



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2013년04월26일  
 (11) 등록번호 10-1258504  
 (24) 등록일자 2013년04월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 239/42 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
 C07D 401/04 (2006.01) C07D 239/48 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2006-7022299  
 (22) 출원일자(국제) 2005년03월29일  
 심사청구일자 2010년03월29일  
 (85) 번역문제출일자 2006년10월26일  
 (65) 공개번호 10-2007-0022687  
 (43) 공개일자 2007년02월27일  
 (86) 국제출원번호 PCT/CA2005/000454  
 (87) 국제공개번호 WO 2005/092899  
 국제공개일자 2005년10월06일  
 (30) 우선권주장  
 11/090,713 2005년03월25일 미국(US)  
 (뒷면에 계속)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 W02003024448 A2  
 전체 청구항 수 : 총 18 항

(73) 특허권자  
**메틸진 인코포레이티드**  
 캐나다 퀘벡 몬트리얼 루 프레드릭 밴팅 7150 (우 : 에이치4에스 2에이1)  
 (72) 발명자  
**델로미, 다니엘**  
 캐나다 제이7티 2비2 퀘벡 세인트-라자르 뒤 샤프르 본느793  
**바이스버그, 아카디**  
 캐나다 에이치9제이 2엑스2 퀘벡 커크랜드 리버우드그로브 #10  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**남상선, 특허법인 남앤드남**

(54) 발명의 명칭 **히스톤 데아세틸라제의 억제제**

심사관 : 김범수

**(57) 요약**

본 발명은 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 효소적 활성을 억제하는데 유용한 일련의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 이용하여 세포에서 히스톤 데아세틸라제를 억제하는 방법 및 상기 HDAC 억제제를 이용하여 세포 증식성 질환 및 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 HDAC 억제 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

(72) 발명자

**모라데이, 오스카**

캐나다 에이치9제이 4에이5 퀘백 커크랜드 롤랜드  
-라니엘27

**레이트, 실바나**

캐나다 에이치9제이 4에이5 퀘백 커크랜드 롤랜드  
-라니엘27

**레펠, 스테판**

캐나다 제이7티 3엘8 세인트-라자르 뤼 드 레뜨이  
으 2620

**프리체트, 실비**

캐나다 에이치4지 1에스2 퀘백 베르댕 르 에텔  
3693

**보우체인, 길리안**

캐나다 엘0지 1이0 온타리오 세다 벨리 히든 포레  
스트드라이브 15

**조우, 지홍**

캐나다 에이치9제이 1엔9 퀘백 커크랜드 커크랜드  
불러바드 104

**파퀸, 이사벨**

캐나다 에이치8피 2케이6 퀘백 라살르 5이 애브뉴  
346

**가우데트, 프리데릭**

캐나다 에이치4에이치 1엑스9 퀘백 베르댕 애브뉴  
배티737

**이사코빅, 뤼보미어**

캐나다 에이치3에이치 1에이치4 퀘백 몬트리올 링  
컨애브뉴 1850 아파트먼트 602

(30) 우선권주장

60/556,828 2004년03월26일 미국(US)

PCT/IB05/00802 2005년03월25일  
국제사무국(IB)(IB)

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

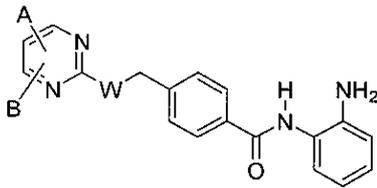
삭제

청구항 6

삭제

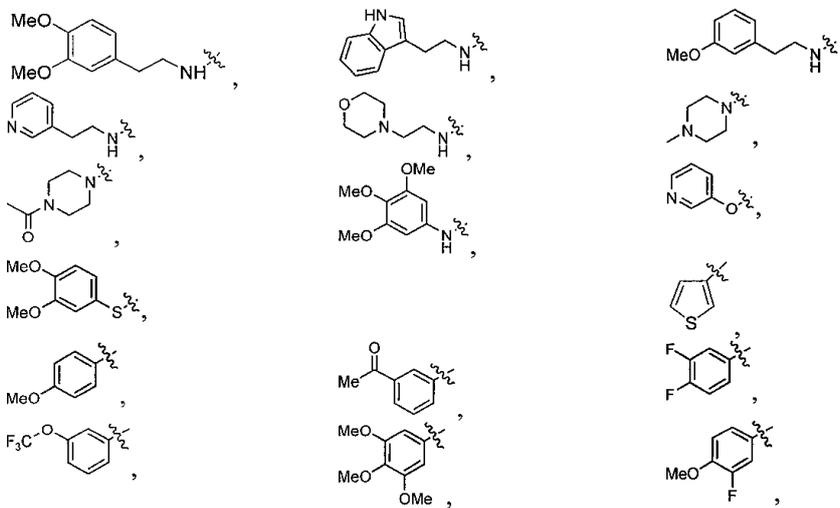
청구항 7

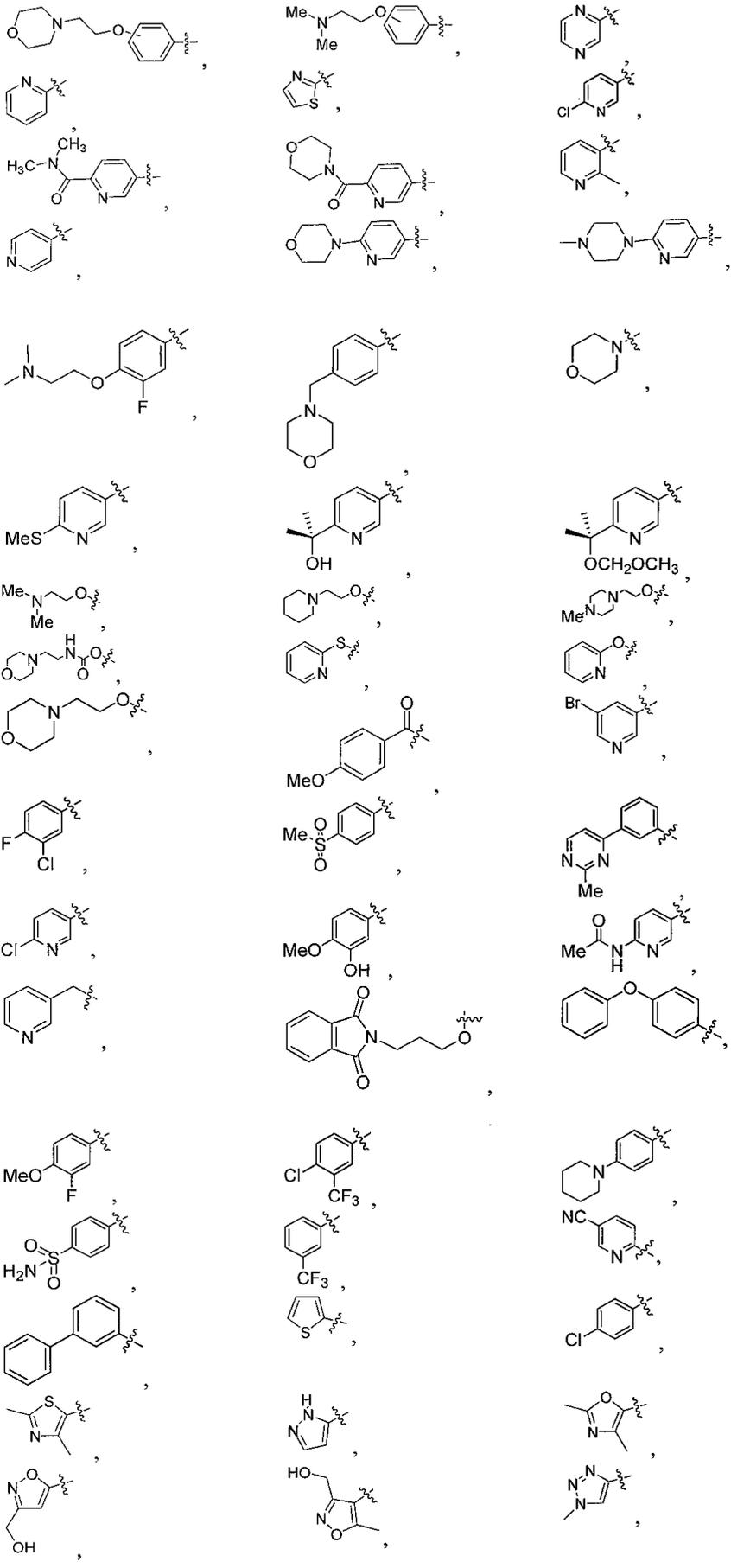
하기 화학식에 따른 화합물:

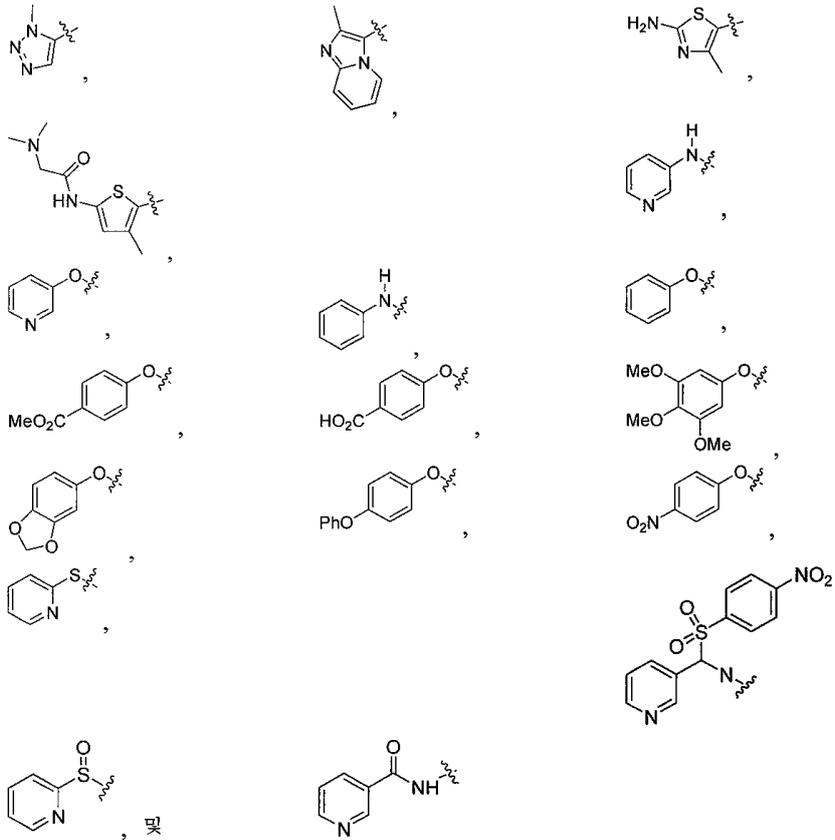


상기 식에서, W는 NH 또는 S이고;

기 A 및 B는 상이하며, 독립적으로 H, 아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬, 아미노, 니트로, 아실아미노, 카르바모일,





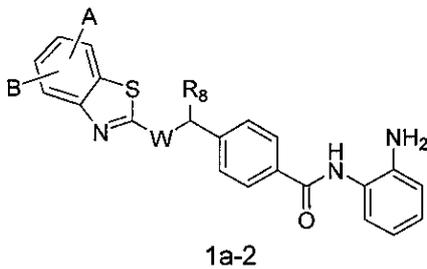


로부터 선택되고;

각각의 헤테로아릴기는 독립적으로 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-14원 방향족 기이다.

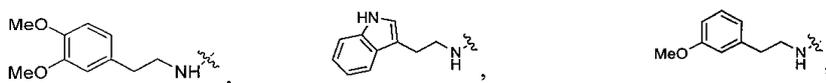
**청구항 8**

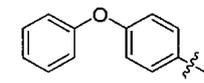
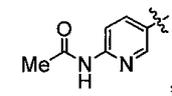
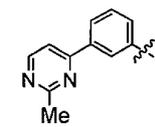
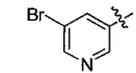
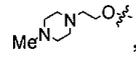
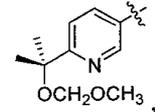
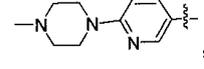
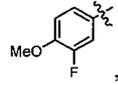
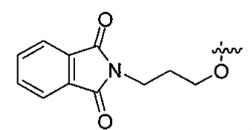
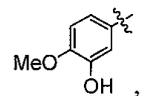
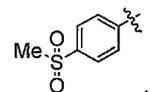
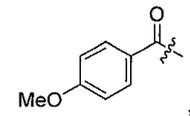
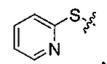
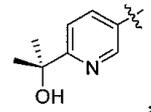
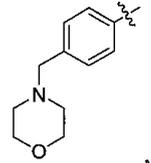
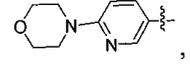
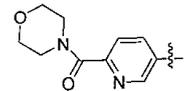
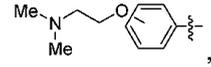
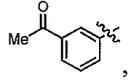
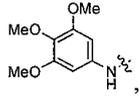
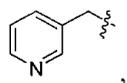
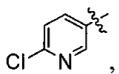
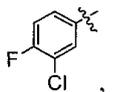
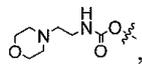
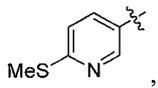
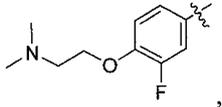
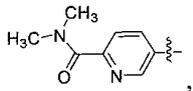
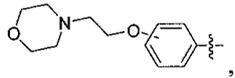
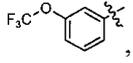
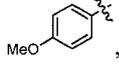
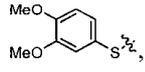
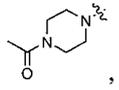
하기 화학식 (1a-2)의 화합물:

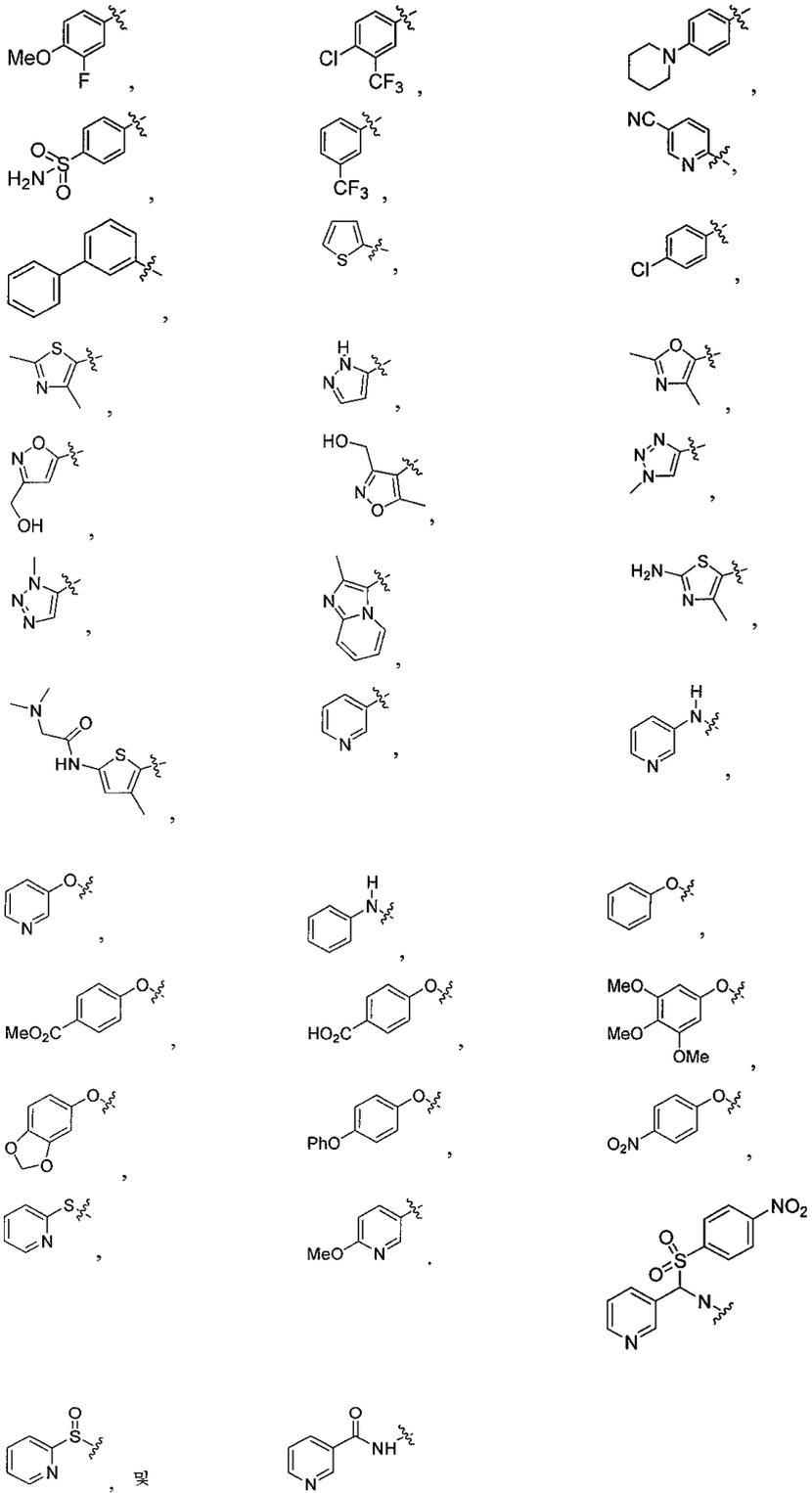


상기 식에서, W는 S 또는 NH이며; R<sub>8</sub>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이며;

A는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬티오, 아실아미노, 카르바모일,

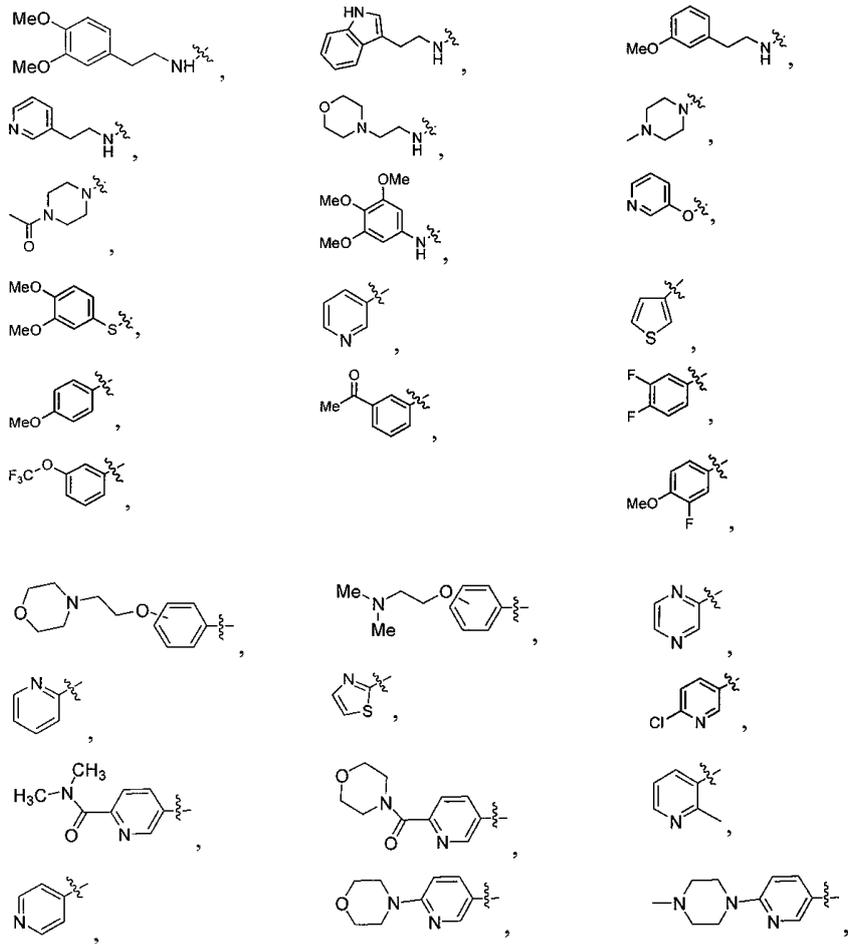


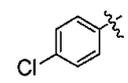
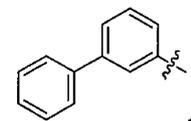
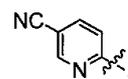
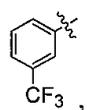
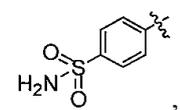
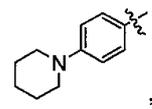
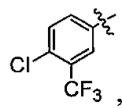
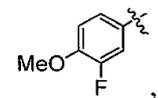
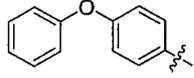
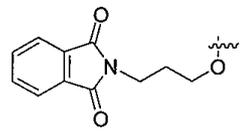
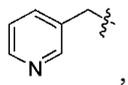
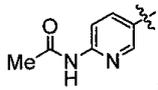
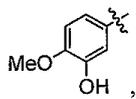
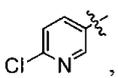
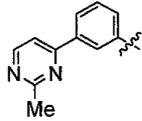
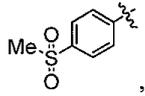
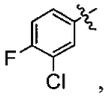
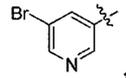
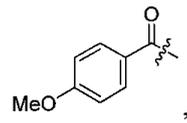
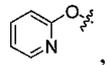
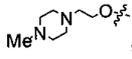
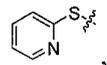
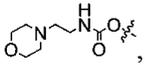
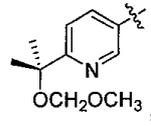
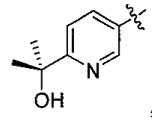
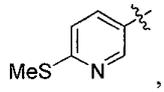
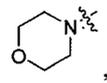
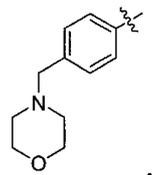
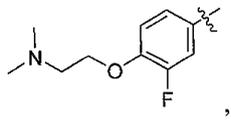


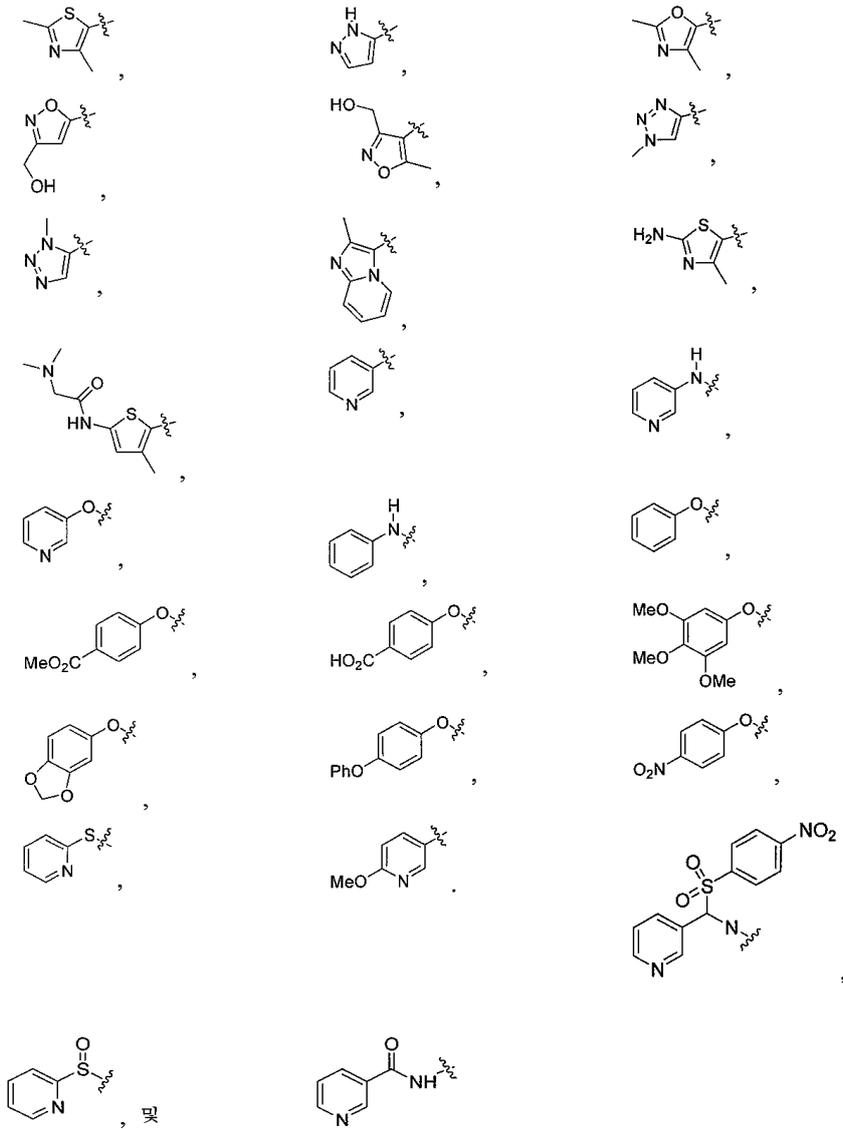


로부터 선택되고;

B는 H, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬티오, 아실아미노, 카르바모일,







로부터 선택되고;

각각의 헤테로아릴기는 독립적으로 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-14원 방향족 기이다.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

제 7항에 있어서, W가 NH인 화합물.

**청구항 15**

제 7항에 있어서, N-(2-아미노페닐)-4-((4-피리딘-4-일-피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드인 화합물.

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

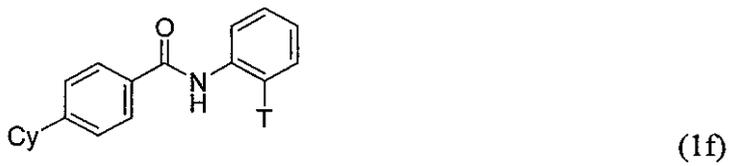
삭제

청구항 40

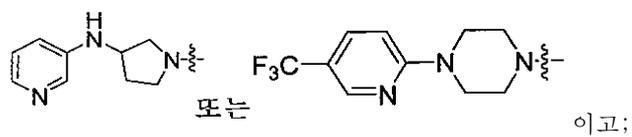
삭제

청구항 41

하기 화학식 (1f)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, Cy는



T는 NH<sub>2</sub> 또는 OH이다.

청구항 42

삭제

청구항 43

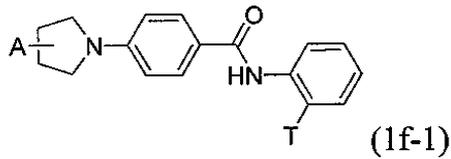
삭제

청구항 44

삭제

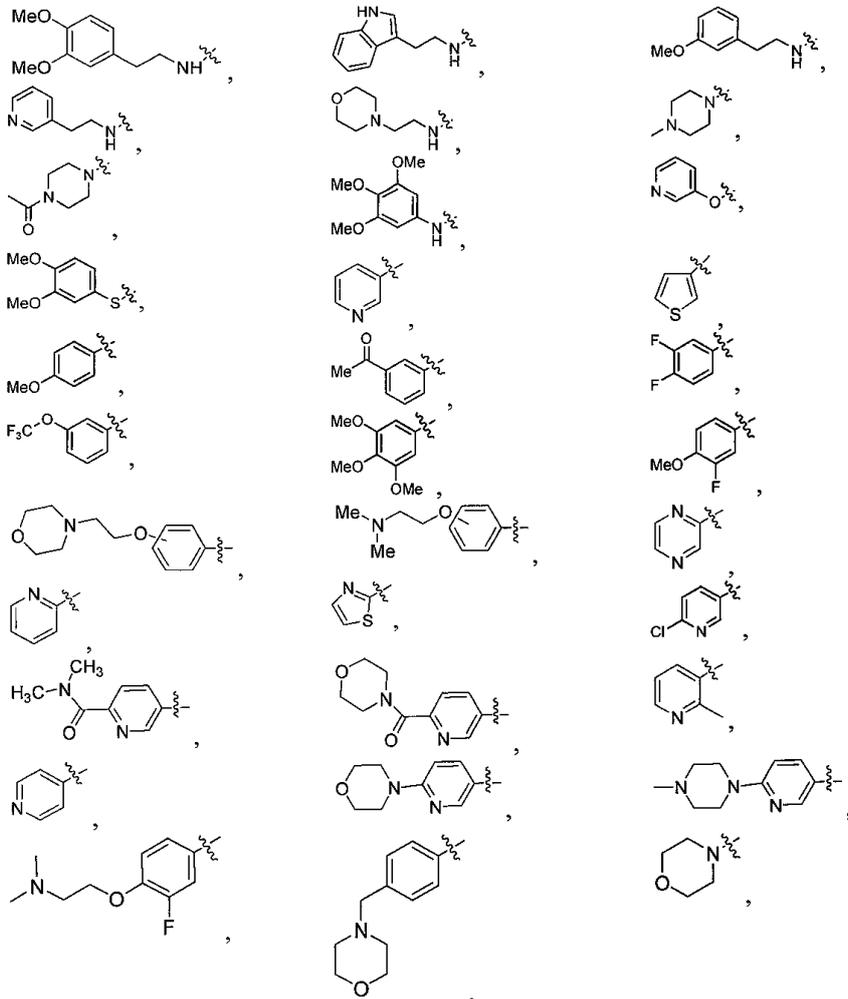
청구항 45

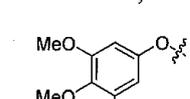
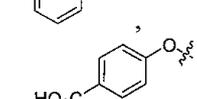
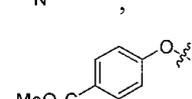
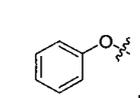
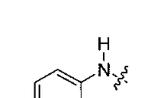
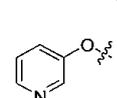
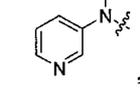
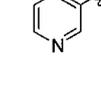
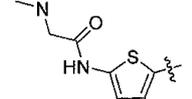
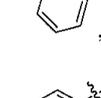
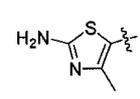
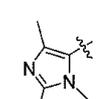
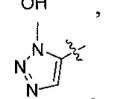
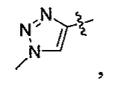
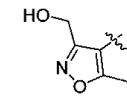
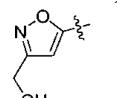
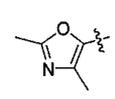
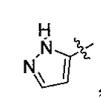
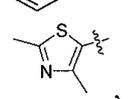
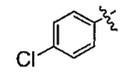
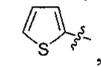
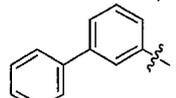
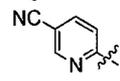
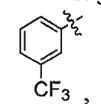
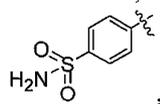
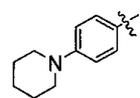
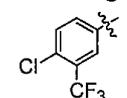
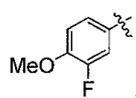
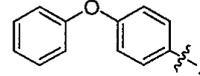
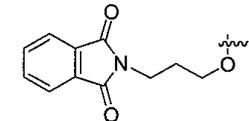
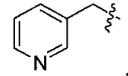
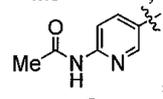
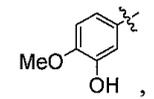
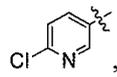
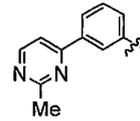
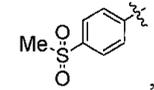
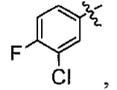
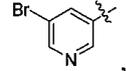
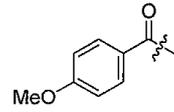
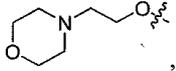
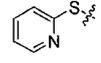
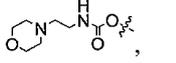
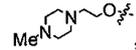
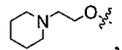
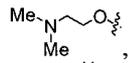
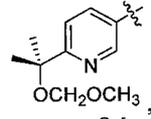
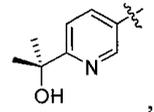
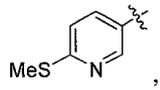
하기 화학식 (1f-1)의 화합물:

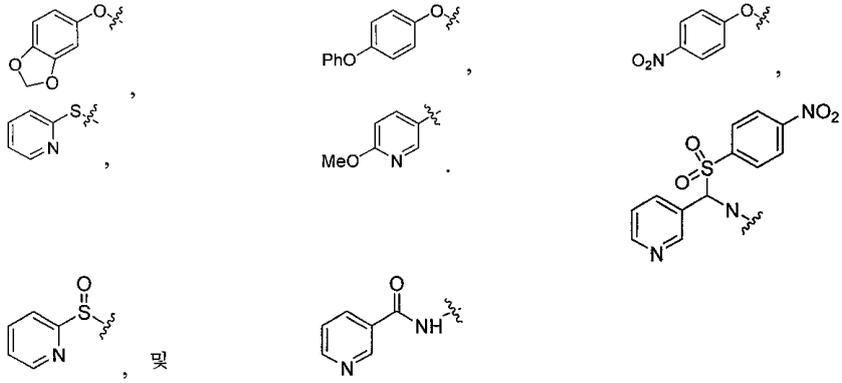


상기 식에서, T는 NH<sub>2</sub> 또는 OH이고;

A는 H, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬; (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시, 아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시 및 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시; (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬, 아미노, 니트로, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬티오, 아실아미노, 카르바모일,







로부터 선택되고;

각각의 헤테로아릴기는 독립적으로 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-14원 방향족 기이다.

**청구항 46**

제 45항에 있어서, T가 NH<sub>2</sub>인 화합물.

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**

삭제

**청구항 50**

삭제

**청구항 51**

삭제

**청구항 52**

삭제

**청구항 53**

삭제

**청구항 54**

삭제

**청구항 55**

삭제

**청구항 56**

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

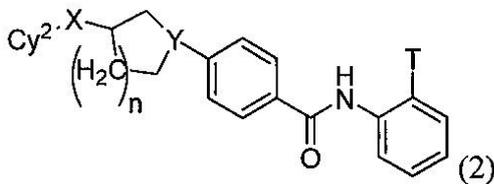
삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

하기 화학식 (2)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,  $Cy^2$ 는 치환되거나 비치환된 페닐 또는 피리딜이고;

X는 NH, O, NHCO 또는 SO이고;

n은 1이며;

Y는 N이며;

T는  $NH_2$ 이고,

상기에서, 치환되거나 비치환된다는 것은 해당 기가, 각각이 하기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체를 지니거나 지니지 않음을 의미하고:

(a) 할로, 시아노, 옥소,  $(C_1-C_{12})$ 알킬,  $(C_1-C_{12})$ 알콕시,  $(C_1-C_{12})$ 알킬티오, 할로 $(C_1-C_{12})$ 알콕시, 아미노 $(C_1-C_{12})$ 알킬, 아미노 $(C_1-C_{12})$ 알콕시, 카르복시, 포르밀, 니트로, 아미노, 아미디노, 카르바모일, 구아니디노,  $C_3-C_7$  헤테로사이클, 헤테로시클릴 $(C_1-C_{12})$ 알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시 $(C_1-C_{12})$ 알킬,  $(C_1-C_{12})$ 알콕시 $(C_1-C_{12})$ 알킬,

(b)  $C_1-C_5$  알킬 또는  $(C_2-C_{12})$ 알케닐 또는 아릴 $(C_1-C_{12})$ 알킬 이미노, 카르바모일, 카르바메이트, 아지도, 카르복사미도, 메르캅토, 히드록시, 히드록시 $(C_1-C_{12})$ 알킬,  $(C_1-C_{12})$ 알킬아릴, 아릴 $(C_1-C_{12})$ 알킬,  $C_1-C_8$  알킬,  $C_1-C_8$  알케닐,  $C_1-C_8$  알콕시,  $C_1-C_8$  알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐,  $C_2-C_8$  아실,  $C_2-C_8$  아실아미노,  $C_1-C_8$  알킬티오, 아릴 $(C_1-C_{12})$ 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오,  $C_1-C_8$  알킬설피닐, 아릴 $(C_1-C_{12})$ 알킬설피닐, 아릴설피닐,  $C_1-C_8$  알킬설포닐, 아릴 $(C_1-C_{12})$ 알킬설포닐, 아릴설포닐,  $C_0-C_6$  N-알킬 카르바모일,  $C_2-C_{15}$  N,N-디알킬카르바모일,  $C_3-C_7$  시클로알킬, 아로일, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴 $(C_1-C_{12})$ 알킬 에테르,  $C_3-C_7$  헤테로시클릴알킬에테르, 아릴;  $(C_3-C_{12})$ 시클로알킬 또는 헤테로사이클 또는 다른 아릴 고리에 융합된 아릴;  $C_3-C_7$  헤테로사이클, 헤테로아릴, 아릴카르바모일, 또는  $(C_3-C_{12})$ 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 아릴에 융합되거나 스피로-융합된 이들 고리중 어떠한 고리; 및

(c)  $-(CH_2)_s NR^{30}R^{31}$ 로서, s가 0(이 경우, 질소가 치환되는 부분에 직접 결합한다) 내지 6이며,  $R^{30}$  및  $R^{31}$ 은 각각 독립적으로 수소, 시아노, 옥소, 카르복사미도, 아미디노,  $C_1-C_8$  히드록시알킬,  $C_1-C_3$  알킬아릴, 아릴 $-C_1-C_3$

알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 아실, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬설포닐, 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬설포닐, 아릴설포닐, 아로일, 아릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴이거나; R<sup>30</sup> 및 R<sup>31</sup>은 이들이 결합된 N과 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하는, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>;

여기서 각각의 아릴기는 독립적으로 페닐, 나프틸, 안트라세닐 또는 플루오레닐이고;

헤테로사이클기의 각각의 헤테로시클릴은 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 지니는 비방향족 3-14원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리이고;

각각의 헤테로아릴기는 독립적으로 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-14원 방향족 기이다.

**청구항 62**

제 61항에 있어서, S 입체화학을 갖는 화합물.

**청구항 63**

제 61항에 있어서, R 입체화학을 갖는 화합물.

**청구항 64**

하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물:

N-(2-아미노-페닐)-4-[(6-히드록시-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드;

N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-피리딘-4-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드;

N-(2-아미노-페닐)-4-[3-(피리딘-3-일아미노)-피롤리딘-1-일]-벤즈아미드;

N-(2-아미노-페닐)-4-[(2-메틸설파닐-6-피리딘-3-일-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤즈아미드;

N-(2-아미노페닐)-4-((4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드;

(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

(R)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일옥시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

(R)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일옥시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

N-(2-아미노페닐)-4-((4-(3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드;

N-(2-아미노-페닐)-4-[[4-(2,4-디메틸-옥사졸-5-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸]-벤즈아미드;

(S)-N-(1-(4-(2-아미노페닐 카르바모일)페닐)피롤리딘-3-일)니코틴아미드;

(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-2-일티오)피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

N-(2-아미노페닐)-4-((S)-3-((S)-피리딘-2-일설파닐)피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

N-(2-아미노-페닐)-4-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-티에노[3,2-d]피리미딘-3-일메틸]-벤즈아미드;

(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(페닐아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

(R)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(페닐아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-페녹시피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

(S)-메틸 4-(1-(4-(2-아미노페닐카르바모일)페닐)피롤리딘-3-일옥시)벤조에이트;

(S)-4-(1-(4-(2-아미노페닐카르바모일)페닐)피롤리딘-3-일옥시)벤조산;

(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(3,4,5-트리메톡시페녹시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드;

(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(4-페녹시페녹시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드; 및

(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(4-니트로페녹시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드.

**청구항 65**

동물에서 세포증식성 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 제 61항의 화합물의 거울상이성질체의 혼합물을 포함하는 조성물.

**청구항 66**

제 65항에 있어서, 혼합물이 라세미체인 조성물.

**청구항 67**

제 65항에 있어서, 거울상이성질체 혼합물이 80% 이상의 하나의 거울상이성질체를 가질 수 있도록, 혼합물이 거울상이성질체적으로 풍부한(enantiomerically enriched) 조성물.

**청구항 68**

제 7항, 제8항, 제14항, 제15항, 제41항, 제45항, 제46항 또는 제 61항 내지 제 64항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 동물의 세포증식성 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제 조성물.

**청구항 69**

삭제

**청구항 70**

삭제

**청구항 71**

제 68항에 있어서, 동물이 포유류인 조성물.

**청구항 72**

제 68항에 있어서, 동물이 인간인 조성물.

**청구항 73**

제 68항에 있어서, 세포증식성 질환 또는 병태가 신생물 세포증식인 조성물.

**청구항 74**

삭제

**청구항 75**

삭제

**명세서**

**기술분야**

본 발명은 히스톤 데아세틸라제의 억제에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 히스톤 데아세틸라제 효소 활성을 억제하는 화합물 및 방법에 관한 것이다.

[0001]

**배경 기술**

- [0002] 진핵 세포에서, 핵 DNA는 히스톤과 결합하여 크로마틴이라 일컬어지는 콤팩트 복합체를 형성한다. 히스톤은 일반적으로 진핵 중 전체에 고도로 보존되는 염기성 단백질의 패밀리를 구성한다. 코어 히스톤들, 일명, H2A, H2B, H3, 및 H4는 단백질 코어를 형성시키는데 관련된다. DNA는 이러한 단백질 코어 주위를 감고 있으면서, 그러한 히스톤의 염기성 아미노산이 DNA의 음으로 하전된 인산염기와 상호작용한다. DNA의 약 146 염기쌍이 히스톤 코어 주위를 감아서 뉴클레오솜 입자, 즉, 크로마틴의 반복적 구조 모티프를 형성한다.
- [0003] 문헌[Csordas, *Biochem. J.*, 286 : 23-38 (1990)]에서는 히스톤이 N-말단 라이신 부분의 ε-아미노기의 변형 후 아세틸화 반응, 즉, 히스톤 아세틸 트랜스페라제(HAT1)에 의해서 촉매화되는 반응을 수행한다고 교시하고 있다. 아세틸화는 라이신 측쇄의 양전하를 중화시키며, 크로마틴 구조에 영향을 미친다고 생각된다. 실제로, 문헌[Taunton *et al.*, *Science*, 272: 408-411 (1996)]에서는 크로마틴 주형에 대한 전사 인자의 접근이 히스톤 과아세틸화에 의해서 증진된다고 교시하고 있다. 타운튼(Taunton) 등은 또한 저아세틸화된 히스톤 H4가 게놈의 전사적인 사일런트 영역(transcriptionally silent region)에서 농축되고 있음을 발견하였다.
- [0004] 히스톤 아세틸화는 가역적변화이면서, 탈아세틸화는 히스톤 데아세틸라제(HDAC)라 일컬어지는 효소의 패밀리에 의해서 촉진된다. HDAC 활성을 갖는 유전자서열 엔코딩 단백질의 분자 클로닝은 별도의 HDAC 효소 이성체의 세트의 존재를 나타내는 것이다. 문헌[Grozinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96: 4868-4873 (1999)]에서는 HDAC가 두 부류로 구분되는데, 첫 번째는 효모 Rpd3-형 단백질로 표현되고, 두 번째는 효모 Hda1-형 단백질로 표현됨을 교시하고 있다. 그로징거(Grozinger) 등은 또한 인간 HDAC1, HDAC2, 및 HDAC3 단백질이 첫 번째 HDAC 부류의 구성원임을 교시하고 있으며, 두 번째 HDAC 부류인 새로운 단백질, 일명 HDAC4, HDAC5, 및 HDAC6를 기재하고 있다. 문헌[Kao *et al.*, *Genes & Dev*, 14: 55-66 (2000)]에서는 HDAC7, 즉, 두 번째 HDAC 부류의 새로운 구성원을 기재하고 있다. 문헌[Van den Wyngaert, *FEBS*, 478: 77-83 (2000)]에서는 HDAC의 제 1 부류의 새로운 구성원인 HDAC8을 개시하고 있다. 문헌[Zhou, X. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98(19), 10572-10577(2001)]에서는 HDAC9의 클로닝 및 특성을 개시하고 있다. 문헌[Kao, H.Y. *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277(1), 187-183(2002)]에서는 포유류 HDAC10의 단리 및 특성을 개시하고 있다. 문헌[Gao L. *et al.*, *J Biol Chem.* 277 (28): 25748-55(2002)]에서는 HDAC11의 클로닝 및 기능적 특성을 개시하고 있다.
- [0005] 문헌[Richon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 3003-3007 (1998)]에는 HDAC 활성이 트리코스타틴 A(trichostatin A: TSA), 즉 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*)로부터 분리된 천연물, 및 합성 화합물, 즉 수베로일아닐리드 히드록사민산(suberoylanilide hydroxamic acid: SAHA)에 의해서 억제된다고 개시하고 있다. 문헌[Yoshida and Beppu, *Exper. Cell Res.*, 177: 122-131 (1988)]에는 TSA가 세포 주기의 G1 및 G2 기에서 랫트 섬유아세포를 포획하여, HDAC를 세포 주기 조절에 관련시킨다. 실제로, 문헌[Finnin *et al.*, *Nature*, 401: 188-193 (1999)]에는 TSA 및 SAHA가 세포성장을 억제하고 말단 분화를 유도하며, 마우스에서의 종양 형성을 방지하는 것으로 교시되어 있다. 스즈키(Suzuki) 등의 미국특허 제6,174,905호, EP0847992호, JP 258863/96, 및 일본출원번호 제10138957호에는 세포 분화를 유도하고 HDAC를 억제하는 벤즈아미드 유도체를 개시하고 있다. 델로엠(Delorme) 등의 WO 01/38322 및 PCT/IB01/00683호에는 HDAC 억제제로 작용하는 추가의 화합물이 개시되어 있다.
- [0006] 이러한 발견은 HDAC 활성의 억제가 세포 주기 조절을 중재하는 새로운 방법이며, HDAC 억제제는 세포 증식성 질환 또는 상태의 치료에 큰 치료학적 효능을 나타내는 것으로 제시하고 있다. 오늘날까지, 본 기술 분야에 히스톤 데아세틸라제의 억제제가 거의 알려져 있지 않다. 이에 따라, 추가 HDAC 억제제를 동정하고, 잠재적인 HDAC 억제 활성에 대해 요구되는 구조적 특징을 동정할 필요가 있다.

**발명의 상세한 설명**

- [0007] 

본 발명의 개요
- [0008] 본 발명은 세포 증식성 질환을 치료하는 새로운 화합물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 히스톤 데아세틸라제 효소 활성의 새로운 억제제를 제공한다.
- [0009] 첫 번째 양태로, 본 발명은 히스톤 데아세틸라제의 억제제로 유용한 화합물을 제공한다.
- [0010] 두 번째 양태로, 본 발명은 본 발명에 따른 히스톤 데아세틸라제의 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0011] 세 번째 양태로, 본 발명은 히스톤 데아세틸라제의 억제에 요구되는 세포를 본 발명의 히스톤 데아세틸라제의 억제제와 접촉시킴을 포함하여, 세포에서 히스톤 데아세틸라제를 억제하는 방법을 제공한다.

[0012] 네 번째 양태로, 본 발명은 세포 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0013] 상기된 설명은 본 발명의 특정 양태들을 요약하는 것으로서, 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 이러한 양태 및 다른 양태 및 구체예들은 하기에서 보다 상세히 기술된다.

