항제는 중추신경계 장애, 예를 들어 신경퇴행성 질환, 뇌졸중, 통증, 우울증 및 정신병의 치료에 유용할 수 있으며, 특정 암의 치료에 유용할 수 있다.
- [0006] U-II수용체 길항제 개발 연구는 유란타이드(Urandtide)를 기반으로 한 펩티도미메틱(peptidomimetics) 연구에서 탈피, 다양한 화학적 골격을 가진 저분자 합성 화합물을 도출하기 위한 연구가 진행 중이다.
- [0007] 이에, 본 발명자들은 U-II 수용체에 길항 효과를 나타내는 화합물을 개발하기 위해 노력하던 중, 특정 구조의 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체가 U-II 수용체의 길항제로 작용함으로써, U-II 수용체 활성화 관련 질환의 예방 및 치료제로 사용될 수 있다는 것을 밝히고 본 발명을 완성하였다.

**선행기술문헌**

**비특허문헌**

- [0008] (비특허문헌 0001) Ames et al., Nature 1999, 401, 282
- (비특허문헌 0002) Onan et al., Trends Endocrinol. Metab. 2004, 15, 175
- (비특허문헌 0003) Zou et al., FEBS Letters 2001, 508, 57
- (비특허문헌 0004) Lim et al., Circulation 2004, 109, 1212
- (비특허문헌 0005) Totsune et al., Lancet 2001, 358, 810
- (비특허문헌 0006) Totsune et al., Clin. Sci. 2003, 104, 1
- (비특허문헌 0007) Matsumoto et al., Neurosci. Lett., 2004, 358, 99
- (비특허문헌 0008) Takahashi et al., Peptides, 2003, 24, 301
- (비특허문헌 0009) Elshourbagy et al., Br. J. Pharmacol. 2002, 36, 9
- (비특허문헌 0010) Proulx et al., Peptides 2008, 29, 691

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

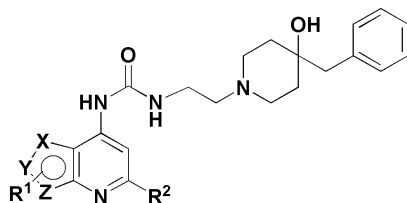
- [0009] 본 발명의 목적은 신규한 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 U-II 수용체 활성화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0012] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 또

는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0013] [화학식 1]



[0014] (상기 화학식 1의 X, Y, Z, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.).

[0015] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 아졸-접합 피리딘 우레아 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0016] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 아졸-접합 피리딘 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 U-II 수용체 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

**발명의 효과**

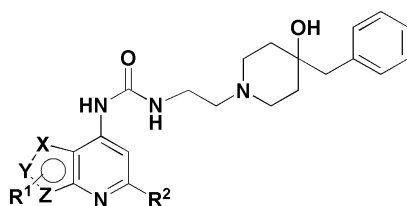
[0018] 본 발명에 따른 신규한 아졸-접합 피리딘 우레아 유도체는 U-II 수용체에 대한 길항제로 작용함으로써 울혈성 심부전, 심장 허혈, 심근경색, 심장 비대증, 심장 섬유증, 관상동맥 질환, 동맥경화증, 고혈압, 천식, 신부전, 당뇨병, 혈관염증, 신경퇴행성 질환, 뇌졸중, 통증, 우울증, 정신병 및 암과 같은 U-II 수용체 활성 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0019] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0020] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 아졸-접합 피리딘 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

**화학식 1**



[0021] 상기 화학식 1에서,

[0022] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 탄소(C) 또는 질소(N)이며, 이때 X, Y, 및 Z는 모두 동시에 탄소가 아니고;

[0023] R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -COR<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>의 아릴 C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>의 알킬이고, 이때 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>의 아릴기이고; 및

- [0025] R<sup>2</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.
- [0026] 바람직하게는,
- [0027] X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 탄소(C) 또는 질소(N)이며, 이때 X, Y, 및 Z는 동시에 탄소가 아니고;
- [0028] R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -COR<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>6</sub>의 아릴, C<sub>6</sub>의 아릴 C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬이고, 이때 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C<sub>6</sub>의 아릴기이고; 및
- [0029] R<sup>2</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.
- [0030] 더욱 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딘 우레아 유도체를 보다 구체적으로 예시하면 다음과 같다.
- [0031] (1) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(t-부톡시카보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]우레아;
- [0032] (2) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아;
- [0033] (3) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(메톡시시카보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]우레아;
- [0034] (4) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-아세틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아;
- [0035] (5) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(메틸설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]우레아;
- [0036] (6) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(페닐설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]우레아;
- [0037] (7) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아;
- [0038] (8) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아;
- [0039] (9) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아;
- [0040] (10) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아;
- [0041] (11) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일)우레아;
- [0042] (12) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(t-부톡시카보닐)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일]우레아;
- [0043] (13) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)우레아;
- [0044] (14) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-아세틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)우레아;
- [0045] (15) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-메틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)우레아;
- [0046] (16) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-에틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)우레아;
- [0047] (17) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)우레아; 및
- [0048] (18) 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-에틸-6-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)우레아;
- [0049] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딘 우레아 유도체의 바람직한 구조를 하기 표 1에 나

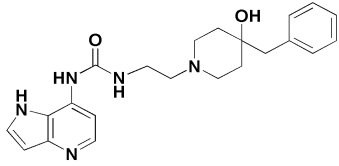
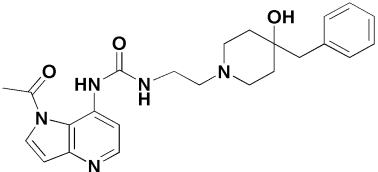
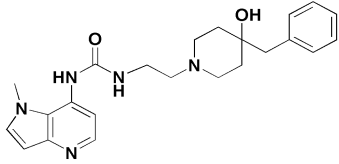
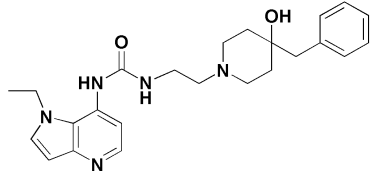
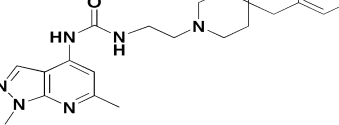
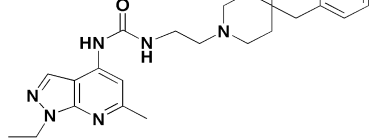


타내었다.

표 1

실시예	구조식	실시예	구조식
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

[0050]

13		14	
15		16	
17		18	

[0051]

본 발명의 화학식 1의 유도체는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-톨루엔설포산, 주석산, 푸마르산등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

[0052]

본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0053]

또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0054]

나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 아졸-접합 피리딘 우레아 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 수화물 등을 모두 포함한다.

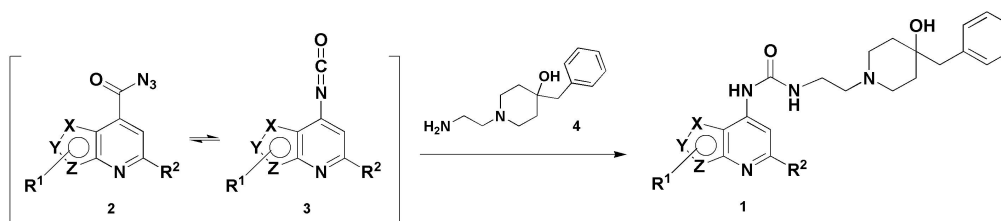
[0055] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0056] **제법 1:**

[0057] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체의 제조방법은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0058] 화학식 2로 표시되는 화합물의 분자 내 자리옮김 반응을 통해 생성된 화학식 3으로 표시되는 화합물을 유기용매 및 염기 조건 하에서 화학식 4로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0059] [반응식 1]



[0060] (상기 반응식 1에서, X, Y, Z 및 R<sup>2</sup>는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)

[0062] 구체적으로, 상기 제조방법은 화학식 2로 표시되는 카르복실 아자이드 화합물의 분자 내 자리옮김 반응을 통해 생성된 화학식 3으로 표시되는 아이소시아네이트 화합물을 유기용매 및 염기 조건 하에서 화학식 4로 표시되는 아민 화합물과 아미드화 반응시켜 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딜 우레아 화합물을 얻을 수 있다.