[0014] **바람직한 구체예의 상세한 설명**

[0015] 본 발명은 히스톤데아세틸라제 효소 활성을 억제하는 화합물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 세포 증식성 질환 및 상태를 치료하는 조성물 및 방법을 제공한다. 본원에 참조된 특허 및 기술 문헌은 본 기술분야에서의 전문가에게 이용될 수 있는 지식을 제공하는 것이다. 본원에서 인용된 허여된 특허, 특허출원 및 참조사항은 참조로 통합되는 것으로 기재되는 범위와 동일한 범위로 참조로 통합된다. 불일치되는 사항이 있는 경우, 본원이 우선한다.

[0016] 본 발명의 목적을 위해서, 하기 정의가 사용될 것이다(달리 명시적으로 언급되지 않는 한):

[0017] 본 원에 사용된 용어 "히스톤 데아세틸라제" 및 "HDAC"는 히스톤의 N-말단에서 라이신 부분의 ε-아미노기로부터 아세틸기를 제거한 효소 패밀리중 어느 하나를 나타낸다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "히스톤"은 어떠한 종으로부터의 H1, H2A, H2B, H3, H4 및 H5를 포함한 임의의 히스톤 단백질을 나타낸다. 바람직한 히스톤 데아세틸라제는 부류 I 및 부류 II 효소를 포함한다. 바람직하게, 히스톤 데아세틸라제는 HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10, 및 HDAC-11을 포함하지만 이로 제한되는 것은 인간 HDAC이다. 일부 다른 바람직한 구체예에서, 히스톤 데아세틸라제는 원생동물 또는 진균 소스로부터 유도된다.

[0018] 용어 "히스톤 데아세틸라제 억제제" 및 "히스톤 데아세틸라제의 억제제"는 히스톤 데아세틸라제와 상호작용할 수 있으며 이의 효소 활성을 억제할 수 있는 본원에 정의된 구조를 지니는 화합물을 동정하는데 사용된다. 용어 "히스톤 데아세틸라제 효소 활성을 억제하는"은 히스톤으로부터 아세틸기를 제거하는 히스톤 데아세틸라제의 능력을 감소시킴을 의미한다. 일부 바람직한 구체예에서, 히스톤 데아세틸라제 활성의 그러한 감소는 적어도 약 50%, 더욱 바람직하게는 적어도 약 75%, 및 더욱 더 바람직하게, 적어도 약 90%이다. 다른 바람직한 구체예에서, 히스톤 데아세틸라제 활성은 적어도 95%까지, 더욱 바람직하게는 적어도 99%까지 감소된다.

[0019] 바람직하게, 이러한 억제는 특이적이고, 즉, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 다른 관련되지 않은 생물학적 효과를 생성시키는데 요구되는 억제제의 농도 보다 낮은 농도에서 히스톤으로부터 아세틸기를 제거하는 히스톤 데아세틸라제의 능력을 감소시킨다. 바람직하게, 히스톤 데아세틸라제 억제 활성에 요구되는 억제제의 농도는 관련되지 않은 생물학적 효과를 생성시키는데 요구되는 농도보다 적어도 2-배 낮으며, 더욱 바람직하게는 적어도 5-배 낮고, 더욱 더 바람직하게는 10-배 낮으며, 가장 바람직하게, 적어도 20-배 낮다.

[0020] 간단히 설명하면, 화학적 부분은 전반적으로 주로 일가의 화학적 부분(예, 알킬, 아릴 등)로서 정의되고 이들을 나타낸다. 그럼에도 불구하고, 그러한 용어는 본 기술분야의 전문가에게는 명백한 적절한 구조적 환경하에서 상응하는 다가 부분을 나타내는 것으로 또한 사용된다. 예를 들어, "알킬" 부분은 일반적으로 일가 라디칼(예, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-)을 의미하지만, 특정의 환경에서, 이가 결합 부분이 "알킬"일 수 있으며, 이러한 경우에 당업자라면 알킬이 용어 "알킬렌"과 동등한 이가 라디칼(예, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)이라는 것을 이해할 수 있을 것이다. (유사하게, 이가 부분이 "아릴"인 것으로 요구되고 그렇게 기재되는 환경에서, 당업자라면 용어 "아릴"은 상응하는 이가 부분, 즉 아릴렌을 나타내는 것으로 이해할 것이다). 모든 원자는 결합 형성을 위한 그들의 표준 원자가(즉, 탄소의 경우 4, 질소의 경우 3, 산소의 경우 2, S의 경우 S의 산화 상태에 따라 2, 4 또는 6)를 지니는 것으로 이해된다. 때로는, 부분이, 예를 들어, (A)<sub>a</sub>-B-(여기서, a는 0 또는 1이다)로서 정의될 수 있다. 그러한 경우에, a가 0이면 부분이 B-이고, a가 1이면, 부분이 A-B-이다.

[0021] 용어 "히드로카르빌"은 본원에 각각 정의된 직쇄형, 분지형, 또는 사이클릭 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐을 나타낸다. "Co" 히드로카르빌은 공유결합을 나타내는데 사용된다. 따라서, "C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-히드로카르빌"은 공유결합, 메틸, 에틸, 에테닐, 에티닐, 프로필, 프로페닐, 프로피닐, 및 시클로프로필을 포함한다.

[0022] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 12 개의 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소원자를 지니며, 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되거나 비치환된 직쇄형 및 분지형 지방족

기를 나타낸다. 바람직한 알킬기에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 및 헥실이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 용어 "C<sub>6</sub>-알킬" ("C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-알킬"에서와 같이)은 공유결합 ("C<sub>6</sub>"히드로카르빌과 같이)이다.

[0023] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 지니며 2 내지 12개의 탄소원자, 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소원자, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소원자를 지니고 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되거나 비치환된 불포화 선형 또는 분지형 지방족기를 의미한다. 바람직한 알케닐에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 및 헥세닐이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0024] 본원에 사용된 용어 "알킬닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 지니며 2 내지 12개의 탄소원자, 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소원자, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소원자를 지니고 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되거나 비치환된 불포화 선형 또는 분지형 지방족기를 의미한다. 바람직한 알킬닐기에는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 및 헥시닐이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0025] 용어 "알킬렌", "알케닐렌" 또는 "알킬닐렌"기는 두 개의 다른 화학적 기 사이에 위치하며 그들을 연결시키는 상기 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐기이다. 바람직한 알킬렌기에는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 및 부틸렌이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 바람직한 알케닐렌기에는 에테닐렌, 프로페닐렌, 및 부테닐렌이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 바람직한 알킬닐렌기에는 에티닐렌, 프로피닐렌, 및 부티닐렌이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0026] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소원자, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소원자, 더욱 더 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소원자를 지니며 치환되거나 비치환된 포화된 및 부분적으로 불포화된 시클릭 탄화수소기를 포함한다. 바람직한 시클로알킬기에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0027] 용어 "헤테로알킬"은 사슬중의 하나 이상의 탄소원자가 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로 원자에 의해서 대체되는 상기 정의된 바와 같은 알킬기이다.

[0028] 용어 "아릴"기는 치환되거나 비치환된 1 내지 3개의 방향족 고리를 포함하는 C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 방향족 부분이다. 바람직하게, 아릴기는 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴기이다. 바람직한 아릴기에는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 및 플루오레닐이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. "아르알킬" 또는 "아릴알킬"기는 알킬기에 공유결합된 아릴기를 포함하며, 여기서, 이들 중 하나는 치환되거나 비치환될 수 있다. 바람직하게, 아르알킬기는 벤질, 페닐 및 나프틸메틸을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아닌 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알크(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴이다.

[0029] "헤테로시클릭"기(또는 "헤테로시클릴")은 약 3 내지 약 14개의 원자를 지니는데, 하나 이상의 원자가 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환되거나 비치환된 비-방향족 모노-, 바이-, 또는 트리-시클릭 구조이다. 바이시클릭 헤테로사이클중의 한 고리 또는 트리시클릭 헤테로사이클 중의 두 고리는 인단 및 9,10-디히드로 안트라센에서와 같이 방향족일 수 있다. 헤테로시클릭기는 탄소상에서 옥소 또는 상기된 치환체중의 한 치환체에 의해서 치환되거나 비치환되지 않는다. 헤테로시클릭기는 또한 질소상에서 알킬, 아릴, 아르알킬, 알킬카르보닐, 알킬설폰, 아릴카르보닐, 아릴설폰, 알콕시카르보닐, 아르알콕시카르보닐로 또는 황상에서 옥소 또는 저급 알킬로 독립적으로 치환될 수 있다. 바람직한 헤테로사이클릭기에는 에폭시, 아지리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 티아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 및 모르폴리노가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 특정의 바람직한 구체예에서, 헤테로시클릭기는 아릴, 헤테로아릴, 또는 시클로알킬기에 융합된다. 그러한 융합된 헤테로사이클에는 테트라히드로퀴놀린 및 디히드로벤조푸란이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다. 특별히, 환상의 0 또는 S원자가 다른 0 또는 S 원자에 인접되는 화합물은 상기된 용어의 범위로부터 제외된다.

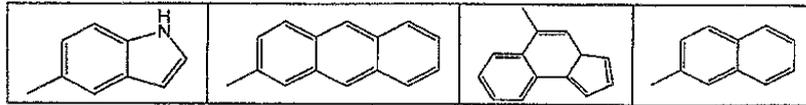
[0030] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 9 또는 10개의 고리원자를 지니며; 시클릭 어레이에 공유된 6, 10, 또는 14개의 파이(pi) 전자들을 지니고; 탄소원자에 추가로 N, O 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 지니는 치환되거나 비치환된 기를 나타낸다. 예를 들어, 헤테로아릴기는 피리미디닐, 피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 티에닐, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐 및 인돌리닐일 수 있다. 바람직한 헤테로아릴기에는 티에닐, 벤조티에닐, 푸릴, 벤조푸릴, 디벤조푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 및 이속사졸릴이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다.

- [0031] "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알킬"기는 알킬기에 공유결합된 헤테로아릴를 포함하며, 이들은 독립적으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 바람직한 헤테로아르알킬기는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 및 5, 6, 9, 또는 10 개의 고리원자를 지니는 헤테로아릴기를 포함한다. 특별히, 인접한 환상 O 및/또는 S 원자를 지니는 화합물은 상기 정의의 범위로부터 배제된다. 바람직한 헤테로아르알킬기의 예에는 피리딜메틸, 피리딜에틸, 피롤릴메틸, 피롤릴에틸, 이미다졸릴메틸, 이미다졸릴에틸, 티아졸릴메틸, 및 티아졸릴에틸이 포함된다.
- [0032] "아릴렌", "헤테로아릴렌" 또는 "헤테로시클릴렌"기는 두 개의 다른 화학적 기 사이에 위치하며 그들을 연결시키는 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴기이다.
- [0033] 바람직한 헤테로시클릴 및 헤테로아릴에는 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카로볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 테카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로 [2,3-b] 테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 메틸렌디아옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈아지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1, 2, 4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0034] 본원에서 사용된 바와 같이, 부분(예, 시클로알킬, 히드로카르빌, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 우레아 등)이 "치환되거나 치환되지 않은"으로 기재되는 경우, 기가 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3, 더욱 바람직하게, 1 또는 2개의 비-수소 치환체를 임의로 지님을 의미한다. 적합한 치환체에는 할로, 히드록시, 옥소 (예, 옥소로 치환된 환상 -CH-는 -C(O)-이다), 니트로, 할로히드로카르빌, 히드로카르빌, 아릴, 아르알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 아실아미노, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 아미노알킬, 아실, 카르복시, 히드록시알킬, 알칸설폰닐, 아렌설폰닐, 알칸술폰아미도, 아렌술폰아미도, 아르알킬술폰아미도, 알킬카르보닐, 아실옥시, 시아노, 및 우레이드기가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 치환체는 이들 자체가 더 치환되지 않는(달리 명시하지 않는 한) 하기 치환체이다:
- [0035] (a) 할로, 시아노, 옥소, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알콕시, 아미노알킬, 아미노알콕시, 카르복시, 포르밀, 니트로, 아미노, 아미디노, 카르바모일, 구아니디노, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클, 헤테로시클릴알킬, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬,
- [0036] (b) C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬 또는 알케닐 또는 아릴알킬 이미노, 카르바모일, 아지도, 카르복사미도, 메르캅토, 히드록시, 히드록시알킬, 알킬아릴, 아릴알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 아실, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 아실아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬티오, 아릴알킬티오, 아릴티오, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬설피닐, 아릴알킬설피닐,아릴설피닐, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬설폰닐, 아릴알킬설폰닐, 아릴설폰닐, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> N-알킬 카르바모일, C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub> N,N-디알킬카르바모일, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 아로일, 아릴옥시, 아릴알킬 에테르, 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴에 융합된 아릴 또는 다른 아릴 고리, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클릴, 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> 헤테로아릴 또는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 아릴에 융합되거나 스피로-융합된 이들 고리중 어떠한 고리로서, 상기 (a)에 기재된 하나 이상의 부분으로 추가로 임의 치환되는 상기 각각의 기들; 및
- [0037] (c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>로서, s가 0(이 경우, 질소가 치환되는 부분에 직접 결합된다) 내지 6이며, R<sup>30</sup> 및 R<sup>31</sup>은 각각 독립적으로 수소, 시아노, 옥소, 카르복사미도, 아미디노, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 히드록시알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬아릴, 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 아실, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬설포닐, 아릴알킬설포닐, 아릴설포닐, 아로일, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴이며, 상기 각각은 상기 (a)에 기재된 하나 이상의 부분으로 추가로 임의 치환되거나;

[0038] R<sup>30</sup> 및 R<sup>31</sup>은 이들이 결합되는 N과 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아로일을 형성하며, 이들 각각은 상기 (a)로부터의 1 내지 3 개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> NR<sup>30</sup> R<sup>31</sup>.

[0039] 또한, 시클릭 부분(즉, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴)상의 치환체는 바이-또는 트리-시클릭 융합된 고리 시스템을 형성하도록 모체 시클릭 부분에 융합된 5 내지 6 원 모노-및 9 내지 14원 바이-시클릭 부분을 포함한다. 예를 들어, 치환되거나 비치환된 페닐에는 하기 페닐이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다:



[0040]

[0041] 시클릭 부분(즉, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴) 상의 바람직한 치환기는 또한 화학식 -K<sup>1</sup>-N(H)(R<sup>10</sup>)의 기를 포함하며, 상기 식에서,

[0042] K<sup>1</sup>은 화학 결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌이며;

[0043] R<sup>10</sup>은 Z' 및 -Ak<sup>2</sup>-Z'로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서

[0044] Ak<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌이며;

[0045] Z'는 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며, 각각은 치환되거나 비치환되며, 각각은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리 또는 하나 이상의 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되거나 비융합된다.

[0046] 특히, 시클릭 부분(예를 들어, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리, 또는 하나 이상의 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 임의의 이들 고리) 상의 바람직한 치환기는 하기 기로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 기를 포함한다:

[0047] a) 알콕시, 시아노, 아미노, 옥소, 할로알킬, 할로, 알킬, R<sub>50</sub>-(C(O)-N(R<sub>32</sub>)-, R<sub>50</sub>-O-C(O)-N(R<sub>32</sub>)-, R<sub>50</sub>-NH-C(O)-N(R<sub>32</sub>)-, R<sub>50</sub>-NH-C(O)-O-, (R<sub>32</sub>)(R<sub>33</sub>)N-알킬-O-, (R<sub>32</sub>)(R<sub>33</sub>)N-알킬렌-N(R<sub>32</sub>)-, N(R<sub>32</sub>)-아릴-N(R<sub>32</sub>)-C(O)-아릴-알킬-N(R<sub>32</sub>)-;

[0048] 여기서, R<sub>50</sub>은 시클로알킬, 헤테로시클릴-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬-, R<sub>32</sub>R<sub>33</sub>N-알킬, 또는 알킬이다;

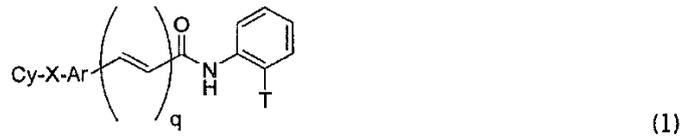
[0049] b) 아릴-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-, 헤테로아릴-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-, 시클로알킬-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-, 헤테로시클릴-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-, 아릴-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-N(R<sub>32</sub>)-, 아릴-C(O)-, 헤테로아릴-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-N(R<sub>32</sub>)-, 헤테로시클릴-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-N(R<sub>32</sub>)-, 아릴-O-, 헤테로아릴-O-, 아릴-S-, 헤테로아릴-S-, 헤테로아릴-SO<sub>2</sub>, 아릴-C(O)N(R<sub>32</sub>)-, 헤테로아릴-C(O)N(R<sub>32</sub>)-, 헤테로아릴-C(H)(SO<sub>2</sub>-헤테로아릴)-N(R<sub>32</sub>)-;

[0050] 상기 식에서, R<sub>32</sub> 및 R<sub>33</sub>은 독립적으로, H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이거나, R<sub>32</sub> 및 R<sub>33</sub>이 N과 함께 부착되어 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성시키며,

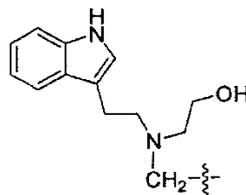
[0051] 바로 상기 4개의 문단에 기술된 임의의 고리는 추가로 알킬, 알콕시, 티올알콕시, 알킬-SO<sub>2</sub>-, 아미노, 할로, 시아노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알콕시알킬, COOH, 알카노일, 알카노에이트, NO<sub>2</sub>, 히드록시, 할로알콕시, (R<sub>32</sub>)(R<sub>33</sub>)N-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-, (R<sub>32</sub>)(R<sub>33</sub>)N-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-O-, (R<sub>32</sub>)(R<sub>33</sub>)N-C(O)-, 헤테로아릴, 알킬-C(O)N(R<sub>32</sub>)-, 아릴-O-, (R<sub>32</sub>)(R<sub>33</sub>)N-SO<sub>2</sub>-, 아릴 및 (R<sub>32</sub>)(R<sub>33</sub>)N-알킬-C(O)N(R<sub>32</sub>)-로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 비치환된다.

- [0052] "할로히드로카르빌"은 하나 내지 모든 수소가 하나 이상의 할로로 대체되는 히드로카르빌 부분이다.
- [0053] 본원에 사용된 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소, 또는 요오드를 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "아실"은 알킬카르보닐 또는 아릴 카르보닐 치환체를 나타낸다. 용어 "아실아미노"는 질소원자에서 결합된 아미드기(즉, R-CO-NH-)를 나타낸다. "카르바모일"은 카르보닐 탄소원자에서 결합된 아미드기(즉, NH<sub>2</sub>-CO-)를 나타낸다. 아실아미노 또는 카르바모일 치환체에서의 질소원자는 추가적으로 치환된다. 용어 "술폰아미도"는 황 또는 질소원자중 어느 하나에 의해서 결합된 술폰아미드 치환체를 나타낸다. 용어 "아미노"는 NH<sub>2</sub>, 알킬아미노, 아릴아미노, 및 시클릭 아미노기를 포함함을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "우레이도"는 치환되거나 비치환된 우레아 부분을 나타낸다.
- [0054] 본원에 사용된 용어 "라디칼"은 하나 이상의 비쌍화된 전자를 포함하는 화학적 부분을 의미한다.
- [0055] 치환되는 부분은 하나 이상의 수소가 다른 화학적 치환체로 독립적으로 대체되는 부분이다. 비제한적인 예로서, 치환된 페닐에는 2-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 2-플루오로-3-프로필페닐이 포함된다. 또 다른 비-제한적인 예로서 치환된 N-옥틸에는 2,4 디메틸-5-에틸-옥틸 및 3-시클로펜틸-옥틸이 포함된다. 이러한 정의에는 산소로 치환되어 카르보닐 -CO-를 형성하는 메틸렌 (-CH<sub>2</sub>-)가 포함된다.
- [0056] 상기 정의된 "비치환된" 부분(예, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로아릴, 등)는 달리 부분의 정의가 제공되는 임의의 어떠한 치환체를 지니지 않는 상기된 부분을 의미한다. 따라서, 예를 들어, "아릴"은 페닐 및 할로로 치환된 페닐을 의미하지만, "비치환된 아릴"은 할로로 치환된 페닐을 포함하지 않는다.
- [0057] 명세서 전반에 걸쳐서, 하나 이상의 화학적 치환체중 바람직한 구체예가 정의되고 있다. 또한 바람직한 구체예의 조합도 바람직하다. 예를 들어, 식별번호[84]에는 화학식(1a)의 화합물에서의 Cy의 바람직한 구체예가 기재되어 있으며, 식별번호[85]에는 화학식(1a)의 화합물의 W의 바람직한 구체예가 기재되어 있다. 따라서, Cy가 식별번호[84]에 기재된 바와 같으며, W가 식별번호[85]에 기재된 바와 같은 화학식(1)의 화합물도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 여겨진다.
- [0058] 본 발명의 일부 화합물은 키랄 중심 및/또는 기하이성체 중심(E-및 Z-이성체)을 지니며, 본 발명은 모든 그러한 광학이성체, 부분입체이성체, 및 기하이성체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 모든 호변이성체 형태를 포함한다. 본 발명의 화합물이 키랄 중심을 포함하는 경우, 본 발명은 이러한 화합물의 거울상이성질체적으로 순수한 이성질체, 및 이러한 화합물의 라세믹 화합물을 포함한다.
- [0059] 본 발명의 화합물은 생체 내 가수분해 가능한 에스테르 또는 생체내 가수분해 가능한 아미드의 형태로 투여될 수 있다. 카르복시 또는 히드록시기를 함유하는 본 발명의 화합물의 생체내 가수분해 가능한 에스테르는, 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 에스테르이며, 이러한 에스테르는 인간 또는 동물 체내에서 가수분해되어 모체 산 또는 알콜을 생성시킨다. 카르복시에 대한 적합한 약제학적으로 허용되는 에스테르는 C<sub>1-6</sub>-알콕시메틸 에스테르 (예, 메톡시메틸), C<sub>1-6</sub>-알카노일옥시메틸 에스테르 (예, 피발로일옥시메틸), 프탈리딜 에스테르, C<sub>3-8</sub>-시클로알콕시카르보닐옥시C<sub>1-6</sub>-알킬 에스테르 (예, 1-시클로헥실카르보닐옥시에틸); 1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸 에스테르 (예, 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸-1-6 및 C<sub>1-6</sub>-알콕시카르보닐옥시에틸 에스테르 (예, 1-메톡시카르보닐옥시에틸)를 포함하며, 본 발명의 화합물중의 어떠한 카르복시에서 형성될 수 있다.
- [0060] 히드록시기를 함유하는 본 발명의 화합물의 생체내 가수분해 가능한 에스테르에는 무기 에스테르, 예컨대, 포스페이트 에스테르 및 α-아실옥시알킬 에테르 및 에스테르의 생체내 가수분해의 결과로 분해되어 모체 히드록시기를 생성하는 관련된 화합물이 포함된다. α-아실옥시알킬 에테르의 예에는 아세톡시메톡시 및 2,2-디메틸프로피오닐옥시-메톡시가 포함된다. 히드록시기에 대한 생체내 가수분해 가능한 에스테르 형성 기의 선택은 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸, 알콕시카르보닐 (알킬 카르보네이트 에스테르를 생성), 디알킬카르바모일 및 N-(N,N-디알킬아미노에틸)-N-알킬카르바모일 (카르바메이트를 생성), N,N-디알킬아미노아세틸 및 카르복시아세틸을 포함한다. 벤조일상의 치환체의 예는 메틸렌 기를 통해서 고리 질소 원자로부터 벤조일 고리의 3-또는 4-위치에 결합된 피페라지노 및 모르폴린을 포함한다. 카르복시기를 함유하는 본 발명의 화합물의 생체내 가수분해 가능한 적합한 아미드는, 예를 들어, N-C<sub>1-6</sub>-알킬 또는 N,N-디-C<sub>1-6</sub>-알킬 아미드, 예컨대, N-메틸, N-에틸, N-프로필, N,N-디메틸, N-에틸-N-메틸 또는 N,N-디에틸 아미드이다.
- [0061] **화합물**

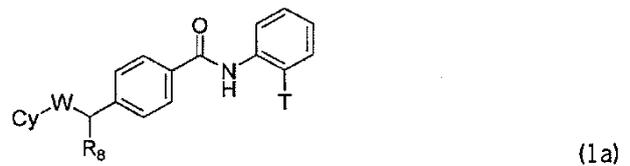
[0062] 제 1 양태에서, 본 발명은 히스톤 데아세틸라제의 신규한 억제제를 제공한다. 제 1 구체예에서, 히스톤 데아세틸라제의 신규한 억제제는 하기 화학식 (1)의 및 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



- [0063] 상기 식에서,
- [0064] X는 화학 결합, L, W-L, L-W, L-W-L, 및 L-W'-L-W'로 구성된 군으로부터 선택되며,
- [0065] Cy는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 각각은 치환되거나 비치환되며, 각각은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리에, 또는 하나 이상의 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되거나 비융합되며, 각각의 고리는 치환되거나 비치환되며;
- [0067] W는 각 경우에서, S, O, C=O, -NH-C(=O)-NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, 또는 N(R<sup>9</sup>)이며, 여기서 R<sup>9</sup>는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 및 t-부톡시카르보닐로 구성된 군으로부터 선택되며,
- [0068] W'는 각 경우에서, 독립적으로 화학결합, S, O, 또는 NH이며,
- [0069] L은 각 경우에서, 독립적으로 화학결합 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌이거나,
- [0070] Ar은 아릴렌, 또는 헤테로아릴렌이며, 각각은 치환되거나 비치환되며,
- [0071] q는 0 또는 1이며;
- [0072] T는 NH<sub>2</sub> 또는 OH이며;
- [0073] 단, Cy가 나프틸이며, X가 -CH<sub>2</sub>-이며, Ar이 페닐이며, q가 0 또는 1인 경우, T는 OH가 아니다.
- [0074] 식별번호 [62]에 따른 화합물의 일부 바람직한 구체예에서, q는 1이며, T는 NH<sub>2</sub>이다.
- [0075] 식별번호 [74]의 화합물의 바람직한 화합물은 Ar이 페닐렌이며, Cy-X가 하기 화합물인 것을 포함한다:



- [0076] 식별번호 [62]에 따른 화합물의 일부 바람직한 구체예에서, q는 0이다.
- [0077] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 HDAC 억제제는 하기 화학식 (1a)를 갖는 식별번호 [77]의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



- [0080] 상기 식에서, Cy는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 각각은 치환되거나 비치환되며, 각각은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리에, 또는 하나 이상의 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되거나 비융합되며, 각각의 고리는 치환되거나 비치환되며;
- [0081] W는 S, O, 또는 N(R<sub>9</sub>)이며, 여기서 R<sub>9</sub>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며;

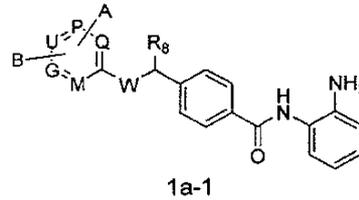
[0082] R<sub>8</sub>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이며;

[0083] T는 NH<sub>2</sub> 또는 OH이다.

[0084] 식별번호 [78]에 따른 화합물의 일부 바람직한 구체예에서, W는 NH 또는 S이다.

[0085] 본 발명, 특히 식별번호 [84]에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이미다졸릴, 및 벤조트리아졸릴로부터 선택되고, 각각은 치환되거나 비치환된 화합물을 포함한다.

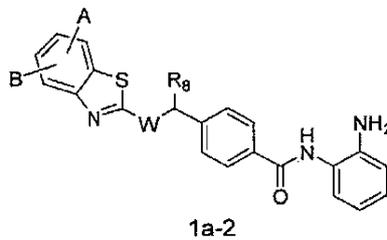
[0086] 식별번호 [85]에 따른 바람직한 화합물은 하기 구조식(1a-1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



[0087]

[0088] 상기 식에서, W는 NH 또는 S이며; P, Q, M, G 및 U는 독립적으로 CH 또는 N이며; 단 P, Q, M, G 및 U 중 두개 이하가 N인 경우, P, Q, M, G 및 U를 함유하는 고리에서 환형 S 또는 O가 다른 환형 S 또는 O에 인접하지 않으며; R<sub>8</sub>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이며; A 및 B는 하기에서 정의된 바와 같다.

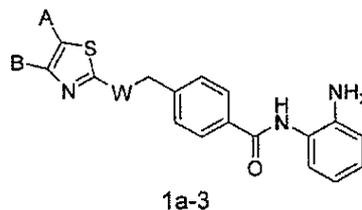
[0089] 식별번호 [85]에 따른 바람직한 화합물은 하기 구조식(1a-2)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



[0090]

[0091] 상기 식에서, W는 S 또는 NH이며; R<sub>8</sub>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이며; A 및 B는 하기에서 정의된 바와 같다.

[0092] 식별번호 [85]에 따른 바람직한 화합물은 하기 구조식(1a-3)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:

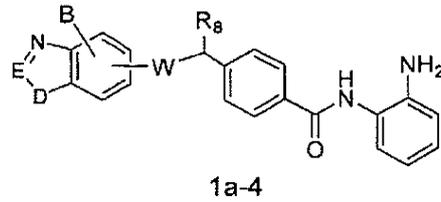


[0093]

[0094] 상기 식에서, W는 S 또는 NH이며; A 및 B는 하기에서 정의된 바와 같다.

[0095] 식별번호 [92]에 따른 바람직한 화합물은 W가 NH인 것을 포함한다.

[0096] 식별번호 [85]에 따른 바람직한 화합물은 하기 구조식(1a-4)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:

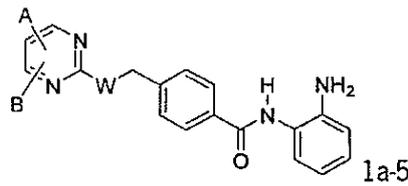


[0097]

[0098] 상기 식에서, W는 S 또는 NH이며; D는 N-R<sub>10</sub> 또는 S이며; E는 N 또는 C-A이며; R<sub>8</sub> 및 R<sub>10</sub>은 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이며; A 및 B는 하기에서 정의된 바와 같다.

[0099] 식별번호 [96]에 따른 바람직한 화합물은 W가 NH인 것을 포함한다.

[0100] 식별번호 [86]에 따른 바람직한 화합물은 하기 구조식(1a-5)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:

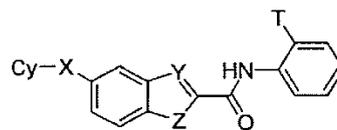


[0101]

[0102] 식별번호 [100]에 따른 바람직한 화합물은 W가 NH인 것을 포함한다.

[0103] 식별번호 [78] 및 [84]에 따른 바람직한 화합물은 또한 W가 NH이며, Cy가 퀴녹살리닐, 프탈리미딜, 또는 벤조디옥솔릴인 것을 포함하며, 여기서, 각각은 A 및/또는 B로 치환되거나 비치환되며, A 및 B는 하기에서 정의된 바와 같다.

[0104] 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 HDAC 억제제는 하기 화학식 (1b)를 갖는 식별번호 [62]의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



[0105]

[0106] 상기 식에서, Cy는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 각각은 치환되거나 비치환되며, 각각은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리에, 또는 하나 이상의 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되거나 비융합되며, 각각의 고리는 치환되거나 비치환되며;

[0107] X는 L, W-L, 또는 L-W이며, 여기서

[0108] W는 각 경우에서, S, O, 또는 NH이며;

[0109] L은 -CH<sub>2</sub>-이며,

[0110] Y는 N 또는 CH이며;

[0111] Z는 O, S, NR<sub>12</sub> 또는 CH<sub>2</sub>이며;

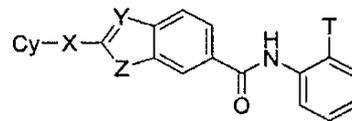
[0112] R<sub>12</sub>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이며;

[0113] T는 NH<sub>2</sub> 또는 OH이다.

[0114] 식별번호 [104]에 따른 화합물의 일부 바람직한 구체예에서, T는 NH<sub>2</sub>이다.

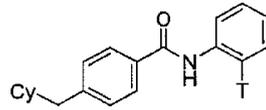
[0115] 식별번호 [104] 및 [113] 각각에 따른 바람직한 화합물은 X가 -S-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-NH-인 것을 포함한다.

- [0116] 식별번호 [104], [113] 및 0에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 아릴 또는 헤테로아릴인 것을 포함하며, 여기서 각각은 치환되거나 비치환된 것이다.
- [0117] 식별번호 [104] 내지 0의 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 또는 벤조티아졸릴인 것을 포함하며, 여기서 각각은 치환되거나 비치환된 것이다.
- [0118] 식별번호 [104] 내지 [117] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 A 및/또는 B에 치환된 것을 포함하며, 여기서 A 및 B는 식별번호 [209]에서 규정된 바와 같다.
- [0119] 식별번호 [104] 내지 [117] 각각의 문단에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 알콕시, 아실, 모르폴리노, 또는 알콕시로 치환되거나 비치환된 페닐로부터 독립적으로 선택된 두개 또는 세개의 기로 치환되거나 비치환된 것을 포함한다.
- [0120] 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 HDAC 억제제는 하기 화학식 (1c)를 갖는 식별번호 [62]의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



(1c)

- [0121] 상기 식에서, Cy는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 각각은 치환되거나 비치환되며, 각각은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리에, 또는 하나 이상의 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되거나 비융합되며, 각각의 고리는 치환되거나 비치환되며;
- [0122] X는 L, W-L, 또는 L-W이며, 여기서
- [0123] W는 각 경우에서, S, O, 또는 NH이며;
- [0124] L은 -CH<sub>2</sub>-이며;
- [0125] Y는 N 또는 CH이며;
- [0126] Z는 O, S, NR<sub>12</sub> 또는 CH<sub>2</sub>이며;
- [0127] R<sub>12</sub>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이며;
- [0128] T는 NH<sub>2</sub> 또는 OH이다.
- [0129] 식별번호 [120]에 따른 화합물의 일부 바람직한 구체예에서, T는 NH<sub>2</sub>이다.
- [0130] 식별번호 [120] 내지 [130] 각각에 따른 바람직한 화합물은 X가 -S-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-NH-인 것을 포함한다.
- [0131] 식별번호 [120] 내지 [131] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 아릴 또는 헤테로아릴이며, 각각은 치환되거나 비치환된 것을 포함한다.
- [0132] 식별번호 [120] 내지 [132] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 또는 벤조티아졸릴이며, 각각은 치환되거나 비치환된 것을 포함한다.
- [0133] 식별번호 [120] 내지 [133] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 A 및/또는 B로 치환되고, A 및 B가 식별번호 [209]에서 규정된 바와 같은 것을 포함한다.
- [0134] 식별번호 [120] 내지 [133] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 알콕시, 할로알콕시, 아실, 모르폴리노, 또는 알콕시로 치환되거나 비치환된 페닐로부터 독립적으로 선택된 하나, 두개 또는 세개의 기로 치환되거나 비치환된 것을 포함한다.
- [0135] 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 HDAC 억제제는 하기 화학식 (1d)를 갖는 식별번호 [62]의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



(1d)

[0137]

[0138]

상기 식에서,

[0139]

Cy는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 각각은 치환되거나 비치환되며, 각각은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리에, 또는 하나 이상의 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되거나 비융합되며, 각각의 고리는 치환되거나 비치환되며;

[0140]

T는 NH<sub>2</sub> 또는 OH이다.

[0141]

식별번호 [136]에 따른 화합물의 일부 바람직한 구체예에서, T는 NH<sub>2</sub>이다.

[0142]

식별번호 [136] 내지 [141] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴이며, 각각은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리에, 또는 하나 이상의 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되거나 비융합되며, 각각의 고리는 치환되거나 비치환되는 것을 포함한다.

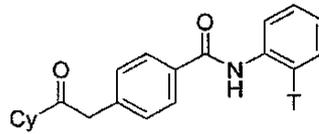
[0143]

식별번호 [136] 내지 [142] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 하기 화합물인 것을 포함한다:


[0144]

[0145]

또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 HDAC 억제제는 하기 화학식 (1e)를 갖는 식별번호 [62]의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



(1e)

[0146]

[0147]

상기 식에서, Cy가 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 각각은 포화되거나 불포화되며, 각각은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리에, 또는 하나 이상의 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되거나 비융합되며, 각각의 고리는 치환되거나 비치환되며;

[0148]

T가 NH<sub>2</sub> 또는 OH이다.

[0149]

식별번호 [145]에 따른 화합물의 일부 바람직한 구체예에서, T는 NH<sub>2</sub>이다.

[0150]

식별번호 [145] 내지 [149] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이며, 각각은 치환되거나 비치환되며, 각각은 고리의 일부로서 하나 이상의 질소를 함유한 것을 포함한다.

[0151]

식별번호 [145] 내지 [150] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 질소 원자를 통하여 페닐에 결합되는 것을 포함한다.

[0152]

식별번호 [145] 내지 [150] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 헤테로시클릴이며, 이는 치환되거나 비치환되는 것을 포함한다.

[0153]

식별번호 [145] 내지 [150] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 피페리디닐, 또는 피페라지닐이며, 이는 치환되거나 비치환되는 것을 포함한다.

[0154]

식별번호 [145] 내지 [152] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 A 및 B로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 치환기로 치환되거나 비치환되고, A 및 B가 식별번호 [209]에서 정의된 바와 같은 것을 포함한다.

[0155]

식별번호 [145] 내지 [152] 각각에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 하기 화합물로부터 독립적으로 선택된 한 또는 두개의 치환기로 치환되거나 비치환된 것을 포함한다:

-CN,		

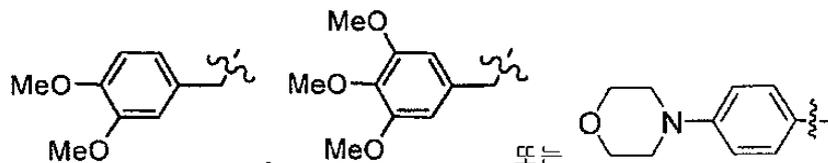
[0156]

[0157]

식별번호 [77]에 따른 바람직한 화합물은 Ar이 페닐렌, 인돌릴 또는 인돌리닐이며, 각각은 치환되거나 비치환되며, X가 부재이거나 CH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -S-C(CH<sub>3</sub>)(H)-, 또는 -N(R<sub>9</sub>)-OH<sub>2</sub>-인 것을 포함한다.

[0158]

식별번호 [157]에 따른 바람직한 화합물은 Ar이 인돌릴 또는 인돌리닐 기이며, X가 CH<sub>2</sub> 또는 -N(R<sub>9</sub>)-CH<sub>2</sub>-이며, Cy는 하기 화합물인 것을 포함한다:



[0159]

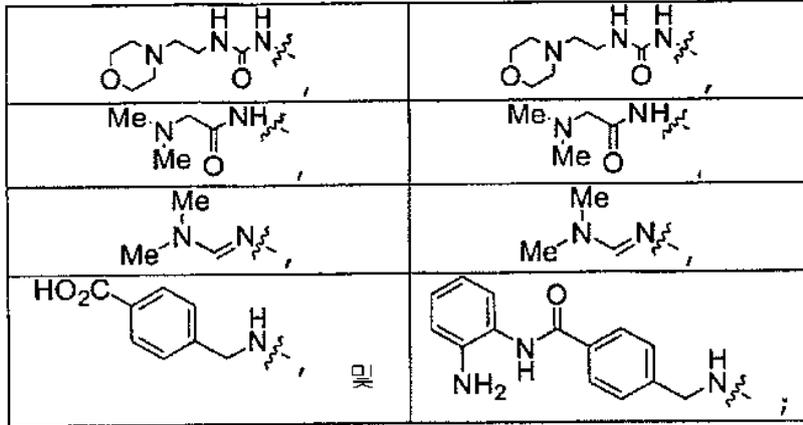
[0160]

식별번호 [157]에 따른 바람직한 화합물은 Ar이 페닐렌이며, X가 -S-CH<sub>2</sub> 또는 -S-C(CH<sub>3</sub>)(H)-이며, Cy는 하기 화합물인 것을 포함한다:



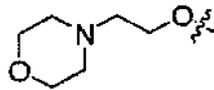
[0161]

[0162] 상기 식에서, Y는 하기 화합물로부터 선택된다:



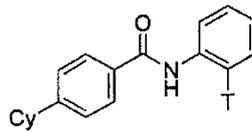
[0163]

[0164] 식별번호 [160]에 따른 바람직한 화합물은 Y'가 H이고, Y''가 하기 화합물인 것을 포함한다:



[0165]

[0166] 식별번호 [157]에 따른 바람직한 화합물은 하기 화학식 (1f)의 것을 포함한다:



(1f):

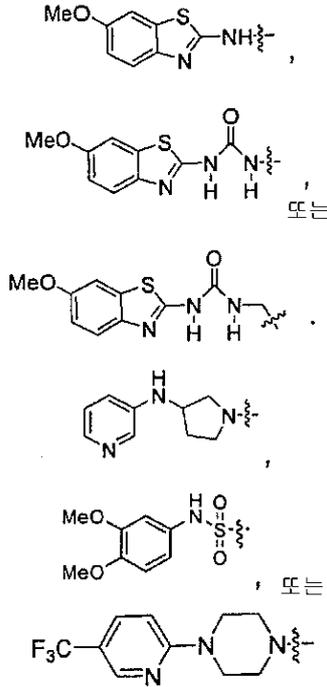
[0167]

[0168] 식별번호 [166]에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이며, 각각은 치환되거나 비치환되며, 각각은 고리의 일부로서 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 것을 포함한다.

[0169]

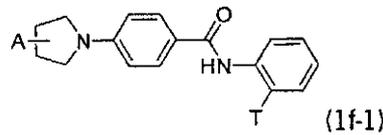
식별번호 [168]에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 질소 원자를 통하여 페닐에 결합된 것으로 포함한다.

[0170] 식별번호 [166]에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 하기 화합물인 것으로 포함한다:



[0171]

[0172] 식별번호 [166]에 따른 바람직한 화합물은 하기 화합물(1f-1) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:

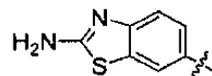


[0173]

[0174] 상기 식에서, T는 OH 또는 NH<sub>2</sub>이며, A는 하기에서 정의된 바와 같다.

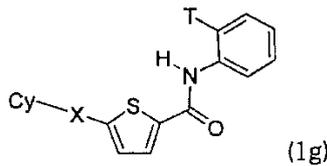
[0175] 식별번호 [172]에 따른 바람직한 화합물은 T가 NH<sub>2</sub>인 것을 포함한다.

[0176] 식별번호 [157]에 따른 바람직한 화합물은 Ar이 페닐렌이고, X가 -O-CH<sub>2</sub>이고, Cy가 하기 화합물인 것으로 포함한다:



[0177]

[0178] 또다른 바람직한 화합물에서, 본 발명의 HDAC 억제제는 하기 화학식 (1g)를 갖는 식별번호 [62]의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



[0179]

[0180] 상기 식에서, Cy가 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 각각은 포화되거나 불포화되며, 각각은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리에, 또는 하나 이상의 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되거나 비융합되며, 각각의 고리는 치환되거나 비치환되며;

[0181] X는 L, W-L, 또는 L-W이며, 여기서,

[0182] W는 각 경우에서, S, O, 또는 NH이며;

[0183] L은 -CH<sub>2</sub>-이며;

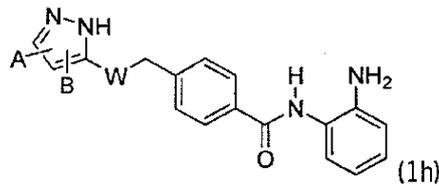
[0184] T는 NH<sub>2</sub> 또는 OH이다.

[0185] 식별번호 [178]에 따른 바람직한 화합물은 Cy가 치환되거나 비치환된 헤테로아릴인 것을 포함한다. 더욱 바람직하게, Cy는 치환되거나 비치환된 피리미디닐이다. 또한, 바람직하게, Cy는 피리딜로 치환되거나 비치환된 피리미디닐이다.

[0186] 식별번호 [178]에 따른 바람직한 화합물은 또한 X가 NH-CH<sub>2</sub>-인 것을 포함한다.

[0187] 식별번호 [178]에 따른 바람직한 화합물은 또한 T가 NH<sub>2</sub>인 화합물을 포함한다.

[0188] 식별번호 [62]에 따른 바람직한 화합물은 하기 화학식 (1h)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



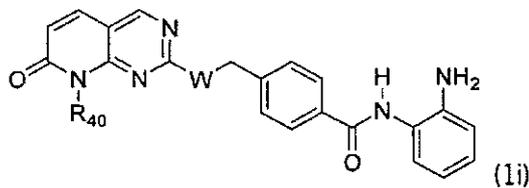
[0189] 상기 식에서, W는 S, O, 또는 NH이며, A 및 B는 하기에서 정의된 바와 같다.

[0191] 식별번호 [188]에 따른 바람직한 화합물은 W가 NH인 것을 포함한다.

[0192] 식별번호 [188]에 따른 바람직한 화합물은 A가 치환되거나 비치환된 피리딜 또는 치환되거나 비치환된 페닐인 것을 포함한다.

[0193] 식별번호 [188]에 따른 바람직한 화합물은 B가 H 또는 할로인 것을 포함한다. 바람직하게, 할로는 클로로이다.

[0194] 식별번호 [62]에 따른 바람직한 화합물은 하기 화학식 (1i)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



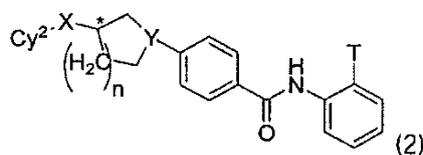
[0195] 상기 식에서, W는 S, O 또는 NH이며, R<sub>40</sub>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0197] 식별번호 [194]에 따른 바람직한 화합물은 W가 NH인 것을 포함한다.

[0198] 식별번호 [194]에 따른 바람직한 화합물은 R<sub>40</sub>이 H인 것을 포함한다.

[0199] 식별번호 [194]에 따른 바람직한 화합물은 R<sub>40</sub>이 메틸인 것을 포함한다.

[0200] 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 신규한 히스톤 데아세틸라제 억제제는 하기 화학식(2)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0201] 상기 식에서, Cy<sup>2</sup>는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 각각은 치환되거나 비치환되며, 아릴 및 헤테로아릴 각각은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리로, 하나 이상의 포화되거나 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되거나 비융합되며, 각각의 고리는 치환되거나 비치환되며;

[0203] X는 공유결합, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌-(CO)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌-(NR<sup>7</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌-(S)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌-(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌 -(SO)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌-(SO<sub>2</sub>)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌 -(NH)-(CO)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌, C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌 -(CO)-(NH)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-히드로카르빌, -NH-CO-NH-, -NH-CS-NH-, -O-CO-O-, -O-CS-O-, -NH-C(NH)-NH-, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>7</sup>)-, -N(R<sup>7</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-O-, 및 -O-C(O)-NH-로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0204] 여기서 R<sup>7</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알킬, 아릴, 아르알킬, 아실, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, SO<sub>2</sub>-알킬, SO<sub>2</sub>-아릴, CO-알킬, CO-아릴, CO-NH-알킬, CO-NH-아릴, CO-O-알킬 및 CO-O-아릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0205] n은 0 내지 4이며;

[0206] Y는 N 또는 CH이며;

[0207] T는 NH<sub>2</sub> 또는 OH이다.