[0063] 상기 제조방법에 있어서, 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르 용매; 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 하이드로카본용매; 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

[0064] 또한, 상기 제조방법에 있어서 염기는 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로 [5.4.0]-7-운데센(DBU) 등과 같은 유기염기 또는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등과 같은 무기염기를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0065] **제법 1의 출발물질 제조 1:**

[0066] 상기 반응식 1의 출발 물질인 화학식 2로 표시되는 화합물의 치환기 R<sup>1</sup>이 COR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> 또는 SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>인 경우의 제조방법은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

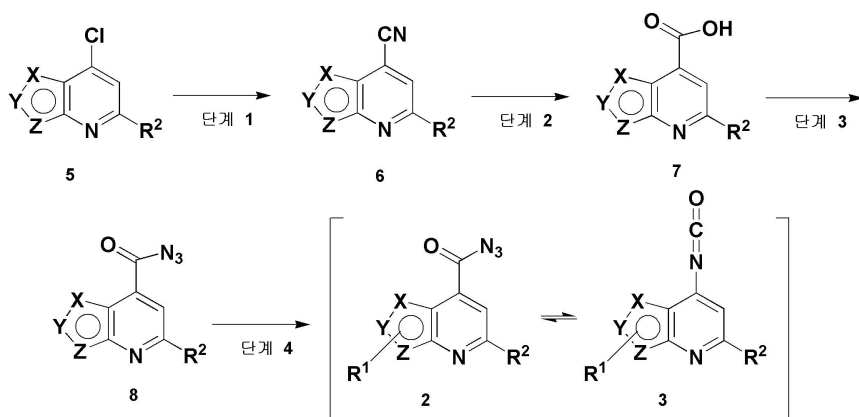
[0067] 화학식 5로 표시되는 화합물을 금속 촉매 조건 하에 시안화 시약과 시안화 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1);

[0068] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물을 염기 조건 또는 산 조건 하에 가수분해 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2);

[0069] 상기 단계 2에서 얻은 화학식 7로 표시되는 화합물을 아자이드 시약과 아자이드화 반응시켜 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻는 단계 (단계 3); 및

[0070] 상기 단계 3에서 얻은 화학식 8로 표시되는 화합물을 염기 조건 하에 친전자체화물과 반응시켜 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 4)를 포함하여 제조될 수 있다.

[0071] [반응식 2]



[0072]

[0073] (상기 반응식 2에서, X, Y, Z, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)

[0074] 이하, 상기 제조방법을 단계별로 구체적으로 설명한다.

[0075] 먼저, 단계 1은 화학식 5로 표시되는 화합물을 금속 촉매 조건 하에 시안화 시약과 시안화 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0076] 상기 단계 1에 있어서, 전이금속 촉매는 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), 팔라듐차콜(Pd-C), 비스트리페닐팔라듐디클로라이드 (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 트리스디벤질리덴아세톤팔라듐(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), 1,1-비스(디페닐포스피노페로센)디클로로팔라듐(PdCl<sub>2</sub>(dppf)), 아릴팔라듐클로라이드디머([PdCl(allyl)]<sub>2</sub>), 디아세테이트팔라듐(Pd(OAc)<sub>2</sub>), 팔라듐디클로라이드(PdCl<sub>2</sub>) 등과 같은 팔라듐 촉매를 사용할 수 있다.

[0077] 또한, 상기 단계 1에 있어서, 금속 시안화물 시약은 아연 시안화물, 포타슘 시안화물, 철 시안화물, 구리 시안화물 등을 사용할 수 있다.

[0078] 나아가, 상기 단계 1에 있어서 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르 용매; 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 하이드로카본 용매; 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등과 같은 저급 알코올; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드(DMSO); 아세토나이트릴 물 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

[0079] 또한, 상기 단계 1의 반응은 0°C 내지 용매의 비등점 이하에서 수행될 수 있다.

[0080] 다음으로, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 나이트릴 화합물을 염기 조건 또는 산 조건 하에 가수분해 반응하여 화학식 7로 표시되는 카르복실산 화합물을 얻는 단계이다.

[0081] 상기 단계 2에 있어서, 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨 등과 같은 무기염기를 사용할 수 있고, 산은 염산, 황산, 메탄설폰산 등을 사용할 수 있다.

[0082] 또한, 상기 단계 2에 있어서, 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르 용매; 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 하이드로카본 용매; 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등과 같은 저급 알코올; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드(DMSO); 아세토나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

[0083] 나아가, 상기 단계 1의 반응은 0°C 내지 용매의 비등점 이하에서 수행될 수 있다.

[0084] 다음으로, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 얻은 화학식 7로 표시되는 카르복실산 화합물을 염기 조건 하에 아지

드화 시약과 아지도화 반응을 통해 화학식 8로 표시되는 카르복실 아자이드 화합물을 얻는 단계이다.

[0085] 상기 단계 3에 있어서, 염기는 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로 [5.4.0]-7-운데센(DBU) 등과 같은 유기염기 또는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등과 같은 무기염기를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0086] 또한, 상기 단계 3에 있어서 카르복실산 화합물을 디페닐포스포릴 아자이드(DPPA) 또는 아지도 디메틸이미다졸 리늄(ADMC)와 같은 아자이드화 시약을 사용하여 아자이드화 반응시켜 직접적으로 카르복실 아자이드를 제조할 수 있으며, 싸이오닐 클로라이드(SOCl<sub>2</sub>), 포스포러스 옥시클로라이드(POCl<sub>3</sub>), N-할로석신이미드/트리페닐포스핀, 비스트리클로로메틸 카보네이트, 트리클로로포스페이트, 디하이드록시(3,4,5-트리플루오로페닐)보레인, 1-프로 판포스포릭 산 사이클릭 언하이드라이드 등과 같은 시약을 사용하여 카르복시 할라이드를 제조한 후, 소듐 아자이드를 사용하여 치환반응시켜 간접적으로 카르복실 아자이드를 제조할 수도 있다.

[0087] 나아가, 상기 단계 3에 있어서 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르계 용매; 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 하이드로카본용매; 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로 로포름 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 상기 단계 3의 반응은 상온 내지 용매의 비등점 이하에서 수 행될 수 있다.

[0088] 다음으로, 상기 단계 4는 상기 단계 3에서 얻은 화학식 8로 표시되는 카르복실 아자이드 화합물을 염기 조건 하 에 친전자체화물과 반응시켜 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0089] 상기 단계 4에 있어서, 염기는 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로 [5.4.0]-7-운데센(DBU) 등과 같은 유기염기 또는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨 등과 같은 무기염기를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0090] 또한, 상기 단계 4에 있어서, 친전자체화물은 ClCOR<sup>3</sup>, ClCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, ClSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> 등을 사용할 수 있으며, 이때 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0091] 나아가, 상기 단계 4에 있어서 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르계 용매; 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 하이드로카본용매; 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로 로포름 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 상기 단계 3의 반응은 상온 내지 용매의 비등점 이하에서 수 행될 수 있다.

[0092] **제법 1의 출발물질 제조 2:**

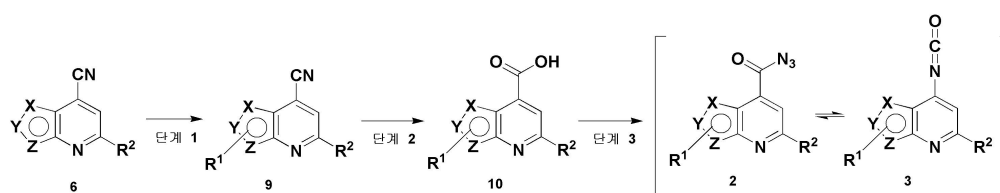
[0093] 상기 반응식 1의 출발 물질인 화학식 2로 표시되는 화합물의 다른 제조방법은 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같 이,

[0094] 상기 반응식 1의 화학식 6으로 표시되는 화합물을 염기 조건 하에 보론산 화합물을 사용하여 N-아릴화 또는 알 킬 할라이드와 N-알킬화 반응시켜 화학식 9로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1);

[0095] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 9로 표시되는 화합물을 반응식 2의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 화학식 10 으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2); 및

[0096] 상기 단계 2에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 반응식 2의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 3)를 포함하여 제조될 수 있다.

[0097] [반응식 3]



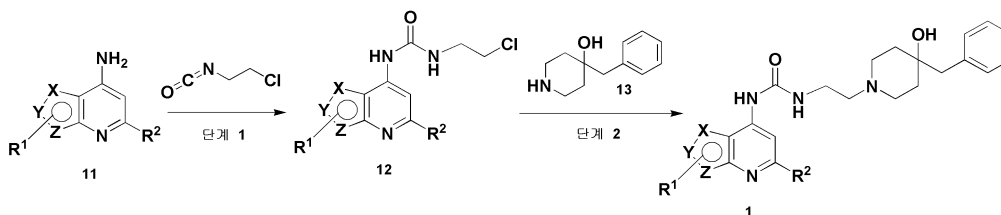
[0098]

- [0099] (상기 반응식 2에서, X, Y, Z, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)
- [0100] 이하, 상기 제조방법을 단계별로 구체적으로 설명한다.
- [0101] 먼저, 상기 단계 1은 상기 반응식 2에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 나이트릴 화합물을 염기 조건 하에 보론산 화합물과 N-아릴화 또는 알킬 할라이드를 이용한 N-알킬화 반응시켜 화학식 9로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.
- [0102] 상기 단계 1에 있어서, 염기는 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로 [5.4.0]-7-운데센(DBU)등과 같은 유기염기 또는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화바륨 등과 같은 무기염기를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.
- [0103] 또한, 상기 단계 1에 있어서 보론산 화합물은 상업적으로 시판되는 화합물들을 사용하거나, 대응되는 할라이드 화합물로부터 공지의 방법으로 제조하여 사용할 수 있다.
- [0104] 나아가, 상기 단계 1에 있어서 알킬 할라이드는 메틸 또는 에틸 요오드화물을 사용할 수 있으며 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르계 용매; 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등과 같은 저급알코올; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드(DMSO); 아세트나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0105] 또한, 상기 단계 1의 반응은 0 ℃ 내지 용매의 비등점 이하에서 수행될 수 있다.
- [0106] 다음으로, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 9로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 얻는 단계로서, 반응식 2의 단계 2와 동일한 방법을 사용하여 수행할 수 있다.
- [0107] 다음으로, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계로서, 반응식 2의 단계 3과 동일한 방법을 사용하여 수행할 수 있다.

[0108] **제법 2:**

- [0109] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 아졸 접합 피리딜 우레아 유도체의 다른 제조방법은 하기 반응식 4에 나타낸 바와 같이,
- [0110] 화학식 11로 표시되는 화합물을 아이소시아네이트 화합물과 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계 (단계 1); 및
- [0111] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 염기 조건 하에 화학식 13으로 표시되는 화합물과 알킬화 반응시켜 화학식 1로 표시되는 아졸 접합 피리딜 우레아 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함하여 제조될 수 있다.

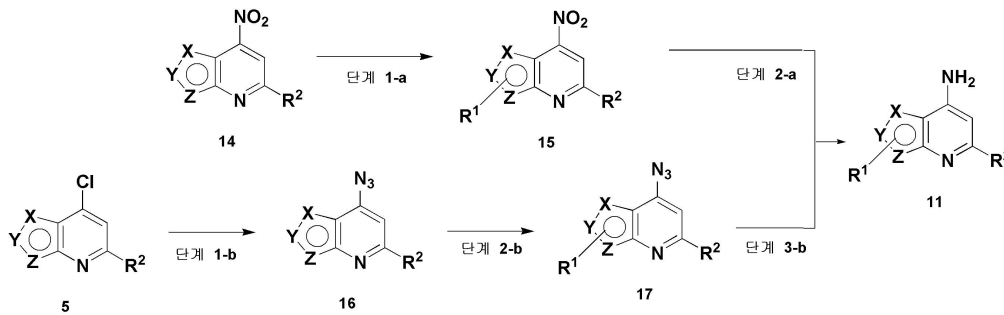
[0112] [반응식 4]



[0113]

- [0114] (상기 반응식 4에서, X, Y, Z, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)
- [0115] 이하, 상기 제조방법을 단계별로 구체적으로 설명한다.
- [0116] 먼저, 상기 단계 1은 화학식 11로 표시되는 아민 화합물을 2-클로로에틸 아이소시아네이트와 반응시켜 화학식 12로 표시되는 우레아 화합물을 얻는 단계이다.
- [0117] 상기 단계 1에 있어서, 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디틀로로메탄, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르 용매; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드(DMSO); 아세토나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0118] 또한, 상기 단계 1의 반응은 상온 내지 용매의 비등점 이하에서 수행될 수 있다.
- [0119] 다음으로, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 12로 표시되는 우레아 화합물을 염기 조건 하에 화학식 13으로 표시되는 화합물과 알킬화 반응시켜 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딘 우레아를 얻는 단계이다.
- [0120] 상기 단계 2에 있어서, 염기는 트리에틸아민, 이소프로필에틸아민 등과 같은 삼차아민 유기염기 또는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨 등과 같은 무기염기를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.
- [0121] 또한, 상기 단계 2에 있어서 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디틀로로메탄, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르계 용매; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드; 아세토나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0122] 나아가, 상기 단계 2의 반응은 상온 내지 용매의 비등점 이하에서 수행될 수 있다.
- [0123] **제법 2의 출발물질 제조:**
- [0124] 상기 반응식 4의 출발물질인 화학식 11로 표시되는 화합물은 하기 반응식 5에 나타낸 바와 같이, 두 가지 방법으로 제조하여 사용할 수 있다.
- [0125] 구체적으로, 화학식 14로 표시되는 화합물을 염기 조건 하에 알킬화 반응시켜 화학식 15로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1-a); 및
- [0126] 상기 단계 1-a에서 얻은 화학식 15로 표시되는 화합물을 금속 촉매 조건 하에 수소화 반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2-a)를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0127] 또한, 다른 방법으로는 화학식 5로 표시되는 화합물을 아자이드 치환 반응시켜 화학식 16으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1-b);
- [0128] 상기 단계 1-b에서 얻은 화학식 16으로 표시되는 화합물을 염기 조건 하에 알킬화 반응시켜 화학식 17로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2-b); 및
- [0129] 상기 단계 2-b에서 얻은 화학식 17로 표시되는 화합물을 환원반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 3-b)를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0130] [반응식 5]



[0131]

[0132] (상기 반응식 5에서, X, Y, Z, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)

[0133] 이하, 상기 제조방법을 단계별로 구체적으로 설명한다.

[0134] 먼저, 상기 단계 1-a는 화학식 14로 표시되는 화합물을 염기 조건 하에 알킬 할라이드와 알킬화 반응시켜 화학식 15로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0135] 상기 단계 1-a에 있어서, 염기는 트라이에틸아민, 이소프로필에틸아민과 같은 삼차아민 유기염기 및 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨 등과 같은 무기염기를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0136] 또한, 상기 단계 1-a에 있어서 알킬 할라이드는 상업적으로 시판되는 시약을 사용한다.

[0137] 나아가, 상기 단계 1-a에 있어서 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르 용매; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드(DMSO); 아세트나이트릴, 물 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 더 나아가, 상기 단계 1-a의 반응은 상온 내지 용매의 비등점 이하에서 수행될 수 있다.

[0138] 다음으로, 상기 단계 2-a는 상기 단계 1-a에서 얻은 화학식 15로 표시되는 알킬화된 나이트로 화합물을 금속 촉매 조건 하에 수소화 환원반응시켜 화학식 11로 표시되는 아민 화합물을 얻는 단계이다.

[0139] 상기 단계 2-a에서 금속 촉매는 니켈, 팔라듐, 플래티늄 등의 금속 촉매를 사용할 수 있고 니켈 촉매를 사용하는 것이 바람직하다.

[0140] 또한, 상기 단계 2-a에서 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르 용매, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등과 같은 저급 알코올 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 상기 단계 2-a의 반응은 상온 내지 용매의 비등점 이하에서 수행될 수 있다.

[0141] 다른 방법으로서의 상기 단계 1-b는 화학식 5로 표시되는 클로로 화합물을 아자이드 시약과 아자이드 치환반응시켜 화학식 16으로 표시되는 아자이드 화합물을 얻는 단계이다.

[0142] 상기 단계 1-b에 있어서, 아자이드 시약은 대표적으로 소듐 아자이드화물을 사용할 수 있으며, 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디틀로로메탄, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르 용매; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드; 아세트나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

[0143] 또한, 상기 단계 1-b에 있어서 반응은 상온 내지 용매의 비등점 이하에서 수행될 수 있다.