[0208] 화학식 (2)의 화합물은 키랄 중심(별표(\*)로 표시됨)을 함유한다. 본 발명은 화학식 (2)의 화합물의 라세믹 혼합물, 이의 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물, 및 화학식 (2)의 화합물의 거울상이성질체적으로 순수한 이성질체 모두를 포함한다. 바람직하게, 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물에서 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90%, 95% 또는 98% 이상의 하나의 거울상이성질체를 갖는다.

[0209] 기 A 및 B는 동일하거나 상이하며 H, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 아미노알콕시, 할로알콕시 및 헤테로아릴알콕시를 포함하는 치환되거나 비치환된 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 아미노, 니트로, 알킬티오, 아실아미노, 카르바모일 또는 하기 화합물로부터 독립적으로 선택된다:


[0210]


[0211]


[0212]

[0213]

합성

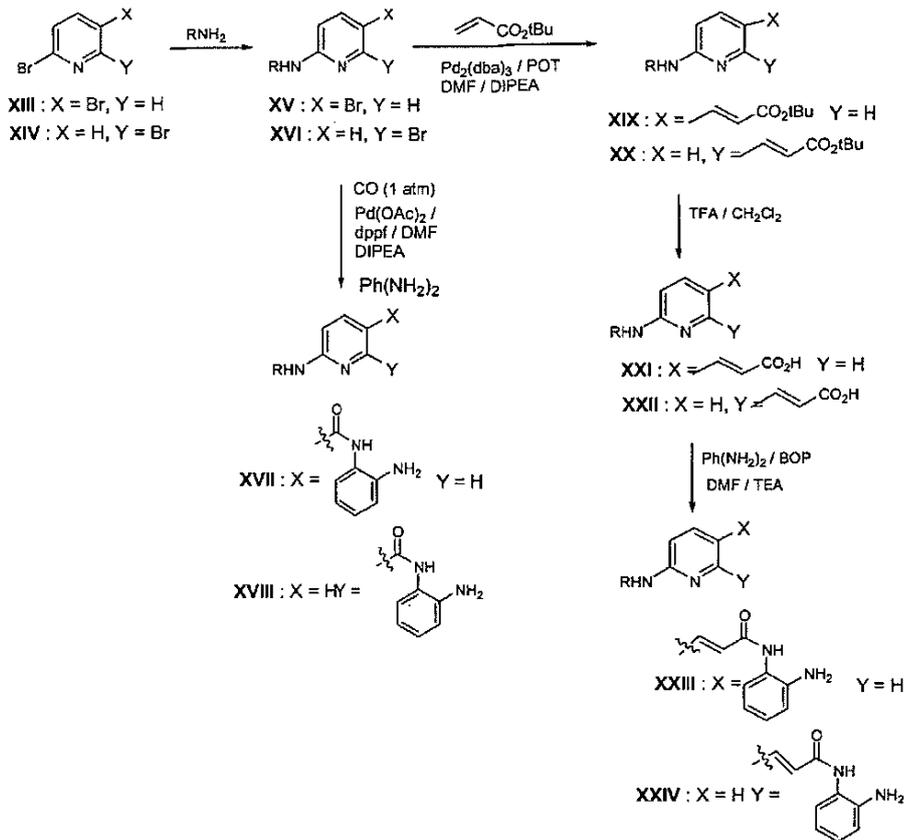
[0214]

Ar이 피리딜렌이고 X가 -N(R<sup>9</sup>)-인 화학식 (1)의 화합물은 바람직하게는 반응식 A에 기술된 과정에 따라 제조될 수 있다. 디브로모피리딘(XIII) 또는 (XIV)를 아민 RNH<sub>2</sub>로 처리하여 아미노브로모피리딘(XV) 또는 (XVI)을 각각 생산한다. 화합물(XV) 또는 (XVI)을 일산화탄소하에서 디아세톡시팔라듐, 디페닐포스포피노페로센, DMF, 디이소프로필에틸아민, 및 페닐렌디아민으로 처리하여 아닐리닐 아미드(XVII) 또는 (XVIII) 각각을 수득한다.

[0215]

화합물(XV) 또는 (XVI)을 질소하에서 DMF 중에서 3차-부틸아크릴레이트, 디이소프로필에틸아민, 디벤질아세톤팔라듐, 및 트리-*o*-토일포스핀(POT)으로 처리하여 화합물(XIX) 및 (XX)을 각각 수득한다. 화합물(XIX) 또는 (XX)의 에스테르 부분을 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산으로 가수분해 반응시켜 화합물(XXI) 또는 (XXII)에서 각각 상응하는 산 부분을 생산한다. 산(XXI) 또는 (XXII)을 페닐렌디아민, BOP, 및 트리에틸아민으로 처리하여 아닐리닐 아미드(XXIII) 또는 (XXIV) 각각을 수득한다.

반응식 A



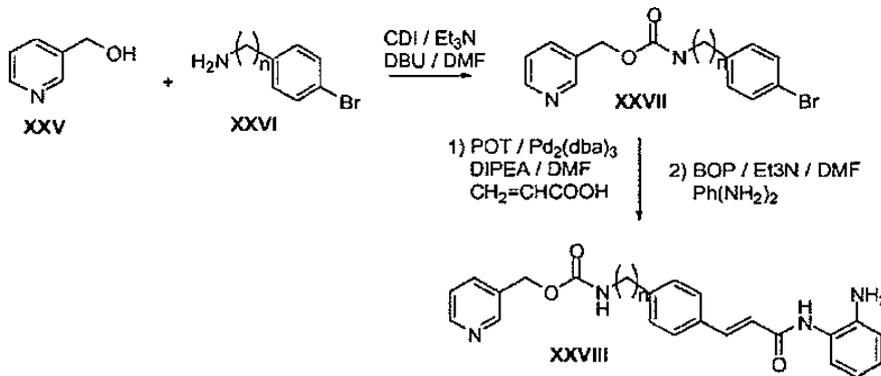
[0216]

[0217]

X가 -O-C(O)-NH-인 화합물은 바람직하게는 반응식 B에 기술된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 따라서, 카르비놀(XXV)을 DMF 중 카르보닐디이미다졸(CDI), 트리에틸아민 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)을 갖는 브로모벤질아민(XXVI)에 첨가하여 화합물(XXVII)을 생산한다. 아닐리닐 아미드(XXVIII)의 생산에서 나머지 합성 단계는 상기 반응식 A에서 기술된 바와 같다.

[0218]

반응식 B



[0219]

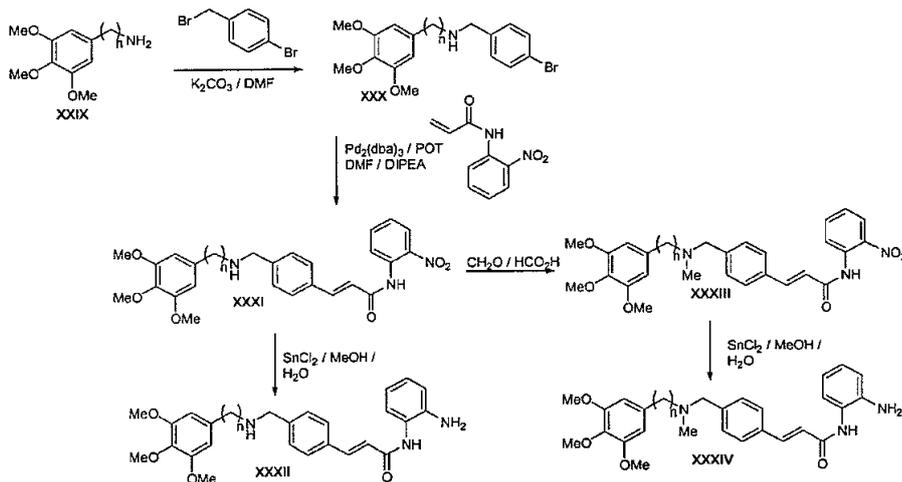
[0220]

X가 -N(R<sup>9</sup>)-인 화합물은 바람직하게는 반응식 C에 개략된 바와 같이 제조될 수 있다. 아민(XXIX)을 DMF 중 칼륨 카르보네이트의 존재하에 p-브로모벤질브로마이드와 반응시켜 브로모벤질아민(XXX)을 생산한다. 화합물(XXX)을 DMF 중 나트로아크릴아닐리드, 디벤질아세톤 팔라듐, POT, 및 디이소프로필에틸아민으로 처리하여 니트로아닐리드(XXXI)를 수득한다. 니트로아닐리드(XXXI)를 메탄올 및 물 중 염화주석으로 처리하여 상응하는 아닐리닐 아미드(XXXII)로 전환시킨다.

[0221]

포름산 중 아민(XXXI)을 파라포름알데히드로 처리하여 메틸아민(XXXIII)을 제공한다. 이후 화합물(XXXIII) 중 니트로아닐리드 부분을 메탄올 및 물 중 염화주석으로 처리하여 화합물(XXXIV)에서 상응하는 아닐리닐 아미드 부분으로 전환시킨다.

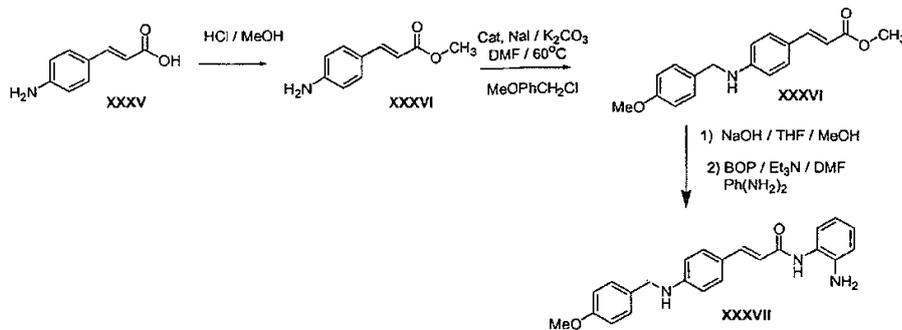
[0222] 반응식 C



[0223]

[0224] 대안적으로는, X가 -N(R<sup>9</sup>)-인 화합물은 반응식 D에 기술된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 메탄올 중 카르복실산(XXXV)을 염산으로 처리하여 에스테르(XXXVI)를 생산한다. 화합물(XXXVI) 중 1차 아민 부분을 60°C에서 DMF 중 트리에틸아민, 메톡시벤질클로라이드, 나트륨 요오다이드, 및 칼륨 카르보네이트와 같은 촉매로 처리하여 화합물(XXXVI)에서 2차 아민 부분으로 전환시킨다. 에스테르(XXXVI)를 반응식 A에서 기술된 바와 같이, DMF 중 나트륨 히드록사이드, THF 및 메탄올, 이후 BOP, 트리에틸아민 및 페닐렌디아민으로 처리하여 아닐리닐 아미드(XXXVII)로 전환시킨다.

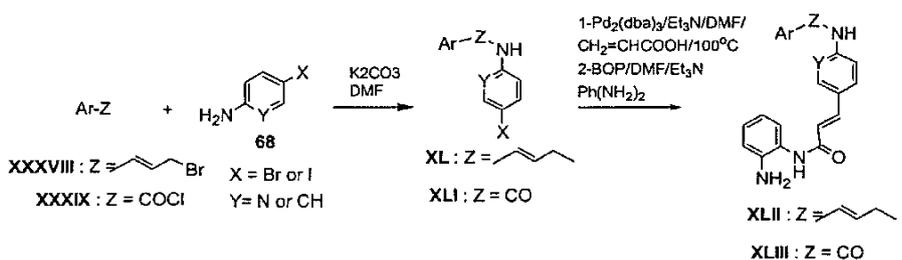
[0225] 반응식 D



[0226]

[0227] X가 또는 -C(O)-NH-인 화합물은 바람직하게는 반응식 E에 기술된 과정에 따라 제조될 수 있다. 아민(68)을 DMF 중 할로알킬 화합물(XXXVIII) 또는 (XXXIX) 및 칼륨 카르보네이트에 첨가하여 아릴아민(XL) 또는 (XLI) 각각을 생산한다. 이후 아닐리닐 아미드(XLII) 또는 (XLIII)를 반응식 A 내지 D에 기술된 것과 유사한 과정을 이용하여 제조한다.

[0228] 반응식 E

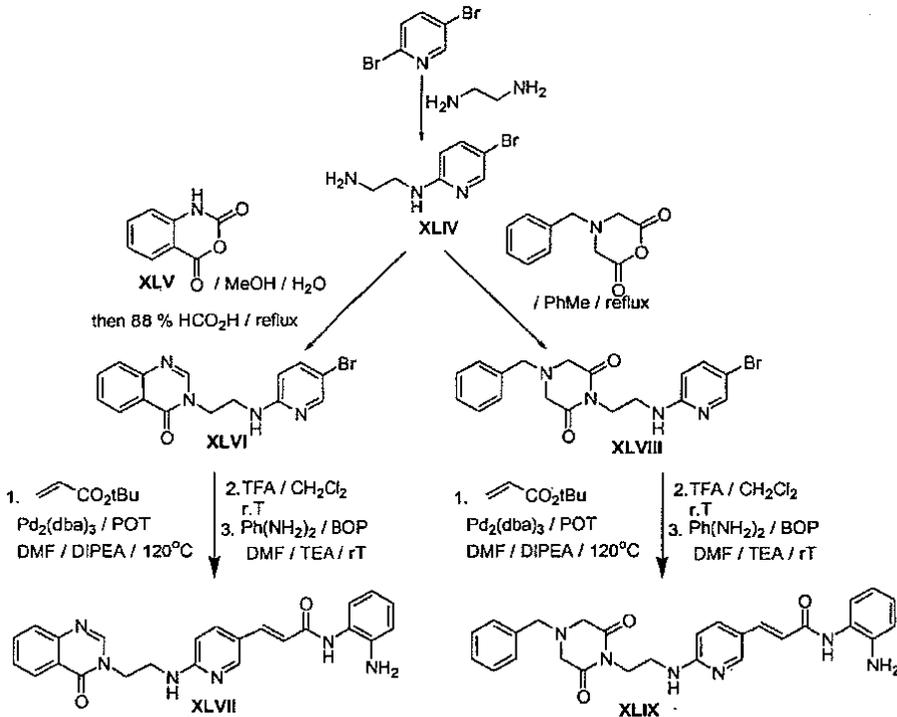


[0229]

[0230] 화합물(XLVII) 및 (XLIX)와 같은 화합물은 바람직하게는 반응식 F에 개략된 바와 같이 제조될 수 있다. 디브로 모피리딘을 디아미노에탄과 결합시켜 아민(XLIV)을 생산한다. 아민(XLIV)을 메탄올 및 물 중 이소타릭

(isatoic) 무수물(LV)로 처리한 후, 포름산에서 환류시켜 화합물(XLVI)을 수득한다. 아민(XLIV)을 벤질아미노디아세트산과 아세트산 무수물의 반응 생성물로 처리하여 화합물(XLVIII)을 제공한다. 이후 브로모피리딘아민(XLVI) 및 (XLVII)을 반응식 A 내지 E에 기술된 것과 유사한 과정으로 상응하는 디엔 아닐리닐아미드(XLVII) 및 (XLIX)으로 각각 전환시킨다.

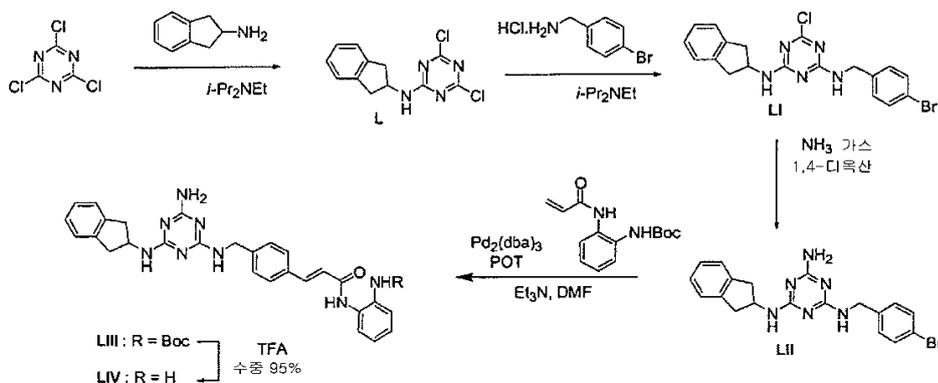
[0231] 반응식 F



[0232]

[0233] 화합물(LIV)와 같은 화합물은 바람직하게는 반응식 G에 기술된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 트리클로로트리아진을 아미노인단 및 디이소프로필에틸아민으로 처리하여 디클로로아미노트리아진(L)을 생산한다. 이를 브로모벤질아민 및 디이소프로필에틸아민으로 처리하여 디아미노클로로트리아진(LI)을 수득한다. 아미노 가스 및 디옥산을 첨가하여 트리아미노트리아진(LII)을 제공한다. 이를 보호된 아크릴아닐리드, 트리에틸아민, POT, 및 디벤질아세톤 팔라듐으로 처리하여 디엔 아닐리닐아미드(LIII)를 수득하고, 이를 트리플루오로아세트산으로 탈보호화시켜 최종 생성물(LIV)을 제공한다.

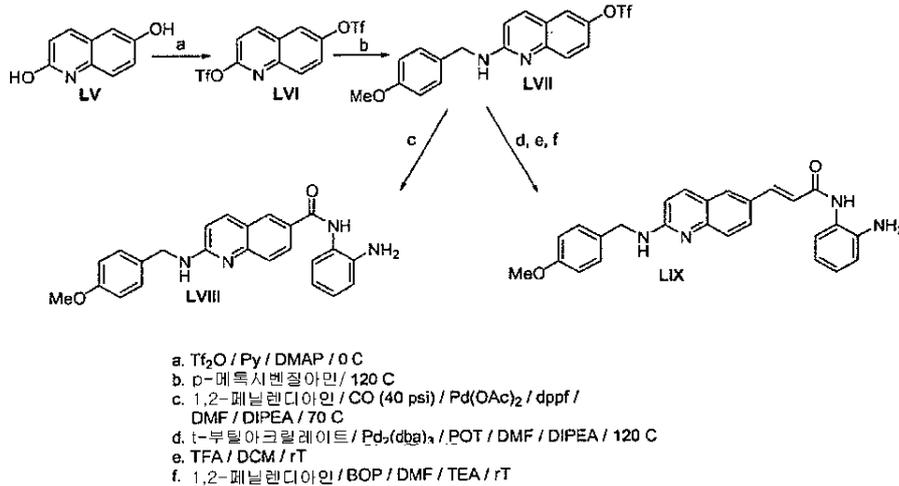
[0234] 반응식 G



[0235]

[0236] Ar이 퀴놀린렌이고 X가 -N(R<sup>9</sup>)-인 화학식 (1)의 화합물은 바람직하게는 반응식 H에 기술된 과정에 따라 제조될 수 있다. 피리딘 중 디메틸아미노피리딘(DMAP)을 갖는 디히드록시퀴놀린(LV)을 트리플루오로메탄술폰산 무수물로 처리하여 비스(트리플루오로메탄설포닐옥시)-퀴놀린(LVI)을 제공한다. 화합물(LVI)을 p-메톡시벤질아민으로 처리하여 아미노퀴놀린(LVII)을 수득한다. 이후 아닐리닐 아미드(LVIII) 및 (LIX)를 상술된 것과 유사한 과정을 사용하여 제조한다.

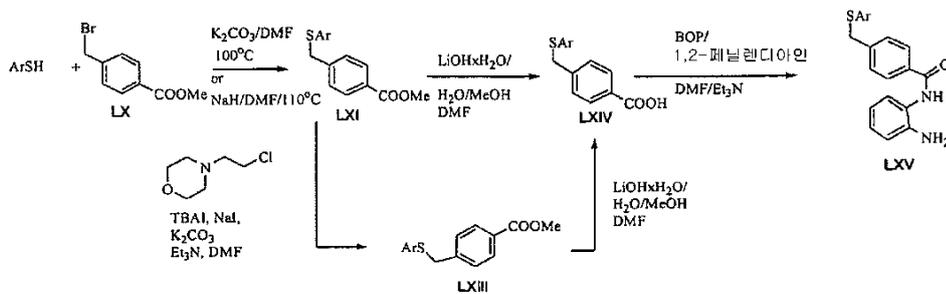
[0237] 반응식 H



[0238]

[0239] X가 황 원자인 화합물은 바람직하게는 반응식 I에 개략된 바와 같이 제조될 수 있다. 브로마이드(LX)를 상기 반응식 D에 기술된 것과 유사한 과정을 이용하여 디알릴 에스테르(LXI)로 전환한다. 에스테르(LXI)를 리튬 히드록사이드와 같은 히드록사이드 염기로 처리하여 상응하는 산(LXIV)으로 전환한다. 대안적으로는, 에스테르(LXI)를 DMF 중 클로로에틸모르폴린, 나트륨 요오다이드, 칼륨 카르보네이트, 트리에틸아민 및 테트라암모늄 요오다이드(TBAI)로 처리하여 에스테르(LXIII)를 생산할 수 있으며, 이후 산(LXIV)로 전환할 수 있다. 산(LXIV)을 BOP 시약, 트리에틸아민, 및 디메틸포름아미드(DMF) 존재하에 1,2-페닐렌디아민을 갖는 산으로 처리하여 아닐리닐 아마이드(LXV)로 전환시킨다.

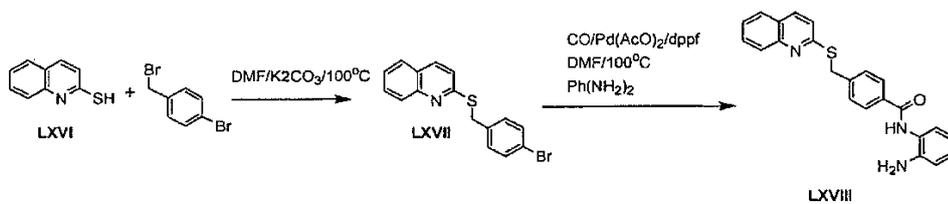
[0240] 반응식 I



[0241]

[0242] 대안적으로는, X가 황 원자인 화합물은 반응식 J에 기술된 과정에 따라 제조될 수 있다. 설파닐 아닐리닐아미드(LXVIII)를 상술된 것과 유사한 과정을 이용하여 제조한다.

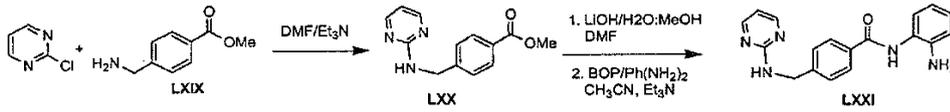
[0243] 반응식 J



[0244]

[0245] X가  $-\text{N}(\text{R}^9)-$ 인 화합물은 바람직하게는 반응식 K에 기술된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 아미노 아닐리닐 아마이드(LXXI)를 상술된 것과 유사한 합성 단계에 따라 제조한다.

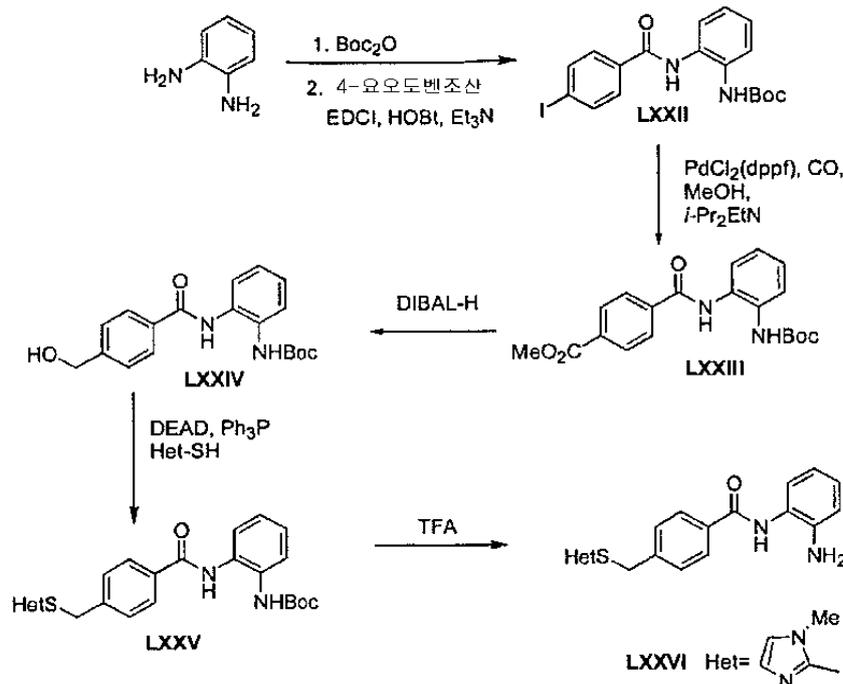
[0246] 반응식 K



[0247]

[0248] X가 황 원자인 화합물은 반응식 L에 개략된 바와 같이 제조될 수 있다. 페닐렌디아민을 디-3차-부틸디카르보네이트와 반응시킨 후, 요오도벤조산, 디메틸아미노프로필에틸카르보디이미드, 히드록시벤조트리아졸, 및 트리에틸아민과 반응시켜 보호된 아닐리닐 아미드(LXXII)를 제공한다. 화합물(LXXII)의 요오다이드 부분을 상술된 것과 유사한 과정을 이용하여 화합물(LXXIII)의 메틸 에스테르 부분으로 전환시킨다. 화합물(LXXIII)의 메틸 에스테르 부분을 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(DIBAL-H)와 같은 환원제로 처리하여 화합물(LXXIV)의 히드록실 부분으로 전환시킨다. 헤테로시클릴술포드릴 화합물(Het-SH)를 트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카르복실레이트와 함께 첨가하여 화합물(LXXIV)의 히드록실 부분을 화합물(LXXV)의 설파닐 부분으로 전환시킨다. 화합물(LXXV)을 트리플루오로아세트산으로 탈보호화시켜 설파닐 아닐리닐 아미드(LXXVI)를 수득한다.

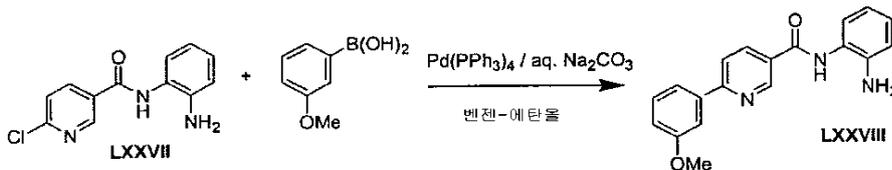
[0249] 반응식 L



[0250]

[0251] X가 화학결합인 화합물은 반응식 M에 기술된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 따라서, 클로로아닐아닐리닐아미드(LXXVII)를 아릴 보론산, 벤젠, 에탄올, 수성 나트륨 카르보네이트, 및 트리페닐포스핀 팔라듐으로 처리하여 디아닐아닐리닐아미드(LXXVIII)를 수득한다.

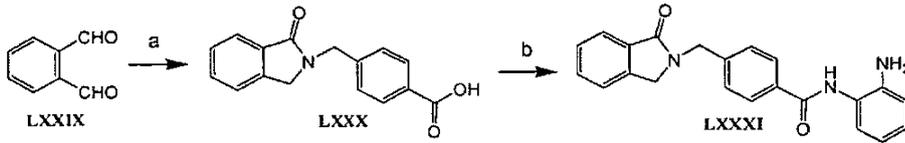
[0252] 반응식 M



[0253]

[0254] 화합물(LXXXI)와 같은 화합물은 바람직하게는 반응식 N에 기술된 과정에 따라 제조될 수 있다. 따라서, 아세트산 중 벤젠-1,2-카르보알데히드(LXXIX)를 p-아미노메틸벤조산으로 처리하여 벤조산(LXXX)을 생산한다. 산(LXXX)을 히드록시벤조트리아졸, 에틸렌디클로라이드, 및 페닐렌디아민으로 처리하여 상응하는 아닐리닐아미드(LXXXI)로 전환시킨다.

[0255] 반응식 N



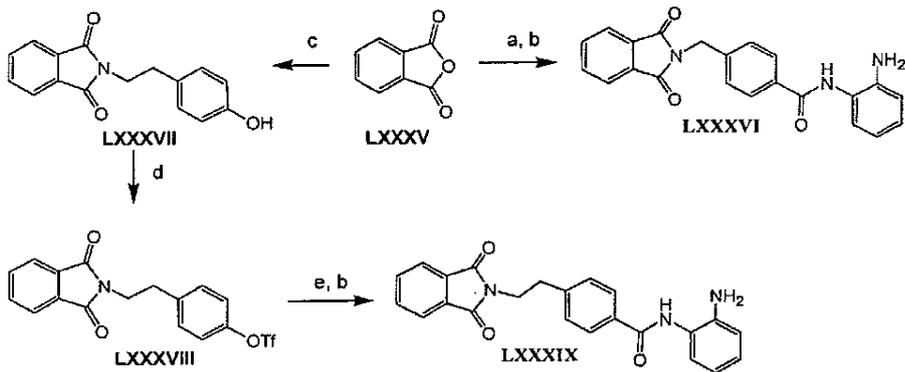
a. p-아미노메틸벤조산/AcOH/ 5분/환류  
b. HOBT/EDC/ 1,2-디아미노벤젠

[0256]

[0257] 화합물(LXXXVI) 및 (LXXXIX)와 같은 화합물은 바람직하게는 반응식 O에 기술된 과정에 따라 제조될 수 있다. 프탈산 무수물(LXXXV) 및 p-아민메틸벤조산을 아세트산 중에서 결합하여 중간체 카르복실산을 생산하고, 이를 상술된 것과 유사한 과정을 이용하여 아닐리닐아미드(LXXXVI)로 전환시킨다.

[0258] 4-(2-아미노에틸)페놀을 아세트산 중 프탈산 무수물(LXXXV)에 첨가하여 히드록실 화합물(LXXXVII)을 수득한다. 화합물(LXXXVII)의 히드록실기를 나트륨 히드리드, THF, DMF 및 페닐아미노디프릴레이트로 처리하여 화합물(LXXXVIII)의 트리플레이트기로 전환시킨다. 화합물(LXXXVIII)을 상기 반응식 3에 기술된 것과 유사한 과정에 따라 처리하여 아닐리닐아미드(LXXXIX)를 수득한다.

[0259] 반응식 O



a. p-아미노메틸벤조산/AcOH/환류/3 시간  
b. HOBT/EDC/ 1,2-디아미노벤젠  
c. 4-(2-아미노에틸)페놀/AcOH/5시간/환류  
d. PhNTf<sub>2</sub>/NaH/THF-DMF/30 min/0°C  
e. 1. CO/Pd(OAc)<sub>2</sub>/dppf/Et<sub>3</sub>N/MeOH-DMF/4 days/75°C  
2. AcOH/HCl/3 hrs/reflux

[0260]

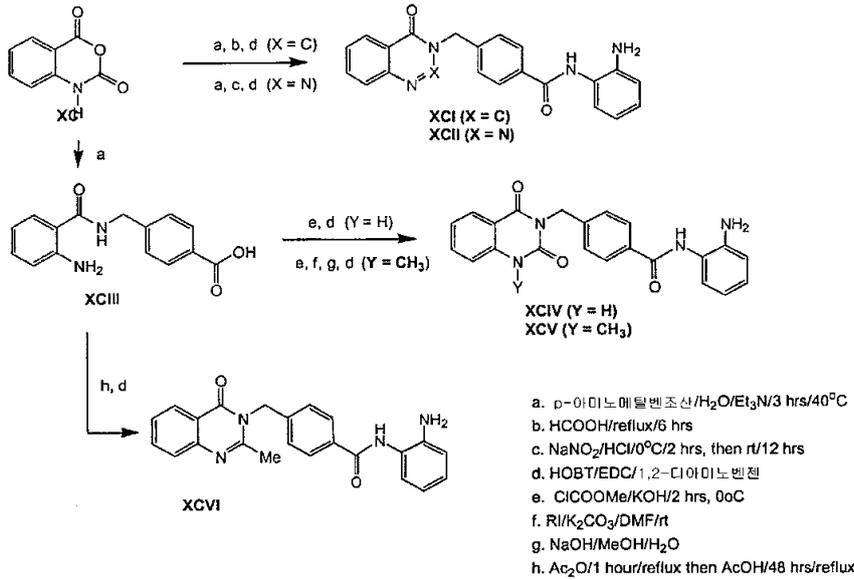
[0261] 화합물(XCI) 내지 (XCVI)와 같은 화합물은 반응식 P에 기술된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 이소토크 무수물(XC)을 물 및 트리에틸아민 중 p-아미노메틸벤조산으로 처리한 후, 포름산으로 처리하여 중간체 카르복실산을 수득하고, 이를 상술된 것과 유사한 과정을 이용하여 아닐리닐아미드(XCI)로 전환시킨다.

[0262] 대안적으로는, 이소토크 무수물(XC)을 물 및 트리에틸아민 중 p-아미노메틸벤조산으로 처리한 후, 염산 및 나트륨 니트рит으로 처리하여 중간체 카르복실산을 수득하고, 이를 상술된 것과 유사한 과정을 이용하여 아닐리닐아미드(XCII)로 전환시킨다.

[0263] 대안적으로는, 이소토크산(XC)을 물 및 트리에틸아민 중 p-아미노메틸벤조산으로 처리하여 벤조산(XCIII)을 수득한다. 화합물(XCIII)을 나트륨 히드록시드, 디옥산, 메틸클로로포르메이트 및 메탄올로 처리하여 중간체 퀴나졸린디온 카르복실산을 수득한 후, 산 부분을 상술된 것과 유사한 과정을 이용하여 화합물(XCIV)의 아닐리닐아미드 부분으로 전환시킨다. 대안적으로는, 중간체 DMF 중 구안졸린디온 카르복실산을 칼륨 카르보네이트 및 메틸 요오다이드로 처리하여 중간체 벤조산 메틸 에스테르를 생산하고, 이를 나트륨 히드록시드, 메탄올 및 물로 처리하여 중간체 벤조산으로 전환시킨다. 이후 벤조산을 상술된 것과 유사한 과정을 이용하여 상응하는 아닐리닐아미드(XCV)로 전환시킨다.

[0264] 대안적으로는, 화합물(XCIII)을 아세트산 무수물로 처리한 후 아세트산으로 처리하여 중간체 카르복실산을 생산하고, 이를 상술된 것과 유사한 과정을 이용하여 아닐리닐아미드(XCVI)로 전환시킨다.

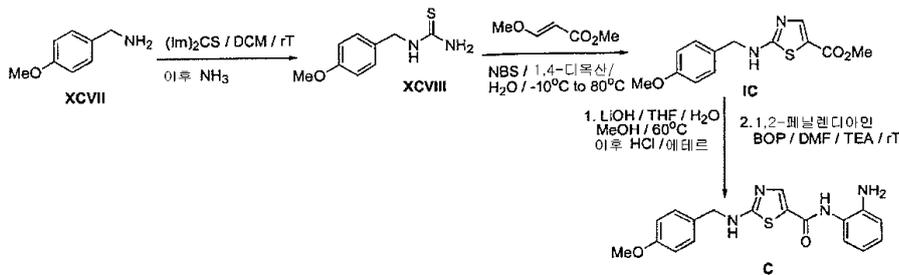
[0265] 반응식 P



[0266]

[0267] 화합물(C)와 같은 화합물은 바람직하게는 반응식 Q에 개략된 바와 같이 제조될 수 있다. 알킬아민(XCVII)을 디클로로메탄 중 트리카르보닐 디이미다졸로 처리한 후 암모늄 히드록시드로 처리하여 티오우레아(XCVIII)를 수득한다. 티오우레아(XCVIII)를 디옥산 및 N-브로모숙신이미드 중 메틸메톡시아크릴레이트로 처리하여 티아졸 에스테르(IC)를 생산한다. 에스테르(IC)를 상술된 것과 유사한 과정을 이용하여 상응하는 아닐리닐아민(C)으로 전환시킨다.

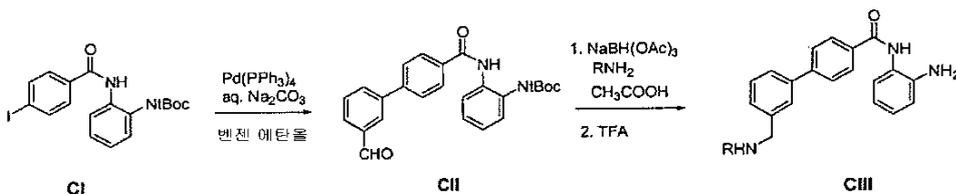
[0268] 반응식 Q



[0269]

[0270] X가 화학결합이고 Cy가 아미노 치환기를 갖는 화합물은 반응식 R에 기술된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 따라서, 보호된 요오도아릴아닐리닐아미드(CI)를 상술된 것과 유사한 과정에 따라 처리하여 디아릴아닐리닐아미드(CII)를 수득한다. 화합물(CII)에서 알데히드 부분을 1차 아민 및 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드로 처리한 후 빙초산으로 처리하여 상응하는 2차 아민 부분으로 전환시킨다. 얻어진 화합물을 상술된 것과 유사한 과정을 이용하여 탈보호시켜 화합물(CIII)을 수득한다.

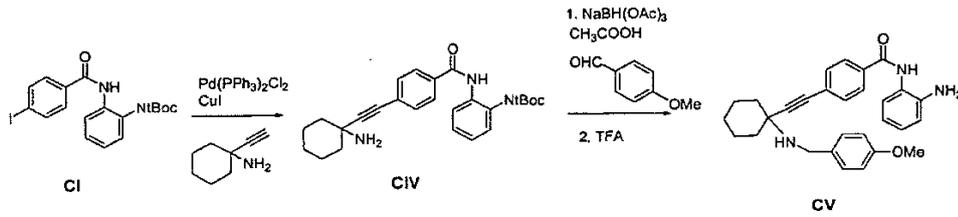
[0271] 반응식 R



[0272]

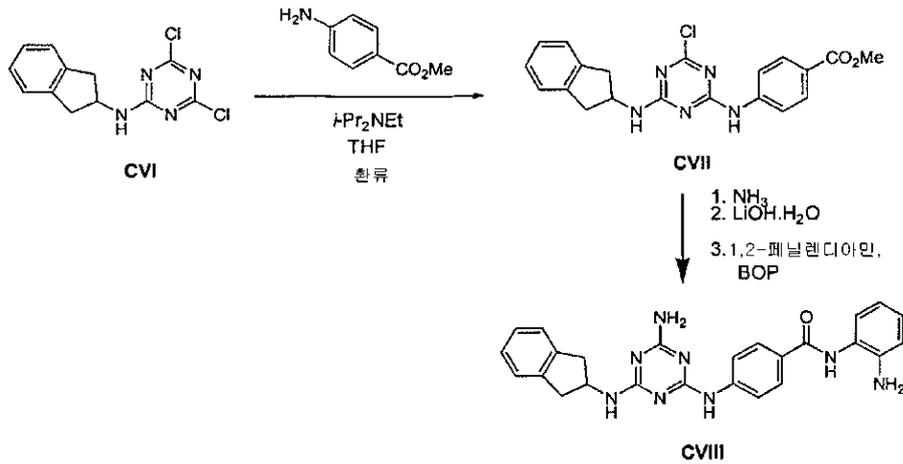
[0273] X가 아킬렌 부분을 포함하는 화합물은 반응식 S에 개략된 바와 같이 제조될 수 있다. 보호된 요오도아릴아닐리닐아미드(CI)를 트리페니포스핀 팔라듐 클로라이드, 요오드화 구리, 및 1-에틸닐시클로헥실아민으로 처리하여 알킬아릴아닐리닐아미드(CIV)를 수득한다. 화합물(CIV)에서 1차 아민 부분을 상응하는 2차 아민으로 전환시키고 아닐린 부분을 상술된 것과 유사한 과정을 이용하여 탈보호시켜 화합물(CV)을 수득한다.

[0274] 반응식 S



[0275]

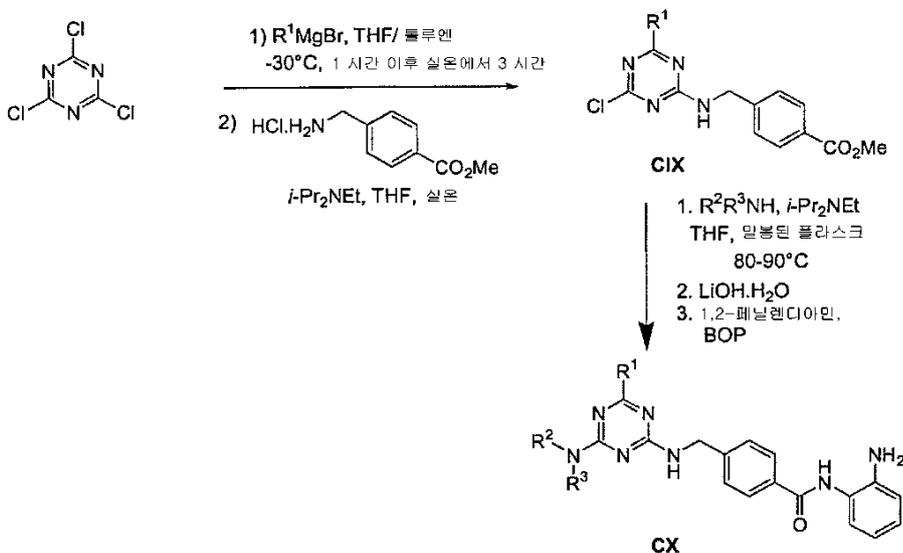
[0276] 반응식 T



[0277]

[0278] 화합물(CVIII)과 같은 화합물은 바람직하게는 반응식 T에 기술된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 디클로로아미노트리아진(CVI)을 디소프로필에틸아민의 존재하에서 메틸-4-아미노벤조에이트로 처리하여 디아미노트리아진(CVII)을 생산한다. 암모니아 가스 및 디옥산을 첨가한 후, 비누화 및 펩티드 커플링시켜 화합물(CVIII)을 수득한다.

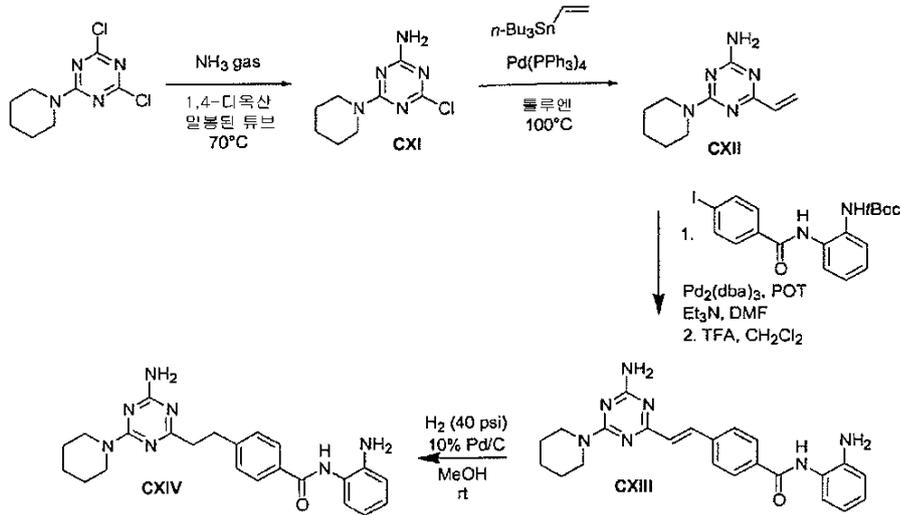
[0279] 반응식 U



[0280]

[0281] 화합물(CX)와 같은 화합물은 바람직하게는 반응식 U에 기술된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 트리클로로아미노트리아진을 다양한 알킬 마그네슘 브로마이드로 그리그나드 반응시킨 후, 디소프로필에틸아민의 존재하에 메틸-4-아미노벤조에이트로 처리하여 알킬아미노트리아진을 수득한다. 이후 상술된 것과 유사한 합성 방법을 이용하여 에스테르(CIX)를 상응하는 아닐리닐 아마이드(CX)로 전환시킨다.

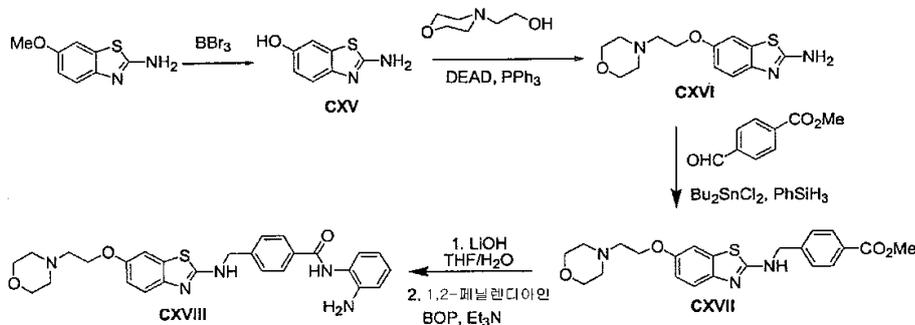
[0282] 반응식 V



[0283]

[0284] 반응식 V에 나타낸 바와 같이, 디클로로트리아진을 아민화시켜 화합물(CXI)을 수득한다. 주석 비닐을 이용하여 커플링시켜 화합물(CXII)을 수득한다. 이후 보호된 요오도아닐리드, 트리에틸아민, POT 및 디벤질아세톤 팔라듐으로 처리하여 아닐리닐아미드를 수득하고, 이를 트리플루오로아세트산으로 탈보호화시켜 알켄(CXIII)을 제공한다. 알켄을 수소첨가시켜 최종 화합물(CXIV)을 수득한다.