[0144] 다음으로, 상기 단계 2-b는 상기 단계 1-b에서 얻은 화학식 16으로 표시되는 아자이드 화합물을 염기 조건 하에 알킬 할라이드와 알킬화 반응시켜 화학식 17로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0145] 상기 단계 2-b에 있어서, 염기는 트라이에틸아민, 이소프로필에틸아민과 같은 삼차아민 유기염기 및



탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨등과 같은 무기염기를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

- [0146] 또한, 상기 단계 2-b에 있어서 알킬 할라이드는 상업적으로 시판되는 시약을 사용할 수 있다.
- [0147] 나아가, 상기 단계 2-b에 있어서 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디틀로로메탄, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르 용매; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드; 아세토나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0148] 더 나아가, 상기 단계 2-b의 반응은 상온 내지 용매의 비등점 이하에서 수행될 수 있다.
- [0149] 다음으로, 상기 단계 3-b는 상기 단계 2-b에서 얻은 화학식 17로 표시되는 아자이드 화합물을 환원 시약과 환원 반응시켜 화학식 11로 표시되는 아민 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0150] 상기 단계 3-b에 있어서, 환원 시약은 트라이페닐포스핀을 사용할 수 있으며, 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등과 같은 저급알코올; 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디틀로로메탄, 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르계 용매; 물 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0151] 또한, 상기 단계 3-b의 반응은 상온 내지 용매의 비등점 이하에서 수행될 수 있다. 반응 온도는 상온에서 용매의 비등점까지이다.
- [0152] 나아가, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 U-II 수용체 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0153] 상기 U-II 수용체 활성 관련 질환으로는 울혈성 심부전, 심장 허혈, 심근경색, 심장 비대증, 심장 섬유증, 관상동맥 질환, 동맥경화증, 고혈압, 천식, 신부전, 당뇨병, 혈관염증, 신경퇴행성 질환, 뇌졸중, 통증, 우울증, 정신병 및 암을 포함할 수 있다.
- [0154] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체는 U-II 수용체 결합 억제 활성을 측정한 결과, 본 발명에 따른 실시예 1, 6, 10, 12, 13, 14, 15, 17의 화합물이 IC<sub>50</sub> 값이 1 μM 이하 농도에서 U-II수용체에 대하여 길항작용을 하는 것으로 확인되었으며, 특히, 본 발명의 실시예 12, 13, 14의 화합물은 IC<sub>50</sub> 값이 50 nM 이하로서 우수한 U-II 수용체에 대한 길항작용을 하는 효과를 나타내는 것을 알 수 있다(실험예 1 참조).
- [0155] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체는 U-II 수용체에 대한 길항제로 작용함으로써 울혈성 심부전, 심장 허혈, 심근경색, 심장 비대증 및 섬유증, 관상동맥 질환, 동맥경화증, 고혈압, 천식, 신부전, 당뇨병, 혈관염증, 신경퇴행성 질환, 뇌졸중, 통증, 우울증, 정신병, 암과 같은 U-II 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.
- [0156] 본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 임상투여 시에 다양한 하기의 경구 또는 비경구 투여 형태로 제제화되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0157] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡슐제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0158] 상기 화학식 1로 표시되는 유도체를 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

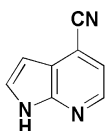
[0159] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 아졸-접합 피리딘 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0160] 상기 화학식 1의 유도체를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg/일의 양으로 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격을 1일 수회, 바람직하게는 1일 1회 내지 3회로 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

[0161] 이하 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.

[0162] 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0163] <제조예 1>: 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보나이트릴의 제조



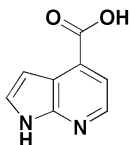
[0164]

[0165] 4-클로로-1H-피롤[2,3-b]피리딘(4.0 g, 26.22 mmol)을 N,N-디메틸아세트아미드(15 ml)에 용해시킨 후, 청화아연 (Zn(CN)<sub>2</sub>, 3.1 g, 26.22 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(Pd(dba)<sub>3</sub>, 1.2 g, 1.31 mmol), 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센(dppf, 726 mg, 1.31 mmol) 및 아연(167 mg, 2.62 mmol)을 첨가한 후, 마이크로웨이브 반응 조건 하에 200 °C에서 30분 동안 교반시켰다. 물(60 ml)을 가하여 반응종결 후 셀라이트 여과하였다. 에틸 아세테이트(60 ml)로 추출한 후, 유기층을 무수 황산마그네슘(MgSO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 감압 농축시켰다. 다음으로, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(노말헥산과 에틸 아세테이트, 2/1, v/v)로 정제하여 표제 화합물(1.99 g, 13.9 mmol, 53%, 옅은 노란고체)의 표제 화합물을 얻었다.

[0166] R<sub>f</sub> =0.38 (디클로로메탄과 메탄올, 10/1, v/v);

[0167] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

[0168] <제조예 2> 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카복실산의 제조



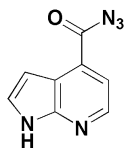
[0169]

[0170] 상기 제조예 1에서 얻은 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보나이트릴(100 mg, 0.70 mmol)을 에탄올(5 ml)에 용해시킨 후, 수산화나트륨(10N, 350 μl, 3.5 mmol)을 첨가하고 20 시간 동안 가열 환류시켰다. 물(30 ml)을 가하여 반응종결 후, 황산(93 ul, 1.75 mmol)을 가하여 중화시키고 생성된 황산나트륨은 여과하였다. 다음으로 여액을 감압 농축시켜 표제화합물(114 mg, 0.7 mmol, 100%, 무색오일)을 얻었다.

[0171] R<sub>f</sub> =0.2 (디클로로메탄과 메탄올, 5/1, v/v);

[0172]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H).

[0173] <제조예 3> 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드의 제조



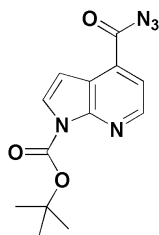
[0174]

[0175] 상기 제조예 2에서 얻은 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카복실산(50 mg, 0.31 mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(3 ml)에 용해시킨 후, 0°C에서 트리에틸아민(86  $\mu\text{l}$ , 0.62 mmol) 및 디페닐포스포릴 아자이드(DPPA, 101  $\mu\text{l}$ , 0.47 mmol)를 첨가하고 상온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 물(30 ml)을 가하여 반응종결 후, 디클로로메탄(30 ml)으로 추출하여, 유기층을 무수 황산마그네슘( $\text{MgSO}_4$ )로 건조시켜 감압 농축시켰다. 다음으로, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(노말헥산과 에틸 아세테이트, 5/1, v/v)로 정제하여 표제 화합물(51 mg, 0.27 mmol, 88%, 노란고체)을 얻었다.

[0176]  $R_f = 0.17$  (노말헥산과 에틸 아세테이트, 2/1, v/v);

[0177]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.22 (br, s, NH), 8.44 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.17 (m, 1H).

[0178] <제조예 4> t-부틸 4-(아자이드카보닐)-1H-피롤[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트의 제조



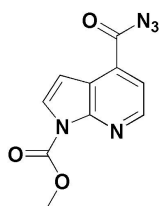
[0179]

[0180] 상기 제조예 3에서 얻은 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드(19 mg, 0.1 mmol)를 디클로로메탄(3 ml)에 용해시킨 후, 디-t-부틸 디카르보네이트( $\text{Boc}_2\text{O}$ , 22 mg, 0.1 mmol), 트리에틸아민(42  $\mu\text{l}$ , 0.3 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(1.2 mg, 0.01 mmol)을 첨가하여 상온에서 30분 동안 교반시켰다. 물(10 ml)을 가하여 반응종결 후, 디클로로메탄(10 ml)으로 추출하여, 유기층을 무수 황산마그네슘( $\text{MgSO}_4$ )으로 건조시켜 감압 농축시켰다. 다음으로, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(노말헥산과 에틸 아세테이트, 5/1, v/v)로 정제하여 표제 화합물(22 mg, 0.07 mmol, 76%, 노란 고체)을 얻었다.

[0181]  $R_f = 0.76$  (노말헥산과 에틸 아세테이트, 1/1, v/v);

[0182]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 1.69 (s, 9H).

[0183] <제조예 5> 메틸 4-(아자이드카보닐)-1H-피롤[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트의 제조



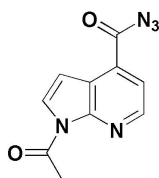
[0184]

[0185] 상기 제조예 4에서 얻은 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드(50 mg, 0.27 mmol) 및 메틸클로로포메이트(23  $\mu$ l, 0.30 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 4와 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(60 mg, 89%, 옅은 노란 고체)을 얻었다.

[0186] Rf =0.17 (노말헥산과 에틸 아세테이트, 2/1, v/v);

[0187]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

[0188] <제조예 6> 1-아세틸-1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드의 제조



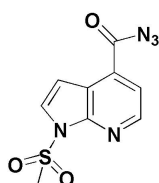
[0189]

[0190] 상기 제조예 3에서 얻은 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드(50 mg, 0.27 mmol) 및 아세틸클로라이드(41  $\mu$ l, 0.58 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 4와 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(67 mg, 59%, 옅은 노란 고체)을 얻었다.

[0191] Rf =0.45(노말헥산과 에틸 아세테이트, 5/1, v/v)

[0192]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H).

[0193] <제조예 7> 1-(메틸설폰닐)-1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드의 제조



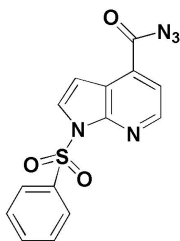
[0194]

[0195] 상기 제조예 3에서 얻은 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드(80 mg, 0.43 mmol) 및 메탄설폰닐클로라이드(36  $\mu$ l, 0.46 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 4와 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(67 mg, 58%, 옅은 노란 고체)을 얻었다.

[0196] Rf =0.44 (노말헥산과 에틸 아세테이트, 1/1, v/v);

[0197]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H).

[0198] <제조예 8> 1-(페닐설폰닐)-1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드의 제조



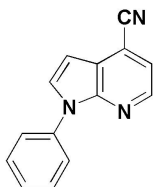
[0199]

[0200] 상기 제조예 3에서 얻은 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드(50 mg, 0.27 mmol) 및 벤젠설폰닐클로라이드 (38  $\mu$ l, 0.30 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 4와 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(69 mg, 78%, 옅은 노란 고체)을 얻었다.

[0201] Rf =0.75 (노말헥산과 에틸 아세테이트, 1/1, v/v);

[0202]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.27 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H).

[0203] <제조예 9> 1-페닐-1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보나이트릴의 제조



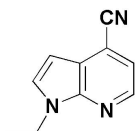
[0204]

[0205] 상기 제조예 1에서 얻은 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보나이트릴(50 mg, 0.27 mmol)과 페닐보론산(85 mg, 0.7 mmol), 아세트화구리( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ), 191 mg, 1.05 mmol) 및 트리에틸아민(146  $\mu$ l, 1.05 mmol)을 디메틸설폭사이드 (DMSO, 3 ml)에 용해시킨 후, 상온에서 20 시간 동안 교반시켰다. 소금물(30 ml)을 가하여 반응종결 후, 에틸 아세테이트(30 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘( $\text{MgSO}_4$ )으로 건조시켜 감압 농축한 후, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(노말헥산과 에틸 아세테이트, 10/1, v/v)로 정제하여 표제 화합물(48 mg, 63%, 하얀 고체)을 얻었다.

[0206] Rf =0.79 (노말 헥산과 에틸 아세테이트, 1/1, v/v);

[0207]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.85 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H).

[0208] <제조예 10> 1-에틸 -1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카보나이트릴의 제조



[0209]

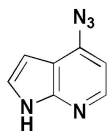
[0210] 상기 제조예 1에서 얻은 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보나이트릴(232 mg, 1.62 mmol)을 디메틸포름아마이드(6 ml)에 용해시킨 후, 소듐 하이드라이드(78 mg, 1.94 mmol)을 첨가하여, 20분 동안 교반시킨 후, 아이오도에탄 (0.19 ml, 2.43 mmol)을 첨가한 후 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 소금물(30 ml)을 가하여 반응종결 후, 에틸 아세테이트(30 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘( $\text{MgSO}_4$ )으로 건조시켜 감압 농축한 후, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(노말헥산과 에틸 아세테이트, 10/1, v/v)로 정제하여 표제 화합물(232 mg,

83%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0211] Rf = 0.49 (노말헥산과 에틸 아세테이트, 10/1, v/v);

[0212] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.35-4.43 (m, 2H), 1.50 (t, 3H).

[0213] <제조예 11> 4-아자이드-1H-피롤[2,3-b]피리딘의 제조



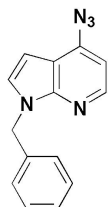
[0214]

[0215] 4-클로로-1H-피롤[2,3-b]피리딘(100 mg, 0.66 mmol), 소듐 아자이드(215 mg, 3.3 mmol) 및 염화암모늄(177 mg, 3.3 mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(3 ml)에 녹인 후, 110 °C에서 5 시간 동안 교반시켰다. 소금물(30 ml)을 가하여 반응종결 후, 에틸 아세테이트(30 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘(MgSO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 감압 농축한 후, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(디클로로메탄과 메탄올, 50/1, v/v)로 정제하여 표제화합물(60 mg, 58%, 노란 고체)을 얻었다.

[0216] Rf = 0.12 (노말 헥산과 에틸 아세테이트, 3/1, v/v);

[0217] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.32 (br, s, NH), 8.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.3 Hz, 1H).

[0218] <제조예 12> 4-아자이드-1-벤질-1H-피롤[2,3-b]피리딘의 제조



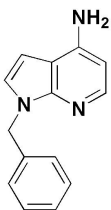
[0219]

[0220] 상기 제조예 11에서 얻은 4-아자이드-1H-피롤[2,3-b]피리딘(120 mg, 0.75 mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(3 ml)에 용해시킨 후 0 °C에서 소듐 하이드라이드(NaH, 60%; 45 mg, 1.13 mmol)을 첨가한 후 10분 동안 교반시켰다. 다음으로, 0 °C에서 벤질 클로라이드(96 ul, 0.83 mmol)를 가하고 30분 동안 교반시킨 후, 물(10 ml)을 천천히 가하고, 에틸 아세테이트(30 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘(MgSO<sub>4</sub>) 건조시켜 감압 농축한 후, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(노말헥산과 에틸 아세테이트, 10/1, v/v)로 정제하여 표제화합물(157 mg, 0.63 mmol, 84%, 노랑고체)을 얻었다.

[0221] Rf = 0.64 (노말 헥산과 에틸 아세테이트, 1/1, v/v);

[0222] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.18(m, 2H), 7.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H).

[0223] <제조예 13> 1-벤질-1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-아민의 제조



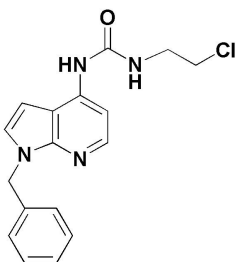
[0224]

[0225] 상기 제조예 12에서 얻은 4-아자이드-1-벤질-1H-피롤[2,3-b]피리딘(150 mg, 0.60 mmol)과 트리페닐포스핀(236 mg, 0.90 mmol) 및 물(216  $\mu$ l, 12.0 mmol)을 테트라하이드로퓨란(5 ml)에 용해시킨 후, 상온에서 20 시간 동안 교반시켰다. 물(30 ml)로 반응종결 후, 에틸 아세테이트(30 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘(MgSO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 감압 농축한 후, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(노말헥산과 에틸 아세테이트, 2/1, v/v)로 정제하여 표제화합물(134 mg, 0.60 mmol, 100%, 노란고체)을 얻었다.

[0226] R<sub>f</sub> = 0.1 (노말 헥산과 에틸 아세테이트, 1/1, v/v);

[0227] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H), 6.94 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H).

[0228] <제조예 14> 1-(1-벤질-1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-일)-3-(2-클로로에틸)우레아의 제조



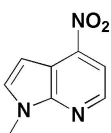
[0229]

[0230] 상기 제조예 13에서 얻은 1-벤질-1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-아민(134 mg, 0.6 mmol)을 테트라하이드로퓨란(5 ml)에 용해시키고 2-클로로에틸 아이소시아네이트(77  $\mu$ l, 0.9 mmol)을 첨가한 후 50 °C에서 4시간 동안 교반시켰다. 물(30 ml)을 가하여 반응종결 후, 디클로로메탄(30 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘(MgSO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 감압 농축한 후, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(노말헥산과 에틸 아세테이트, 5/1, v/v)로 정제하여 표제화합물(95 mg, 48%, 주황색 오일)을 얻었다.

[0231] R<sub>f</sub> = 0.5 (노말 헥산과 에틸 아세테이트, 1/1, v/v);

[0232] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (m, 2H).

[0233] <제조예 15> 1-메틸-4-나이트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘의 제조



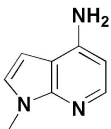
[0234]

[0235] 1-나이트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(200 mg, 1.23 mmol) 및 아이오도메탄(0.23 ml, 3.29 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 제조예 12와 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(175 mg, 80 %)을 얻었다.

[0236] R<sub>f</sub> = 0.47 (노말 헥산과 에틸 아세테이트, 1/1, v/v);

[0237]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

[0238] <제조예 16> 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민의 제조



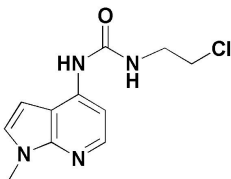
[0239]

[0240] 상기 제조예 15에서 얻은 1-메틸-4-나이트로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(175 mg, 0.99 mmol)을 메탄올(10 ml)에 용해시킨 후, 아세트산(3 ml), 레이니 니켈(Raney Ni, 촉매량)을 첨가하여 수소가스 하에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응종결 후, 셀라이트로 여과한 다음, 여액을 수산화나트륨(2N)으로 중화시키고 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조시켜 감압 농축한 후, 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(노말 헥산과 에틸 아세테이트, 1/5, v/v);로 정제하여 표제화합물(160 mg, 99%)을 얻었다.

[0241]  $R_f$  = 0.29(디클로로메탄과 메탄올, 20/1, v/v);

[0242]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.15-6.12 (m, 3H), 3.67 (s, 3H).