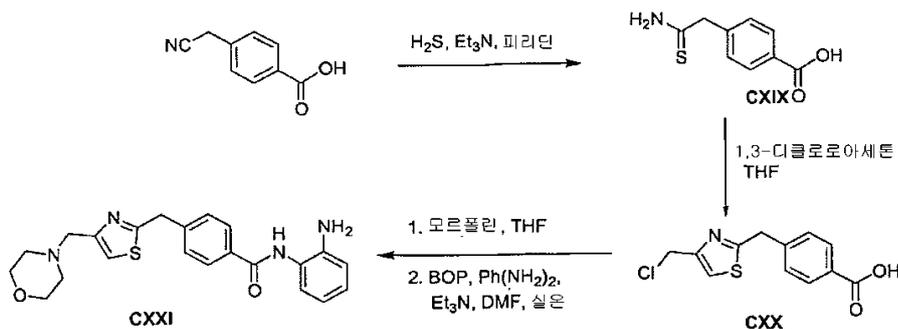
[0285] 반응식 W



[0286]

[0287] 화합물(CXVIII)와 같은 화합물은 반응식 W에 기술된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 메톡시아미노벤조티아졸을 트리브로마이드로 처리하여 상응하는 산(CXV)을 수득한다. 디에틸아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀의 존재하에 히드록시에틸 모르폴린을 이용하여 미츠노부 반응시켜 아민(CXVI)을 수득한다. 페닐실란 및 주석 촉매를 이용하여 메틸-4-포르밀벤조에이트로 환원성 아민화시켜 에스테르(CXVII)를 수득한다. 상술된 것과 유사한 비누화 후 통상적인 펩티드 커플링으로 요망되는 아닐리드(CXVIII)를 수득한다.

[0288] 반응식 X

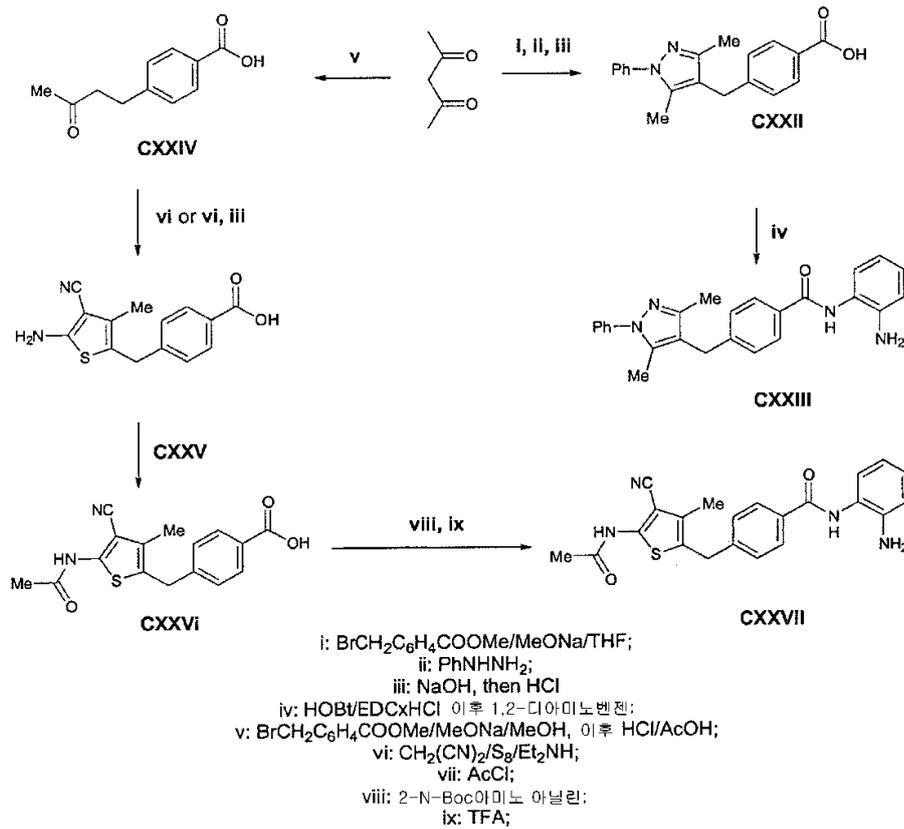


[0289]

[0290] 4-메틸시아노벤조산을 수소 술폰드로 처리하여 화합물(CXIX)을 수득하고, 이를 1,3-디클로로아세톤의 존재하에 고리화시켜 화합물(CXX)을 수득한다. 모르폴린으로 처리한 후 표준 조건을 이용하여 펩티드 커플링시켜 화합물

(CXXI)을 생산한다.

[0291] 반응식 Y

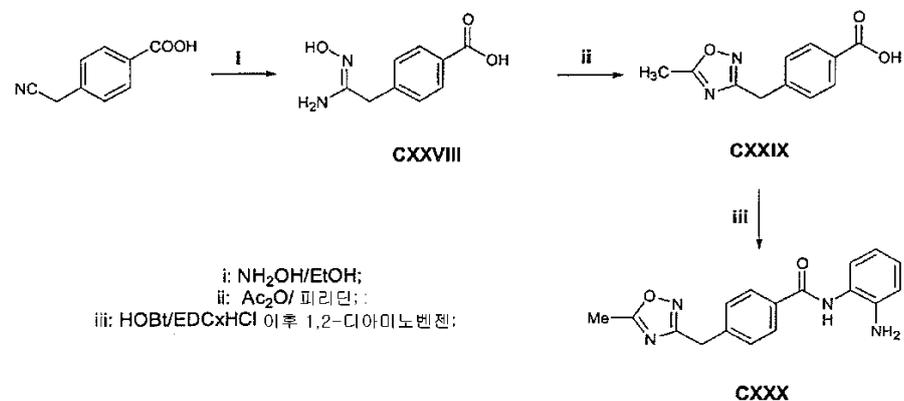


[0292]

[0293] 화합물(CXXIII) 및 (CXXVII)와 같은 화합물은 합성 반응식 Y에 따라 제조될 수 있다. 아세트 아세톤을 NaOMe 및 페닐 히드라진의 존재하에 메틸 브로모메틸벤조에이트로 병행 처리 후 비누화시켜 중간체 산(CXXII)을 수득한다. 이러한 물질을 표준 과정에서 1,2-디아미노벤젠으로 커플링시켜 화합물(CXXIII)을 수득한다.

[0294] NaOMe 및 AcOH-HCl(진한) 1:1 혼합물의 존재하에 아세트 아세톤을 브로모메틸벤조에이트로 병행 처리하여 중간체 산(CXXIV)를 수득한다. 염기 존재하에 황 및 말로노디니트릴로 이러한 케토-산 반응시켜 티오펜(CXXV)을 생산하고, 이를 표준 과정을 이용하여 요망되는 화합물(CXXVII)로 전환시킨다.

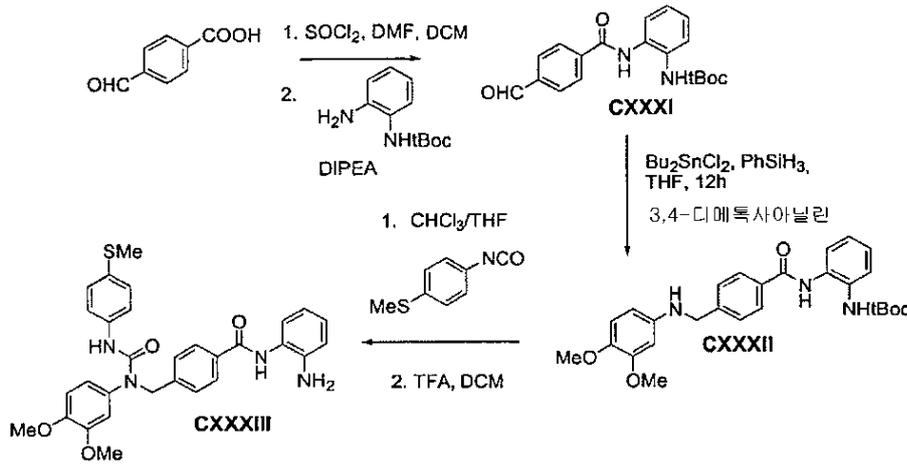
[0295] 반응식 Z



[0296]

[0297] 화합물(CXXX)와 같은 화합물은 바람직하게는 합성 반응식 Z에 따라 제조될 수 있다. 4-시아노메틸벤조산을 히드록실아민으로 처리하여 아미드옥심(CXXVIII)을 생산하고, 아세트산 무수물로 처리한 후에 옥사디아졸(CXXIX)로 전환시킨다. 이를 표준 과정에서 1,2-디아미노벤젠과 커플링시켜 화합물(CXXX)를 수득한다.

[0298] 반응식 AA



[0299]

[0300]

화합물(CXXXIII)과 같은 화합물은 바람직하게는 반응식 AA에 기술된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 4-포르밀벤조산을 티오닐 클로라이드로 처리하여 아실 클로라이드를 수득하고, 이를 보호된 아닐리드와 커플링시켜 화합물(CXXXI)을 생산한다. 페닐실란 및 주석 촉매를 이용하여 디메톡시아닐린으로 환원성 아민화시켜 보호된 아닐리드(CXXXII)를 수득한다. 이소시아네이트로 처리한 후 트리플루오로아세트산으로 탈보호시켜 우레이도아닐리드(CXXXIII)를 제공한다.

[0301]

약제 조성물

[0302]

제2 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 히스톤 데아세틸라제의 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 당해 분야에 공지된 방법에 의해 제형화될 수 있고 비경구, 경구, 설하, 경피, 국소, 비강내, 기관내, 또는 직장내를 포함하나 이에 한정되지 않는 경로에 의해 투여되도록 제조될 수 있다. 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 병원 시설내에서 정맥내로 투여된다. 다른 특정 바람직한 구체예에서, 투여는 경구 경로로 이루어지는 것이 바람직할 수 있다.

[0303]

담체의 성질은 투여 경로에 의존할 것이다. 본원에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"은 세포, 세포 배양물, 조직 또는 유기체와 같은 생물체와 양립가능하고, 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 유효성을 방해하지 않는 비독성 물질을 의미한다. 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 억제제에 부가하여, 희석제, 충전제, 염, 완충제, 안정화제, 가용화제, 및 당해 분야에 공지된 다른 물질을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 제형의 제조는 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990]에 기재되어 있다.

[0304]

본원에서 사용된 용어 약제학적으로 허용되는 염은 상기 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 유지하고 바람직하지 않은 독성 효과를 최소로 나타내거나 전혀 나타내지 않는 염을 의미한다. 이러한 염의 예는 무기산(예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 등)에 의해 형성된 산부가염, 및 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 석신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 타닌산, 파모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌설포닉산, 나프탈렌디설포닉산, 및 폴리갈락투론산과 같은 유기산에 의해 형성된 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 화합물은 구체적으로 화학식 -NR+Z-(여기서, R은 수소, 알킬 또는 벤질이고, Z는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, -O-알킬, 툴루엔설포네이트, 메틸설포네이트, 설페네이트, 포스페이트, 또는 카르복실레이트(예를 들어 벤조에이트, 석시네이트, 아세테이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 말레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 신나모에이트, 만델로에이트, 벤질로에이트, 및 디페닐아세테이트)를 포함하는 당업자에게 공지된 약제학적으로 허용되는 4차염으로도 투여될 수 있다.

[0305]

활성 화합물은 치료되는 환자에게 심각한 독성을 유발하지 않으면서 치료적으로 유효한 양을 전달하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 내에 포함된다. 상기 모든 조건에 대한 활성 화합물의 바람직한 용량은 일일 약 0.01 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 일일 0.1 내지 100 mg/kg, 더 일반적으로는 투약대상자의 체중 킬로그램당 일일 약 0.5 내지 약 25 mg의 범위 내에 있다. 전형적인 국소 투여량은 적합한 담체중에 0.01-3% (wt/wt)의 범위일 것이다. 약제학적으로 허용되는 유도체의 유효 투여량 범위는 투여하고자 하는 모 화합물의 중량에 기초하여 계산될 수 있다. 유도체가 그 자체로서 활성을 나타내는 경우, 유효 투여량은 유도

체의 증량을 이용하거나, 당업자에게 공지된 다른 수단에 의해 상기와 같이 예측될 수 있다.

[0306] **히스톤 데아세틸라제의 억제**

[0307] 제3 양태에서, 본 발명은 히스톤 데아세틸라제의 억제가 요망되는 세포와 본 발명에 따른 히스톤 데아세틸라제의 억제제를 접촉하는 것을 포함하여, 세포내에서 히스톤 데아세틸라제를 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 히스톤 데아세틸라제를 억제하기 때문에, 이들은 히스톤 데아세틸라제 및 이들의 생물학적 과정에서의 역할을 시험관내에서 연구하기 위한 유용한 연구 도구이다. 또한, 본 발명의 화합물은 특정 동종형의 HDAC를 선택적으로 억제한다.

[0308] 히스톤 데아세틸라제의 효소 활성의 측정은 공지된 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Yoshida et al., J. Biol. Chem., **265**: 17174-17179 (1990)]은 트리코스타틴 A로 처리한 세포에서 아세틸화된 히스톤의 검출에 의해 히스톤 데아세틸라제 효소 활성을 평가하는 것을 기술하고 있다. 문헌 [Taunton et al., Science, **272**: 408-411 (1996)]은 유사하게 내인성 및 재조합 HDAC-1을 이용하여 히스톤 데아세틸라제 효소 활성을 측정하는 방법을 기술하고 있다.

[0309] 바람직한 일부 구체예에서, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 세포 내에서 모든 히스톤 데아세틸라제와 상호작용하고 이의 활성을 감소시킨다. 다른 바람직한 일부 구체예에서는, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 세포 내에서 모든 히스톤 데아세틸라제 보다 적은 수의 히스톤 데아세틸라제와 상호작용하여 이의 활성을 감소시킨다. 특정 바람직한 구체예에서, 억제제는 하나의 히스톤 데아세틸라제(예를 들어 HDAC-1)와 상호작용하여 이의 활성을 감소시키지만, 다른 히스톤 데아세틸라제(예를 들어 HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, 및 HDAC-8)와 상호작용하거나 이의 활성을 감소시키지 않는다. 이하에서 논의되는 바와 같이, 특히 바람직한 특정 히스톤 데아세틸라제 억제제는 중앙형성에 관여하는 히스톤 데아세틸라제와 상호작용하여 이의 효소 활성을 감소시키는 것들이다. 다른 바람직한 특정 히스톤 데아세틸라제 억제제는 진균 히스톤 데아세틸라제와 상호작용하여 이의 효소 활성을 감소시킨다.

[0310] 바람직하게, 본 발명의 제3 양태에 따른 방법은 접촉된 세포의 세포 증식을 억제시킨다. 어구 "세포 증식을 억제하는"은 억제제와 접촉된 세포의 증식을 접촉되지 않은 세포에 비해 지연시키는 히스톤 데아세틸라제 억제제의 능력을 나타내기 위해 사용된다. 세포 증식의 평가는 쿨터 셀 카운터(Coulter, Miami, FL) 또는 혈구계를 사용하여 접촉된 세포와 비접촉된 세포를 계수함으로써 수행될 수 있다. 세포가 고형 성장(예를 들어 고형 종양 또는 기관) 상태인 경우, 이러한 세포 증식의 평가는 캘리퍼스에 의해 성장을 측정하고 접촉된 세포의 성장의 크기를 비접촉된 세포의 경우와 비교하여 수행될 수 있다.

[0311] 바람직하게, 억제제와 접촉된 세포의 성장은 비접촉된 세포의 성장에 비해 50% 이상 지연된다. 보다 바람직하게, 세포 증식은 100% 억제된다(즉, 접촉된 세포가 수적으로 증가하지 않는다). 가장 바람직하게, 어구 "세포 증식을 억제하는"은 접촉된 세포의 수 또는 크기가 비접촉된 세포와 비교하여 감소하는 것을 포함한다. 따라서, 접촉된 세포 내에서 세포 증식을 억제하는 본 발명에 따른 히스톤 데아세틸라제 억제제는 접촉된 세포가 성장 지연, 성장 저지, 프로그래밍된 세포 치사(즉, 아포토시스) 또는 괴사형 세포 치사를 거치도록 유도할 수 있다.

[0312] 본 발명에 따른 히스톤 데아세틸라제 억제제의 세포 증식 억제 능력은 비동시적으로 성장하는 세포 집단의 동시화(synchronization)를 가능케 한다. 예를 들어, 본 발명의 히스톤 데아세틸라제 억제제는 세포 주기의 G1 또는 G2기에서 시험관내 성장된 비신생물 세포의 집단을 정지시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 동시화는, 예를 들어 유전자 및/또는 세포 주기의 G1 또는 G2기 동안에 발현되는 유전자 산물의 동정을 가능케 한다. 또한, 배양된 세포의 이러한 동시화는 형질감염 효율이 변화하고 형질감염되는 세포의 특정 세포 주기 단계에 의존하는 새로운 형질감염 프로토콜의 유효성을 시험하는 데에 유용할 수 있다. 본 발명에 따른 히스톤 데아세틸라제 억제제의 사용은 세포 집단의 동시화를 가능케 함으로써 증가된 형질감염 효율의 검출을 보조한다.

[0313] 일부 바람직한 구체예에서, 접촉된 세포는 신생물 세포이다. 용어 "신생물 세포"는 비정상적인 세포 성장을 나타내는 세포를 나타내기 위해 사용된다. 바람직하게, 신생물 세포의 비정상적인 세포 성장은 증가된 세포 성장이다. 신생물 세포는 과다형성 세포, 시험관내에서 성장의 접촉 저해가 결여된 세포, 생체 내에서 전이할 수 없는 양성 중앙 세포, 또는 생체 내에서 전이할 수 있고 제거 후에 재발할 수 있는 암 세포일 수 있다. 용어 "중앙형성"은 신생물 성장의 발생을 초래하는 세포 증식의 유도를 나타내기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 접촉된 세포에서 세포 분화를 유도한다. 따라서, 신생물 세포는 히스톤 데아세틸라제 억제제와 접촉하는 경우, 분화가 유도될 수 있어, 결과적으로 접촉된 세포 보다 계통발생적으로 더 진화

된 비신생물 딸세포가 생성된다.

- [0314] 바람직한 일부 구체예에서, 접촉된 세포는 동물 내에 있다. 따라서, 본 발명은 치료가 필요한 동물에게 본 발명의 히스톤 데아세틸라제 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여, 동물에서 세포 증식성 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게, 동물은 포유동물이고, 보다 바람직하게는 길들인 포유동물이다. 가장 바람직하게, 동물은 인간이다.
- [0315] 용어 "세포 증식성 질환 또는 상태"는 비정상적인 세포 성장, 바람직하게는 비정상적으로 증가된 세포 증식을 특징으로 하는 상태를 의미한다. 이러한 세포 증식성 질환 또는 상태의 예는 암, 재발협착(restenosis), 및 건선을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직한 특정 구체예에서, 본 발명은 체내에 하나 이상의 신생물 세포가 존재하는 동물에게 본 발명의 히스톤 데아세틸라제 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여, 동물에서 신생물 세포 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0316] 본 발명의 일부 화합물은 원충으로부터 유래하는 히스톤 데아세틸라제에 대한 억제 활성을 갖는 것으로 생각된다. 따라서, 본 발명은 치료가 필요한 동물에게 본 발명의 히스톤 데아세틸라제 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여, 원충병 또는 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 바람직하게, 동물은 포유동물이고, 더 바람직하게는 인간이다. 바람직하게, 본 발명의 이 구체예에 따라 사용되는 히스톤 데아세틸라제 억제제는 포유동물의 히스톤 데아세틸라제, 특히 인간의 히스톤 데아세틸라제를 억제하는 것보다 더 큰 정도로 원충 히스톤 데아세틸라제를 억제한다.
- [0317] 본 발명은 치료가 필요한 동물에게 본 발명의 히스톤 데아세틸라제 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여, 진균 질환 또는 감염을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 바람직하게, 동물은 포유동물이며, 보다 바람직하게는 인간이다. 바람직하게, 본 발명의 이 구체예에 따라 사용되는 히스톤 데아세틸라제 억제제는 포유동물의 히스톤 데아세틸라제, 특히 인간의 히스톤 데아세틸라제를 억제하는 것보다 더 큰 정도로 진균 히스톤 데아세틸라제를 억제한다.
- [0318] 용어 "치료적 유효량"은 피검자의 세포에서 히스톤 데아세틸라제 활성을 억제하기에 충분한 용량 또는 피검자에서 세포 증식을 억제하거나 세포 분화를 유도하기에 충분한 용량을 나타낸다. 투여는 비경구, 경구, 설하, 경피, 국소, 비강내, 기관내 또는 직장내를 포함하지만 이에 한정되지 않는 경로로 이루어질 수 있다. 특히 바람직한 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 병원 시설 내에서 정맥내 투여될 수 있다. 다른 바람직한 특정 구체예에서, 투여는 바람직하게는 경구 경로에 의해 이루어질 수 있다.
- [0319] 전신 투여되는 경우, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 바람직하게는 약 0.01  $\mu\text{M}$  내지 약 100  $\mu\text{M}$ , 보다 바람직하게는 약 0.05  $\mu\text{M}$  내지 약 50  $\mu\text{M}$ , 더욱 바람직하게는 약 0.1  $\mu\text{M}$  내지 약 25  $\mu\text{M}$ , 더욱더 바람직하게는 약 0.5  $\mu\text{M}$  내지 약 25  $\mu\text{M}$ 의 억제제의 혈액 수준을 달성하기에 충분한 투여량으로 투여된다. 국소 투여의 경우, 이보다 훨씬 낮은 농도가 유효할 수 있고, 훨씬 더 높은 농도가 관용될 수 있다. 당업자는 치료 효과를 내는데 필요한 히스톤 데아세틸라제 억제제의 투여량이 치료되는 조직, 기관, 또는 특정 동물 또는 환자에 따라 상당히 변화할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0320] 본 발명의 제3 양태의 바람직한 특정 구체예에서, 방법은 히스톤 데아세틸라제의 발현을 억제하는 안티센스 올리고뉴클레오티드와 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. 핵산 수준 억제제(예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드) 및 단백질 수준 억제제(즉, 히스톤 데아세틸라제 효소 활성의 억제제)의 병용 사용은 개선된 억제 효과를 가져오며, 이로써 소정의 억제 효과를 얻기 위해 필요한 억제제의 양이 어느 한쪽이 개별적으로 사용되는 경우 필요한 양에 비하여 감소된다. 본 발명의 이 측면에 따른 안티센스 올리고뉴클레오티드는 HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, 및/또는 HDAC-8 (참조: 예를 들어 HDAC-1의 경우 GenBank Accession Number U50079, HDAC-2의 경우 GenBank Accession Number U31814, 및 HDAC-3의 경우 GenBank Accession Number U75697)를 코딩하는 RNA 또는 이중가닥 DNA의 영역과 상보적이다.
- [0321] 본 발명의 목적상, 용어 "올리고뉴클레오티드"는 2 이상의 데옥시리보뉴클레오시드, 리보뉴클레오시드, 또는 2'-치환된 리보뉴클레오시드 잔기, 또는 이들의 조합으로 된 중합체를 포함한다. 바람직하게, 이러한 올리고뉴클레오티드는 약 6 내지 약 100개의 뉴클레오시드 잔기를 가지며, 더 바람직하게는 약 8 내지 약 50개 뉴클레오시드 잔기, 가장 바람직하게는 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오시드 잔기를 가진다. 뉴클레오시드 잔기는 공지된 많은 뉴클레오시드간 결합에 의해 서로 결합될 수 있다. 이러한 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 알킬포스포네이트, 알킬포스포노티오에이트, 포스포트리에스테르, 포스포아미데이트, 실록산, 카보네이트, 카르복시메틸에스테르, 아세트아미데이트, 카바메이트, 티오에테르,

브릿징된 포스포르아미데이트, 브릿징된 메틸렌 포스포네이트, 브릿징된 포스포로티오에이트, 및 설펜 뉴클레오시드간 결합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 특정 구체예에서, 이들 뉴클레오시드간 결합은 포스포디에스테르, 포스포트리에스테르, 포스포로티오에이트, 또는 포스포르아미데이트 결합 또는 이들의 조합일 수 있다. 용어 올리고뉴클레오티드는 또한 화학적으로 개질된 염기 또는 당을 갖고/거나, 친유성 기, 삽입제 (intercalating agent), 디아민 및 아다만탄을 포함하지만 이에 한정되지 않는 추가 치환기를 가지는 중합체를 포함한다.

[0322] 본 발명의 목적상, 용어 "2'-치환된 리보뉴클레오시드"는 5탄당 부분의 2' 위치에 히드록실기가 치환되어 2'-O-치환된 리보뉴클레오시드로 된 리보뉴클레오시드를 포함한다. 바람직하게, 이러한 치환은 1 내지 6개의 치환되거나 비치환된 탄소 원자를 함유하는 저급 알킬기, 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 아릴 또는 알릴기에 의해 이루어지며, 이러한 알킬, 아릴 또는 알릴기는 치환되지 않을 수 있거나, 예를 들어 할로, 히드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 아실, 아실옥시, 알콕시, 카르복시, 카르브알콕실, 또는 아미노기로 치환될 수 있다. 용어 "2'-치환된 리보뉴클레오시드"는 또한 2'-히드록실기가 아미노기로 치환되거나, 할로기, 바람직하게는 플루오로기로 치환된 리보뉴클레오시드를 포함한다.

[0323] 본 발명의 이 측면에서 사용된 특히 바람직한 안티센스 올리고뉴클레오티드는 키메라 올리고뉴클레오티드 및 하이브리드 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0324] 본 발명의 목적상, "키메라 올리고뉴클레오티드"는 한 가지 타입 이상의 뉴클레오티드간 결합을 가진 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 이러한 키메라 올리고뉴클레오티드의 바람직한 예는 포스포로티오에이트, 포스포디에스테르, 또는 포스포로티오에이트 영역을 포함하고, 바람직하게는 약 2 내지 약 12개 뉴클레오티드 및 알킬포스포네이트 또는 알킬포스포노티오에이트 영역을 포함하는 키메라 올리고뉴클레오티드이다(참조, 예를 들어 Pederson et al. U.S. Patent Nos. 5,635,377 및 5,366,878). 바람직하게, 이러한 키메라 올리고뉴클레오티드는 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트 결합 또는 이들의 조합으로부터 선택된 3개 이상의 연속 뉴클레오시드간 결합을 함유한다.

[0325] 본 발명의 목적상, "하이브리드 올리고뉴클레오티드"는 한 가지 타입 이상의 뉴클레오시드를 가지는 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 이러한 하이브리드 올리고뉴클레오티드의 바람직한 예는 리보뉴클레오티드 또는 2'-치환된 리보뉴클레오티드 영역을 포함하고, 바람직하게는 약 2 내지 약 12개의 2'-치환된 뉴클레오티드 및 데옥시리보뉴클레오티드 영역을 포함한다. 바람직하게, 이러한 하이브리드 올리고뉴클레오티드는 3개 이상의 연속 데옥시리보뉴클레오시드를 함유하고, 또한 리보뉴클레오시드, 2'-치환된 리보뉴클레오시드, 바람직하게는 2'-O-리보뉴클레오시드, 또는 이들의 조합을 함유한다(참조, 예를 들어 Metelev and Agrawal, U.S. Patent No. 5,652,355).

[0326] 본 발명에서 이용된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 정확한 뉴클레오티드 서열 및 화학 구조는 올리고뉴클레오티드가 관심있는 유전자의 발현을 억제하는 능력을 보유하는 한 변화할 수 있다. 이것은 특정 안티센스 올리고뉴클레오티드가 활성인지 아닌지를 시험함으로써 용이하게 결정될 수 있다. 이러한 목적의 유용한 검정은 유전자의 산물을 코딩하는 mRNA의 정량, 유전자의 산물에 대한 웨스턴 블롯팅 분석, 효소적으로 활성인 유전자 산물에 대한 활성 검정, 또는 연결 한천 성장 검정(soft agar growth assay), 또는 리포터 유전자 구성물 검정 또는 생체내 종양 성장 검정을 포함하며, 이들 모두는 본 명세서 또는 문헌[Ramchandani et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 684-689]에 상세히 기술되어 있다.

[0327] 본 발명에서 이용된 안티센스 올리고뉴클레오티드는 H-포스포네이트 화학, 포스포르아미다이트 화학 또는 H-포스포네이트 화학 및 포스포르아미다이트 화학의 조합(즉, 일부 주기에 대해서는 H-포스포네이트 화학, 다른 주기에 대해서는 포스포르아미다이트 화학)을 포함하는 공지된 화학 방법을 이용하여 적당한 고체 지지체 상에서 편리하게 합성될 수 있다. 적당한 고체 지지체는 고체상 올리고뉴클레오티드 합성에 사용되는 표준 고체 지지체, 예를 들어 공극 조절된 유리(controlled-pore glass: CPG)를 포함한다(참조, 예를 들어 Pon, R.T. (1993) Methods in Molec. Biol. 20: 465-496).

[0328] 특히 바람직한 올리고뉴클레오티드는 표 A에 기재된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 약 13 내지 약 35개 뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열을 가진다. 추가의 특히 바람직한 올리고뉴클레오티드는 표 A에 기재된 뉴클레오티드 서열의 약 15 내지 약 26개 뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열을 가진다.

표 A

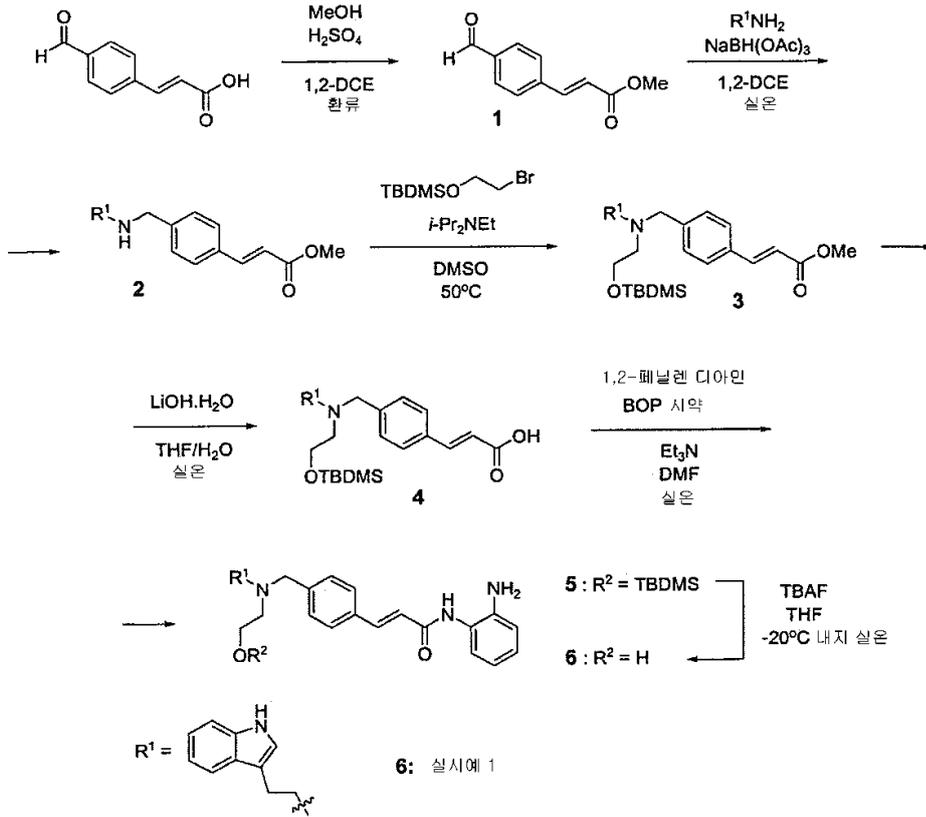
올리고	목적	수탁 번호	누클레오타이드 위치	서열	유전자내 위치	Seq ID No
HDAC1 AS1	인간 HDAC1	U50079	1585-1604	5'-GAAACGCTGAGGGACTCAGCA-3'	3'-UTR	Seq ID No:1
HDAC1 AS2	인간 HDAC1	U50079	1565-1584	5'-GGAAGCCAGAGCTGGAGAGG-3'	3'-UTR	Seq ID No:2
HDAC1 MM	인간 HDAC1	U50079	1585-1604	5'-GTTAGGTGAGGCACCTGAGGA-3'	3'-UTR	Seq ID No:3
HDAC2 AS	인간 HDAC2	U31814	1643-1622	5'-GCTGAGCTGTTCTGATTTGG-3'	3'-UTR	Seq ID No:4
HDAC2 MM	인간 HDAC2	U31814	1643-1622	5'-CGTGAAGCACCTTTCATTTCC-3'	3'-UTR	Seq ID No:5
HDAC3 AS	인간 HDAC3	AF039703	1276-1295	5'-CGCTTTTCCCTTGTCATTTGACA-3'	3'-UTR	Seq ID No:6
HDAC3 MM	인간 HDAC3	AF039703	1276-1295	5'-GCCCTTTTCCCTACTCAATTGT-3'	3'-UTR	Seq ID No:7
HDAC4 AS1	인간 HDAC4	AB006626	514-33	5'-GCTGCCCTGCCCGTGCACCACC-3'	5'-UTR	Seq ID No:8
HDAC4 MM1	인간 HDAC4	AB006626	514-33	5'-CGTGCCCTGGGCTGCCCAGCG-3'	5'-UTR	Seq ID No:9
HDAC4 AS2	인간 HDAC4	AB006626	7710-29	5'-TAGAGTCCATGCAACCTCGA-3'	3'-UTR	Seq ID No:10
HDAC4 MM4	인간 HDAC4	AB006626	7710-29	5'ATCAGTCCAACCAACCTCGT-3'	3'-UTR	Seq ID No:11
HDAC5 AS	인간 HDAC5	AF039691	2663-2682	5'-CTTCGGGTCTCACCCTGCTTGG-3'	3'-UTR	Seq ID No:12
HDAC6 AS	인간 HDAC6	AJ011972	3791-3810	5'-CAGGCTGGAAATGAGCTACAG-3'	3'-UTR	Seq ID No:13
HDAC6 MM	인간 HDAC6	AJ011972	3791-3810	5'-GACGCTGCAATCAGGTAAGAC-3'	3'-UTR	Seq ID No:14
HDAC7 AS	인간 HDAC7	AF239243	2896-2915	5'-CTTCAGCCAGGATGCCCAACA-3'	3'-UTR	Seq ID No:15
HDAC8 AS1	인간 HDAC8	AF230097	51-70	5'-CTCCGGGCTCCTCCATCTCC-3'	5'-UTR	Seq ID No:16
HDAC8 AS2	인간 HDAC8	AF230097	1328-1347	5'-AGCCAGGCTGCCACCTTGATGC-3'	3'-UTR	Seq ID No:17

[0330] 하기 실시예는 본 발명의 특징의 바람직한 구체예를 추가로 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위를 제한하기 위해 의도된 것은 아니다.

**실시예**

[0331]

[0332] 반응식 1



[0333]

[0334] 실시예 1:

[0335] N-(2-아미노-페닐)-3-[4-((2-히드록시-에틸)-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노)-메틸]-페닐]-아크릴아미드 (6)

[0336] 단계 1: 메틸 3-(4-포르밀-페닐)-아크릴레이트 (1)

[0337] 실온에서 1,2-디클로로에탄(100 ml) 중 4-포르밀신남산(15.39 g, 87.36 mmol)의 교반된 현탁액에 진한 황산(8 ml) 및 무수 MeOH(15 ml)를 각각 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔부를 AcOEt로 희석시키고, H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> 포화수용액, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 다시 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔(용리액 AcOEt/헥산:20/80→30/70) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 분말의 표제 화합물(2)(9.75 g, 51.26 mmol, 59% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.80-7.60 (m, 3H), 6.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

[0338] 단계 2: 메틸 3-(4-([2-(1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-메틸)-페닐)-아크릴레이트 (2)

[0339] 질소하에서 무수 1,2-디클로로에탄(200 ml) 중 화합물(1)(3.00 g, 15.77 mmol) 및 트립트아민(2.78 g, 17.35 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(3.87 g, 17.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 39 시간 동안 교반하고, 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기층을 농축하여 잔부를 형성시키고, 이를 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10/90) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하고, AcOEt/헥산의 혼합물 중에서 공동 침전시켜 황색 고형물의 표제 화합물(2)(4.39 g, 13.13 mmol, 83% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.78 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 7.0, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 6.9, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.91-2.78 (m, 4H), 2.18 (bs, 1H).

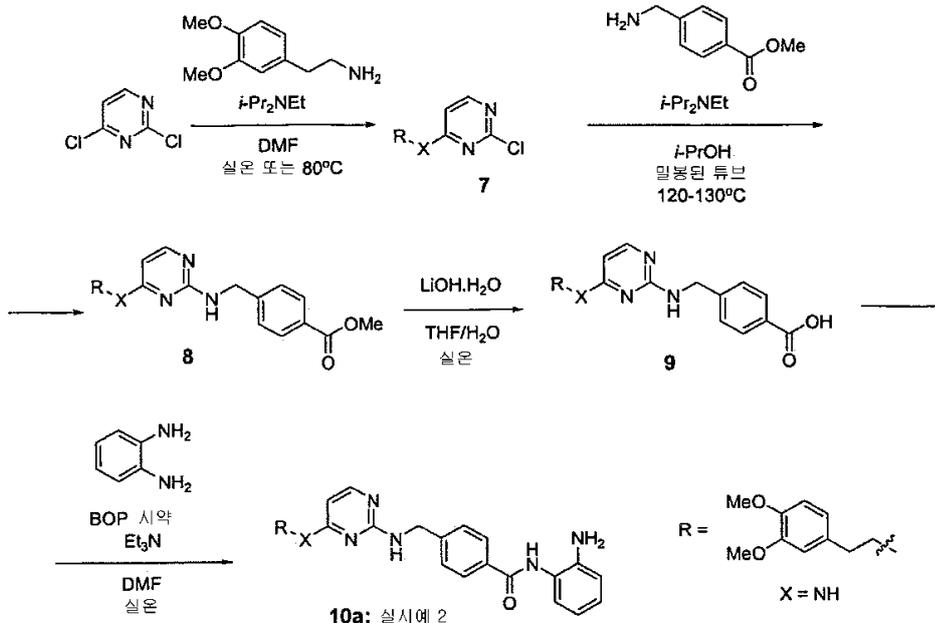
[0340] 단계 3: 메틸 3-[4-((2-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸)-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노)-메틸]-페닐]-아

크릴레이트 (3)

- [0341] 질소하, 실온에서 무수 DMSO(22 ml) 중 화합물(2)(2.82 g, 8.44 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(2.21 ml, 12.66 mmol)의 교반된 용액에 (2-브로모-에톡시)-3차-부틸-디메틸실란(2.17 ml, 10.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 내지 55°C에서 24 시간 동안 가열하고, 물에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔(AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15/85 + 몇방울의 NH<sub>4</sub>OH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 진한 오렌지색 오일의 표제 화합물(3)(4.06 g, 8.24 mmol, 97% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.95 (bs, 1H), 7.70 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.58-7.30 (m, 6H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (bs, 1H), 6.43 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.88-3.68 (m, 7H), 3.04-2.66 (m, 6H), 0.88 (bs, 9H), 0.04 (bs, 6H).
- [0342] 단계 4: 3-[4-({[2-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸]-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노}-메틸)-페닐]-아크릴산 (4)
- [0343] THF(40 ml) 중 화합물(3)(3.18 g, 6.45 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 수(20 ml) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(677 mg, 16.14 mmol)의 용액을 첨가하였다. 24 시간 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 희석시키고, pH 5 내지 6까지 1N HCl로 산성화시켰다. 형성된 침전물을 여과하여 분리하고, 물로 세정하고 건조시켜 오프-화이트(off-white) 고형물의 표제 화합물(4)(2.43 g, 5.08 mmol, 79% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 12.34 (bs, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93-2.74 (m, 4H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).
- [0344] 단계 5: N-(2-아미노-페닐)-3-[4-({[2-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸]-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노}-메틸)-페닐]-아크릴아미드 (5)
- [0345] 질소하, 실온에서 무수 DMF(20 ml) 중 화합물(4)(1.30 g, 2.72 mmol)의 교반된 용액에 Et<sub>3</sub>N(330 μl, 3.26 mmol) 및 BOP 시약(1.32 g, 2.99 mmol)을 각각 첨가하였다. 30 분 후에, 무수 DMF(3 ml) 중 1,2-페닐렌디아민(352 mg, 3.26 mmol), Et<sub>3</sub>N(1.14 ml, 8.15 mmol)의 용액을 적가하였다. 3 시간 후에, 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화수용액에 붓고, AcOEt를 추출하였다. 추출물을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl, 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5/95 + 몇방울의 NH<sub>4</sub>OH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 황색의 점착성 품의 표제 화합물(5)(1.49 g, 2.62 mmol, 96% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.78 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05-6.85 (m, 3H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.98 (bs, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.95-2.75 (m, 4H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).
- [0346] 단계 6: N-(2-아미노-페닐)-3-[4-({[2-(히드록시-에틸)-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노}-메틸)-페닐]-아크릴아미드 (6)
- [0347] 질소하, -20°C에서 무수 THF(30 ml) 중 화합물(5)(1.49 g, 2.62 mmol)의 교반된 용액에 TBAF 용액(2.88 ml, 2.88 mmol, THF 중 1.0 M)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 추가 22 시간 동안 교반하였다. MeOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시키고, AcOEt로 희석시키고, NaHCO<sub>3</sub> 포화수용액, H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>Cl 포화수용액 및 염수로 순차적으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔부를 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5/95→10/90 + 몇방울의 NH<sub>4</sub>OH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하고, AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/헥산의 혼합물로 분쇄하여 옅은 황색 고형물의 화합물(6)(956 mg, 2.10 mmol, 80% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.76 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), AB 시스템 (δ<sub>A</sub> = 7.58, δ<sub>B</sub> = 7.44, J<sub>AB</sub> = 8.0 Hz, 4H), 7.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.90 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0,

1.4 Hz, 1H), 6.60 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 4.98 (bs, 2H), 4.43 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.56 (td, J = 6.3, 5.6 Hz, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H).

[0348] 반응식 2



[0349]

[0350] **실시예 2:**

[0351] N-(2-아미노-페닐)-4-((4-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸아미노]-피리미딘-2-일아미노)-메틸)-벤즈아미드 (10a)

[0352] 단계 1: (2-클로로-피리미딘-4-일)-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아민 (7)

[0353] 질소하, 실온에서 무수 DMF(10 ml) 중 2,4-디클로로피리미딘(500 mg, 3.36 mmol)의 교반된 용액에 i-Pr<sub>2</sub>NEt(1.06 ml, 6.10 mmol) 및 3,4-디메톡시펜에틸아민(531 μl, 3.05 mmol)을 각각 천천히 첨가하였다. 24 시간 후에, 반응 혼합물을 AcOEt로 희석시키고, NH<sub>4</sub>Cl 포화수용액 및 염수로 순차적으로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔부를 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2/98→5/95) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 오일의 표제 화합물(7a)(744 mg, 2.53 mmol, 83% 수율)을 수득하였다.

[0354] 단계 2: 4-((4-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸아미노]-피리미딘-2-일아미노)-메틸)-벤조에이트(8)

[0355] 밀봉된 플라스크에, 이소프로판올(50 ml) 중 화합물(7)(744 mg, 2.53 mmol), 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트(628 mg, 3.80 mmol) 및 i-Pr<sub>2</sub>NEt(882 μl, 5.07 mmol)의 혼합물을 120 내지 125°C에서 7일 동안 가열하였다(이러한 시간 동안 과량의 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트를 반응 혼합물에 첨가하였다). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5/95→10/90 + 몇방울의 NH<sub>4</sub>OH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 점착성 고형물의 표제 화합물(8)(671 mg, 1.59 mmol, 63% 수율)을 수득하였다.

[0356] 단계 3: 4-((4-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸아미노]-피리미딘-2-일아미노)-메틸)-벤조산 (9)

[0357] 실온에서 THF(15 ml) 중 화합물(8)(670 mg, 1.59 mmol)의 교반된 용액에 수(5 ml) 중 LiOH.H<sub>2</sub>O(166 mg, 3.97 mmol)의 용액을 첨가하였다. 24 시간 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 희석시키고, 2N HCl(pH 5 내지 6)로 산성화시켰다. 형성된 침전물을 여과하여 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켜 오프-화이트 고형물의 표제 화합물(9)(600 mg, 1.47 mmol, 93% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): AB 시스템 (δ<sub>A</sub> = 7.87, δ<sub>B</sub> = 7.41, J = 8.2 Hz, 4H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.12-6.56 (m, 5H), 5.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.74 및 3.72 (2s, 6H), 3.48-3.30 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H).

[0358] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-((4-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸아미노]-피리미딘-2-일아미노)-메틸)-벤즈아미드 (10a)

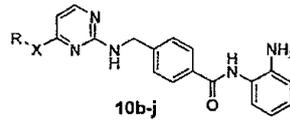
[0359] 질소하, 실온에서 무수 DMF(10 ml) 중 화합물(9a)(300 mg, 0.73 mmol)의 교반된 용액에 Et<sub>3</sub>N(123  $\mu$ l, 0.88 mmol) 및 BOP 시약(358 mg, 0.81 mmol)을 각각 첨가하였다. 30 분 후에, 무수 DMF(2 ml) 중 1,2-페닐렌디아민(95 mg, 0.88 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(307  $\mu$ l, 2.20 mmol)의 용액을 적가하였다. 하룻밤 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화수용액에 붓고, AcOEt로 추출하였다. 유기층을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl, 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔부를 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5/95→10/90 + 몇방울의 NH<sub>4</sub>OH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하고, AcOEt/MeOH/헥산의 혼합물 중에서 공동 침전시켜 오프-화이트 고형물의 표제 화합물(10a)(280 mg, 0.56 mmol, 76% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 9.60 (s, 1H), AB 시스템 ( $\delta_A = 7.91$ ,  $\delta_B = 7.43$ , J = 8.0 Hz, 4H), 7.71-7.58 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84-6.64 (m, 3H), 6.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.80-2.62 (m, 2H).

[0360] 실시예 3 내지 실시예 11:

[0361] 실시예 3 내지 실시예 11(화합물 (10b) 내지 화합물 (10j))을 화합물(10a), 실시예 2(반응식 2)에 기술된 바와 동일한 과정을 사용하여 제조하였다.

[0362]

표 1



화합물	실시예	R-X	명칭	특성
10b	3		N-(2-아미노-페닐)-4-([4-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 10.82 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), AB 시스템 (δ <sub>A</sub> = 7.90, δ <sub>B</sub> = 7.43, J <sub>AB</sub> = 8.1 Hz, 4H), 7.64 (bs, 1H); 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-6.90 (m, 7H), 6.79 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.61 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.63-3.43 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H).
10c	4		N-(2-아미노-페닐)-4-([4-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸아미노]-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.60 (s, 1H), AB 시스템 (δ <sub>A</sub> = 7.91, δ <sub>B</sub> = 7.43, J = 8.2 Hz, 4H), 7.64 (bs, 1H), 7.25-6.92 (m, 5H), 6.87-6.68 (m, 4H), 6.61 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.54 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.52-3.38 (m, 2H), 2.84-2.70 (m, 2H).
10d	5		N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(2-피리딘-3-일-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.60 (s, 1H), 8.47-8.33 (m, 2H), AB 시스템 (δ <sub>A</sub> = 7.91, δ <sub>B</sub> = 7.42, J = 8.0 Hz, 4H), 7.70-7.50 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.25-7.03 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.53 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.53-3.39 (m, 2H), 2.88 2.73 (m, 2H).
10e	6		N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.61 (s, 1H), AB 시스템 (δ <sub>A</sub> = 7.91, δ <sub>B</sub> = 7.41, J = 8.0 Hz, 4H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.25-6.85 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.66-3.50 (m, 4H), 3.40-3.26 (m, 2H), 2.50-2.24 (m, 6H).
10f	7		N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ (ppm) : 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).