[0243] <제조예 17> 1-(2-클로로에틸)-3-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아의 제조



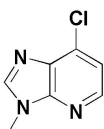
[0244]

[0245] 상기 제조예 16에서 얻은 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민(160 mg, 1.08 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 상기 제조예 14와 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(95 mg, 34 %)을 얻었다.

[0246]  $R_f$  = 0.40 (디클로로메탄과 메탄올, 20/1, v/v);

[0247]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.67 (t, 2H), 3.60-3.56 (t, 2H).

[0248] <제조예 18> 7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘의 제조



[0249]

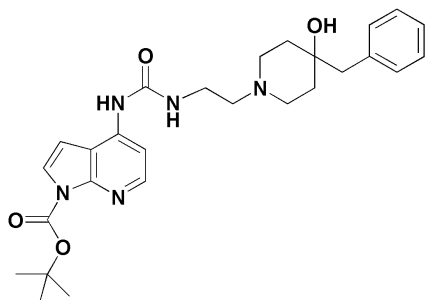
[0250] 7-클로로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(100 mg, 0.65 mmol)을 디메틸포름아마이드(20 ml)에 용해시킨 후, 탄산 칼륨(269 mg, 1.95 mmol) 및 아이오도메탄(0.048 ml, 0.78 mmol)을 첨가한 후 상온에서 3시간 동안 교반시켰다. 물(200 ml)로 반응종결 후, 에틸 아세테이트(200 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )으로 건조시켜 감압 농축한 후, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(노말헥산과 에틸아세테이트, 5/1, v/v)로 정제하여 표제화합물(17 mg, 16%, 노란오일)을 얻었다.



[0251] Rf = 0.36 (노말 헥산과 에틸아세테이트, 2/1, v/v);

[0252] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99-8.02 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

[0253] <실시예 1> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(t-부톡시카르닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]우레아의 제조



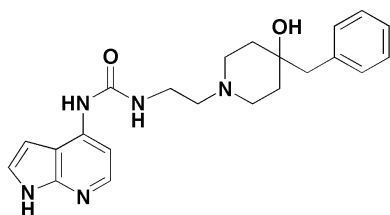
[0254]

[0255] 상기 제조예 4에서 얻은 t-부틸 4-(아자이드카보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트(22 mg, 0.08 mmol)를 톨루엔(5 ml)에 넣고 1 시간 가열 환류시킨 후, 상온으로 냉각시킨 다음, 1-(2-아미노에틸)-4-벤질피페리딘-4-올(24 mg, 0.09 mmol) 및 트리에틸아민(33 μl, 0.24 mmol)을 디클로로메탄(2 ml)에 용해시켜 천천히 첨가하여 상온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 물(20 ml)을 가하여 반응중결 후, 디클로로메탄(20 ml)으로 추출한 다음, 유기층을 무수 황산마그네슘(MgSO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 감압 농축시켰다. 다음으로, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(디클로로메탄, 메탄올, 암모니아수, 10/1/1%, v/v)로 정제하여 표제 화합물(37 mg, 0.07 mmol, 88%, 노란 고체)을 얻었다.

[0256] Rf =0.21 (디클로로메탄, 메탄올 및 암모니아수, 1/1/1%, v/v);

[0257] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.16 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.70 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.53 (d, J = 12.8 Hz, 2H).

[0258] <실시예 2> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아의 제조



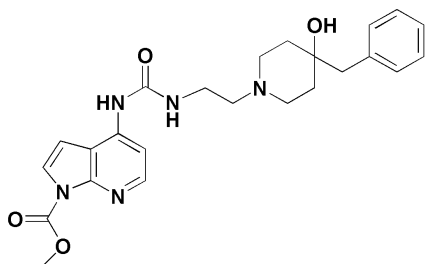
[0259]

[0260] 상기 실시예 1에서 얻은 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(t-부톡시카보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]우레아(37 mg, 0.07 mmol)를 디클로로메탄(4 ml)에 용해시킨 후, 염산(50 μl)을 가하여 상온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응중결 후, 수산화나트륨(10N, 1 ml)으로 염기화 시킨 다음, 생성된 고체 화합물을 여과하여 표제화합물(31 mg, 0.07 mmol, 100%, 옅은 노란고체)을 얻었다.

[0261] Rf =0.21(디클로로메탄과 메탄올, 암모니아수, 10/1/1%, v/v);

[0262] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.19 (m, 3H), 6.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.72 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.54 (d, J = 12.9 Hz, 2H).

[0263] <실시예 3> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(메톡시시카보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일]우레아의 제조



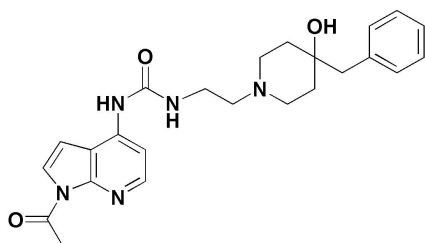
[0264]

[0265] 상기 제조예 5에서 얻은 메틸 4-(아자이드카보닐)-1*H*-피롤[2,3-*b*]피리딘-1-카복실레이트(58 mg, 0.24 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(86 mg, 79 %, 옅은 노란 고체)을 얻었다.

[0266]  $R_f = 0.22$ (디클로로메탄과 메탄올, 5/1, v/v)

[0267]  $^1H$  NMR (300MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.75 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.41 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.73 (d,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 2.58 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.47 (t,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.56 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H).

[0268] <실시예 4> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-아세틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)우레아의 제조



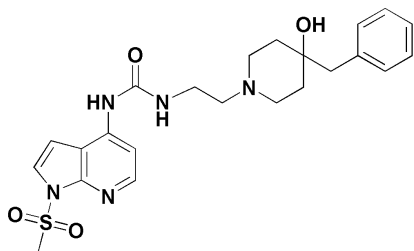
[0269]

[0270] 상기 제조예 6에서 얻은 1-아세틸-1*H*-피롤[2,3-*b*]피리딘-4-카보닐 아자이드 (40 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(11 mg, 14 %, 옅은 노란 고체)을 얻었다.

[0271]  $R_f = 0.26$  (디클로로메탄과 메탄올, 5/1, v/v);

[0272]  $^1H$  NMR (300MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 6.79 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.45 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.87 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.69 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H).

[0273] <실시예 5> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(메틸설포닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일]우레아의 제조



[0274]

[0275]

상기 제조예 7에서 얻은 1-(메틸설포닐)-1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드(36 mg, 0.14 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(31 mg, 50 %, 흰색 고체)을 얻었다.

[0276]

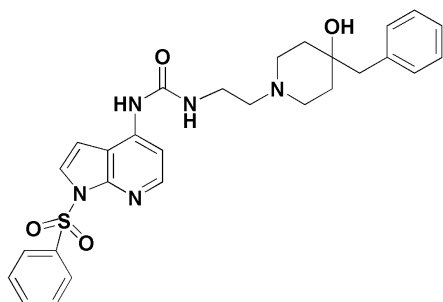
Rf =0.28 (디클로로메탄과 메탄올, 5/1, v/v);

[0277]

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.81 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.43 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.65 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.55 (t,  $J$  = 11.1 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.58 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 2H).

[0278]

<실시예 6> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(페닐설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]우레아의 제조



[0279]

[0280]

상기 제조예 8에서 얻은 1-(페닐설포닐)-1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드(67 mg, 0.20 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(88 mg, 80 %, 흰색 고체)을 얻었다.

[0281]

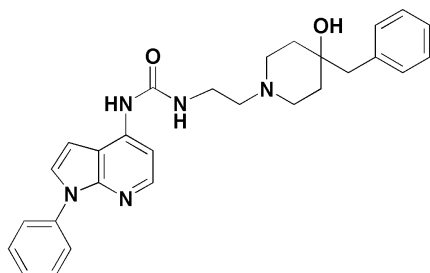
Rf =0.18 (디클로로메탄과 메탄올, 5/1, v/v);

[0282]

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.64 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 6.82 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 3.39 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.75 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 2H), 2.59 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.50 (t,  $J$  = 11.1 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.56 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 2H).

[0283]

<실시예 7> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아의 제조



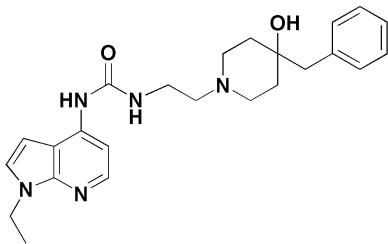
[0284]

[0285] 상기 제조예 9에서 얻은 1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보나이트릴 화합물을 상기 제조예 2 및 제조예 3과 유사한 방법으로 반응하여 얻은 1-페닐-1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드(21 mg, 0.08 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(33 mg, 88%, 노란색 고체)을 얻었다.