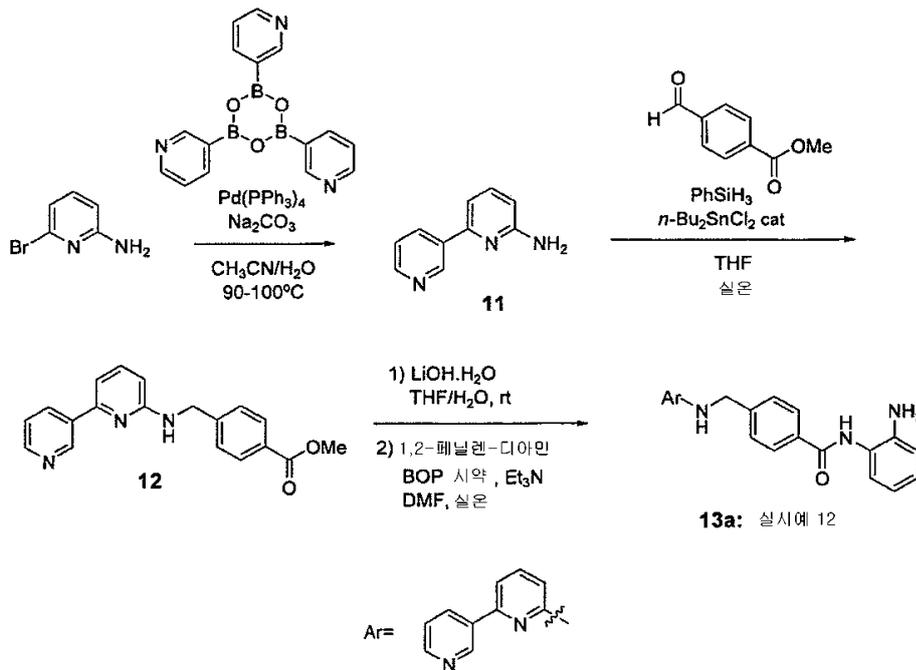
[0363]

화합물	실시예	R-X	명칭	특성
10g	8		4-([4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-N-(2-아미노-페닐)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.0 (dd, J = 7.8, 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.34 (m, 6H), 2.03 (s, 3H).
10h	9		N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.50 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.93 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.82 (bs, 2H), 4.54 (bs, 2H), 3.75-3.40 (m, 9H).
10i	10		N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(피리딘-3-일옥시)-피리미딘-2-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.58 (s, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.59 (bs, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.28 (bs, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.16 (s, 1 H).
10j	11		N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(3,4-디메톡시-페닐술폴라닐)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.64 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.39 (bs, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.04 (bs, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.53 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

[0364]

[0365]

반응식 3



[0366]

[0367]

실시예 12: N-(2-아미노-페닐)-4-([2,3']비피리디닐-6-일아미노메틸)-벤즈아미드 (13a)

[0368]

단계 1: [2,3']비피리디닐-6-일아민 (11)

[0369]

실온에서 아세토니트릴(100 ml) 중 2-아미노-6-브로모피리딘(5.38 g, 31.09 mmol), 2,4,6-(3-피리디닐)-시클로트리보록산(3.80 g, 12.07 mmol) 및 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(100 ml, 0.4 M)의 혼합물의 탈기된 교반 현탁액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.70 g, 1.47 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하, 95°C에서 1 내지 2일 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5/95→10/90 + 몇방울의 NH<sub>4</sub>OH)

상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하고, AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/헥산의 혼합물로 공동 침전시켜 옅은 황색 고형물의 표제 화합물(11)(4.091 g, 23.90 mmol, 77% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.16 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.2, 0.4 Hz 1H), 6.12 (bs, 2H).

[0370] 단계 2: 메틸 4-([2,3']비피리디닐-6-일아미노메틸)-벤조에이트 (12)

[0371] 실온에서 무수 THF(15 ml) 중 화합물(11)(3.00 g, 17.52 mmol), 메틸 4-포르밀벤조에이트(4.62 g, 28.11 mmol, 1.5 내지 2.0 당량), 및 디부틸주석 디클로라이드(160 mg, 0.53 mmol)의 혼합물의 교반된 현탁액에 페닐실란(2.34 ml, 19.28 mmol)을 2일에 걸쳐 세부분으로 첨가하였다. 2일 내지 7일 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2/98→10/90) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고형물의 표제 화합물(12)(5.50 g, 17.22 mmol, 98% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.11 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57-7.40 (m, 5H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz 1H), 4.69 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

[0372] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-([2,3']비피리디닐-6-일아미노메틸)-벤즈아미드 (13a)

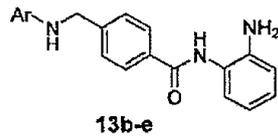
[0373] 표제 화합물(13a)(실시예 12)을 화합물(12)로부터 실시예 2, 단계 3 및 4와 동일한 과정(반응식 2)의 두 단계에서 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 9.16 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz 1H), 8.31 (ddd, J = 7.8, 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.46 (ddd, J = 8.0, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.5, 1.4, 1H), 6.79 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz 1H), 6.65-6.57 (m, 2H), 4.90 (bs, 2H), 4.69 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

[0374] 실시예 13 내지 실시예 16:

[0375] 실시예 13 내지 실시예 16(화합물 (13b) 내지 화합물 (13e))을 화합물(13a), 실시예 12(반응식 3)에 기술된 것과 동일한 과정을 사용하여 제조하였다.

[0376]

표 2

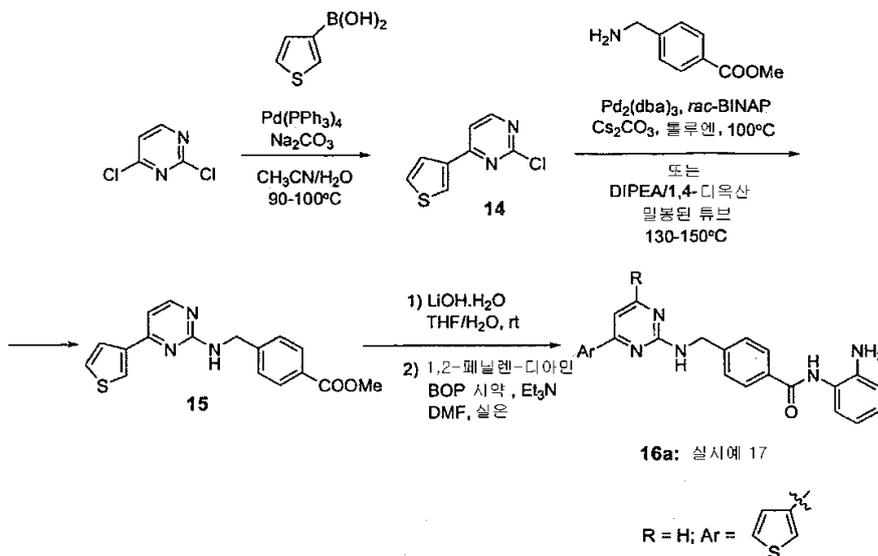


화합물	실시예	R-X	명칭	특성
10g	8		4-([4-(4-아세트알-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-N-(2-아미노-페닐)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.0 (dd, J = 7.8, 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.34 (m, 6H), 2.03 (s, 3H).
10h	9		N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.50 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.93 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.82 (bs, 2H), 4.54 (bs, 2H), 3.75-3.40 (m, 9H).
10i	10		N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(피리미딘-3-일옥시)-피리미딘-2-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.58 (s, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.59 (bs, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.28 (bs, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.16 (s, 1H).
10j	11		N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(3,4-디메톡시-페닐)피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.64 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.39 (bs, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.04 (bs, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.53 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

[0377]

[0378]

반응식 4



[0379]

[0380]

실시예 17: N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(티오펜-3-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (16a)

[0381]

단계 1: 2-클로로-4-티오펜-3-일-피리미딘 (14)

[0382]

아세트니트릴(20 ml) 중 3-티오펜보론산(500 mg, 3.91 mmol) 및 2,4-디클로로피리미딘(1.16 g, 7.81 mmol)의 용액에 0.4 M의 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(20 ml)을 첨가한 후 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(450 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시

키고 질소하, 90℃에서 16 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 NH<sub>4</sub>Cl 포화용액, 염수로 순차적으로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔부를 실리카겔 (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2/98)상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(14)(680 mg, 3.46 mmol, 88% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 1H).

[0383] 단계 2: 메틸 4-[(4-티오펜-3-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤조에이트 (15)

[0384] 건조된 1,4-디옥산(10 ml) 중 화합물(14)(680 mg, 3.46 mmol) 및 메틸 4-(아미노에틸)벤조에이트(686 mg, 4.51 mmol)의 용액에 DIPEA(1.50 ml, 8.65 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 튜브에서 130℃로 48 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔부를 EtOAc/Et<sub>2</sub>O의 혼합물로 분쇄하여 고형물을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 건조시켰다. 이러한 물질을 실리카겔(EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 30/70)상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(15)(540 mg, 1.66 mmol, 48% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.29-8.23 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

[0385] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-티오펜-3-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (16a)

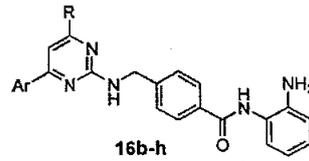
[0386] 표제 화합물(16a)(실시예 17)를 화합물(15)로부터 실시예 2, 단계 3 및 4(반응식 2)와 동일한 과정으로 두단계에서 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

[0387] 실시예 18 내지 화합물 24:

[0388] 실시예 18 내지 화합물 24(화합물 (16b) 내지 화합물 (16h))를 화합물 (16a), 실시예 17(반응식 4)에 대해 기술한 것과 동일한 과정을 이용하여 제조하였다.

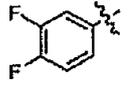
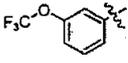
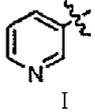
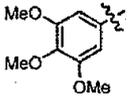
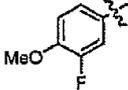
[0389]

표 3



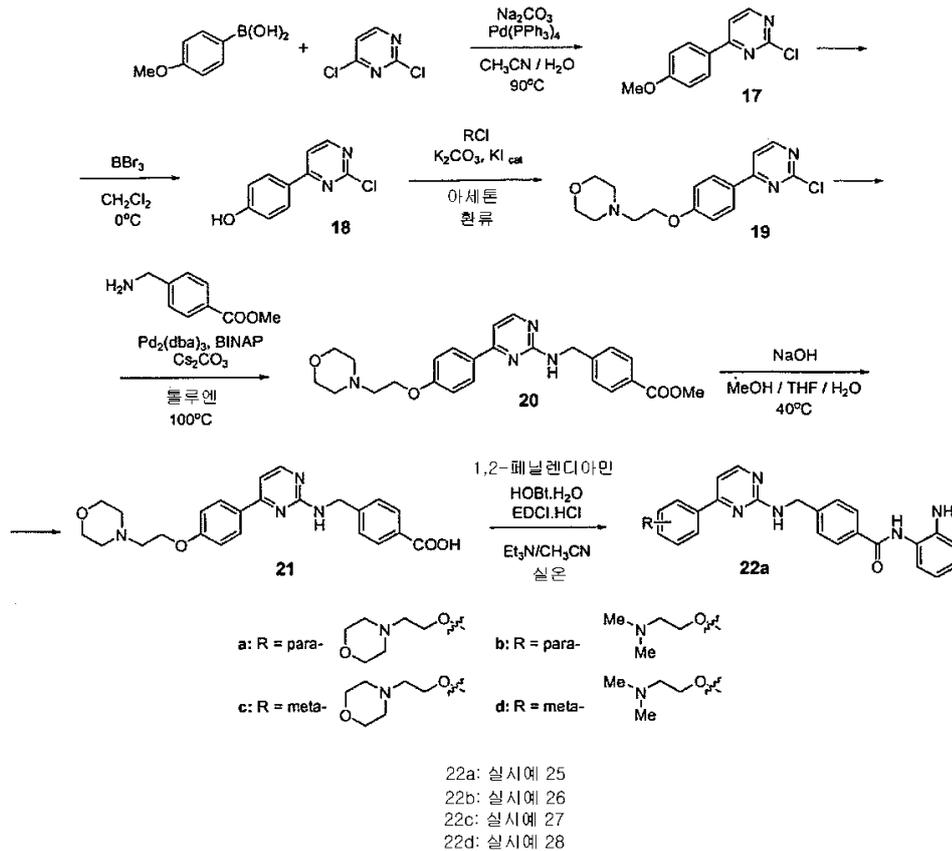
화합물	실시예	Ar	R	명칭	특성
16b	18		H	N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.56 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.2, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.79 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.55 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).
16c	19			4-([4-(3-아세틸-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-N-(2-아미노-페닐)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.55 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10-7.98 (m, 1H), 8.00 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (bs, 2H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).

[0390]

화합물	실시예	Ar	R	명칭	특성
16d	20		H	N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(3-4-디플루오로-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.55 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2, 1H), 8.14-8.04 (m, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60-7.38 (m, 3H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H).
16e	21		H	N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.56 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2, 1H), 8.12-7.95 (m, 3H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H).
16f	22		NH <sub>2</sub>	N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(3-아미노-6-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.60 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.22 (bd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.35-7.15 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65-6.45 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.04-4.80 (m, 2H), 4.62 (d, J = 6.3 Hz, 2H).
16g	23		H	N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.64 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.67 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).
16h	24		H	N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 5H), 7.39 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

[0391]

[0392] 반응식 5



[0393]

[0394] 실시예 25:

[0395] N-(2-아미노-페닐)-4-((4-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-피리미딘-2-일아미노)-메틸)-벤즈아미드 (22a)

[0396] 단계 1: 2-클로로-4-(4-메톡시-페닐)-피리미딘 (17)

[0397] 건조된 아세트니트릴(120 ml) 중 4-메톡시페닐보론산(3.0 g, 19.7 mmol) 및 2,4-디클로로피리미딘(5.9 g, 39.0 mmol)의 용액에 0.4 M의 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(120 ml)을 첨가한 후 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(400 mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, 90°C에서 16 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 농축시켜 침전물을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조하고, 실리카겔(EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5/95)상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(17)(4.25 g, 19.3 mmol, 97% 수율)을 수득하였다.

[0398] 단계 2: 4-(2-클로로-피리미딘-4-일)-페놀 (18)

[0399] 0°C에서 건조된 디클로로메탄(42 ml) 중 화합물(17)(3.7 g, 16.8 mmol)의 용액에 보론 트리브로마이드(3.17 ml, 33.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 격렬하게 교반하고, 0°C로 냉각시켰다. 얼음물을 부어넣고, 교반을 30 분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 농축하여 침전물을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2/98)상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(18)(3.28 g, 15.9 mmol, 94% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) : 10.26 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H).

[0400] 단계 3: 4-{2-[4-(2-클로로-피리미딘-4-일)-페녹시]-에틸}-모르폴린 (19)

[0401] 아세톤(80 ml) 중 화합물(18)(1.8 g, 8.71 mmol)의 용액에 4-(2-클로로에틸)모르폴린 히드록로라이드(1.95 g, 10.5 mmol), 칼륨 요오다이드(360 mg, 2.2 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(6.0 g, 44.0 mmol)를 각각 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류시키고, 농축시켰다. 잔부를 물로 희석시키고, 수상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축하여 잔부를 형성시키고, 이를 실리카겔

(EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50/50 내지 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2/98)상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(19)(2.7 g, 8.4 mmol, 96% 수율)을 수득하였다.

[0402] 단계 4: 메틸 4-({4-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-피리미딘-2-일아미노}-메틸)-벤조에이트 (20)

[0403] 건조된 톨루엔(33 ml) 중 화합물 (19)(2.7 g, 8.4 mmol) 및 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트 히드로클로라이드 (2.7 g, 13.5 mmol)의 용액에 세슘 카르보네이트(8.2 g, 25.3 mmol)를 첨가한 후 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(464 mg, 0.51 mmol) 및 rac-BINAP(473 mg, 0.76 mmol)를 첨가하였다. 용액을 탈기시키고, 100℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc로 분별하고, 상들을 분리하였다. 유기층을 염수로 순차적으로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축하여 잔부를 형성하고, 이를 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2/98)상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(20)(1.9 g, 4.2 mmol, 50% 수율)을 수득하였다.

[0404] 단계 5: 4-({4-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-피리미딘-2-일아미노}-메틸)-벤조산 (21)

[0405] THF(8 ml), MeOH(8 ml) 및 물(4 ml)의 혼합물 중 화합물(20)(1.9 g, 4.2 mmol)의 용액에 NaOH(373 mg, 9.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16 시간 동안 가열하고, 1N HCl을 첨가하여 pH 6으로 산성화시키고, 농축시키고, 고진공하에서 건조시켜 표제 화합물(21)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0406] 단계 6: N-(2-아미노-페닐)-4-({4-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-피리미딘-2-일아미노}-메틸)-벤즈아미드 (22a)

[0407] 건조된 아세트니트릴(50 ml) 중 화합물(21)(이전 단계로부터의 미정제물)의 용액에 1,2-페닐렌디아민(1.83 g, 16.9 mmol)을 첨가한 후 Et<sub>3</sub>N(2.65 ml, 19.0 mmol), HOBt·H<sub>2</sub>O(1.03 g, 7.6 mmol) 및 EDCI·HCl(1.62 g, 8.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반하고, 여과하여 염을 제거하고, 여과물을 농축하여 잔부를 형성하고, 이를 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2/98 내지 5/95)상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 이러한 물질을 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 분쇄하여 백색 고형물의 표제 화합물(22a)(696 mg, 1.3 mmol, 2 단계에 걸쳐 31% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.55 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.55 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 4.4 Hz, 4H).

[0408] **실시예 26:**

[0409] N-(2-아미노-페닐)-4-({4-[3-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-피리미딘-2-일아미노}-메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드 (22b)

[0410] 표제 화합물(22b)을 3-메톡시페닐보론산으로부터 개시하고 단계 3의 알킬화제로서 2-(디메틸아민)에틸 클로라이드 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 25, 단계 1 내지 6(반응식 5)과 동일한 과정의 6 단계로 수득하였다. 화합물을 MeOH 및 EtOAc의 혼합물 중에서 가용화시키고 Et<sub>2</sub>O 중 1 N HCl의 용액에 첨가하므로써 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다. 백색 침전물을 여과하고, EtOAc로 세척하고, 고진공하에서 건조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.05 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 6.04 (bs, 1H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 6H).

[0411] **실시예 27:**

[0412] N-(2-아미노-페닐)-4-({4-[3-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-피리미딘-2-일아미노}-메틸)-벤즈아미드 (22c)

[0413] 표제 화합물(22c)을 3-메톡시페닐보론산으로부터 개시하고 단계 3의 알킬화제로서 4-(2-클로로에틸)모르폴린 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 25 (단계 1 내지 6, 반응식 5)와 동일한 과정의 6 단계에서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.54 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.65-7.52

(m, 2H), 7.45 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.55 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H).

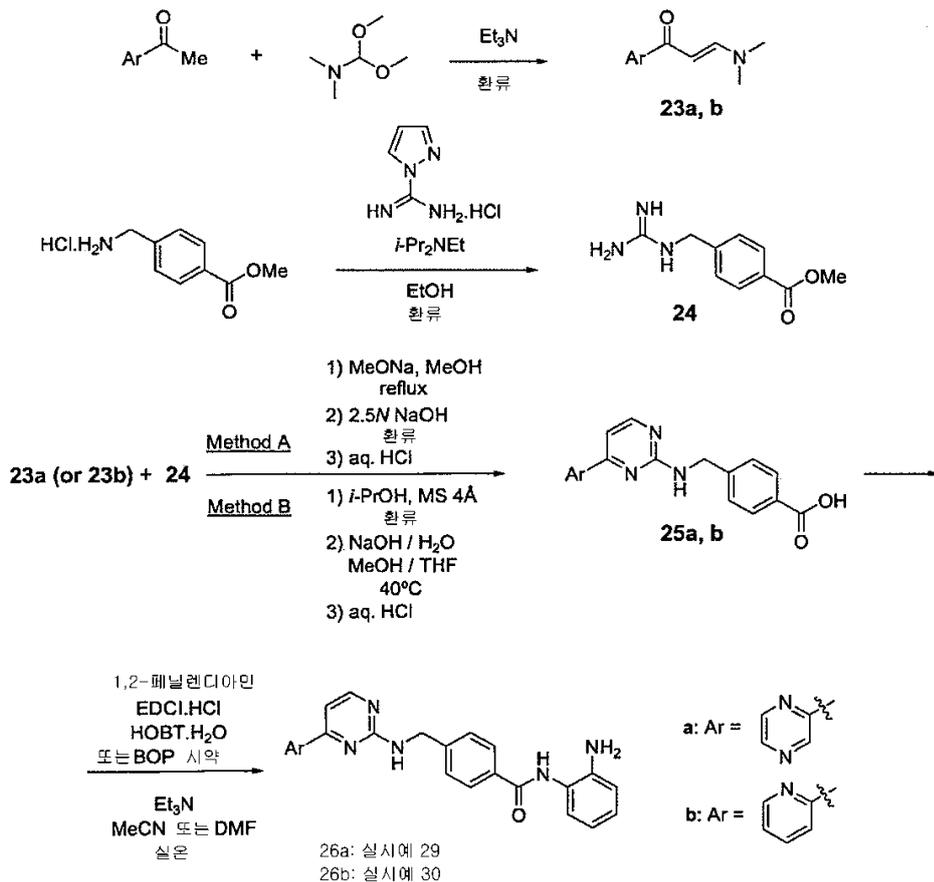
[0414] **실시예 28:**

[0415] **N-(2-아미노-페닐)-4-((4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-피리미딘-2-일아미노)-메틸)-벤즈아미드 (22d)**

[0416] 표제 화합물(22d)을 4-메톡시페닐보론산으로부터 개시하고 단계 3의 알킬화제로서 2-(디메틸아민)에틸 클로라이드 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 25(단계 1 내지 6, 반응식 5)와 동일한 과정의 6 단계로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.52-10.35 (bs, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.10-7.85 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.00 (m, 5H), 6.96-6.88 (m, 1H), 4.704.58 (m, 2H), 4.45-4.38 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 2H), 2.83 (s, 6H).

[0417] 반응식 6



[0418]

[0419] **실시예 29:**

[0420] **N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-피라진-2-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (26a)**

[0421] 단계 1: 3-디메틸아미노-1-피라진-2-일-프로페논 (23a)

[0422] N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세트알(10.9 ml, 81.8 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(5.7 ml) 중 아세트알피라진(5 g, 40.9 mmol)의 용액을 110°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 가열을 중지하고, 실온으로 냉각시키면서 침전물을 형성시켰다. 현탁액을 3차-부틸 메틸 에테르로 희석시키고; 고형물을 여과하여 분리하고, 3차-부틸 메틸 에테르로 세척하였다. 이러한 물질들을 동일한 용매로 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜 황색 고형물의 표제 화합물(23a)(5.9 g, 33.3 mmol, 81% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.09 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz,

1H), 8.66 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

[0423] 단계 2: 4-구아니디노메틸-벤조산 메틸 에스테르 이수화물 (24)

[0424] 건조된 에탄올(25 ml) 중 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트 히드로클로라이드(5 g)의 용액에 1H-피라졸-1-카르복사미딘 히드로클로라이드(4.4 g)을 첨가한 후 DIPEA(13.0 ml)를 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 환류하였다. 에탄올을 진공하에서 제거하였다. 나머지 점성 오일에 NaHCl<sub>3</sub> 포화 용액(50 ml)을 격렬하게 교반하면서 천천히 첨가 후 300 ml 물을 첨가하였다(얻어진 pH 9). 백색 고형물을 형성시키고, 교반을 1 시간 동안 계속하였다. 이러한 물질을 여과하고, 물(200 ml) 및 3차-부틸 메틸 에테르(50 ml)로 세척하고, 건조하여 백색 분말의 표제 화합물(24)(4.7 g, 91%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80-2.80 [m, 4H + 2H<sub>2</sub>O (원소분석으로 결정됨)].

[0425] 단계 3, 방법 A: 4-[(4-피라진-2-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤조산 (25a)

[0426] 무수 메탄올(40 ml) 중 화합물(24)(6.2 g, 25.4 mmol) 및 화합물(23a)(3.0 g, 16.9 mmol)의 현탁액을 교반하고, 10 분 동안 환류하면서 가열한 후, 메탄올(40 ml) 중 95% 나트륨 메톡사이드 용액(3.65 g, 67.6 mmol)을 천천히 첨가하였다. 24 시간 동안 환류한 후, 20 ml의 수중 2.5 N NaOH를 첨가하고, 환류를 추가 24 시간 동안 유지하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올을 감압하에서 제거하고, 100 ml의 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 수상을 분리하고, 2N HCl로 pH 5 내지 6까지 산성화시켜 침전물을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 물로 세정하고, 건조시켜 백색 고형물의 요망되는 카르복실산(25a)(4.55 g, 14.8 mmol, 87%)을 수득하였다.

[0427] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-피라진-2-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (26a)

[0428] 건조된 아세트니트릴(35 ml) 중 화합물(25a)(1 g, 3.3 mmol)의 용액에 1,2-페닐렌디아민(0.88 g, 8.1 mmol)을 첨가한 후 Et<sub>3</sub>N(2.7 ml, 19.1 mmol), HOBT·H<sub>2</sub>O(803 mg, 5.9 mmol) 및 EDCI·HCl(1.89 g, 9.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하여 현탁액을 수득하고, 이를 여과하여 수집하고, MeCN, 물 및 다시 MeCN으로 순차적으로 세척하고, MeOH로 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물(26a)(730 mg, 1.84 mmol, 55% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.57 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.37 (m, 2H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H).

[0429] **실시예 30:**

[0430] N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-피리딘-2-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (26b)

[0431] 화합물(26b)을 실시예 29, 단계 1, 2 및 4(반응식 6)과 동일한 과정으로 제조하였다. 단계 3에 대해, 방법 B를 사용하였다:

[0432] 단계 3, 방법 B: 4-[(4-피리딘-2-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤조산 (25b)

[0433] i-PrOH(20 ml) 중 화합물(24)(0.85 g, 4.83 mmol) 및 3-디메틸아미노-1-피리딘-2-일-프로페논(23b)(1.0 g, 4.83 mmol)의 용액에 분자체(0.2 g, 4Å, 분말, >5 μm)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류시킨 후 탁한 용액을 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 모액을 절반의 부피로 농축시키고, 고형물을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 건조하여 엷은 황색의 결정상 물질(0.62 g, 1.94 mmol, 40% 수율)을 수득하였다. 이러한 화합물(0.456 g, 1.43 mmol)을 THF(3 ml), MeOH(3 ml) 및 물(1.5 ml)의 혼합물에 용해시킨 후, NaOH(0.125 g, 3.14 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 16 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 1N HCl(3.2 ml)를 첨가하여 pH 5 내지 6으로 산성화시키고, 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 침전물을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(25b)(0.542 g, 1.37 mmol, 96% 수율)을 수득하였다.

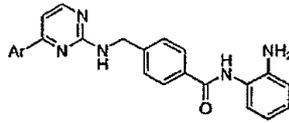
[0434] **실시예 31 내지 화합물 33:**

[0435] 실시예 31 내지 33(화합물(26b) 내지 화합물 (26d))을 화합물(26a)(실시예 29, 반응식 6)과 동일한 과정을 사용

하였다.

[0436]

표 4

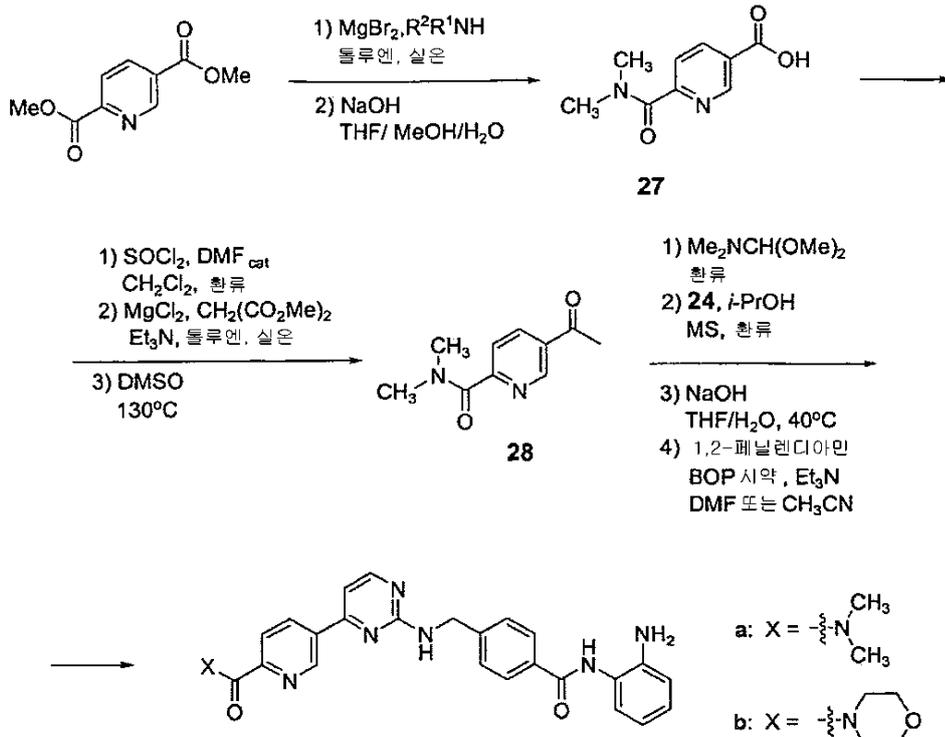


화합물	실시예	Ar	명칭	특성
26b	31		N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-피리딘-2-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.55 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H).
26c	32		N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-티아조-2-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56-7.37 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H).
26d	33		N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-(6-클로로-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 9.57 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.64 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

[0437]

[0438]

반응식 7



[0439]

[0440]

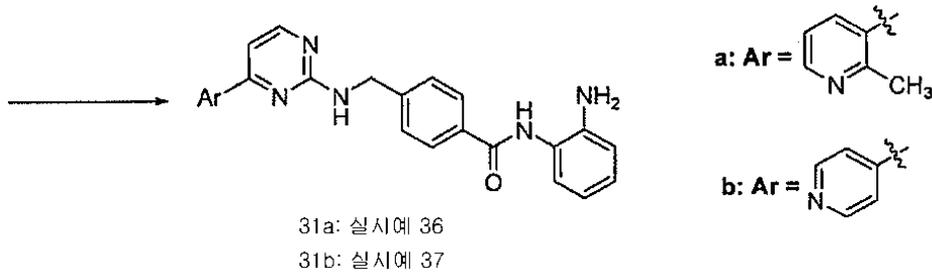
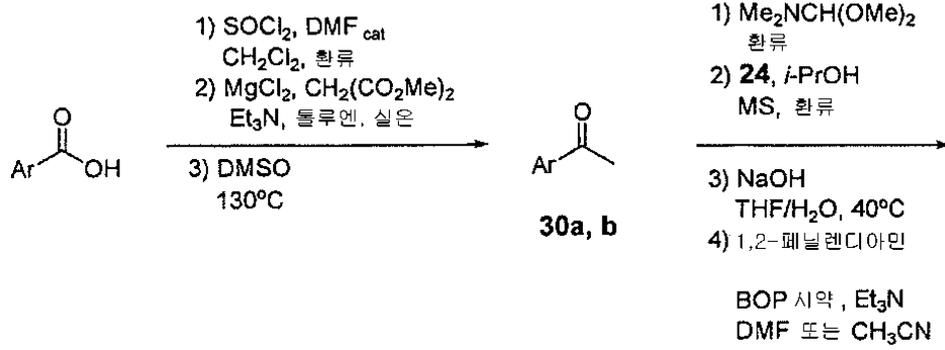
실시예 34:

[0441]

5-(2-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질아미노]-피리미딘-4-일)-피리딘-2-카르복실산 디메틸아미드 (29a)

- [0442] 단계 1: 6-디메틸카르바모일-니코틴산 (27)
- [0443] THF(200 ml) 중 피리딘-2,5-디카르복실산 디메틸 에스테르(10.1 g, 51.6 mmol) 및 MgBr<sub>2</sub>(4.75 g, 25.8 mmol)의 현탁액에 질소하, 실온에서 디메틸아민 용액(51.6 ml, 103.2 mmol, THF 중 2N)을 10 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 1N HCl(52 ml) 및 H<sub>2</sub>O(50 ml)로 켄칭하고, EtOAc(200 ml×3)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 잔부를 DMF(10 ml), AcOEt(50 ml), MeOH(20 ml) 및 DCM(50 ml)의 혼합물 중에 용해시키고, 형성된 용액을 일부 증발시켜 결정상 물질을 형성시키고, 이를 여과하여 제거하였다. 모액을 수집하고, 증발시켜 고형물을 형성시키고, 이를 THF(67 ml) 및 MeOH(67 ml)의 혼합물 중에 용해시켰다. 이러한 용액에 H<sub>2</sub>O(33.5 ml) 중 NaOH(2.95 g, 73.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 수시간 동안 가열하고, (pH 3)으로 산성화시켜 고형 침전물을 형성시키고, 이를 여과로 수집하고, 건조하여 표제 화합물(27)(4.937 g, 두단계에 걸쳐 50% 수율)을 수득하였다.
- [0444] 단계 2: 5-아세틸-피리딘-2-카르복실산 디메틸아미드 (28)
- [0445] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(51 ml) 중 화합물(27)(4.937 g, 25.41 mmol), SOCl<sub>2</sub>(2.41 ml, 33 mmol) 및 DMF(0.9 ml, 5.1 mmol)의 현탁액을 3 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 건조상태로 증발시켰다. 잔부를 톨루엔에 현탁시키고, Et<sub>3</sub>N(4.25 ml, 30.5 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 톨루엔(25 ml) 중 디메틸 말로네이트(3.49 ml, 30.5 mmol), MgCl<sub>2</sub>(1.742 g, 18.3 mmol), Et<sub>3</sub>N(10.2 ml, 73.2 mmol)의 교반되고 사전형성된 현탁액에 2 시간에 걸쳐 캐놀라로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 1N HCl(50 ml) 및 물(50 ml)로 켄칭시키고, EtOAc(200 ml×3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 건조상태로 증발시켜 갈색 오일(5.21 g)을 수득하고, 이를 DMSO(15.4 ml) 및 H<sub>2</sub>O(0.62 ml) 중에 용해시킨 후 130℃에서 2 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(100 ml)로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔부를 실리카겔(AcOEt/헥산, 70/30 내지 100/0)상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 갈색 결정상 고형물의 표제 화합물(18)(430 mg, 9% 수율)을 수득하였다.
- [0446] 단계 3: 5-{2-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질아미노]-피리미딘-4-일}-피리딘-2-카르복실산 디메틸아미드 (29a)
- [0447] 표제 화합물(29a)(실시예 34)을 실시예 29, 단계 1, 3(방법 B) 및 4(반응식 6)과 동일한 과정의 4 단계로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.57 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.94 (s, 3H).
- [0448] **실시예 35:**
- [0449] N-(2-아미노-페닐)-4-({4-[6-(모르폴린-4-카르보닐)-피리딘-3-일]-피리미딘-2-일아미노}-메틸)-벤즈아미드 (29b)
- [0450] 표제 화합물을 화합물(29a), 실시예 34(반응식 7)에 대해 기술된 것과 동일한 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.55 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.64 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.44 (m, 2H).

[0451] 반응식 8



[0452]

[0453] **실시예 36:**

[0454] N-(2-아미노-페닐)-4-[[4-(2-메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸]-벤즈아미드 (31a)

[0455] 단계 1: 1-(2-메틸-피리딘-3-일)-에탄논 (30a)

[0456] 표제 화합물(30a)을 2-메틸니코틴산으로부터 실시예 34(단계 2, 반응식 7)과 동일한 방법으로 갈색 결정상 고형물로서 92%의 수율로 수득하였다.

[0457] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-[[4-(2-메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸]-벤즈아미드 (31a)

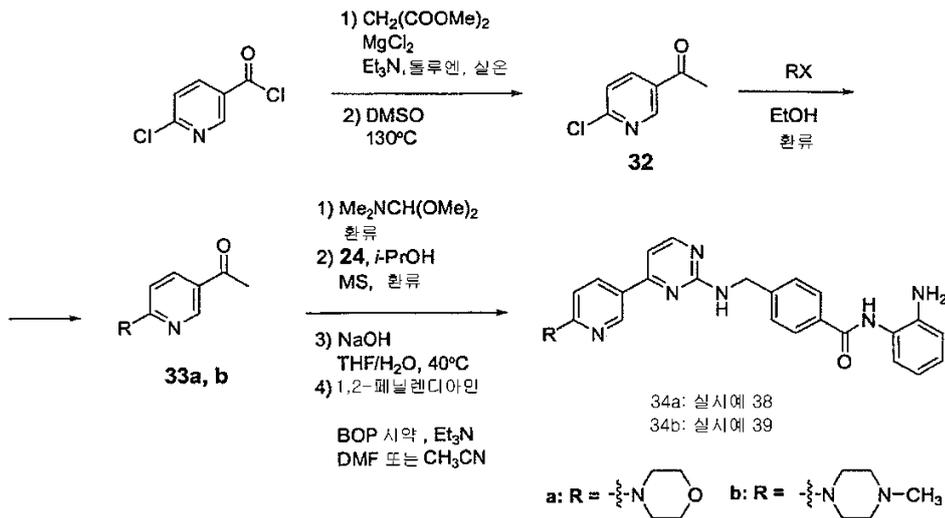
[0458] 표제 화합물(31a)(실시예 36)을 화합물(30a)로부터 실시예 29, 단계 1, 3(방법 B) 및 4(반응식 6)과 동일한 과정의 4 단계로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.57 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.54 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.79 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.48 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66-2.82 (m, 3H).

[0459] **실시예 37:**

[0460] N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-피리딘-4-일-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (31b)

[0461] 표제 화합물(31b)을 화합물(31a)(실시예 36, 반응식 8)에 대해 기술된 것과 동일한 과정을 사용하여 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.56 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (bs, 2H), 7.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H).

[0462] 반응식 9



[0463]

[0464] 실시예 38:

[0465] N-(2-아미노-페닐)-4-{{4-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (34a)

[0466] 단계 1: 1-(6-클로로-피리딘-3-일)-에타논 (32)

[0467] 질소하, 실온에서 톨루엔(15 ml) 중 디메틸 말로네이트(7.8 ml, 68.3 mmol),  $\text{MgCl}_2$ (3.872 g, 40.7 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$ (19.1 ml, 136.9 mmol)의 현탁액을 2 시간 동안 교반하였다. 이러한 혼합물에 톨루엔(46 ml) 중 6-클로로-니코티노일 클로라이드(3.872 g, 40.7 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (4.25 ml, 30.5 mmol)의 현탁액을 캐놀라로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 1N HCl(100 ml) 및 물(100 ml)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 결정상 물질(6.5 g)을 수득하고, 이를 DMSO(9 ml) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (0.37 ml)의 혼합물 중에 용해시키고,  $130^\circ\text{C}$ 에서 5 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물(10 ml)로 처리하였다. 형성된 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세정하고, 건조시켜 옅은 황색 결정상 고형물의 표제 화합물(32)(1.8 g, 28% 수율)을 수득하였다.

[0468] 단계 2: 1-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-에타논 (33a)

[0469] EtOH(22 ml) 중 화합물(32)(1.25 g, 7.9 mmol) 및 모르폴린(2.20 ml, 25.2 mmol)의 용액을 12 시간 동안 환류시키고, 건조상태로 증발시켰다. 잔부를 EtOAc(200 ml) 중에 용해시키고, 포화  $\text{NaHCO}_3$ (50 ml×2) 및 염수(50 ml)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 옅은 황색 고형물의 표제 화합물(33a)(1.66 g, 정량 수율)을 수득하였다.

[0470] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-{{4-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (34a)

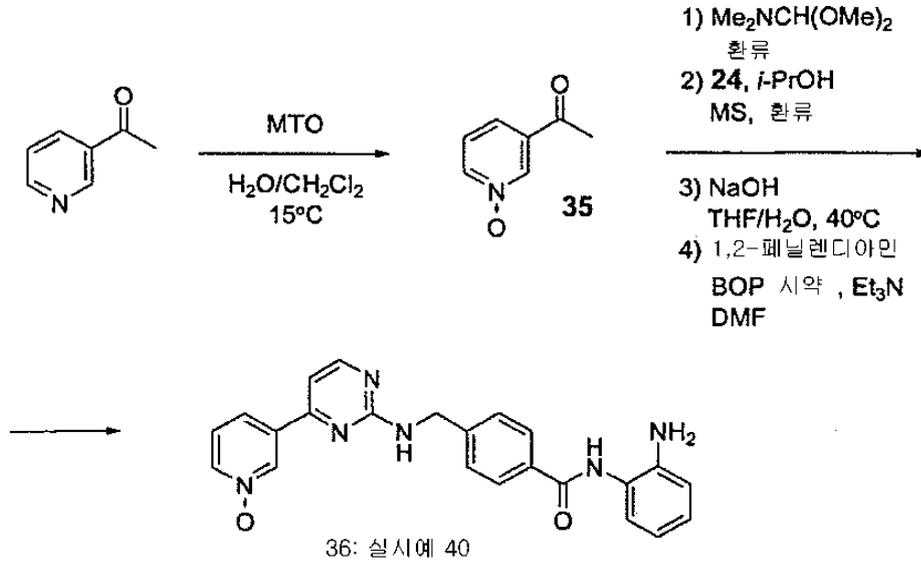
[0471] 표제 화합물(34a)(실시예 38)을 화합물(33a)로부터 실시예 29, 단계 1, 3(방법 B) 및 4(반응식 6)과 동일한 과정의 4 단계로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.57 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.56 (m, 4H).

[0472] 실시예 39:

[0473] N-(2-아미노-페닐)-4-{{4-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-피리미딘-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (34b)

[0474] 표제 화합물(34b)을 화합물(34a)(실시예 38, 반응식 9)에 대해 기술된 것과 동일한 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.55 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.14 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.62 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).

[0475] 반응식 10



[0476]

[0477] **실시예 40:**

[0478] N-(2-아미노-페닐)-4-[[4-(1-옥시-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸]-벤즈아미드 (36)

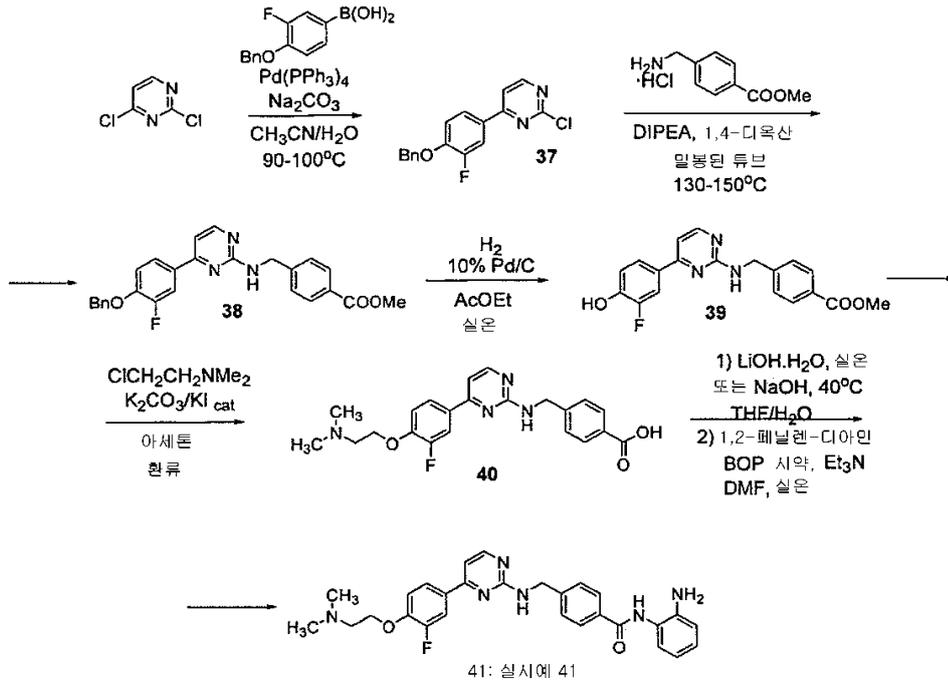
[0479] 단계 1: 1-(1-옥시-피리딘-3-일)-에타논(35)

[0480] 실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8.3 ml) 중 1-피리딘-3-일-에타논(1.00 g, 8.3 mmol)의 용액에 MTO(메틸트리옥소레늄, 113 mg, 0.45 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 15°C로 냉각시켰다. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 수용액(30%, 1.13 ml, 9.96 mmol)을 20 분에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 15°C에서 5 시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각시켰다. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 수용액(20%, 20 ml)을 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하고, EtOAc로 추출하였다. 수층을 수집하고, 냉동건조시켜 고형물질을 형성시키고, 이를 실리카겔(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10/90)상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (35)(1.3 g, 정량 수율)을 수득하였다.

[0481] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-[[4-(1-옥시-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸]-벤즈아미드 (36)

[0482] 표제 화합물(36)(실시예 40)을 화합물(35)로부터 실시예 29, 단계 1, 3(방법 B) 및 4(반응식 6)과 동일한 과정의 4 단계로 엮은 황색 고형물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 8.81 (bs, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.67 (d, J = 6.3 Hz, 2H).

[0483] 반응식 11



[0484]

[0485] **실시예 41:**

[0486] N-(2-아미노-페닐)-4-((4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-3-플루오로-페닐]-피리미딘-2-일아미노)-메틸)-벤즈아미드 (41)

[0487] 단계 1: 4-(4-벤질옥시-3-플루오로-페닐)-2-클로로-피리미딘 (37)

[0488] 표제 화합물(37)을 4-벤질옥시-3-플루오로벤젠보르산으로 개시하여 실시예 25, 단계 1(반응식 5)와 동일한 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.48-7.32 (m, 5H), 7.10 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H).

[0489] 단계 2: 4-((4-(4-벤질옥시-3-플루오로-페닐)-피리미딘-2-일아미노)-메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (38)

[0490] 표제 화합물(38)을 화합물(37)로부터 실시예 17(단계 2, 반응식 4)와 동일한 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.47-7.29 (m, 7H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.06-5.95 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.75 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

[0491] 단계 3: 메틸 4-((4-(3-플루오로-4-히드록시-페닐)-피리미딘-2-일아미노) 메틸) 벤조에이트 (39)

[0492] N<sub>2</sub> 하, 실온에서 EtOAc(100 ml) 중 화합물 (38)(950 mg, 2.14 mmol)의 탈기된 용액에 10% Pd/C(220 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5일 동안(1 atm, 풍선) 수소첨가반응시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, MeOH 및 EtOAc로 세정하고, 여과물을 농축하여 표제 화합물(39)(450 mg, 1.27 mmol, 59% 수율)을 수득하였다.

[0493] 단계 4: 메틸 4-((4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-3-플루오로-페닐]-피리미딘-2-일아미노)-메틸)-벤조에이트 (40)

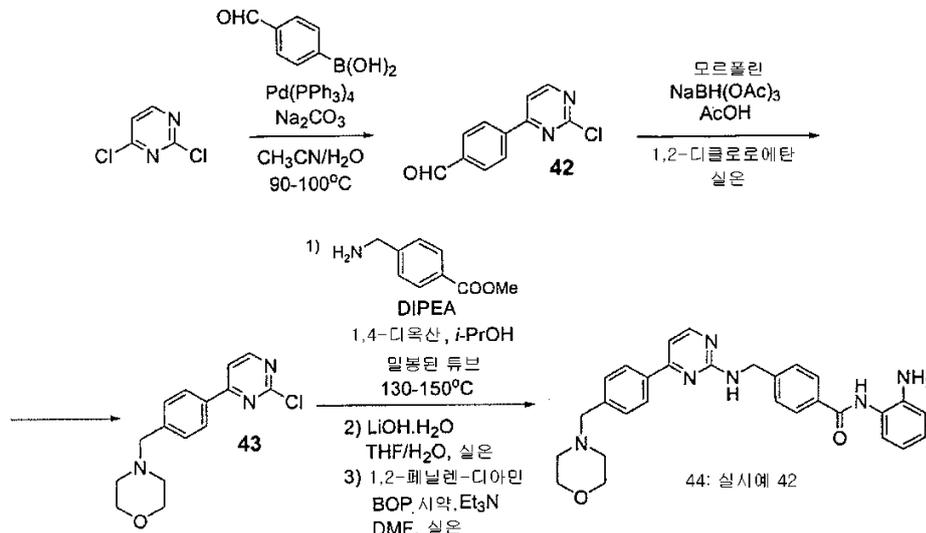
[0494] 아세톤(25 ml) 중 화합물(39)(450 mg, 1.27 mmol)의 용액에 2-(디메틸아미노)에틸 클로라이드 히드로클로라이드 (220 mg, 1.53 mmol)을 첨가한 후 칼륨 요오다이드(53 mg, 0.32 mmol) 및 칼륨 카르보네이트(878 mg, 6.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 시간 동안 환류시킨 후, NH<sub>4</sub>Cl 포화용액을 첨가하고, 혼합물의 pH를 8로 조절하고, 아세톤을 감압하에서 제거하였다. 형성된 고형물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 실리카겔(MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH:10/89/1) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(40)(525 mg,

1.24 mmol, 97% 수율)을 수득하였다.

[0495] 단계 5: N-(2-아미노-페닐)-4-({4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-3-플루오로-페닐]-피리미딘-2-일아미노}-메틸)-벤즈아미드 (41)

[0496] 표제 화합물(41)(실시예 41)을 화합물(40)으로부터 실시예 25, 단계 5 및 6(반응식 5)과 동일한 공정의 두 단계로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.55 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95-7.75 (m, 5H), 7.50-7.35 (m, 2H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.60 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H).

[0497] 반응식 12



[0498]

[0499] **실시예 42:**

[0500] N-(2-아미노-페닐)-4-{{4-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-피리미딘-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (44)

[0501] 단계 1: 4-(2-클로로-피리미딘-4-일)-벤즈알데히드 (42)

[0502] 표제 화합물(42)을 4-포르밀페닐보론산으로 개시하여, 실시예 25, 단계 1(반응식 5)와 동일한 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10.11 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (td, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 8.03 (td, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

[0503] 단계 2: 4-[4-(2-클로로-피리미딘-4-일)-벤질]-모르폴린 (43)

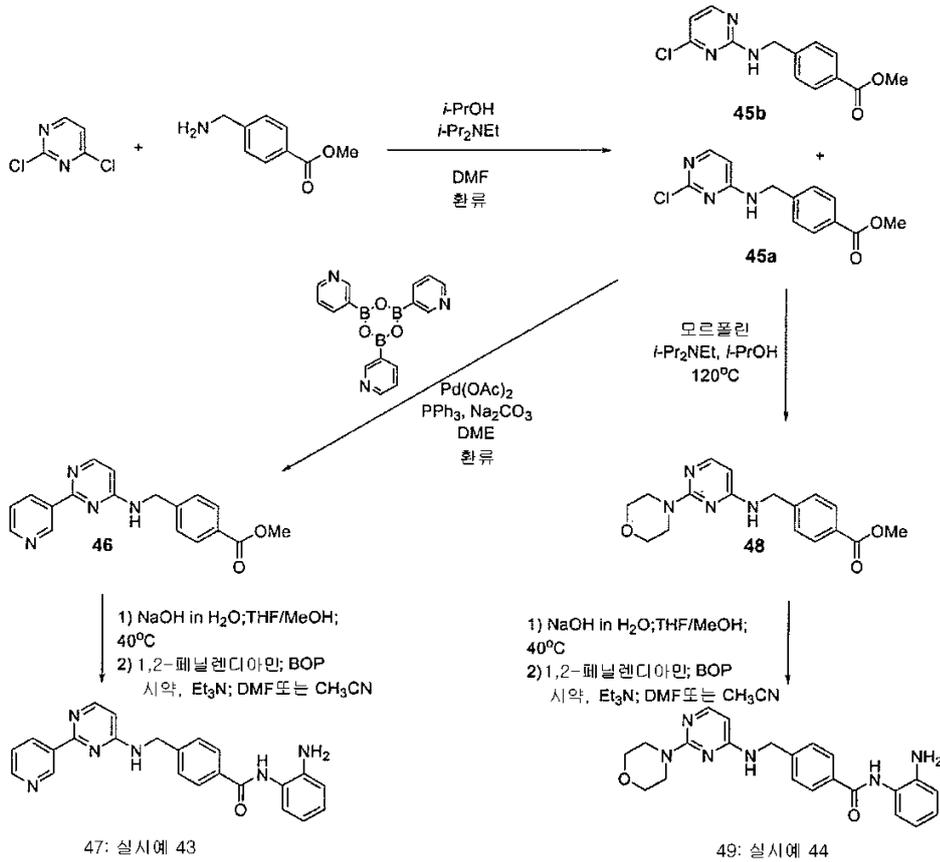
[0504] 실온에서 건조된 1,2-디클로로에탄(10 ml) 중 화합물(42)(950 mg, 4.35 mmol) 및 모르폴린(455 μl, 5.21 mmol)의 용액에 AcOH(2 방울)를 첨가한 후 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(1.1 g, 5.21 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 용액을 반응 혼합물에 첨가한 후, 디클로로메탄을 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하여 잔부를 형성시키고, 이를 실리카겔 (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:20/80) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(43)(460 mg, 1.59 mmol, 36% 수율)을 수득하였다.

[0505] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-{{4-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-피리미딘-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (44)

[0506] 표제 화합물(44)을 화합물(43)으로부터 실시예 2, 단계 2 내지 4(반응식 2)와 동일한 과정의 세 단계로 수득하고, Et<sub>2</sub>O 중 1N HCl 용액을 첨가하여 디클로로메탄 및 EtOAc의 혼합물에 이를 용해시키므로써 염산염으로서 분리하였다. 침전물을 여과하고, EtOAc로 세척하고, 고진공하에서 건조시켰다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz,

2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 5.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.51 (bs, 4H).

[0507] 반응식 13



[0508]

[0509] 실시예 43:

[0510] N-(2-아미노-페닐)-4-[(2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (47)

[0511] 단계 1: 4-[(2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤조산 메틸 에스테르 (45a) 및 4-[(4-클로로-피리미딘-2-일아미노)-메틸]-벤조산 메틸 에스테르 (45b)

[0512] *i*-PrOH(60 ml) 및 DMF(40 ml) 중 2,4-디클로로피리미딘(4.51 g, 30.3 mmol), 메틸 4-아미노메틸-벤조에이트(5.00 g, 30.3 mmol), DIPEA(10.4 ml, 60.6 mmol)의 혼합물을 5 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 건조상태로 증발시킨 후에, 잔부를 실리카겔(EtOAc/헥산:40/60→60/40 + 1% Et<sub>3</sub>N) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(45a)(3.454 g, 41% 수율) 및 화합물(45b)(1.52 g, 14% 수율, 출발물질로 오염됨)을 수득하였다.

[0513] 화합물(45a) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.45 (bs, 1H), 7.90-7.94 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

[0514] 화합물(45b) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.27 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.55 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H).

[0515] 단계 2: 메틸 4-[(2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤조에이트 (46)

[0516] DME(1.8 ml) 중 3-피리딘 보록신(189 g, 0.60 mmol), 화합물(45a)(500 mg, 1.81 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub>(41 mg, 0.18 mmol) 및 PPh<sub>3</sub>(95 mg, 0.36 mmol)의 현탁액에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(소량의 물에 용해된 590 mg, 5.60 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 4 일 동안 환류시키고, 건조상태로 증발시키고, 실리카겔(EtOAc/

헥산:30/70 + 1% Et<sub>3</sub>N) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고형물의 표제 화합물(46)(152 mg, 26% 수율)을 수득하였다.

[0517] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-[(2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (47)

[0518] 표제 화합물(47)(실시예 43)을 화합물(46)으로부터 실시예 34, 단계 3(반응 3 및 4)(반응식 7)와 동일한 과정의 두 단계로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.50 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.46 (ddd, J = 8.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, J 6.3, 6.1 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.49 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.66 (s, 2 H).

[0519] 실시예 44:

[0520] N-(2-아미노-페닐)-4-[(2-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (49)

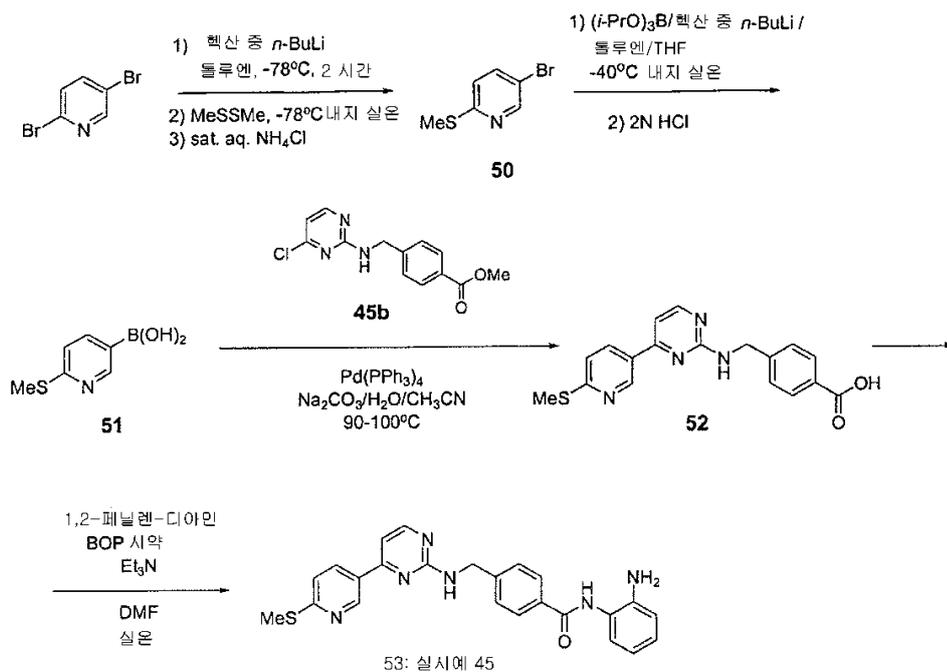
[0521] 단계 2: 메틸 4-[(2-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤조에이트 (48a)

[0522] 밀봉된 플라스크에 i-PrOH(18.0 ml) 중 화합물(45a)(2.50 g, 9.0 mmol), 모르폴린(0.95 ml, 10.8 mmol) 및 i-Pr<sub>2</sub>NEt(3.12 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 120°C로 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, i-PrOH로 세정하고, 건조시켜 표제 화합물(48)(2.96 g, 정량 수율)을 수득하였다.

[0523] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-[(2-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (49)

[0524] 표제 화합물(49)(실시예 44)을 화합물(48)로부터 실시예 34, 단계 3(반응 3 및 4)(반응식 7)과 동일한 과정이 두 단계로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.56 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 5.7 Hz 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.83 (bs, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.51 (bs, 2H), 3.56 (s, 8H).

[0525] 반응식 14



[0526]

[0527] 실시예 45:

[0528] N-(2-아미노-페닐)-4-[[4-(6-메틸설파닐-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸]-벤즈아미드 (53)

[0529] 단계 1: 5-브로모-2-메틸설파닐-피리딘 (50)

[0530] -78°C에서 무수 톨루엔(300 ml) 중 2,5-디브로모피리딘(5.00 g, 21.11 mmol)의 교반된 용액에 n-BuLi 용액

(10.13 ml, 25.33 mmol, hexan 중 2.5 M)을 천천히 첨가하였다, -78°C에서 2 시간 후에, 메틸 디술피드(2.47 ml, 27.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1 시간 동안 교반하고, 실온으로 가온시키고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 퀀칭시켜 이상(two-phase) 시스템을 형성시켰다. 유기층을 분리하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔부를 실리카겔(AcOEt/hexan, 5/95) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 오일성 액체의 표제 화합물(50)(2.74 g, 13.43 mmol, 64% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.49 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

[0531] 단계 2: 5-(2-메틸설파닐-피리디닐)-보론산 (51)

[0532] 질소하, -40°C에서 무수 톨루엔/THF(20 ml/5 ml)의 혼합물 중 화합물(50)(2.74 g, 13.43 mmol) 및 트리이소프로필보레이트(3.72 ml, 16.11 mmol)의 교반된 용액에 n-BuLi 용액(6.98 ml, 17.45 mmol, hexan 중 2.5 M)을 첨가하였다. -40°C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2N HCl로 퀀칭하였다. 얻어진 현탁액을 여과하고; 침전물을 H<sub>2</sub>O 및 AcOEt로 세정하였다. 여과물을 1N NaOH(pH 7)로 중화시키고, AcOEt로 추출하였다. 유기층 및 침전물을 합치고, 용매를 증발시키고, 고체 잔부를 MeCN-MeOH로 분쇄하여 옅은 황색 고형물의 표제 화합물(51)(1.84 g, 10.88 mmol, 81% 수율)을 수득하였다.

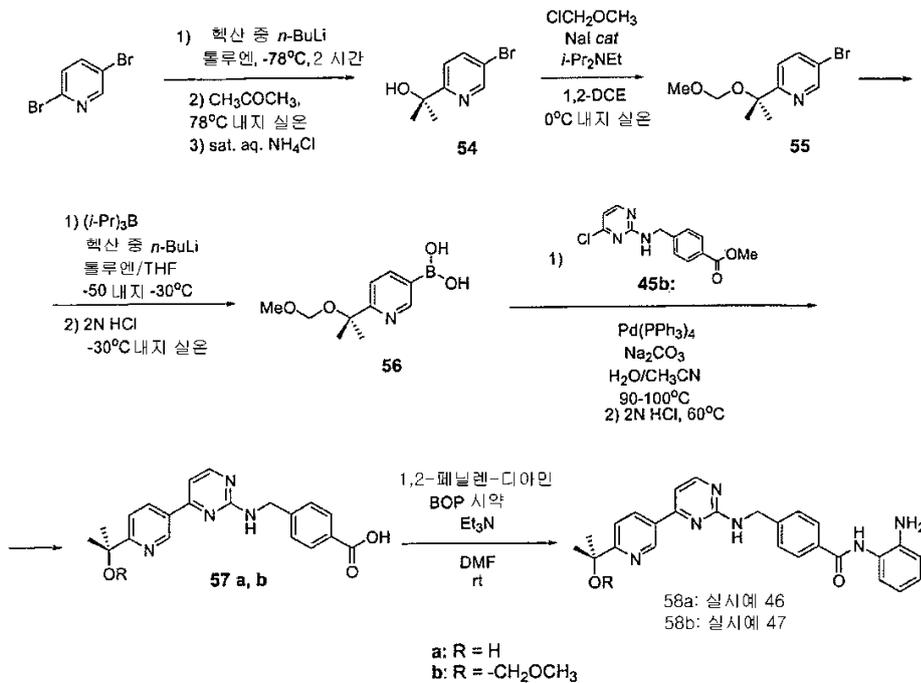
[0533] 단계 3: 4-[[4-(6-메틸설파닐-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸]-벤조산 (52)

[0534] 실온에서 아세트니트릴(15 ml) 중 화합물(51)(593 mg, 3.51 mmol), 화합물(45b)(500 mg, 1.80 mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(15 ml, 0.4 M)의 탈기되고 교반된 현탁액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(126 mg, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 90 내지 95°C로 24 시간 동안 가열하였다. 이후, 1M NaOH(양)를 첨가하고, 가열을 추가 2 시간 동안 계속하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 AcOEt로 추출하고, 수층을 수집하고, 여과하고, 농축시키고, 2N HCl(5 내지 6의 pH)로 산성화시켰다. 침전물을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 건조시켜 베이지색 고형물의 표제 화합물(52)(396 mg, 1.12 mmol, 62% 수율)을 수득하였다.

[0535] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-[[4-(6-메틸설파닐-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸]-벤즈아미드 (53)

[0536] 표제 화합물(53)(실시예 45)을 화합물(52)로부터 실시예 2, 단계 4(반응식 2)와 동일한 과정의 한 단계로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz 1H), 8.29 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56-7.38 (m, 3H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz 1H), 6.60 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.67 (bd, J = 6.3 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).

[0537] 반응식 15



[0538]

[0539] 실시예 46:

[0540] N-(2-아미노-페닐)-4-({4-[6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피리딘-3-일]-피리미딘-2-일아미노}-메틸)-벤즈아미드 (58a)

[0541] 단계 1: 2-(5-브로모-피리딘-2-일)-프로판-2-올 (54a)

[0542] 질소하, -78°C에서 무수 톨루엔(100 ml) 중 2,5-디브로모피리딘(2.00 g, 8.44 mmol)의 교반된 용액에 *n*-BuLi 용액(4.05 ml, 10.13 mmol, 헥산 중 2.5 M)을 천천히 첨가하였다. -78°C에서 2 시간 후에, 아세톤(806 μl, 10.98 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0°C로 가온시키고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭하였다. 이상 시스템을 형성시키고; 유기층을 분리하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔부를 실리카겔(AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:20/80) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 엷은 황색 오일성 액체의 표제 화합물(54)(1.37 g, 6.34 mmol, 75% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): ABX 시스템 (δ<sub>A</sub> = 7.32, δ<sub>B</sub> = 7.82, δ<sub>X</sub> = 8.58, J<sub>AB</sub> = 8.4 Hz, J<sub>BX</sub> = 2.3 Hz, J<sub>AX</sub> = 0 Hz, 3H), 4.47 (bs, 1H), 1.57 (s, 6H).

[0543] 단계 2: 5-브로모-2-(1-메톡시메톡시-1-메틸-에틸)-피리딘: (55)

[0544] 질소하, 0°C에서 무수 디클로로메탄(20 ml) 중 화합물(54)(1.36 g, 6.29 mmol) 및 *i*-Pr<sub>2</sub>NEt(2.19 ml, 12.59 mmol)의 교반된 용액에 클로로메틸 메틸 에테르(1.17 ml, 14.63 mmol)을 천천히 첨가하였다. 30 분 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2일 동안 교반하고, 농축시키고, 실리카겔(AcOEt/헥산:5/95) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 엷은 황색 오일성 액체의 표제 화합물(55)(1.56 g, 6.00 mmol, 95% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): ABX 시스템 (δ<sub>A</sub> = 7.50, δ<sub>B</sub> = 7.80, δ<sub>X</sub> = 8.60, J<sub>AB</sub> = 8.4 Hz, J<sub>BX</sub> = 2.4 Hz, J<sub>AX</sub> = 0.8 Hz, 3H), 4.73 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.64 (s, 6H).

[0545] 단계 3: 5-(2-[1-메톡시메톡시-1-메틸-에틸]-피리딘일)-보론산 (56)

[0546] 질소하, -50°C에서 무수 톨루엔/THF(20 ml/5 ml)의 혼합물 중 화합물(55)(2.90 g, 11.15 mmol) 및 트리이소프로필보레이트(3.09 ml, 13.38 mmol)의 교반된 용액에 *n*-BuLi 용액(7.87 ml, 13.38 mmol, 헥산 중 1.7 M)을 10 분에 걸쳐 첨가하였다. -50°C에서 45 분 후에, 혼합물을 실온으로 가온시키고 2N HCl(30 ml)로 -30°C에서 켄칭하였다. 상층액 분리후에, 수층의 pH를 1N NaOH로 7로 조절하고, AcOEt로 추출하였다. 추출물을 증발시키고, 잔부를 진공하에서 건조시켜 베이지색의 점착성 폼의 표제 화합물(56a)(2.33 g, 10.37 mmol, 93% 수율)을 수득

하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): ABX 시스템 (δ<sub>A</sub> = 7.55, δ<sub>B</sub> = 8.11, δ<sub>x</sub> = 8.83, J<sub>AB</sub> = 7.8 Hz, J<sub>BX</sub> = 1.8 Hz, J<sub>Ax</sub> = 0.9 Hz, 3H), 8.32 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3:31 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

[0547] 단계 4: 4-({4-[6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피리딘-3-일]-피리미딘-2-일아미노}-메틸)-벤조산 (57a)

[0548] 실온에서 아세트니트릴(15 ml) 중 화합물(56)(550 mg, 2.44 mmol), 화합물(45b)(510 mg, 1.84 mmol, 순수하지 않음) 및 Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 수용액(10 ml, 0.4M)의 탈기되고 교반된 현탁액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(106 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 95 내지 100℃로 24시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 농축시키고, 물로 희석시키고, AcOEt로 세척하고, 2N HCl(25 ml)로 산성화시키고, 60℃에서 4 시간 동안 가운시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, pH를 2N NaOH로 5 내지 6으로 조절하였다. 침전물을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 물로 세정하고, 건조시켜 엷은 황색 고형물의 표제 화합물(57a)(303 mg, 0.83 mmol, 45% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.82 (bs, 1H), 9.20-9.08 (m, 1H), 8.46-8.32 (m, 2H, 8.40 ppm에 포함됨, d, J = 5.1 Hz), 7.98 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.84-7.72 (m, 1H), 7.58-7.42 (m, 2H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 6H).

[0549] 단계 5: N-(2-아미노-페닐)-4-({4-[6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피리딘-3-일]-피리미딘-2-일아미노}-메틸)-벤즈아미드 (58a)

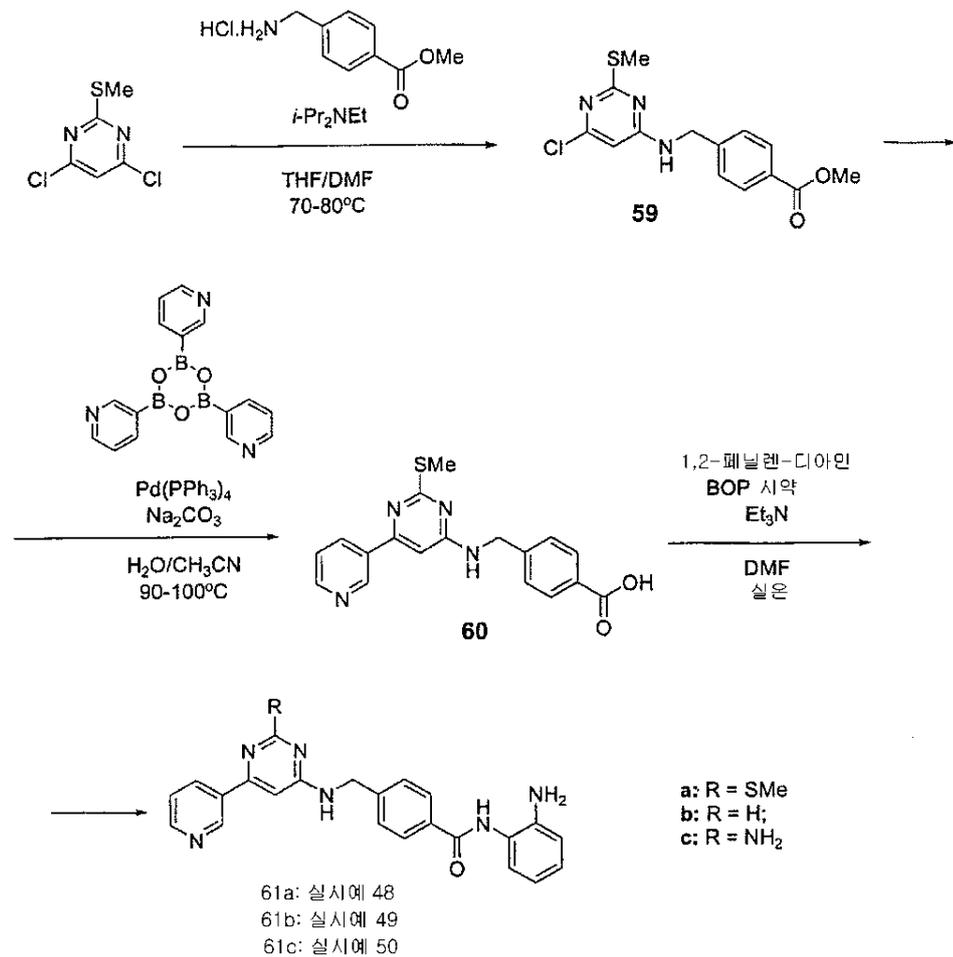
[0550] 표제 화합물(58a)(실시예 46)을 화합물(57a)로부터 실시예 2, 단계 4(반응식 2)와 동일한 과정의 한 단계로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45-8.35 (m, 2H, 8.41 ppm에 포함됨, d, J = 5.1 Hz), 8.00 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (bd, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58-7.43 (m, 2H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.68 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 6H).

[0551] **실시예 47:**

[0552] N-(2-아미노-페닐)-4-({4-[6-(1-메톡시메톡시-1-메틸-에틸)-피리딘-3-일]-피리미딘-2-일아미노}-메틸)-벤즈아미드 (58b)

[0553] 표제 화합물(58b)(실시예 47)를 화합물(56a)로부터 실시예 46, 단계 4(참조: 60℃에서 산가수분해하지 않음) 및 단계 5(반응식 15)와 동일한 과정의 두 단계로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.61 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H, 8.42 ppm에 포함됨, d, J = 5.1 Hz), 8.02 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.42 (m, 2H), 7.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.68 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).

[0554] 반응식 16



[0555]

[0556] **실시예 48:**

[0557] **N-(2-아미노-페닐)-4-[(2-메틸설파닐-6-피리딘-3-일-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (61a)**

[0558] 단계 1: 메틸 4-[(6-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤조에이트 (59)

[0559] 질소하에서 무수 THF/DMF(10 ml/2 ml)의 혼합물 중 4,6-디클로로-2-(메틸티오)피리미딘(657 mg, 3.37 mmol) 또는 4,6-디클로로-2-(R)-피리미딘, 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트.HCl(744 mg, 3.69 mmol) 및 *i*-Pr<sub>2</sub>NEt(2.34 ml, 13.43 mmol)의 교반된 현탁액을 70 내지 80°C로 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>에 붓고, AcOEt로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 NH<sub>4</sub>Cl, H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔부를 실리카겔(용리액 AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30/70 이후 40/60) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 분말의 표제 화합물(59a)(929 mg, 2.87 mmol, 85% 수율)을 수득하였다.

[0560] 단계 2: 4-[(2-메틸설파닐-6-피리딘-3-일-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤조산 (60)

[0561] 실온에서 아세토니트릴(20 ml) 중 화합물(59)(925 mg, 2.86 mmol), 2,4,6-(3-피리디닐)-시클로트리보록산(360 mg, 1.14 mmol) 및 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20 ml, 0.4M)의 혼합물의 탈기되고 교반된 현탁액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(165 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 95°C로 1일 내지 2일 동안 가열하였다. 1M NaOH(5 ml)를 반응 혼합물에 첨가하고, 가열을 추가 1 시간 동안 유지하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여과물을 AcOEt로 추출하고, 수층을 분리하고, 농축시키고, 2N HCl(pH 5 내지 7)로 산성화시켰다. 침전물을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 건조시켜 베이지색 고형물의 표제 화합물(60)(770 mg, 2.19 mmol, 76% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.89 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.72-8.64 (m, 1H), 8.39-8.20 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58-7.40 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 4.69 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.48

(bs, 3H).

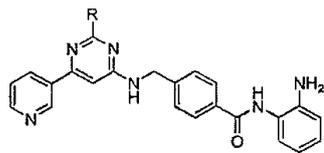
[0562] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-[(2-메틸설파닐-6-피리딘-3-일-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (61a)

[0563] 표제 화합물(61a)(실시예 48)을 화합물(60)로부터 실시예 2, 단계 4(반응식 2)와 동일한 과정의 한 단계로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 9.64 (s, 1H), 9.16 (bs, 1H), 8.68 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz 1H), 8.45-8.25 (m, 1H), 8.27 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58-7.42 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz 1H), 6.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.69 (bs, 2H), 2.50 (s, 3H).

[0564] 실시예 49 내지 화합물 50:

[0565] 실시예 49 및 화합물 50(화합물 61b 화합물 및 61c)을 화합물(61a)(실시예 48, 반응식 16)에 대해 기술된 것과 동일한 과정을 사용하여 제조하였다.

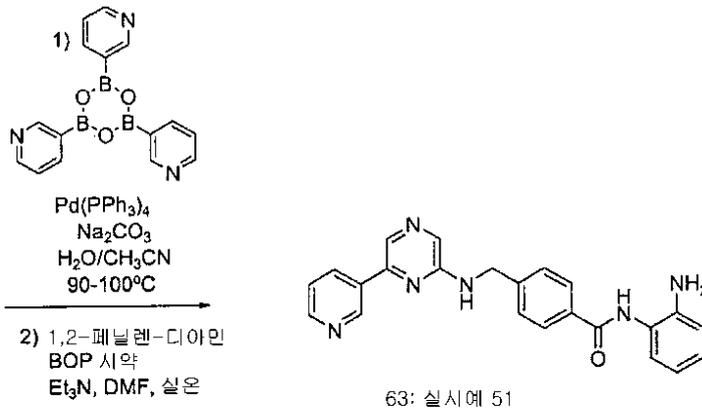
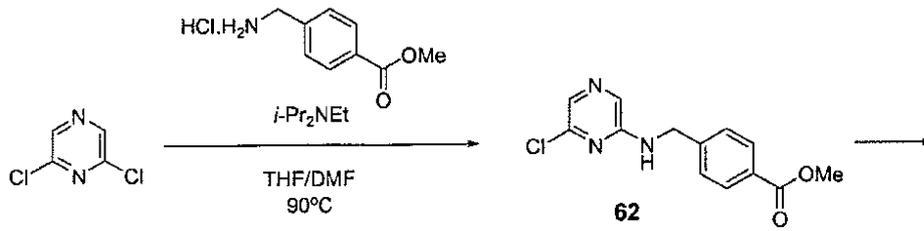
[0566] 표 5



화합물	실시예	R	명칭	특성
61b	49	H	N-(2-아미노-페닐)-4-[(6-피리딘-3-일-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ(ppm): 9.64 (s, 1H), 9.19 (bs, 1H), 8.69 (d, J = 3.7 Hz 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.71 (bs, 2H).
61c	50	NH <sub>2</sub>	N-(2-아미노-페닐)-4-[(2-아미노-6-피리딘-3-일-피리미딘-4-일아미노)메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ(ppm): 9.63 (s, 1H), 9.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (bs, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 6.8 Hz 1H), 6.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.19 (bs, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.65 (bs, 2H).

[0567]

[0568] 반응식 17



[0569]

[0570] 실시예 51:

[0571] N-(2-아미노-페닐)-4-[(6-피리딘-3-일-피라진-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (63)

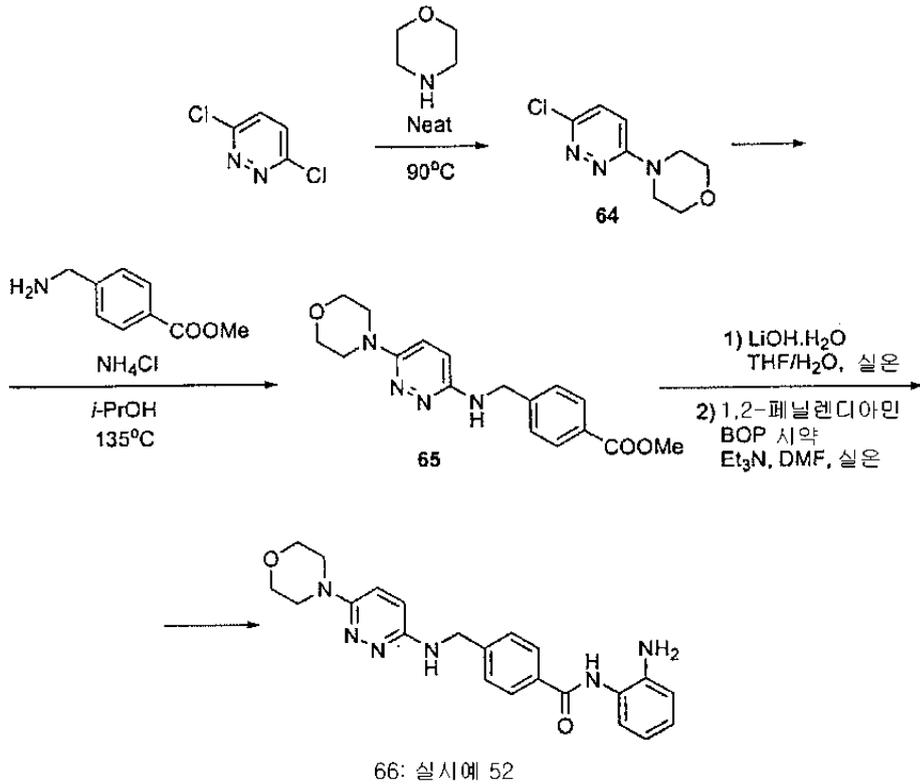
[0572] 단계 1: 4-[(6-클로로-피라진-2-일아미노)-메틸]-벤조산 메틸 에스테르 (62)

[0573] 질소하에서 무수 THF/DMF(10 ml/2 ml)의 혼합물 중 2,6-디클로로피라진(500 mg, 3.36 mmol), 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트.HCl(744 mg, 3.69 mmol) 및 *i*-Pr<sub>2</sub>NEt(2.05 ml, 11.75 mmol)의 교반된 현탁액을 90°C에서 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl에 붓고, AcOEt로 추출하였다. 유기층을 H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔부를 실리카겔 (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:20/80→30/70) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고형물의 표제 화합물 (62)(300 mg, 1.08 mmol, 32% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), AB 시스템 (δ<sub>A</sub> = 7.95, δ<sub>B</sub> = 7.49, J<sub>AB</sub> = 8.5 Hz, 4H), 7.75 (s, 1H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

[0574] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-[(6-피리딘-3-일-피라진-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (63)

[0575] 표제 화합물(63)(실시예 51)을 화합물(62)로부터 실시예 48, 단계 2 및 3(반응식 16)과 동일한 과정의 두 단계로 베이지색 분말로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) : 9.62 (s, 1H), 9.19 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (ddd, J = 8.4, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01-7.92 (m,3H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (ddd, J = 7.8, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.16 (bd, J = 6.7 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz 1H), 6.60 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.71 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

[0576] 반응식 18



[0577]

[0578] **실시예 52:**

[0579] **N-(2-아미노-페닐)-4-[(6-모르폴린-4-일-피리다진-3-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (66)**

[0580] 단계 1: 4-(6-클로로-피리다진-3-일)-모르폴린 (64)

[0581] 환류 콘덴서가 장착된 50 ml 플라스크를 모르폴린(2.93 ml, 3.35 mmol) 및 3,6-디클로로피리다진(5.00 g, 33.5 mmol)으로 채웠다. 혼합물을 90°C에서 6 시간 동안 가열하고, 얻어진 고형물을 EtOAc, 물 및 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 분별하였다. 유기층을 분리하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(64)(5.3 g, 26.5 mmol, 79% 수율)을 수득하였다.

[0582] 단계 2: 메틸 4-[(6-모르폴린-4-일-피리다진-3-일아미노)-메틸]-벤조에이트 (65)

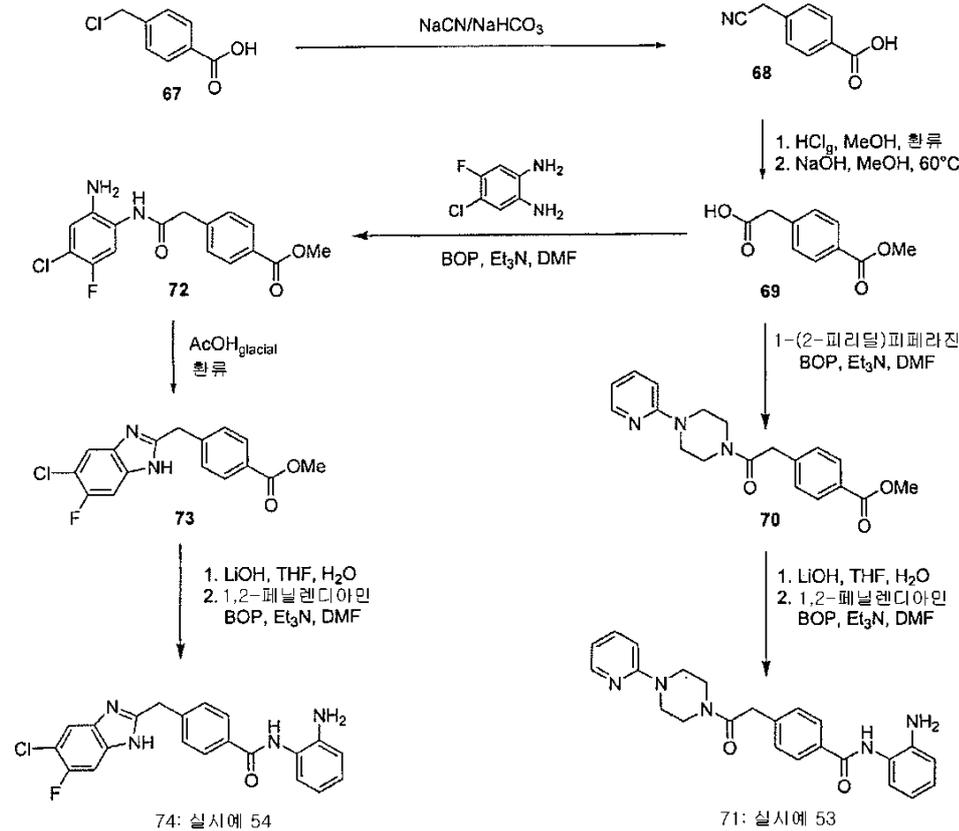
[0583] i-PrOH(200 ml) 중 화합물(64)(2.0 g, 10.0 mmol) 및 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트 히드로클로라이드(2.2 g, 11.0 mmol)의 용액에 NH<sub>4</sub>Cl(2.14 g, 40.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150°C에서 72 시간 동안 가열하고, 농축시켰다. 잔부를 물에 용해시키고, 수상을 로 추출하고, 수상을 분리하고, 1N NaOH(pH 8)로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔부를 실리카겔 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2/98 내지 5/95) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(65)(270 mg, 0.82 mmol, 8% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.16-5.06 (bs, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

[0584] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-[(6-모르폴린-4-일-피리다진-3-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (66)

[0585] 표제 화합물(66)(실시예 52)을 화합물(65)로부터 실시예 2, 단계 3 및 4(반응식 2)와 동일한 과정의 두 단계로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.57 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (t, J =

8.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

[0586] 반응식 19



[0587]

[0588] 실시예 53

[0589] N-(2-아미노-페닐)-4-[2-옥소-2-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-에틸]-벤즈아미드 (71)

[0590] 단계 1: 4-시아노메틸-벤조산 (68).

[0591] 표제 화합물을 4-클로로메틸벤조산(67)로부터 개시하여 문헌[J.Med.Chem. 1997, 40, 377-384]에 기술된 과정을 따라 수득하였다.

[0592] 단계 2: 4-카르복시메틸-벤조산 메틸 에스테르 (69)

[0593] 표제 화합물을 문헌[J.Med.Chem. 1998, 41, 5219-5246]에 기술된 과정에 따라 베이지색 고형물(85% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 2H).

[0594] 단계 3: 메틸 4-[2-옥소-2-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-에틸]-벤조에이트 (70)

[0595] 실시예 1, 단계 5(반응식 1)에 기술된 과정 후에, 표제 화합물(70)을 옅은 황색 고형물(70% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ : 8.36 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 4H), 3.60-3.53 (m, 4H).

[0596] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-[2-옥소-2-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-에틸]-벤즈아미드 (71)

[0597] 실시예 1 단계 4 및 5에 기술된 과정을 수행한 후에, 표제 화합물(71)을 베이지색 고형물(225 mg, 69%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.57 (tdd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H),

3.72-3.68 (m, 4H), 3.62-3.55 (m, 4H).

[0598]

실시예 54

[0599]

N-(2-아미노-페닐)-4-(5-클로로-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-벤즈아미드 (74)

[0600]

단계 1: 4-[(2-아미노-4-클로로-5-플루오로-페닐카르바모일)-메틸]-벤조산 메틸 에스테르 (72)

[0601]

실시예 1, 단계 5(반응식 1)에 기술된 과정 후에, 표제 화합물(72)을 오렌지색 오일(69% 수율)로서 수득하였다. LRMS:336.1(이론치), 337.5(실험치).

[0602]

단계 2: 4-(5-클로로-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (73)

[0603]

화합물(72)(333 mg, 0.99 mmol)을 AcOH(10 ml)에 용해시키고, 용액을 24 시간 동안 환류시켰다. AcOH를 증발시키고, 잔부를 AcOEt에 용해시키고, 수성 NH<sub>4</sub>Cl, NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. EtOAc를 증발시켜 갈색 분말(297 mg, 95%)의 표제 화합물(73)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.32 (s, 3H). LRMS: 318.1 (이론치), 319.4 (실험치)

[0604]

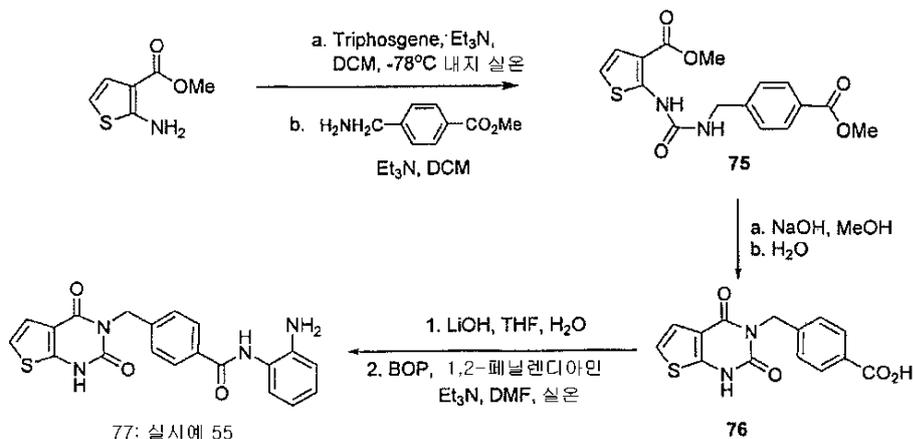
단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-(5-클로로-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-벤즈아미드 (74)

[0605]

실시예 1, 단계 4 및 5에 기술된 과정 후에, 표제 화합물(74)을 황색 고형물(53% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.26 (s, 2H).

[0606]

반응식 20



[0607]

실시예 55

[0608]

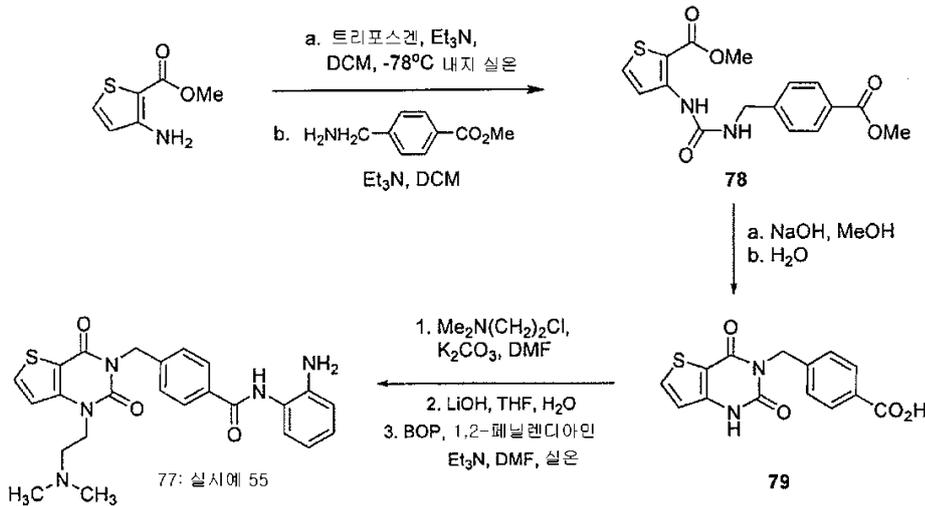
N-(2-아미노-페닐)-4-(2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-티에노[2,3-d]피리미딘-3-일메틸)-벤즈아미드 (77)

[0609]

표제 화합물(77)을 2-아미노-티오펜-3-카르복실산 메틸 에스테르로부터 특허출원 WO 03/024448에 기술된 것과 동일한 과정으로 중간체(75 및 76)(반응식 20)를 경유하여 수득하였다(69% 수율). <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 3H), 7.45 (bs, 1H), 6.94 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.87 (bs, 2H). LRMS: 392.1 (이론치), 393.4 (실험치).