[0286] Rf = 0.14 (디클로로메탄과 메탄올, 5/1, v/v);

[0287]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.80 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 3.45 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.85 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.68 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.59 (t,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.59 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H).

[0288] <실시예 8> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아의 제조



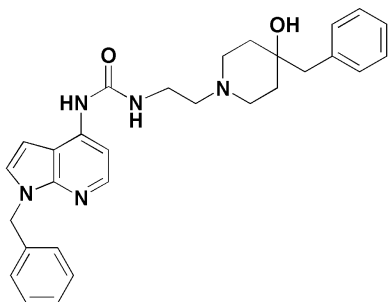
[0289]

[0290] 상기 제조예 10에서 얻은 1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카보나이트릴 화합물을 사용하여 상기 제조예 2 및 제조예 3과 유사한 방법으로 얻은 1-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-카보닐 아자이드(50 mg, 0.23 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(34 mg, 34%, 아이보리색 고체)을 얻었다.

[0291] Rf = 0.10 (디클로로메탄과 메탄올, 10/1, v/v);

[0292]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 6H), 6.59 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.28-4.33 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.13-3.21 (m, 2H), 2.85-2.99 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.67-1.70 (m, 2H), 1.44 (t, 3H).

[0293] <실시예 9> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아의 제조



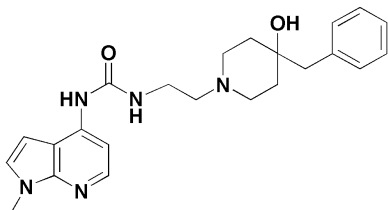
[0294]

[0295] 상기 제조예 14에서 얻은 1-(1-벤질-1H-피롤[2,3-b]피리딘-4-일)-3-(2-클로로에틸)우레아(95 mg, 0.29 mmol)와, 4-벤질피페리딘-4-올(80 mg, 0.35 mmol) 및 탄산수소나트륨(195 mg, 2.32 mmol)을 테트라하이드로퓨란(10 ml)에 용해시킨 후 50°C에서 3일 동안 교반시켰다. 반응종결 후, 용매를 감압 농축한 다음 물(30 ml)을 가하고 디클로로메탄(30 ml)으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘( $\text{MgSO}_4$ ) 건조시켜 감압 농축한 후, 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(디클로로메탄과 메탄올, 10/1, v/v)로 정제하여 표제화합물(133 mg, 97%, 하얀 고체)을 얻었다.

[0296] R<sub>f</sub> = 0.2 (디클로로메탄과 메탄올, 5/1, v/v);

[0297] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 8H), 7.16 (m, 2H), 7.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.5Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.14 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 2H).

[0298] <실시예 10> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아의 제조



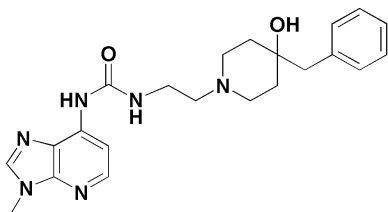
[0299]

[0300] 상기 제조예 17에서 얻은 1-(2-클로로에틸)-3-(1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)우레아(95 mg, 0.37 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 9와 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(73 mg, 48 %)을 얻었다.

[0301] R<sub>f</sub> = 0.12(디클로로메탄과 메탄올, 10/1, v/v);

[0302] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 6H), 6.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)

[0303] <실시예 11> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일)우레아



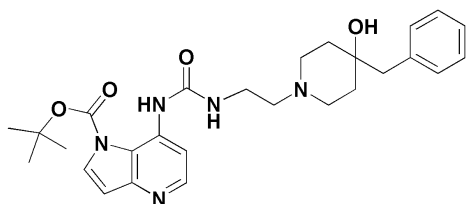
[0304]

[0305] 상기 제조예 18에서 얻은 7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘을 사용하여 상기 제조예 1, 2 및 3과 유사한 방법으로 얻은 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-카보닐 아자이드(56 mg, 0.27 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(5 mg, 4 %)을 얻었다.

[0306] R<sub>f</sub> = 0.30 (디클로로메탄과 메탄올, 9/1, v/v);

[0307] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.14 (s, 1H) 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 5H). 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.77-2.79 (m, 4H), 2.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.48-2.50 (m, 2H), 1.69-1.71 (m, 2H), 1.55-1.58 (m, 2H).

[0308] <실시예 12> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(t-부톡시카보닐)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일]우레아의 제조



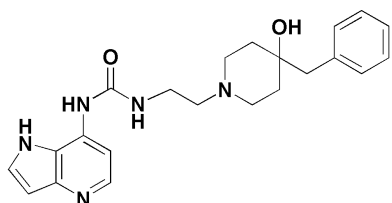
[0309]

[0310] t-부틸 7-아지도카보닐-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카복실레이트(13 mg, 0.045 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(6 mg, 27 %, 노란색 고체)을 얻었다.

[0311] Rf=0.32 (디클로로메탄과 메탄올, 10/1, v/v);

[0312] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.24 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 5H), 6.71(d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.46 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.79-2.75 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.75 (s, 9H), 1.63 (m, 2H).

[0313] <실시예 13> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)우레아의 제조



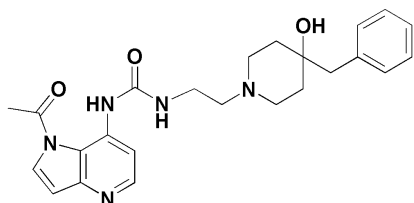
[0314]

[0315] 상기 실시예 12에서 얻은 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-[1-(t-부톡시카보닐)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일]우레아(16 mg, 0.032 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(12 mg, 95 %)을 얻었다.

[0316] Rf=0.08 (디클로로메탄과 메탄올, 10/1, v/v);

[0317] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.07 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 5H), 6.97 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.52(d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.39 (t, 2H), 2.74-2.70 (m, 4H), 2.56 (t, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

[0318] <실시예 14> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-아세틸-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)우레아의 제조



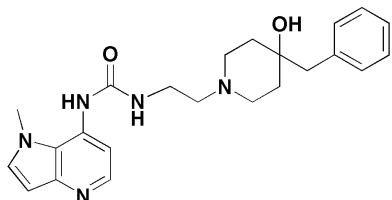
[0319]

[0320] 상기 실시예 13에서 얻은 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일)우레아(30 mg, 0.076 mmol)를 디클로로메탄(3 ml)에 용해시킨 후, 아세틸클로라이드(0.058 ml), 트리에틸아민(0.031 ml) 및 4-디메틸아미노피리딘(1 mg)을 첨가한 후, 상온에서 2시간 30분 동안 교반시켰다. 물(20 ml)로 반응종결 후, 디클로로메탄(20 ml)로 두 번 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로 건조시켜 감압 농축시킨 후, 여액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄과 메탄올, 20/1, v/v)으로 정제하여 표제화합물(3 mg, 17%)을 얻었다.

[0321] Rf=0.31 (디클로로메탄과 메탄올, 20/1, v/v);

[0322]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 5H), 7.07 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.84(m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.193 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).

[0323] <실시예 15> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-메틸-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-일)우레아의 제조

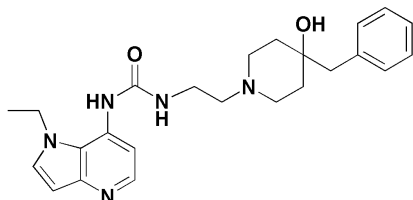


[0324] 1-메틸-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-카보닐 아자이드(50 mg, 0.29 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(2.1 mg, 2%)을 얻었다.

[0326]  $R_f$ =0.12 (디클로로메탄과 메탄올, 5/1, v/v);

[0327]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 6H), 6.55 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.77-2.59 (m, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.69 (t, 2H), 1.54 (m, 2H).

[0328] <실시예 16> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-에틸-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-일)우레아의 제조

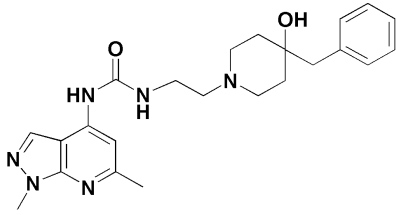


[0329] 1-에틸-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-카보닐 아자이드(11 mg, 0.046 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(2.2 mg, 12%)을 얻었다.

[0331]  $R_f$ =0.12 (디클로로메탄과 메탄올, 5/1, v/v);

[0332]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 5H), 7.16 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 4.37 (q, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.81-2.76 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.33 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

[0333] <실시예 17> 1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1,6-디메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일)우레아의 제조



[0334]

[0335]

1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-카보닐 아자이드(50 mg, 0.23 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(65 mg, 66 %)을 얻었다.