[0610]

[0611] 반응식 21



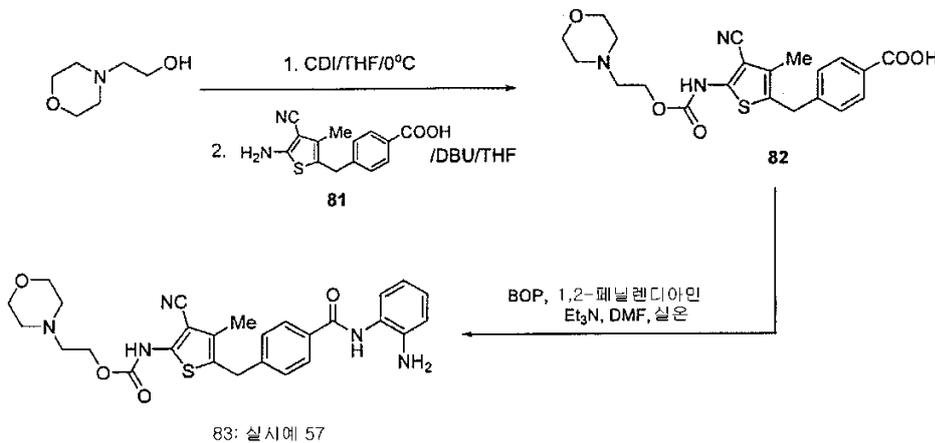
[0612]

[0613] 실시예 56

[0614] N-(2-아미노-페닐)-4-[1-(2-디메틸아미노-에틸)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-티에노[3,2-d]피리미딘-3-일메틸]-벤즈아미드 (80)

[0615] 표제 화합물(80)을 3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르로부터 개시하여 특허출원 WO 03/024448호에 기재된 것과 동일한 과정으로 중간체(78 및 79)를 경유하여 황색 고형물로서 획득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41-7.39 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.57 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H), 4.23 (m, 2H), 2.81 (m, 2H). LRMS: 463.2 (이론치), 464.4 (실측치).

[0616] 반응식 22



[0617]

[0618] 실시예 57

[0619] {5-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질]-3-시아노-4-메틸-티오펜-2-일}-카르복산 2-모르폴린-4-일-에틸 에스테르 (83)

[0620] 단계 1: 4-[4-시아노-3-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-에톡시카르보닐아미노)-티오펜-2-일메틸]-벤조산 (82)

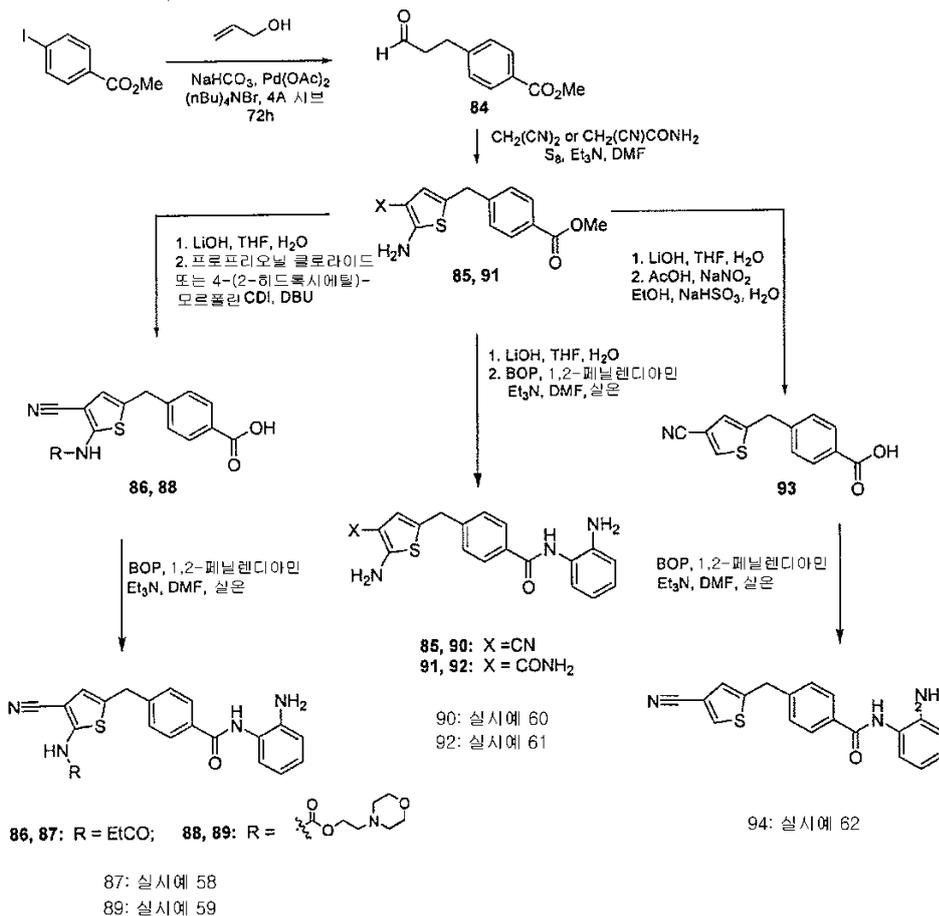
[0621] 무수 THF(10 ml) 중 카르보닐 디이미다졸(207 mg, 1.28 mM)의 용액에 히드록시에틸 모르폴린(114 μl, 1.28 mM)을 5°C에서 첨가하였다. 냉각을 제거하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 실온에서 캐놀라로 무수 THF(20 ml) 중 4-(5-아미노-4-시아노-3-메틸-티오펜-2-일메틸)-벤조산(81, 350 mg, 1.28 mM)(특허출원 WO 03/024448호에 기술됨) 및 DBU(382 μl, 2.56 mM)의 용액에 첨가하였다. 합쳐진 혼합물 3 시간 동안

교반하고, 증발시키고, 남은 고형물 잔부를 물에 현탁시키고, 진한 HCl(pH 4)로 산성화시키고, 여과하여 수집하였다. 이러한 물질을 25 ml 아세톤으로 분쇄하여 표제 화합물(82)(85 mg, 15% 수율)을 수득하였다. LRMS: 429.5(이론치), 430.4(실험치).

[0622] 단계 2: {5-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질]-3-시아노-4-메틸-티오펜-2-일}-카르복산 2-모르폴린-4-일-에틸 에스테르 (83)

[0623] 실시예 1, 단계 5에 기술된 과정 후에, 표제 화합물(83)을 고형물(26% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.91, 2H), 7.34 (d, J=7.91, 2H), 7.15 (d, J=7.47, 1H), 6.97 (t, J=7.03, 1H), 6.77 (d, J=7.03, 1H), 6.59 (t, J=7.47, 1H), 4.88 (brs, 2H), 4.22 (t, J=5.50, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.55 (t, J=4.40, 4H), 2.56 (t, J=5.50, 2H), 2.43-2.39 (m, 4H), 2.18 (s, 3H). LRMS: 519.6 (이론치), 520.5 (실험치).

[0624] 반응식 23



[0625]

[0626] 실시예 58

[0627] N-(2-아미노-페닐)-4-(4-시아노-5-프로피오닐아미노-티오펜-2-일메틸)-벤즈아미드 (87)

[0628] 단계 1: 4-(3-옥소-프로필)-벤조산 메틸 에스테르 (84)

[0629] 표제 화합물(84)을 4-요오도벤조산 메틸 에스테르로부터 개시하여 문헌[J.Org.Chem., ; 1992; 57(11); 3218-3225]에 기술된 과정에 따라 수득하였다.

[0630] 단계 2: 2: 4-(5-아미노-4-시아노-티오펜-2-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (85)

[0631] DMF(4 ml) 중 황(309 mg, 4.22 mmol) 및 메틸 4-(3-옥소-프로필)-벤조에이트(84)(812 mg, 4.22 mmol)의 현탁액에 Et<sub>3</sub>N(353 μl, 2.53 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, DMF(6 ml) 중 말로노니트릴(279 mg, 4.22 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간

동안 교반하고, 300 ml 얼음/물에 부어 오렌지색 침전물을 수득하고, 이를 여과하고, 차가운 물로 세정하고 건조시켜 오렌지색 고형물의 표제 화합물(85)(1.04 g, 90%)을 수득하였다. LRMS:272.1 (이론치), 265.0 (실험치).

[0632] 단계 3, 4: N-(2-아미노-페닐)-4-(4-시아노-5-프로피오닐아미노-티오펜-2-일메틸)-벤즈아미드 (87)

[0633] 표제 화합물(87)을 시아노-화합물(85)로부터 개시하여 유사한 화합물에 대해 특허출원 WO 03/024448호에 기술된 것과 동일한 과정으로 중간체(86)을 거쳐 오렌지색 고형물로서 수득하였다(63% 수율). <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ (ppm): 11.26 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.76-5.75 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.50 (m, 3H), 1.05-1.03 (m, 3H). LRMS: 404.1 (이론치), 405.1 (실험치).

[0634] 실시예 59

[0635] {5-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질]-3-시아노-티오펜-2-일}-카르복산 2-모르폴린-4-일-에틸 에스테르 (89)

[0636] 표제 화합물(89)을 시아노 화합물(85)로부터 개시하여 화합물(87), 실시예 58(반응식 23)과 유사하게 중간체 (88)을 경유하여 황색 고형물로서 수득하였다(15% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm): 9.60 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.76(dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.89 (bs, 2H), 4.22 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.55 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.41 (m, 4H).

[0637] 실시예 60

[0638] 4-(5-아미노-4-시아노-티오펜-2-일메틸)-N-(2-아미노-페닐)-벤즈아미드 (90)

[0639] 표제 화합물(90)을 화합물(85)로부터 개시하여 실시예 1, 단계 4 및 5에 기술된 것과 동일한 과정으로 오렌지색 고형물로서 수득하였다(67% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.95 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.89 (bs, 2H), 3.95 (s, 2H). LRMS: 348.1 (이론치); 349.2 (실험치).

[0640] 실시예 61

[0641] 2-아미노-5-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질]-티오펜-3-카르복실산 아미드 (92)

[0642] 단계 2: 4-(5-아미노-4-카르바모일-티오펜-2-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (91)

[0643] 표제 화합물(91)을 실시예 58, 단계 2에 기술된 것과 동일한 과정(말로노니트릴을 2-시아노-아세트아미드로 대체)으로 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS: 304.1(이론치); 305.1(실험치).

[0644] 단계 3-4: 2-아미노-5-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질]-티오펜-3-카르복실산 아미드 (92)

[0645] 표제 화합물(92)을 화합물(91)로부터 개시하여 실시예 1, 단계 4 및 5에 기술된 것과 동일한 과정으로 오렌지색 고형물을 수득하였다(54% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.62(s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 3H), 6.95 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.93 (s, 2H). LRMS: 366.1 (이론치); 367.4 (실험치).

[0646] 실시예 62

[0647] N-(2-아미노-페닐)-4-(4-시아노-티오펜-2-일메틸)-벤즈아미드 (94)

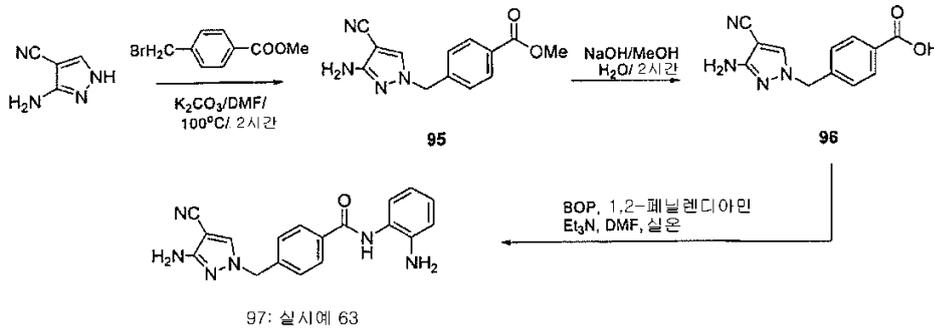
[0648] 단계 4: 4-(4-시아노-티오펜-2-일메틸)-벤조산 (93)

[0649] 시아노 화합물(85)로부터 개시하여 실시예 1, 단계 4(에스테르 가수분해)에 기술된 과정 및 문헌[Tetrahedron Lett.: 2001; 42(31); 5367-5370(탈-아민화)에 기술된 과정을 수행하여, 표제 화합물(93)을 갈색 고형물로서 수득하였다(76% 수율). LRMS: 243.1(이론치), 244.3(실험치).

[0650] 단계 5: N-(2-아미노-페닐)-4-(4-시아노-티오펜-2-일메틸)-벤즈아미드 (94)

[0651] 표제 화합물(94)을 화합물(93)으로부터 개시하여 실시예 1, 단계 5에 기술된 것과 동일한 과정으로 오렌지색 고형물로서 수득하였다(41% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.61 (bs, 1H), 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.89 (bs, 2H), 4.27 (s, 2H). LRMS: 333.1 (이론치); 334.4 (실험치).

[0652] 반응식 24



[0653]

[0654] 실시예 63

[0655] 4-(3-아미노-4-시아노-피라졸-1-일메틸)-N-(2-아미노-페닐)-벤즈아미드 (97)

[0656] 단계 1: 4-(3-아미노-4-시아노-피라졸-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (95)

[0657] 무수 DMF(20 ml) 중 3-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴(1.211 g, 11.21 mmol)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.414 g, 39.24 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반하고, p-브로모메틸벤조산 메틸 에스테르(2.568 g, 11.21 mmol)로 처리하고, 100°C에서 2.5 시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 증발시켜 오일성 잔부를 형성시키고, 이를 Et<sub>2</sub>O-아세톤에 용해시키고, 하룻밤 동안 -10°C로 유지시켰다. 결정상 물질을 형성시키고, 이를 뜨거운 EtOAc로 분쇄하고, 다시 -10°C에서 하룻밤 동안 유지시키고, 여과로서 수집하여 표제 화합물(95)(675 mg, 24% 수율)을 수득하였다. LRMS: 256.3(이론치), 257.3(실험치).

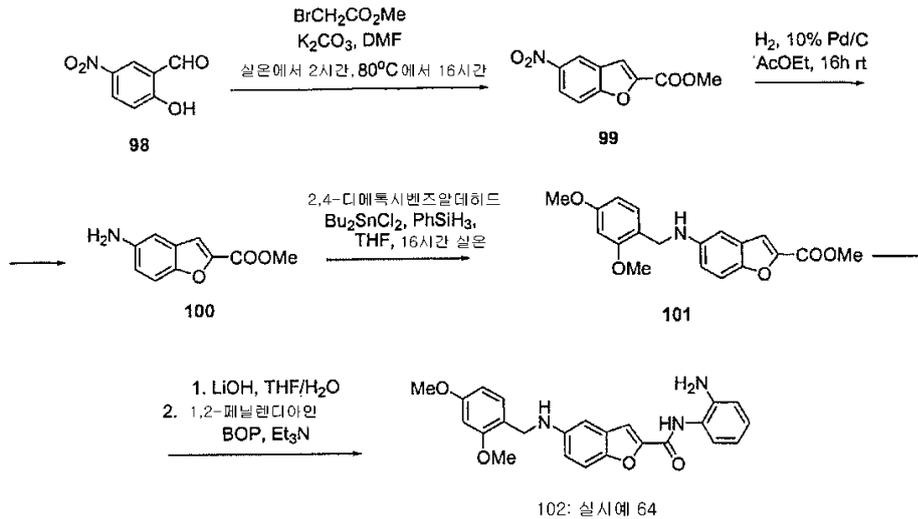
[0658] 단계 2: 4-(3-아미노-4-시아노-피라졸-1-일메틸)-벤조산 (96)

[0659] 물(10 ml) 및 MeOH(20 ml)의 혼합물 중 NaOH(343 mg, 8.58 mmol)의 용액에 에스테르(95)(732 mg, 2.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 분 동안 환류시키고, 추가 2 시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. MeOH를 감압하에서 제거하고, 잔류하는 수용액을 진한 HCl(pH 3-4)로 산성화시켜 침전물을 형성시키고, 이를 여과로서 수집하여 표제 화합물(96)(640 mg, 92% 수율)을 수득하였다. LRMS: 242.2(이론치), 241.1(실험치).

[0660] 단계 3: 4-(3-아미노-4-시아노-피라졸-1-일메틸)-N-(2-아미노-페닐)-벤즈아미드 (97)

[0661] 표제 화합물(97)을 화합물(96)으로부터 개시하여 실시예 1, 단계 5에 기술된 것과 동일한 과정으로 백색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 용리액 MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2:3)의 플래시 크로마토그래피로 정제한 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 분쇄하여 표제 화합물(97)(58% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.2, 2H), 7.33 (d, J=8.2, 2H), 7.13 (d (dd), J=7.8, 1H), 6.95 (dd, J=1.4 Hz, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 1.2 Hz, j = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 1.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.89 (s, 2H). LRMS: 332.4 (이론치), 333.4 (실험치).

[0662] 반응식 25



[0663]

[0664] 실시예 64

[0665] 5-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-벤조푸란-2-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드 (102)

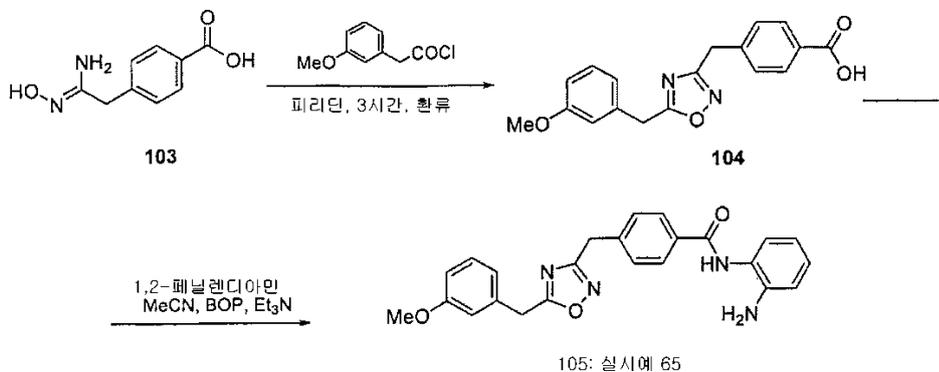
[0666] 단계 1 내지 2: 5-아미노-벤조푸란-2-카르복실산 메틸 에스테르 (100)

[0667] 표제 화합물(100)을 문헌[J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, (6382-5394)]에 기술된 과정으로 2-히드록시-5-니트로-벤즈알데히드(98)로부터 개시하여 중간체 에스테르(99)를 경유하여 수득하였다(74% 수율).

[0668] 단계 3 내지 4: 5-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-벤조푸란-2-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드 (102)

[0669] 표제 화합물(102)을 실시예 12, 단계 2(반응식 3) 및 실시예 1, 단계 4 및 5(반응식 1)에 기술된 것과 동일한 과정으로 중간체(100 및 101)을 경유하여 오렌지색 고형물로서 수득하였다(76 mg, 41%). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.96 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.60-6.56 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). LRMS: 417.2 (이론치); 418.5 (실험치).

[0670] 반응식 26



[0671]

[0672] 실시예 65

[0673] N-(2-아미노-페닐)-4-[5-(3-메톡시-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-벤즈아미드 (105)

[0674] 단계 1. 4-[5-(3-메톡시-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-벤조산 (104)

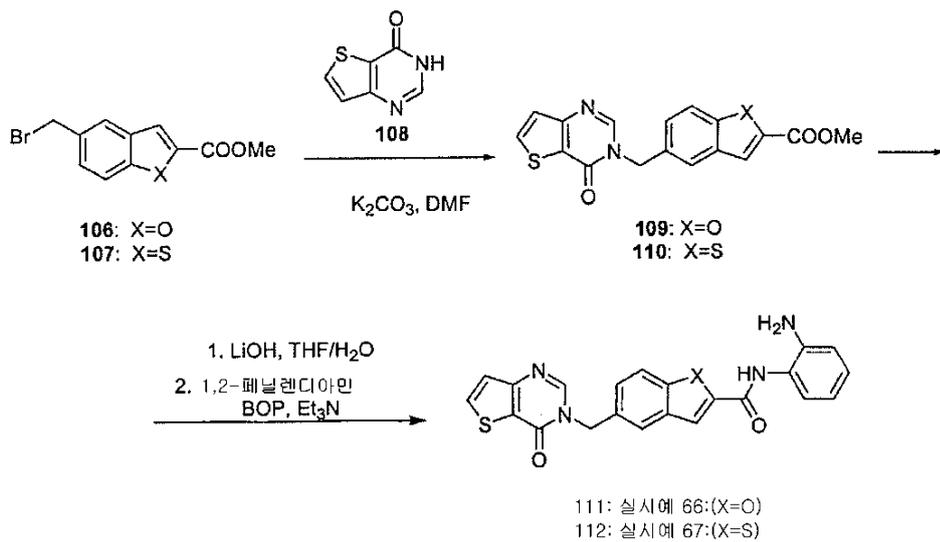
[0675] 무수 피리딘(10 ml) 중 4-(N-히드록시카르브아미도일메틸)-벤조산(103)(특허출원 WO 03/024448에 기술됨)(464 mg, 2.40 mmol)의 현탁액에 (3-메톡시-페닐)-아세틸 클로라이드(418 mg, 2.27 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, 물(10 ml)로 켄칭하고, 증발시켜 고형물 잔부를 형성시켰다. 이러한

물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 다시 용해시키고, 목탄으로 탈색시키고, 용리액  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{MeOH}$ (19:1),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -아세톤(19:1 이후 9:1) 및 아세톤-헥산(3:2)과 함께 플래시 크로마토그래피로 3차례 정제하여 표제 화합물(104)(96 mg, 13%)을 수득하였다. LRMS: 324.3(이론치), 323.3[M-H]<sup>-</sup>(실험치).

[0676] N-(2-아미노-페닐)-4-[5-(3-메톡시-벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]-벤즈아미드 (105)

[0677] 표제 화합물(105)을 실시예 1, 단계 5(반응식 1)에 기술된 것과 동일한 과정으로 백색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 용리액  $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:19), 이후  $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:2)와 함께 플래시 크로마토그래피로 2회 정제하였다. LRMS: 414.5(이론치), 415.4[MH]<sup>+</sup>(실험치). <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ (ppm): 9.61 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.22, 2H), 7.41 (d, J=8.22, 2H), 7.25 (t, J=7.83, 1H), 7.14 (d, J=6.65, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 3H), 6.76 (dd, J=8.02, 1.37, 1H), 6.58 (dt, J=7.63, 1.30, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

[0678] 반응식 27



[0679]

[0680] 실시예 66

[0681] 5-(4-옥소-4H-티에노[3,2-d]피리미딘-3-일메틸)-벤조푸란-2-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드 (111)

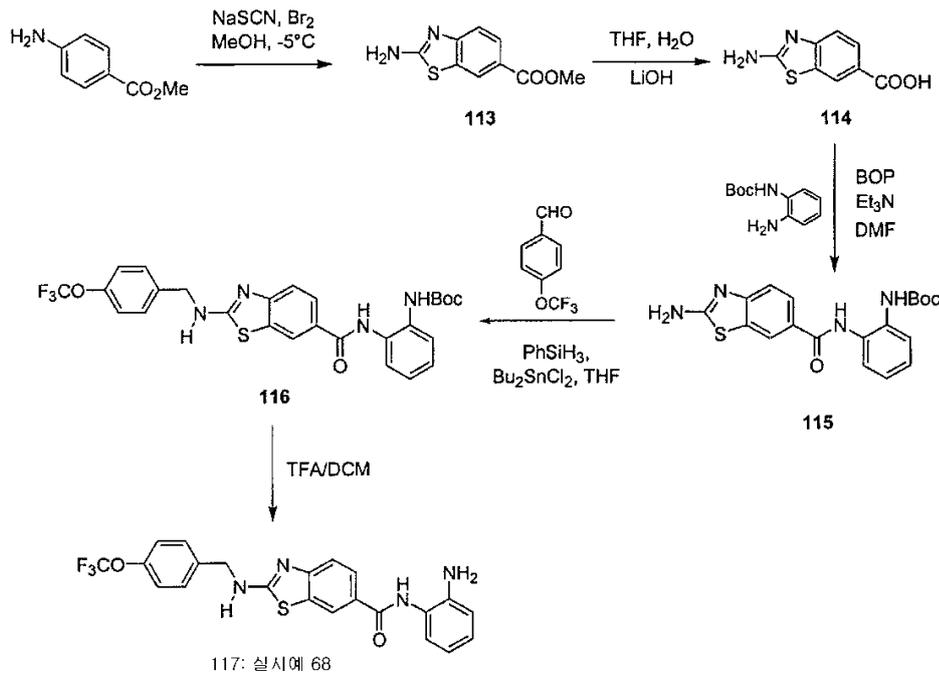
[0682] 표제 화합물(111)을 특허출원 WO 03/024448호에 기술된 과정으로 화합물(106)으로부터 개시하여 [3H-티에노[3,2-d]피리미딘-4-온(108)과 반응시켜] 중간체(109)를 경유하여 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  (ppm): 9.87 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 8.20 (d, J=5.5 Hz, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.68 (m, 2H); 7.54 (dd, J= 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=5.5 Hz, 1H); 7.17 (d, J=6.6, 1H); 6.98 (dt, J= 7.8, 1.6 Hz, 1H); 6.77 (dd, J= 8.2, 1.6Hz, 1H), 6.59 (dt, J= 7.4, 1.6 Hz, 1H); 5.35 (s, 2H); 4.96 (s, 2H) . LRMS: 416.1 (이론치), 417.4 (실험치).

[0683] 실시예 67

[0684] 5-(4-옥소-4H-티에노[3,2-d]피리미딘-3-일메틸)-벤조[b]티오펜-2-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드 (112)

[0685] 표제 화합물(112)을 특허출원 WO 03/024448호에 기술된 과정으로 화합물(107)으로부터 개시하여 [3H-티에노[3,2-d]피리미딘-4-온(108)과 반응시켜] 중간체(110)를 경유하여 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  (ppm): 9.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.28, 1H), 8.03 (d, J=8.22, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (dd, J=8.51, 1.67, 1H), 7.43 (d, J=5.28, 1H), 7.17 (dd, J=7.73, 1.27, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.79 (dd, J=8.22, 1.37, 1H), 6.60 (dt, J=7.43, 1.37, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.00 (s, 2H). LRMS: 432.1 (이론치), 433.3 (실험치)

[0686] 반응식 28



[0687]

[0688] 실시예 68

[0689] 단계 5: 2-(4-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-벤조티아졸-6-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드 (117)

[0690] 단계 1: 2-아미노-벤조티아졸-6-카르복실산메틸 에스테르 (113)

[0691] 표제 화합물을 4-아미노-벤조산 메틸 에스테르로부터 개시하여 문헌[J.Med.Chem. 1997; 40(105-111)]에 기술된 과정으로 수득하였다.

[0692] 단계 2: 2-아미노-벤조티아졸-6-카르복실산(114)

[0693] 표제 화합물(114)을 실시예 1, 단계 4에 기술된 과정으로 수득하였다(97% 수율). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ : 12.58 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.8 Hz, 1H); 7.85 (s, 2H); 7.78 (dd, J= 8.4, 1.8Hz, 1H); 7.33 (d, J=7.8 Hz, 1H).

[0694] 단계 3: {2-[(2-아미노-벤조티아졸-6-카르보닐)-아미노]-페닐}-카르bam산 3차-부틸 에스테르 (115)

[0695] 산(114)(1.80 g, 9.27 mmol)을 DMF에서 (2-아미노-페닐)-카르bam산 3차-부틸 에스테르(2.31 g, 11.1 mmol) 및 BOP(4.91 g, 11.1 mmol)와 조합하였다. 이러한 용액에 Et<sub>3</sub>N(5.16 ml, 37.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소하, 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(30% 헥산/EtOAc)로 정제하였다. 생성물을 추가로 정제하기 위하여, 혼합물을 EtOAc와 물로 분별하고, 유기층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물(115)(1.84 g, 52%)를 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ : 9.72 (s, 1H), 8.66 (m, 1H); 8.22 (d, J=1.8 Hz, 1H); 7.80 (m, 3H); 7.50 (m, 2H); 7.37 (m, 1H); 7.14 (m, 2H); 1.44 (s, 9H).

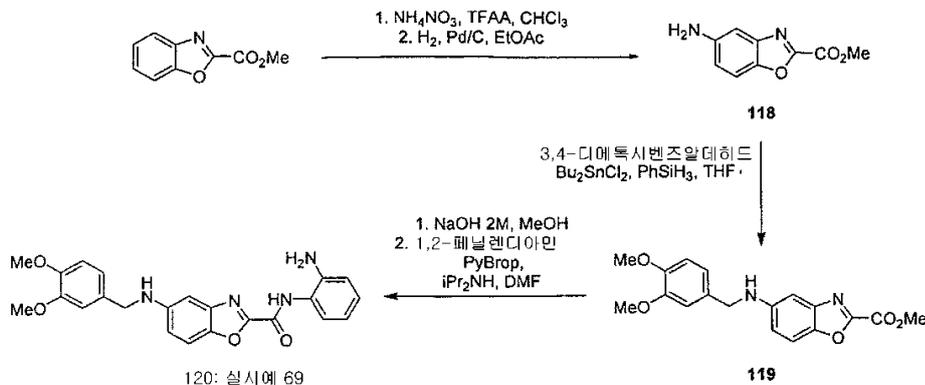
[0696] 단계 4: 2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-벤조티아졸-6-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드 (116)

[0697] THF 중 화합물(115)(300 mg, 0.78 mmol), 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드(123 μl, 0.86 mmol) 및 디부틸틴 디클로라이드(24 mg, 0.08 mmol)의 용액에 페닐실란(106 μl, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소하, 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 추가 알데히드 및 페닐실란을 첨가하고, 교반을 더이상 출발 물질이 존재하지 않을 때까지 계속하였다. THF를 혼합물에서 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 30/70 이후 50/50)로 정제하여 표제 화합물(116)(314 mg, 72%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ : 9.77 (s, 1H), 8.89 (t, J= 5.7 Hz, 1H); 8.69 (s, 1H); 8.29 (d, J= 1.8 Hz, 1H); 7.84 (dd, J= 8.4, 1.8 Hz, 1H); 7.50 (m, 5H); 7.37 (d, J=7.8 Hz, 2H); 7.17 (m, 2H); 4.69 (d, J=5.7 Hz, 2H); 1.47 (s, 9H).

[0698] 단계 5: 2-(4-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-벤조티아졸-6-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드 (117)

[0699] DCM 중 화합물(116)(306 mg, 0.55 mmol)의 용액에 TFA(2.0 ml)를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 다시 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 중 30% 헥산)로 정제하여 황색 고형물의 표제 화합물 (117)(252 mg, 100%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 9.56 (s, 1H), 8.83 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.8 Hz, 1H); 7.85 (dd, J= 8.4, 1.6 Hz, 1H); 7.49 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H); 7.34 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H); 6.94 (brt, J= 7.8 Hz, 1H); 6.77 (d, J=7.8 Hz, 1H); 6.59 (t, J=7.5 Hz, 1H); 4.66 (d, J=5.7 Hz, 2H). LRMS: 458.1 (이론치), 459.2 (실험치)

[0700] 반응식 29



[0701]

[0702] 실시예 69

[0703] 6-(3,4-디메톡시-벤질아미노)-벤조옥사졸-2-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드 (120)

[0704] 단계 1: 5-아미노-벤조옥사졸-2-카르복실산메틸 에스테르 (118)

[0705] 표제 화합물(118)을 벤조옥사졸-2-카르복실산 메틸 에스테르로부터 개시하여 문헌[J. Am. Chem. Soc. 2000;122(6382-6394)]에 기술된 과정으로 수득하였다.

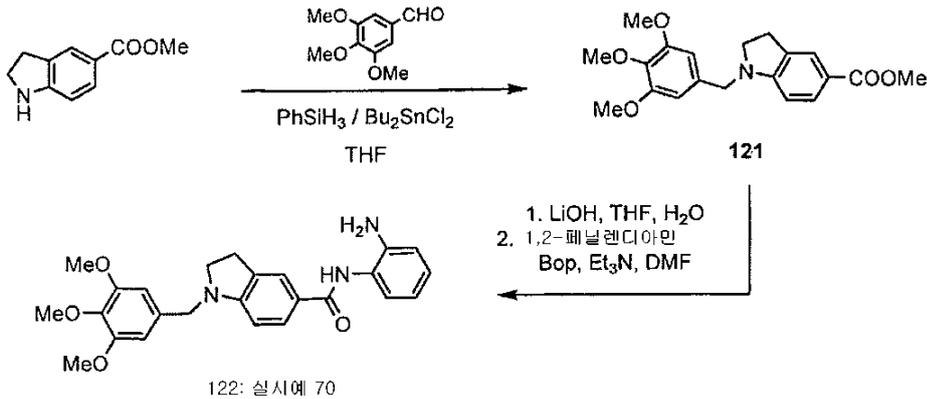
[0706] 단계 2: 5-(3,4-디메톡시-벤질아미노)-벤조옥사졸-2-카르복실산메틸 에스테르 (119)

[0707] 표제 화합물(119)을 실시예 68, 단계 4(반응식 28)에 기술된 것과 동일한 과정으로 고체로서 수득하였다(90% 수율). LRMS: 342.1(이론치); 343.4(실험치).

[0708] 단계 4 내지 5: 6-(3,4-디메톡시-벤질아미노)-벤조옥사졸-2-카르복실산 (2-아미노-페닐)-아미드 (120)

[0709] 표제 화합물(120)을 실시예 1, 단계 5(반응식 1)에 기술된 과정으로 수득하였다(31% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 10.06 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.80, 1H), 7.22 (dd, J=7.83, 1.37, 1H), 7.02 (d, J=1.57, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (d, J=1.76, 1H), 6.88 (d, J=1.96, 1H), 6.86 (d, J=2.35, 1H), 6.82 (d, J=1.96, 1H), 6.78 (dd, J=7.93, 1.27, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.99 (brs, 2H), 4.28 (d, J=5.48, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). LRMS: 418 (이론치), 419.5 (실험치).

[0710] 반응식 30



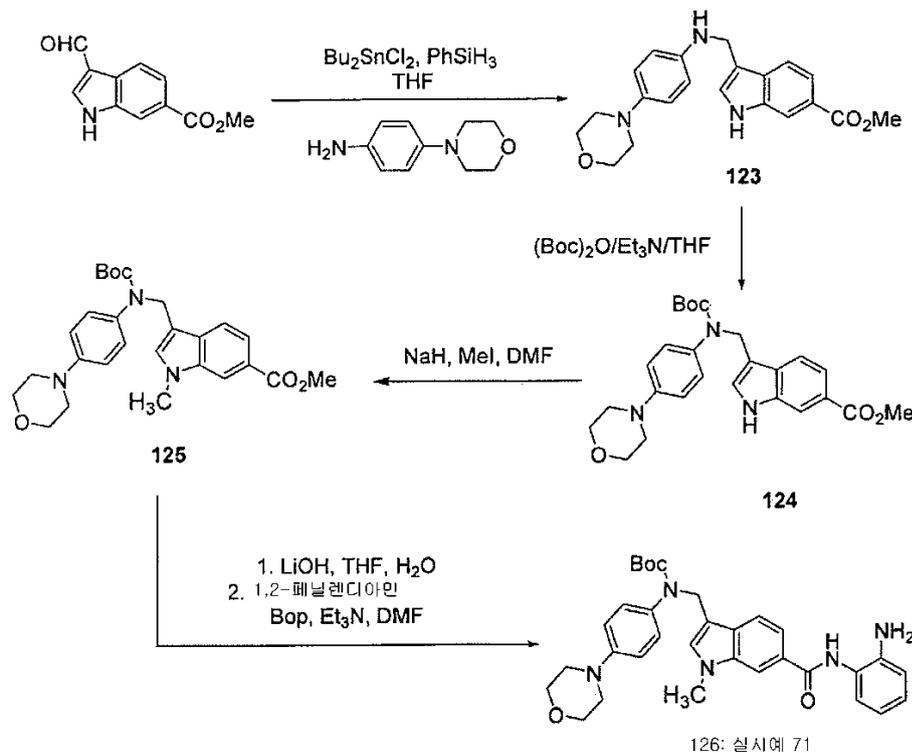
[0711]

[0712] 실시예 70

[0713] 1-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-2,3-디히드로-1H-인돌-5-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드 (122)

[0714] 표제 화합물(122)을 실시예 68, 단계 4(반응식 28)(중간체(121)을 제공하기 위한)에 기술된 과정 및 실시예 1, 단계 4 및 5(반응식 1)에 기술된 과정으로 수득하였다(33% 수율). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ : 9.29 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.22, 1.77, 1H), 7.66 (brm, 1H), 7.12 (dd, J=7.93, 1.47, 1H), 6.93-6.89 (m, 3H), 6.84 (dd, J=8.22, 1.96, 1H), 6.75 (dd, J=8.02, 1.37, 1H), 6.65 (d, J=8.41, 1H), 6.57 (dt, J=7.53, 1.30, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.41 (t, J=8.51, 2H), 2.98 (t, J=8.51, 2H). LRMS: 435.2 (이론치); 436.5 (실험치).

[0715] 반응식 32



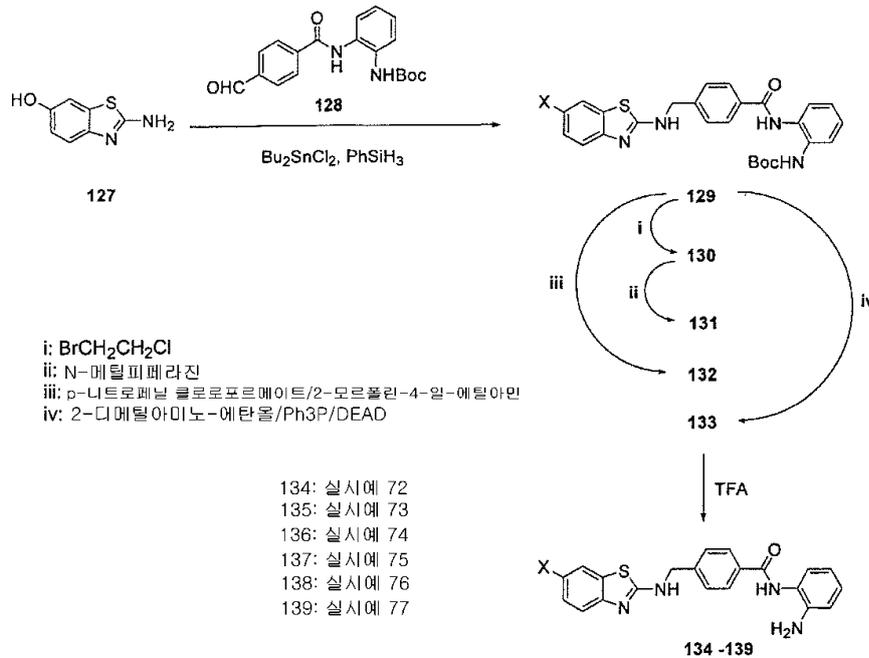
[0716]

[0717] 실시예 71

[0718] [6-(2-아미노-페닐카르바모일)-1-메틸-1H-인돌-3-일메틸]-(4-모르폴린-4-일-페닐)-카르복산 3차-부틸 에스테르 (126)

- [0719] 단계 1: 3-[(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-메틸]-1H-인돌-6-카르복실산메틸 에스테르 (123)
- [0720] THF 중 3-포르밀-1H-인돌-6-카르복실산 메틸 에스테르(500 mg, 2.46 mmol), 4-모르폴리노아닐린(482.3 mg, 2.71 mmol) 및 디부틸틴 디클로라이드(76 mg, 0.25 mmol)의 용액에 페닐실란(334  $\mu$ l, 2.71 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소하, 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, THF를 혼합물에서 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 20/80)로 정제하여 표제 화합물(123)(881 mg, 98%)을 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 8.00 (d, J= 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 8.2 Hz, 1H); 7.58 (dd, J= 8.4, 1.6 Hz, 1H); 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1H); 6.70 (d, J= 9.0 Hz, 2H); 6.59 (d, J= 9.0 Hz, 2H); 5.48 (t, J= 5.8 Hz, 1H); 4.31 (d, J=5.7 Hz, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.68 (t, J=4.7 Hz, 4H); 2.86 (t, J=4.7 Hz, 4H).
- [0721] 단계 2: 3-([3차-부톡시카르보닐-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-메틸)-1H-인돌-6-카르복실산 메틸 에스테르 (124)
- [0722] THF(100 ml) 중 화합물(123)(689 mg, 1.89 mmol)의 용액에  $\text{Et}_3\text{N}$ (289  $\mu$ l, 2.08 mmol)을 적가하였다.  $(\text{BOC})_2\text{O}$ 를 천천히 첨가하고, 혼합물을 질소하, 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, THF를 증발시키고, 잔류물을 물과  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 분별하였다. 유기층을 분리하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 증발시켜 다른 잔류물을 형성시키고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피( $\text{EtOAc}$ /헥산, 7:3)로 정제하여 표제 화합물(124)(692 mg, 79%)을 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.24 (m, 1H), 8.09 (m, 1H); 7.76 (dd, J= 8.2, 1.4 Hz, 1H); 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1H); 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H); 6.93 (m, 3H); 4.97 (s, 2H); 3.94 (s, 3H); 3.89 (m, 4H); 3.16 (m, 4H); 1.47 (s, 9H).
- [0723] 단계 3: 3-([3차-부톡시카르보닐-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-메틸)-1-메틸-1H-인돌-6-카르복실산메틸 에스테르 (125)
- [0724] DMF(15 ml) 중 에스테르(124)(473 mg, 1.02 mmol)의 용액에 60% NaH(45 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 용액을 질소하, 실온에서 1 시간 동안 교반하고,  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, MeI(170  $\mu$ l, 1.12 mmol)로 처리하고, 실온으로 가온시키고, 질소하에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 AcOEt로 분별하고, 유기층을 수집하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 진공 중에 농축시켜 454 mg(93%) 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 7.99 (m, 1H), 7.56 (dd, J=1.4, 8.2 Hz, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.27 (s, 1H); 6.86 (d, J=8.8 Hz, 2H); 6.75 (d, J=9.0 Hz, 2H); 4.86 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 3.67 (t, J=4.8 Hz, 4H); 3.01 (t, J=4.8 Hz, 4H); 1.37 (s, 9H).
- [0725] 단계 4 내지 5: [6-(2-아미노-페닐카르바모일)-1-메틸-1H-인돌-3-일메틸]-(4-모르폴린-4-일-페닐)-카르복산 3차-부틸 에스테르 (126)
- [0726] 실시예 1, 단계 4 및 5(반응식 1)에 기술된 과정을 수행하여 고품질의 표제 화합물(126)(134 mg, 33%)을 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 9.59 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.61 (dd, J=1.6, 8.4 Hz, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.15 (dd, J= 7.8, 1.4 Hz, 1H); 6.94 (dt, J= 7.8, 1.6 Hz, 1H); 6.86 (m, 2H); 6.76 (m, 3H); 6.58 (dt, J= 7.4, 1.4 Hz, 1H); 4.88 (s, 2H); 4.87 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.68 (t, J=4.8 Hz, 4H); 3.02 (t, J=4.8 Hz, 4H); 1.39 (s, 9H). LRMS: 556.2 (이론치); 557.5 (실험치).

[0727] 반응식 32



화합물	실시예	X
129		OH
130		OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl
131		
132		
133		
134	72	OH

화합물	실시예	X
135	73	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl
136	74	
137	75	
138	76	
139	77	

[0728]

[0729] 실시예 72

[0730] N-(2-아미노-페닐)-4-[(6-히드록시-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (134)

[0731] 단계 1: (2-{4-[(6-히드록시-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤조일아미노}-페닐)-카르복산 3차-부틸 에스테르 (129):

[0732] 표제 화합물(129)을 아미노티아졸(127) 및 알데히드(128)(특허출원 WO 03/024448호에 기술됨)로부터 개시하여 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 환원성 아민화에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(96% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.99 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.39 (bs, 1H), 7.27 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.19 (quint.d, J= 7.4, 2.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J= 8.6, 2.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.48 (s, 9H). m/z: 491.5 (MH<sup>+</sup>).

[0733] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-[(6-히드록시-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (134)

[0734] 표제 화합물(134)을 화합물(129)로부터 개시하여 반응식 28, 단계 5(실시예 68)에 기술된 Boc 분열에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(53% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.25 (t, J= 6.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.6 Hz, 1H) 7.12 (s, 1H), 7.02 (d, J. 2.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J= 6.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J= 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, J= 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.59 (d, J= 5.5 Hz, 2H). m/z: 391.2 (MH<sup>+</sup>).

- [0735] 실시예 73
- [0736] **N-(2-아미노-페닐)-4-{{6-(2-클로로-에톡시)-벤조티아졸-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (135)**
- [0737] 단계 1: [2-(4-{{6-(2-클로로-에톡시)-벤조티아졸-2-일아미노}-메틸}-벤조일아미노)-페닐]-카르복산 3차-부틸 에스테르 (130):
- [0738] 표제 화합물(130)을 문헌[J.Med.Chem., 2002, 45(6), 1300-1312]에 기술된 과정 및 출발물질로서 화합물(129)을 이용하여 수득하였다(43% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.59 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.99 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.69 (dd, J= 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.19 (quint.d, J= 7.2, 2.3 Hz, 2H), 6.91 (dd, J= 8.6, 2.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.30 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 3.92 (t, J= 5.5 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H). m/z: 553.5, 554.5 (M<sup>+</sup>, M+1).
- [0739] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-{{6-(2-클로로-에톡시)-벤조티아졸-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (135)
- [0740] 표제 화합물(135)을 화합물(130)으로부터 개시하여 반응식 28, 단계 5(실시예 68)에 기술된 Boc 분열에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(48% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 8.39 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 6.94 (td, J= 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J= 8.8, 6.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, J= 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (t, J= 8.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.63 (d, J= 6.1 Hz, 2H), 4.21 (t, J= 5.1 Hz, 2H), 3.92 (t, J= 5.3 Hz, 2H). m/z: 453.4, 455.4 (M<sup>+</sup>, M+1).
- [0741] 실시예 74
- [0742] **N-(2-아미노-페닐)-4-{{6-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-벤조티아졸-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (136)**
- [0743] 단계 1: {2-[4-{{6-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-벤조티아졸-2-일아미노}-메틸}-벤조일아미노)-페닐]-카르복산 3차-부틸 에스테르 (131):
- [0744] 표제 화합물(131)을 문헌[J.Med.Chem., 2002, 45(6), 1300-1312]에 기술된 과정 및 출발물질로서 화합물(130)을 사용하여 수득하였다(91% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.99 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.21 (quint.d, J= 7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.87 (dd, J= 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.11 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 2.75 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 2.67-2.51 (m, 4H), 2.48-2.38 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).
- [0745] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-{{6-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-벤조티아졸-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (136)
- [0746] 표제 화합물(136)을 화합물(131)로부터 개시하여 반응식 28, 단계 5(실시예 68)에 기술된 Boc 분열에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(60% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.97 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.20-4.18 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 8H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.61 (s, 3H). m/z: 517.5 (MH<sup>+</sup>).
- [0747] 실시예 75
- [0748] **(2-모르폴린-4-일-에틸)-카르복산 2-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질아미노]-벤조티아졸-6-일 에스테르 (137)**
- [0749] 단계 1: [2-(4-{{6-(2-모르폴린-4-일-에틸카르바모일옥시)-벤조티아졸-2-일아미노}-메틸}-벤조일아미노)-페닐]-카르복산 3차-부틸 에스테르 (132):
- [0750] N<sub>2</sub> 분위기하, -78℃에서 냉각된 THF(5 ml) 중 p-니트로페닐클로로포르메이트(171 mg, 0.848 mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N(236 μl, 1.70 mmol)을 첨가하였다. 이후 THF(4.2 ml) 중 중간체(129)(416 mg, 0.848 mmol)의 현탁액을 캐놀라로 첨가하였다. 얻어진 황색 혼합물을 -78℃에서 1.5 시간 동안 교반하고, 40℃에서 16 시간 동안 가열

하고, 실온으로 냉각시켰다. 순수한 4-(2-아미노에틸)모르폴린(119  $\mu\text{l}$ , 0.848 mmol)을 첨가하고, 용액을 4 시간 동안 교반하고, MeOH를 첨가하여 켄칭하였다. 이를 30분 동안 교반하고, 농축시켰다. 얻어진 물질을 MeOH/DCM(3:97)을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(132)(165 mg, 30% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.77 (s, 1H), 8.64 (bs, 1H), 8.56 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.60 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J= 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J= 4.1 Hz, 4H), 3.31 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 3.16 (q, J= 6.1 Hz, 2H), 2.39 (t, J= 6.8 Hz, 4H), 1.42 (s, 9H). m/z: 647.7 (MH<sup>+</sup>).