[0336]

Rf= 0.12 (디클로로메탄과 메탄올, 10/1, v/v);

[0337]

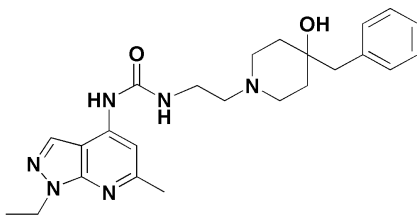
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.16-7.26 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 2.76-2.82 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H).

[0338]

<실시예

18>

1-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸]-3-(1-에틸-6-메틸-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일)우레아의 제조



[0339]

[0340]

1-에틸-6-메틸-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-카보닐 아자이드(50 mg, 0.22 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 반응시켜 표제화합물(53 mg, 55 %)을 얻었다.

[0341]

Rf= 0.12 (디클로로메탄과 메탄올, 10/1, v/v);

[0342]

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.10-7.13 (m, 2H), 6.73 (brs, 1H, NH), 4.43-4.50 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 2.86-2.94 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.46 (t, 3H).

[0343]

<실험예 1> 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체의 U-II 수용체 결합 억제활성 측정

[0344]

본 발명에 따른 아졸-접합 피리딜 우레아의 유로텐신-II 수용체에 대한 결합 억제 활성을 확인하기 위하여, 자동여과법 기반 시차성형광분석법(Filtration-based Time-resolved fluorescence assay)으로 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0345]

완충용액은 세척용액(25 mM HEPES pH 7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>)과 실험용액(세척용액에 BSA 0.5%가 되도록 첨가)의 두 종류를 준비하고, 1 μM 유로피움으로 표지된 유로텐신 농축호르몬(Europium-labeled Urotensin-II, Eu-UII), PerkinElmer, Turku, Finland) 및 1 mM 유로텐신 농축호르몬(U-II, #070-47, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)을 4 °C에서 준비하였다. 1 μM의 Eu-UII와 1 mM Eu-UII를 각각 8 nM(최종 반응농도: 2 nM)과 4 μM(최종 반응농도: 1 μM)이 되도록 희석하였다. 모든 희석과 준비과정에서 사용되는 완충용액은 실험용액이며, 세척용액은 마지막에 플레이트를 씻어 줄 때만 사용하였다. 결합시험법을 위한 U-II 수용체 세포막 준비는 100 cm<sup>2</sup> 플라스크에서 대량 배양된 U-II 수용체가 과발현된 HEK293<sub>UT</sub> 세포주를 이용하였다. 세포가 90% 이상 자라면 배지를 제거하고 PBS 완충용액으로 2회 세척한 후에 2 mL의 1 mM EDTA-PBS 완충용액을 첨가하여 37 °C에서 5분 동안 반응시켜 세포를 수확하였다. 수확된 세포는 PBS 세척용액으로 다시 2회 세척한 후에 0.5 % 프



로테아즈 억제제 혼합액(Protease Inhibitor cocktail)이 첨가된 분해 완충용액(lysis buffer)(10 mM Tris pH 7.4, 5 mM Na-EDTA)에 현탁 시킨 후 초음파 분쇄기로 분쇄하였다. 세포과편은 300×g에서 5분 동안 원심 분리하여 제거하였고, 상층액은 47000×g에서 20분 동안 초원심 분리하여 세포막 분획이 포함된 침전물을 얻었다. 세포막 분획 침전물을 저장 완충용액(storage buffer)(50 mM Tris-HCl pH 7.4, 0.5 mM EDTA, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10% sucrose)에 녹인 후, 브래드포드(Bradford) 방법에 의해 농도를 측정하였다.

[0346]

U-II 수용체(30 mg/ml) 50 μl를 5 ml 실험용액에 희석하여 균질화 시킨 후, 여과지가 부착된 미소판(Multiwell 96 well filter plates PN5020, Pall Co. Ann Arbor MI, USA)에 8채널 파이펫(multi 8-channel, Eppendorf, Hamburg, Germany)을 이용하여 각 웰당 50 μl씩 U-II 수용체를 분주하였다. 이때, 비특이적결합(non specific binding) 대조군으로는 Eu-UII 25 μl 및 U-II 25 μl를 분주하였으며, 전체결합(total binding) 대조군으로는 10% DMSO(디메틸설폭사이드) 실험용액 25 μl 및 Eu-MCH 25 μl를 사용하였다. 실험군으로는 본 발명에 따른 상기 화학식으로 표시되는 신규 화합물 25 μl 및 Eu-UII 25 μl를 사용하였다. 각 시험 화합물, Eu-UII 및 U-II은 반응 시 전체부피의 25%씩을 차지하게 되므로 첨가 직전에는 4배의 농도로 준비하였다. 이후, 15초간 약하게 흔들어 주고 상온에서 90분간 반응시켰다. 반응이 끝나면, 부분적으로 수정하여 자체 제작한 자동여과세척기(microplate filtration washer, EMBLA, Molecular Devices)에 압력을 걸어 플레이트를 여과 세척하였다. 세척 용액으로 웰당 300 μl씩 3회 여과시켜 반응하지 않고 남아 있는 Eu-UII를 제거하였다. 바닥의 물기를 닦아내고 웰당 150 μl가 되게 해리용액(DELFIA Enhancement solution, PerkinElmer, Turku, Finland)을 첨가하여 주었다. 상온에서 15분 동안 약하게 흔들어 준 후 시차성 형광(Time-resolved fluorescence, TRF) 값을 다기능 형광측정기(multilabel counter, Victor2, PerkinElmer, Turku, Finland)를 이용하여 측정하였으며(방출파장:615 nm, 여기파장:340 nm), 하기 수학적 1에 의해 시차성형광억제율을 계산하였다.

**수학적 1**

$$\text{시차성형광억제율} = \frac{\text{전체결합평균값} - \text{시험물질의시차성형광값}}{\text{전체결합평균값} - \text{비특이적결합평균값}} \times 100$$

[0347]

시차성형광억제율을 측정한 후, 50% 이상 억제된 시험물질에 한하여 IC<sub>50</sub> 값을 계산하였으며, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[0348]

**표 2**

[0349]

화합물	IC <sub>50</sub> (nM)
실시예 1	8,080
실시예 2	370
실시예 3	5,110
실시예 4	1,500
실시예 5	1,290
실시예 6	610
실시예 7	8,780
실시예 8	1,590
실시예 9	10.7% <sup>a</sup>
실시예 10	160
실시예 11	20% <sup>a</sup>
실시예 12	40
실시예 13	10
실시예 14	20
실시예 15	600
실시예 16	13.7% <sup>a</sup>
실시예 17	220

실시예 18	2,140
--------	-------

[0350] <sup>a</sup>: 10 μM 농도에서 시차성형광억제율

[0351] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체 중 실시예 1, 6, 10, 12, 13, 14, 15, 17의 화합물 IC<sub>50</sub> 값이 1 μM 이하 농도에서 U-II 수용체에 대하여 길항작용을 하는 것으로 확인되었으며, 특히, 본 발명의 실시예 12, 13, 14의 화합물은 IC<sub>50</sub> 값이 50 nM 이하로서 매우 우수한 UT-II 수용체에 대한 길항작용을 하는 효과를 나타내는 것을 알 수 있다.

[0352] 따라서, 본 발명에 따른 유도체는 U-II 수용체에 대한 길항제로 작용함으로써 울혈성 심부전, 심장 허혈, 심근 경색, 심장 비대증, 심장 섬유증, 관상동맥 질환, 동맥경화증, 고혈압, 천식, 신부전, 당뇨병, 혈관염증, 신경 퇴행성 질환, 뇌졸중, 통증, 우울증, 정신병, 암 등과 같은 U-II 수용체 활성 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

[0353] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0354] <제제예 1> 산제의 제조

[0355]	화학식 1의 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체	2 g
[0356]	유당	1 g

[0357] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0358] <제제예 2> 정제의 제조

[0359]	화학식 1의 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체	100 mg
[0360]	옥수수전분	100 mg
[0361]	유당	100 mg
[0362]	스테아린산 마그네슘	2 mg

[0363] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0364] <제제예 3> 캡슐제의 제조

[0365]	화학식 1의 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체	100 mg
[0366]	옥수수전분	100 mg
[0367]	유당	100 mg
[0368]	스테아린산 마그네슘	2 mg

[0369] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0370] <제제예 4> 주사제의 제조

[0371]	화학식 1의 아졸-접합 피리딜 우레아 유도체	100 mg
[0372]	만니톨	180 mg
[0373]	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	26 mg
[0374]	증류수	2974 mg
[0375]	통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된 함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.	