[0751] 단계 2: (2-모르폴린-4-일-에틸)-카르바산 2-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질아미노]-벤조티아졸-6-일 에스테르 (137)

[0752] 표제 화합물(137)을 화합물(132)로부터 개시하여 반응식 28, 단계 5(실시예 68)에 기술된 Boc 분열에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(55% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ):  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ): 9.60 (s, 1H), 8.56 (t, J= 6.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 6.95 (t, J= 6.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J= 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.57 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.66 (d, J= 5.9 Hz, 2H), 3.57 (t, J= 4.5 Hz, 4H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 6H). m/z: 547.5 (MW).

[0753] 실시예 76

[0754] N-(2-아미노-페닐)-4-{{6-(2-디메틸아미노-에톡시)-벤조티아졸-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (138)

[0755] 단계 1: [2-(4-{{6-(2-디메틸아미노-에톡시)-벤조티아졸-2-일아미노}-메틸}-벤조일아미노)-페닐]-카르바산 3차-부틸 에스테르 (133):

[0756] N<sub>2</sub> 분위기하, 실온에서 THF(6.8 ml) 중 화합물(129)(1.00 g, 2.04 mmol)의 현탁액에 연속적으로 N,N-디메틸에탄올아민(225  $\mu\text{l}$ , 2.24 mmol) 및 트리페닐포스핀(696 mg, 2.65 mmol)을 첨가한 후 디이소프로필 아조디카르복실레이트(550  $\mu\text{l}$ , 2.65 mmol)를 첨가하였다. 열이 방출되고 혼합물은 진한 적색으로 변하였다. 이를 4 시간 동안 교반하고, THF를 진공중에 제거하고, 진한 잔류물을 EtOAc 및 H<sub>2</sub>O로 분별하였다. 유기상을 수집하고 HCl 1N로 추출하였다. 산성 추출물을 분리하고, 격렬하게 교반하면서 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 중성화시켰다. 백색 침전물을 형성시키고, 이를 여과로 수집하여 표제 화합물(133)(430 mg, 37% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$ : (아세톤- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.99 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.70 (dd, J= 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.19 (quint.d, J= 7.8, 2.4 Hz, 2H), 6.87 (dd, J= 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.08 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 2.67 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.48 (s, 9H). m/z: 562.5(MH<sup>+</sup>).

[0757] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-{{6-(2-디메틸아미노-에톡시)-벤조티아졸-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (138)

[0758] 표제 화합물(138)을 화합물(133)으로부터 개시하여 반응식 28, 단계 5(실시예 68)에 기술된 Boc 분열에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(82% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.96 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.07 (td, J= 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.90(dd, J= 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J= 6.5, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (t, J= 6.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.10 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H). m/z: 462.5 (MW).

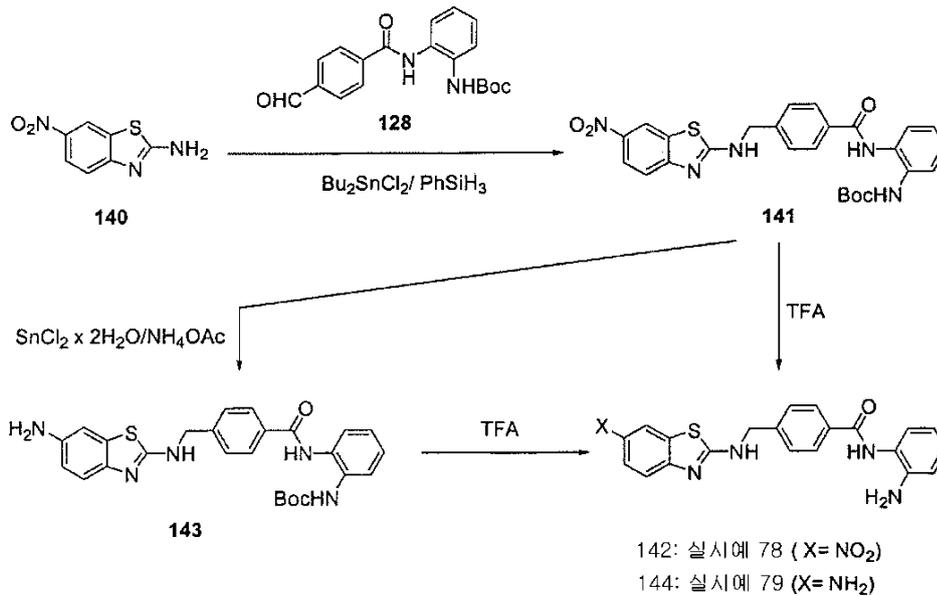
[0759] 실시예 77

[0760] N-(2-아미노-페닐)-4-{{6-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-벤조티아졸-2-일아미노}-메틸}-벤즈아미드 (139)

[0761] 표제 화합물(139)을 1-피페라딘에탄올을 N,N-디메틸에탄올로 대체하는 것을 제외하고 실시예 76에 기술된 것과 동일한 과정(두단계 반응 순서)으로 수득하였다(두 단계에 걸쳐 52% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7.96 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.17

(d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.07 (td, J= 6.1, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J =8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.77 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.35 (t, J= 4.9 Hz, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.56 (t, J= 4.9 Hz, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 4H). m/z: 502.5 (MW).

[0762] 반응식 33



[0763]

[0764] 실시예 78

[0765] N-(2-아미노-페닐)-4-[(6-니트로-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (142)

[0766] 단계 1: (2-{4-[(6-니트로-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤조일아미노}-페닐)-카르복산 3차-부틸 에스테르 (141):

[0767] 표제 화합물(141)을 (특허출원 WO 03/024448호에 기술된) 화합물(140) 및 (128)로부터 개시하여 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 환원성 아민화에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(66% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9.78 (s, 1H), 9.28 (bs, 1H), 8.71 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.64 (bs, 1H), 8.09 (dd, J= 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, J= 8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 9.0, 2H), 7.17 (td, J= 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (td, J= 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (bs, 2H), 1.42 (s, 9H). m/z: 542.2 (M+Na).

[0768] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-[(6-니트로-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (142)

[0769] 표제 화합물(142)을 반응식 28, 단계 5(실시예 68)에 기술된 Boc 분열에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(141)을 사용하여 수득하였다(98% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.06 (s, 1H), 9.30 (bs, 1H), 8.71 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J= 9.0, 2.3 Hz, 1H), 9.97 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J= 5.5 Hz, 2H). m/z: 420.5 (MH<sup>+</sup>).

[0770] 실시예 79

[0771] 4-[(6-아미노-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-N-(2-아미노-페닐)-벤즈아미드 (144)

[0772] 단계 1: (2-{4-[(6-아미노-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤조일아미노}-페닐)-카르복산 3차-부틸 에스테르 (143):

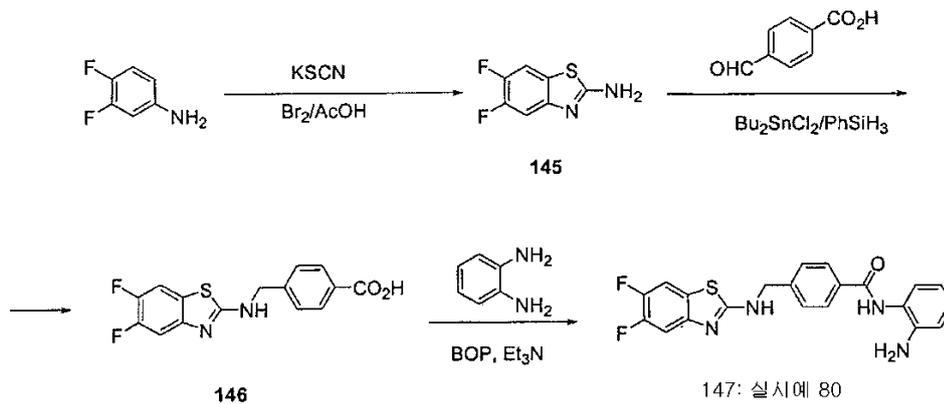
[0773] THF/MeOH/H<sub>2</sub>O(10 ml/10 ml/10 ml)의 혼합물 중 화합물(141)(200 mg, 0.385 mmol)의 현탁액에 순차적으로 주석(II) 클로라이드 이수화물(1.35 g, 8.46 mmol) 및 암모늄 아세테이트(1.09 g, 14.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2일 동안 환류시키고, 주석염을 여과하고, 여과물을 진공중에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 H<sub>2</sub>O로 분

별하였다(에멀전을 제거하기 위해 염수를 첨가하였다). 유기상을 순차적으로 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 중에 농축시켜 화합물(143)(145 mg, 77% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.89 (bs, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.12 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.90-7.68 (m, 3H), 7.62 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.48 (bs, 1H), 7.21 (dd, J= 4.9, 3.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H). m/z: 490.5 (MH<sup>+</sup>).

[0774] 단계 2: : 4-[(6-아미노-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-N-(2-아미노-페닐)-벤즈아미드 (144)

[0775] 표제 화합물(144)을 반응식 28, 단계 5(실시예 68)에 기술된 Boc 분열에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(143)을 사용하여 수득하였다(58% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.58 (s, 1H), 8.09 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 6.94 (t, J= 6.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J= 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (t, J= 6.5 Hz, 1H), 6.48 (dd, J= 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.58 (d, J= 5.9 Hz, 2H). m/z: 390.5 (MN<sup>+</sup>).

[0776] 반응식 34



[0777]

[0778] 실시예 80

[0779] N-(2-아미노-페닐)-4-[(5,6-디플루오로-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (147)

[0780] 단계 1: 5,6-디플루오로-벤조티아졸-2-일아민 (145):

[0781] 표제 화합물(145)을 4,5-디플루오로아닐린으로부터 개시하여 문헌[J.Het.Chem, 1971, 8(309-310)]에 기술된 과정으로 수득하였다(95% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.78 (dd, J= 10.6, 8.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.32 (dd, J= 11.9, 7.2 Hz, 1H). m/z: 337.5 (M+Na<sup>+</sup>)

[0782] 단계 2: 4-[(5,6-디플루오로-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤조산 (146):

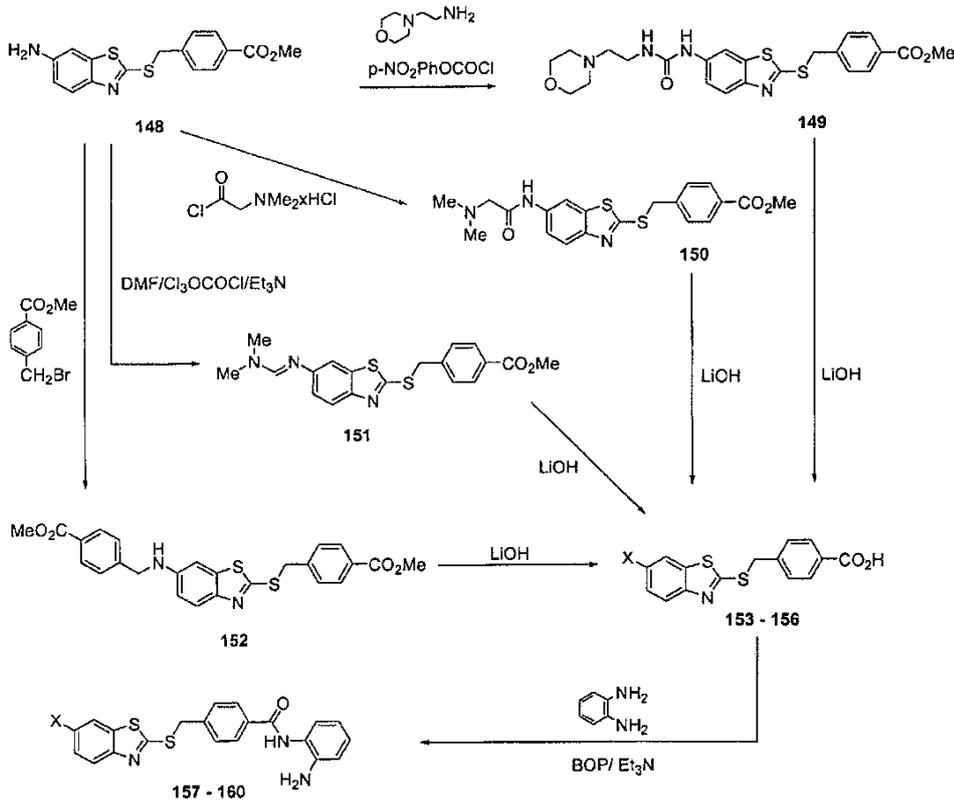
[0783] 표제 화합물(146)을 화합물(145)로부터 개시하여 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 환원성 아민화에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(63% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.72 (t, J =5.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.82 (dd, J= 10.4, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, J= 11.9, 7.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J= 5.7 Hz, 2H). m/z: 315.2 (MH<sup>+</sup>).

[0784] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-[(5,6-디플루오로-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (147):

[0785] 표제 화합물(147)을 화합물(146)로부터 개시하여 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링 반응에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(32% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.59 (s, 1H), 8.73 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.83 (dd, J= 10.4, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.40 (dd, J= 11.9, 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J. 7.8 Hz, 1H), 6.94 (td, J= 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J= 7.8, 1.4 Hz, 1H),

6.57 (td, J= 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.65 (d, J= 5.9 Hz, 2H). m/z: 411.4 (MH<sup>+</sup>).

[0786] 반응식 35



157: 실시예 81  
158: 실시예 82  
159: 실시예 83  
160: 실시예 84

화합물	X	화합물	실시예	X
153		157	81	
154		158	82	

[0787]

화합물	X	화합물	실시예	X
155		159	83	
156		160	84	

[0788]

[0789] 실시예 81

[0790] N-(2-아미노-페닐)-4-{6-[3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-우레이도]-벤조티아졸-2-일설파닐메틸}-벤즈아미드 (157)

[0791] 단계 1: 4-{6-[3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-우레이도]-벤조티아졸-2-일설파닐메틸}-벤조산 메틸 에스테르 (149):

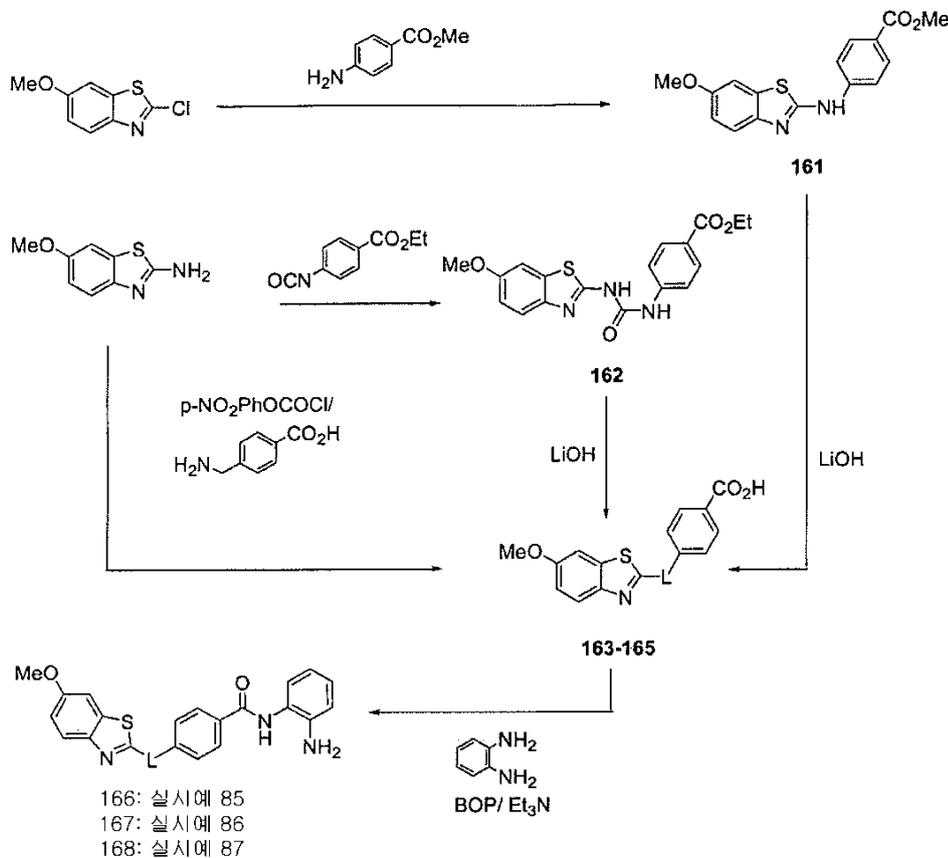
[0792] 표제 화합물(149)을 (특허출원 WO 03/024448호에 기술된) 화합물(148)을 화합물(129)로 대체하는 것을 제외하고 반응식 32, 단계 1(실시예 75)에 기술된 카르바메이트 형성에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.28 (bs, 1H), 8.18 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, J. 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.42 (dd, J= 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59-3.58 (m, 4H), 3.33-3.32 (m, 2H), 3.21 (q, J=6.1 Hz, 2H), 2.38-2.37 (m, 4H). m/z: 487.4 (MH<sup>+</sup>).

- [0793] 단계 2: 4-{6-[3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-우레이도]-벤조티아졸-2-일설파닐메틸}-벤조산 메틸 에스테르 (153):
- [0794] 표제 화합물(153)을 반응식 1, 단계 4(실시예 1)에 기술된 가수분해에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(149)을 사용하여 수득하였다(50% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.75 (bs, 1H), 8.22 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J= 6.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J= 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.58 (t, J. 4.3 Hz, 4H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.21 (q, J= 5.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J= 6.3 Hz, 4H).  $m/z$ : 473.4 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0795] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-{6-[3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-우레이도]-벤조티아졸-2-일설파닐메틸}-벤즈아미드 (157)
- [0796] 표제 화합물(157)을 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(153)을 사용하여 수득하였다(26% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.59 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.13 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J. 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.30 (dd, J= 8.8, 2.2 Hz 1H), 7.12 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.56 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 6.14 (t, J= 4.9 Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.66 (s, 2H) 3.58 (t, J. 4.5 Hz, 4H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.21 (q, J= 5.7 Hz, 2H), 2.38 (t, J= 6.3 Hz, 4H).  $m/z$ : 563.5 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0797] 실시예 82
- [0798] N-(2-아미노-페닐)-4-[6-(2-디메틸아미노-아세틸아미노)-벤조티아졸-2-일설파닐메틸]-벤즈아미드 (158)
- [0799] 단계 1: 4-[6-(2-디메틸아미노-아세틸아미노)-벤조티아졸-2-일설파닐메틸]-벤조산 메틸 에스테르 (150):
- [0800]  $\text{NaHCO}_3$ (356 mg, 4.24 mmol)을  $\text{CH}_3\text{CN}$  중 (특허출원 WO 03/024448에 기술된) 화합물(148)(701 mg, 2.12 mmol) 및  $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{COCl}\cdot\text{HCl}$ (670 mg, 4.24 mol)의 현탁액에 첨가한 후,  $\text{Et}_3\text{N}$ (295  $\mu\text{l}$ , 2.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하고, 진공중에 농축시키고, 잔류물을 DCM 및  $\text{H}_2\text{O}$ 로 분별하였다. 수층을 수집하고,  $\text{NaHCO}_3$ 로 중화시키고, 새로운 DMC으로 추출하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 진공중에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(150)(485 mg, 55% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.95 (s, 1H), 8.41 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J. 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.63 (dd, J= 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.30 (s, 6H).  $m/z$ : 416.4 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0801] 단계 2: 4-[6-(2-디메틸아미노-아세틸아미노)-벤조티아졸-2-일설파닐메틸]-벤조산 (154):
- [0802] 표제 화합물(154)을 반응식 1, 단계 4(실시예 1)에 기술된 가수분해에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(150)을 사용하여 수득하였다(78% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.95 (s, 1H), 8.41 (d, J. 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J. 8.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J= 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.30 (s, 6H).  $m/z$ : 402.4 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0803] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-[6-(2-디메틸아미노-아세틸아미노)-벤조티아졸-2-일설파닐메틸]-벤즈아미드 (158)
- [0804] 표제 화합물(158)을 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(154)을 사용하여 수득하였다(28% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.93 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.39 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J. 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.94 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J= 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.56 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.28 (s, 6H). HRMS:  $m/z$ : 491.1455 $\pm$ 0.0014 ( $\text{M}^+$ ).
- [0805] 실시예 83
- [0806] N-(2-아미노-페닐)-4-[6-(디메틸아미노-메틸렌아미노)-벤조티아졸-2-일설파닐메틸]-벤즈아미드 (159)

- [0807] 단계 1: 4-[6-(디메틸아미노-메틸렌아미노)-벤조티아졸-2-일설파닐메틸]-벤조산 메틸 에스테르 (151):
- [0808] N<sub>2</sub> 분위기하에서 THF(2 ml) 중 트리클로로메틸클로로포르메이트(74  $\mu$ l, 608 mmol)의 사전 냉각된(-78°C) 용액에 THF 및 DMF(각각 3.5 ml, 0.5 ml)의 혼합물 중 화합물(148)의 용액(특허출원 WO 03/04448호에 기술됨)을 캐닐라로 첨가한 후, Et<sub>3</sub>N(169  $\mu$ l, 1.22 mmol)을 첨가하였다. 용액을 -78°C에서 1 시간 동안 교반하고, 0°C에서 2 시간 동안 교반하고, 실온에서 하룻밤 동안 가온시켰다. 용매를 진공 중에 제거하고, 잔류물을 H<sub>2</sub>O 및 DCM/MeOH(9:1) 혼합물로 분별하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 진공 중에 농축하여, 표제 화합물(151)(136 mg, 58% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.92 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J= 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.04 (bs, 3H), 2.95 (bs, 3H). m/z: 386.4 (MH<sup>+</sup>).
- [0809] 단계 2: 4-[6-(디메틸아미노-메틸렌아미노)-벤조티아졸-2-일설파닐메틸]-벤조산 (155):
- [0810] 표제 화합물(155)을 반응식 1, 단계 4(실시예 1)에 기술된 가수분해에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(151)을 사용하여 수득하였다(45% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.89 (d, J. 8.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J= 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.03 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H). m/z: 372.3 (MH<sup>+</sup>).
- [0811] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-[6-(디메틸아미노-메틸렌아미노)-벤조티아졸-2-일설파닐메틸]-벤즈아미드 (159)
- [0812] 표제 화합물(159)을 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(155)을 사용하여 수득하였다(25% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 9.60 (s, 1H), 7.91 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J. 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J. 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J. 7.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 6.57 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.93 (s, 3H). m/z: 462.5 (MH<sup>+</sup>).
- [0813] 실시예 84
- [0814] N-(2-아미노-페닐)-4-{6-[N-(2-아미노-페닐)-4-벤질 아미드]-벤조티아졸-2-일설파닐메틸}-벤즈아미드 (160)
- [0815] 단계 1: N-(4-메틸벤조산 메틸 에스테르)-벤조티아졸-2-일설파닐메틸}-벤조산 메틸 에스테르 (152):
- [0816] DMF(30 ml) 중 화합물(148)(9.52 g, 28.8 mmol)의 용액에 DCM(130 ml)을 첨가하고, 메틸-(4-브로모메틸)벤조에이트(6.60 g, 28.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 농축시키고, 얻어진 고형물을 EtOAc 및 H<sub>2</sub>O로 분별하였다. 유기층을 HCl 1N, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 진공 중에 농축시켰다. 미정제 물질을 EtOAc/Hex(45:55)를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제한 후 MeOH/DCM(2:98)을 이용하여 바이오티지(Biotage) 사전-패킹된 실리카겔 컬럼으로 정제하고, CHCl<sub>3</sub> 및 Et<sub>2</sub>O의 혼합물에서 결정화시켜 표제 화합물(152)(2.66 g, 19% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.89 (d, J. 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J= 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (t, J. 6.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.38 (d, J= 6.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). m/z: 479.4 (MH<sup>+</sup>).
- [0817] 단계 2: N-(4-메틸벤조산)-벤조티아졸-2-일설파닐메틸}-벤조산 (156):
- [0818] 표제 화합물(156)을 반응식 1, 단계 4(실시예 1)에 기술된 가수분해에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(152) 및 리튬 히드록시드의 양을 두배로 사용하여 수득하였다(37% 수율). m/z: 451.4(MH<sup>+</sup>)
- [0819] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-{6-[N-(2-아미노-페닐)-4-벤즈아미드]- 벤조티아졸-2-일설파닐메틸}-벤즈아미드 (160)
- [0820] 표제 화합물(160)을 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로

서 화합물(156) 및 모든 시약의 양을 두배로 사용하여 수득하였다(5% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.98 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 7.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 6.99 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 6.91 (dd, J. 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J. 7.4 Hz, 2H), 6.66 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.54 (s, 2H). m/z: 631.5 (MH<sup>+</sup>).

[0821] 반응식 36



화합물	실시예	L
163, 166	85	NH
164, 167	86	
165, 168	87	

[0822]

[0823] 실시예 85

[0824] N-(2-아미노-페닐)-4-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일아미노)-벤즈아미드 (166)

[0825] 단계 1: 4-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일아미노)-벤조산 메틸 에스테르 (161):

[0826] DMF(10 ml) 중 2-클로로-6-메톡시벤조티아졸(1.00 g, 5.03 mmol)의 용액에 메틸 4-아미노벤조에이트(760 mg, 5.03 mmol)을 첨가한 후, 분말화된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.81 g, 15.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 16 시간 동안 교반하고, 120°C에서 24 시간 동안 교반한 후, 140°C에서 3일 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, NaH(미네랄 오일 중 60%, 201 mg, 5.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O로 켄칭하였다. 용매를 80°C, 진공중에서 제거하고, 잔류물을 H<sub>2</sub>O 및 EtOAc로 분별하였다. 유기층을 HCl 1N, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공중에 농축시켰다. 미정제 물질을 EtOAc/Hex를 사용하고 전반적인 용리의 극성을 20:80 내지 50:50으로 증가시키면서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합

물(161)(150 mg, 9% 수율)을 수득하였다. m/z: 315.2(MH<sup>+</sup>)

[0827] 단계 2: 4-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일아미노)-벤조산 (163):

[0828] 표제 화합물(163)을 출발물질로서 화합물(161)을 사용하여 반응식 1, 단계 4(실시예 1)에 기술된 가수분해에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(66% 수율). m/z: 301.2(MH<sup>+</sup>).

[0829] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일아미노)-벤즈아미드 (166)

[0830] 표제 화합물(166)을 출발물질로서 화합물(163)을 사용하여 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 동일한 과정으로 수득하였다(53% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.62 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.59 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). m/z: 391.4 (MH<sup>+</sup>).

[0831] 실시예 86

[0832] N-(2-아미노-페닐)-4-[3-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레이도]-벤즈아미드 (167)

[0833] 단계 1: 4-[3-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레이도]-벤조산 에틸 에스테르 (162):

[0834] 표제 화합물(162)을 2-아미노-6-메톡시벤조티아졸로부터 개시하여, 문헌[J. Med. Chem., 1979, 22(1), 28-32]에 기술된 것으로 수득하였다(93% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.63 (bs, 1H), 7.91 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J. 8.0 Hz, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 6.98 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.28 (q, J= 6.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.32 (t, J= 7.2 Hz, 3H). m/z: 372.3 (MH<sup>+</sup>).

[0835] 단계 2: 4-[3-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레이도]-벤조산 (164):

[0836] 표제 화합물(164)을 출발물질로서 화합물(162)를 사용하여, 반응식 1, 단계 4(실시예 1)에 기술된 가수분해와 동일한 과정으로 수득하였다(99% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.94 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J= 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). m/z: 344.3 (MH<sup>+</sup>).

[0837] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-[3-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레이도]-벤즈아미드 (167)

[0838] 표제 화합물(167)을 출발물질로서 화합물(164)를 사용하여, 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(50% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.58 (s, H), 9.54 (bs, 1H), 7.96 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J= 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.59 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 4.89 (bs, 2H), 3.80 (s, 3H). m/z: 434.4 (MH<sup>+</sup>).

[0839] 실시예 87

[0840] N-(2-아미노-페닐)-4-[3-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레이도메틸]-벤즈아미드 (168)

[0841] 단계 1: 4-[3-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레이도메틸]-벤조산 (165):

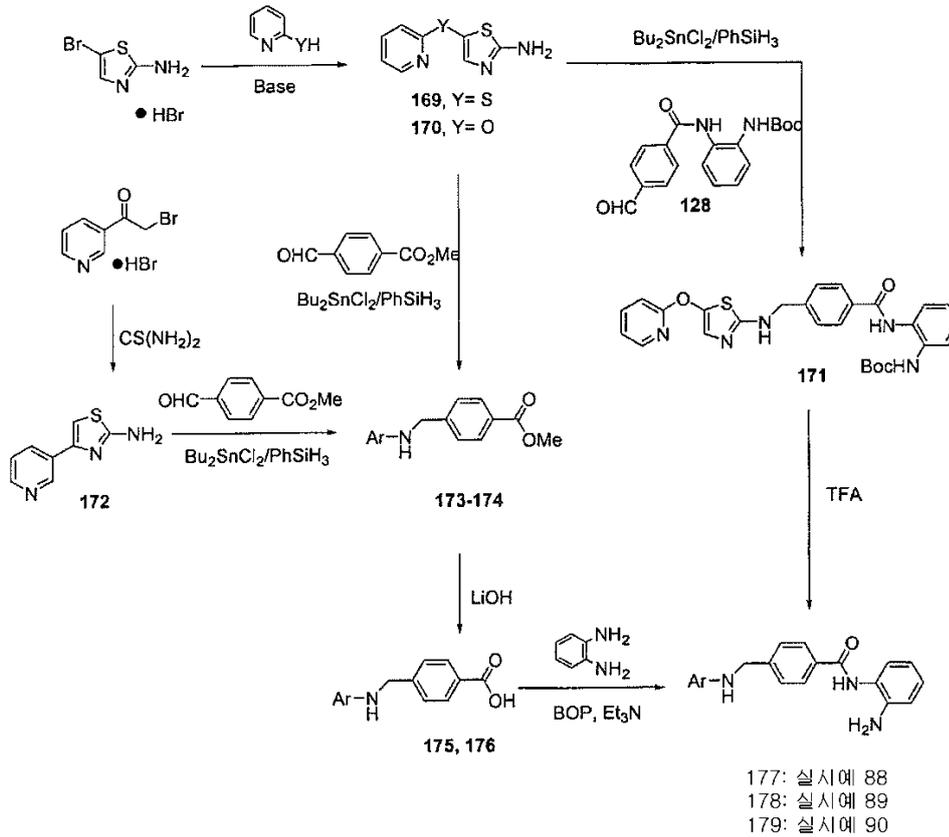
[0842] 표제 화합물(156)을 2-아미노-6-메톡시벤조티아졸 대신에 화합물(129)로 대체하고 4-(2-아미노에틸)-모르폴린 대신에 4-아미노메틸벤조산을 사용하여 반응식 32, 단계 1(실시예 75)에 기술된 카르바메이트 형성에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.92 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 7.0 Hz, 1H); 4.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). m/z: 358.3 (MH<sup>+</sup>).

[0843] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-[3-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레이도메틸]-벤즈아미드 (168)

[0844] 표제 화합물(168)을 출발물질로서 화합물(165)을 사용하여 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링과

동일한 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.75 (bs, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.96-6.95 (m, 2H), 6.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

[0845] 반응식 37



화합물	Ar
173, 175, 177	
174, 176, 179	
178	

[0846]

[0847] 실시예 88

[0848] N-(2-아미노-페닐)-4-[[5-(피리딘-2-일설파닐)-티아졸-2-일아미노]-메틸]-벤즈아미드 (177)

[0849] 단계 1: 5-(피리딘-2-일설파닐)-티아졸-2-일아민 (169):

[0850] DMF(8 ml) 중 2-아미노-5-브로모티아졸 히드로브로마이드(1.00 g, 3.85 mmol)의 용액에 2-메르캅토피리딘(428 mg, 3.85 mmol)을 첨가한 후 분말화된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.81 g, 15.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1 시간 동안 교반하고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 80°C, 진공 중에서 제거하고, 화합물을 H<sub>2</sub>O 및 EtOAc로 분별하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 HCl 1N로 추출하였다. 산성 추출물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 중화시키고, 침전물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물(169)(589 mg, 73% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.36 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.84 (s, 2H). m/z: 210.1 (MH<sup>+</sup>).

[0851] 단계 2: 4-[[5-(피리딘-2-일설파닐)-티아졸-2-일아미노]-메틸]-벤조산 메틸 에스테르 (173):

[0852] 표제 화합물(173)을 화합물(169)로부터 개시하여 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 환원성 아민화에 대한

것과 동일한 과정으로 수득하였다(50% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.37 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.83 (bs, 1H), 7.67 (td, J= 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (dd, J. 6.5, 5.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.72 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H). m/z: 358.1 (MH<sup>+</sup>).

[0853] 단계 3: 4-([5-(피리딘-2-일설파닐)-티아졸-2-일아미노]-메틸)-벤조산 (175):

[0854] 표제 화합물(175)를 반응식 1, 단계 4(실시예 1)에 기술된 가수분해에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(173)을 이용하여 수득하였다(81% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.37 (d, J= 4.0Hz, 1H), 7.99 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.83 (bs, 1H), 7.67 (td, J= 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (dd, J. 6.5, 5.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.72 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H). m/z: 344.0 (MH<sup>+</sup>).

[0855] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-([5-(피리딘-2-일설파닐)-티아졸-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드 (177)

[0856] 표제 화합물(177)를 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(175)을 이용하여 수득하였다(53% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.63 (s, 1H), 8.74 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J= 3.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.72 (td, J= 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.05 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.60 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.59 (d, J= 6.1 Hz, 2H). m/z: 434.4 (MH<sup>+</sup>).

[0857] 실시예 89

[0858] N-(2-아미노-페닐)-4-([5-(피리딘-2-일옥시)-티아졸-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드 (178)

[0859] 단계 1: 5-(피리딘-3-일옥시)-티아졸-2-일아민 (170):

[0860] DME(10 ml) 중 NaH(미네랄 오일 중 60%, 169 mg, 4.23 mmol)의 현탁액에 2-히드록시피리딘(366 mg, 3.85 mmol)을 첨가하였다. [수소 발생을 관찰하였다] 이후, 분말화된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.31 g, 19.2 mmol)을 첨가한 후 2-아미노-5-브로모티아졸 히드로브로마이드(1.00 g, 3.85 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 16 시간 동안 교반하면서 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 물 및 EtOAc로 분별하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 HCl 1N로 추출하였다. 산성 추출물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 중화시키고, 침전물을 먼저 EtOAc로 추출한 후 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20:85)의 혼합물로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 중에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH/CHCl<sub>3</sub>(5:95)의 혼합물의 첨가로 결정화시켜 표제 화합물(170)(21 mg, 3%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9.05 (dd, J= 7.2, 2.0 Hz, 1H), 8.70 (ddd, J= 9.2, 6.7, 2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.73 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.59 (bs, 2H), 7.58 (td, J= 6.8, 1.4 Hz, 1H). m/z: 194.2 (MH<sup>+</sup>).

[0861] 단계 2: [2-(4-([5-(피리딘-3-일옥시)-티아졸-2-일아미노]-메틸)-벤조일아미노)-페닐]-카르바산 3차-부틸 에스테르 (173):

[0862] 표제 화합물(173)을 화합물(170)과 화합물(128)(특허출원 WO 03/024448호에 기술됨)을 반응시키면서 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 환원성 아민화와 동일한 과정으로 수득하였다(46% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.79 (ddd, J= 7.0, 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J= 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.45 (ddd, J. 9.4, 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (td, J= 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dt, J= 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 6.33 (td, J= 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 1.99 (s, 9H).m/z: 518.5 (MH<sup>+</sup>).

[0863] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-([5-(피리딘-2-일옥시)-티아졸-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드 (178)

[0864] 표제 화합물(178)를 반응식 28, 단계 5(실시예 68)에 기술된 Boc 분열에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(171)을 이용하여 수득하였다(82% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.00 (d, J= 8.4 Hz, 2H),

7.82 (dd, J= 6.3, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.46 (ddd, J= 13.7, 6.7, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.99 (td, J. 13.7, 7.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J= 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.34 (td, J= 6.7, 5.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H). m/z: 434.4 (MH<sup>+</sup>).

[0865] 실시예 90

[0866] N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-피리딘-3-일-티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (179)

[0867] 단계 1: 4-피리딘-3-일-티아졸-2-일아민 (172):

[0868] 표제 화합물(172)을 문헌[J.Heterocycle.Chem., 1970, 7,(1137-1141)]에 기술된 과정으로 수득하였다(94% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8.94 (dd, J= 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, J. 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dt, J= 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J= 9.0, 3.9, 0.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H). m/z: 178.1 (MH<sup>+</sup>).

[0869] Step 2: 4-[(4-피리딘-3-일-티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤조산 메틸 에스테르 (174):

[0870] 표제 화합물(174)를 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 환원성 아민화에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(172)을 이용하여 수득하였다(33% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ S(ppm): 9.07 (dd, J= 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J= 4.7, 1.6 Hz; 1H), 8.16 (dt, J= 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.34 (ddd, J= 7.8, 4.7, 0.8, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). m/z: 326.3 (MH<sup>+</sup>).

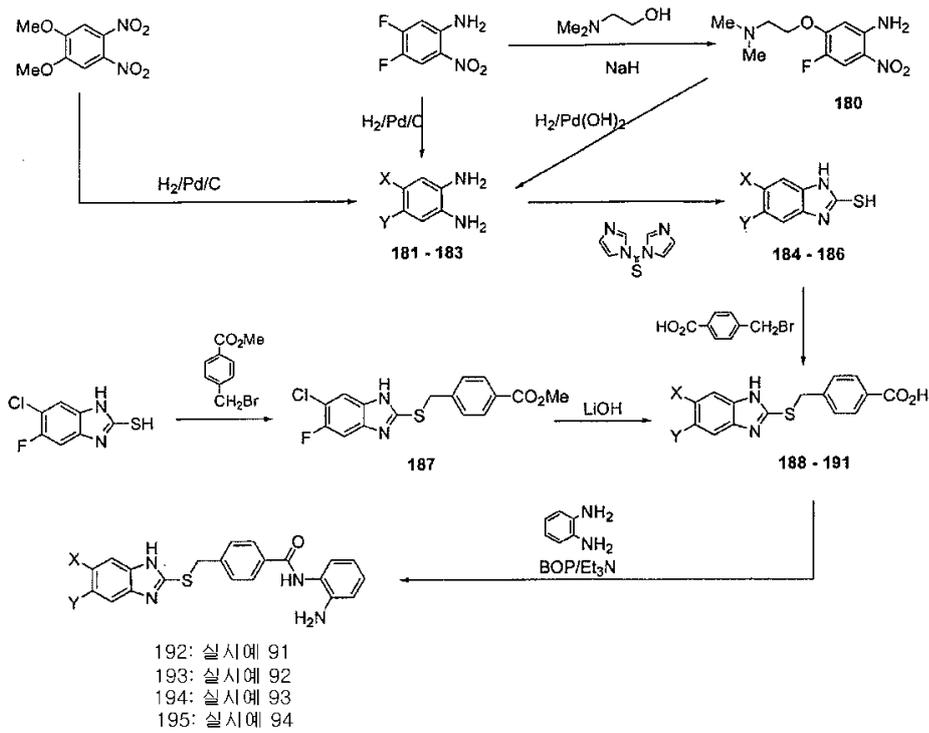
[0871] 단계 3: 4-[(4-피리딘-3-일-티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤조산 (176):

[0872] 표제 화합물(176)를 반응식 1, 단계 4(실시예 1)에 기술된 가수분해에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(174)을 이용하여 수득하였다(27% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.99 (dd, J. 2.0, 0.8, 1H), 8.42 (dd, J= 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.23 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 8.11 (dt, J= 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.36 (ddd, J= 7.8, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.47 (d, J= 5.5 Hz, 2H). m/z: 312.3 (MH<sup>+</sup>).

[0873] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-피리딘-3-일-티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (179)

[0874] 표제 화합물(179)를 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(176)을 이용하여 수득하였다(94% 수율). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10.00 (s, 1H), 9.00 (dd, J= 3.1, 0.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J= 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (t, J= 6.3 Hz, 1H), 8.11 (dt, J= 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.62 (dd, J. 5.9, 3.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, J= 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J= 5.5, 3.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.56 (d, J= 5.9 Hz, 2H). m/z: 402.1 (MH<sup>+</sup>).

[0875] 반응식 38



화합물	실시예	X	Y
<b>181, 184, 188, 192</b>	<b>91</b>	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-</b>	<b>F</b>
<b>182, 185, 189, 193</b>	<b>92</b>	<b>CH<sub>3</sub>O-</b>	<b>CH<sub>3</sub>O-</b>
<b>183, 186, 190, 194</b>	<b>93</b>	<b>F</b>	<b>F</b>
<b>191, 195</b>	<b>94</b>	<b>Cl</b>	<b>F</b>

[0876]

[0877] 실시예 91

[0878] N-(2-아미노-페닐)-4-[6-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일설파닐메틸]-벤즈아미드 (192)

[0879] Step 1: 5-(2-디메틸아미노-에톡시)-4-플루오로-2-니트로-페닐아민 (180):

[0880] 불꽃 건조된 둥근바닥 플라스크를 4,5-디플루오로-2-니트로아닐린(2.00 g, 11.49 mmol) 및 N,N-디메틸에탄올아민으로 채웠다. 피리딘(44 ml)을 첨가한 후 NaH(미네랄 오일 중 60%, 965 mg, 24.1 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 분위기하에 방치하고, 실온에서 16 시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O로 켄칭하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 H<sub>2</sub>O 및 EtOAc로 분별하였다. 유기층을 HCl 1N로 2회 추출하고, 합쳐진 산성 추출물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 중화시켜 침전물을 형성시키고, 이를 하룻밤 동안 방치하고, 여과하여 수집하고, MeOH/CHCl<sub>3</sub>를 이용하여 극성을 (10:90 내지 15:85) 증가시키면서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(180)(1.30 g, 47% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7.76 (d, J= 11.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 4.19 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H). m/z: 244.2 (MH<sup>+</sup>).

[0881] 단계 2: 4-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-플루오로-벤젠-1,2-디아민 (181):

[0882] 아세트산(3.6 ml) 중 중간체(180)(220 mg, 0.904 mmol)의 용액을 탈기시키고, N<sub>2</sub> 분위기하에 방치하였다. 촉매량의 Pd(OH)<sub>2</sub>를 첨가하고, 검은색의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 수소첨가반응시키고(1 atm), 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, MeOH로 세정하였다. 여과물을 80°C, 진공 중에서 농축하여 AcONHEt<sub>3</sub>를 갖는 혼합물로서 표제 화합물(181)을 수득하였다(252 mg, 75%). <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 6.54 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J= 12.3 Hz, 1H), 4.21 (t, J= 5.1 Hz, 2H), 3.40 (t, J= 5.1 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H). m/z: 214.1 (MH<sup>+</sup>).

- [0883] 단계 3: 6-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-티올 (184):
- [0884] 표제 화합물(184)을 화합물(181)로부터 개시하여 문헌[J.Med.Chem., 1998, 63, 977-983]에 기술된 과정으로 수득하였다(96% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7.16 (d,  $J= 1.2$  Hz, 0.5H), 7.07 (d,  $J= 10.4$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J= 7.2$  Hz, 0.5H), 4.37 (t,  $J= 4.9$  Hz, 2H), 3.50 (t,  $J= 5.1$  Hz, 2H), 2.92 (s, 6H).  $m/z$ : 256.2 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0885] 단계 4: 4-[6-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸]-벤조산 (188):
- [0886] 표제 화합물(188)을 화합물(184)와 -브로모-톨루산을 반응시키면서 반응식 27, 단계 1(실시예 66 및 67)에 기술된 알킬화에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(100% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d,  $J= 8.2$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J= 8.0$  Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.40 (t,  $J= 4.9$  Hz, 2H), 3.54 (t,  $J= 4.9$  Hz, 2H), 2.88 (s, 6H).  $m/z$ : 390.2 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0887] 단계 5: N-(2-아미노-페닐)-4-[6-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸]-벤즈아미드 (192)
- [0888] 표제 화합물(192)를 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(188)을 이용하여 수득하였다(30% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : (아세톤- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.02 (bs, 1H), 7.95 (d,  $J= 8.0$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J= 8.0$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J= 7.6$  Hz, 1H), 7.28-7.10 (m, 2H), 6.99 (td,  $J= 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J= 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.66 (t,  $J= 8.8$  Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.63 (bs, 2H), 4.22 (bs, 2H), 2.87 (bs, 2H), 2.41 (s, 6H).  $m/z$ : 480.4 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0889] 실시예 92
- [0890] N-(2-아미노-페닐)-4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸)-벤즈아미드 (193)
- [0891] 단계 1: 4,5-디메톡시-벤젠-1,2-디아민 (182):
- [0892] MeOH(10 ml) 중 1,2-디메톡시-4,5-디니트로벤젠(500 mg, 2.19 mmol)의 용액을 탈기시키고,  $\text{N}_2$  분위기하에 방치하였다. 촉매량의 목탄상 Pd(10%)를 첨가하고, MeOH(1 ml)로 켄칭하고, 용액에 MeOH 중 현탁액으로서 한번에 옮겼다. 아세트산(1.5 ml)을 첨가하고, 검은색 혼합물을  $\text{H}_2$  분위기(1 atm)하에 방치하고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, MeOH로 세정하였다. 여과물을  $80^\circ\text{C}$ , 진공 중에 농축하여 표제 화합물(182)을 수득하였다(잔류하는 아세트산은 생성물로부터 제거할 수 없었다).  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.23 (s, 2H), 3.56 (s, 6H).  $m/z$ : 169.3. ( $\text{MH}^+$ ).
- [0893] 단계 2: 5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-티올 (185):
- [0894] 표제 화합물(185)를 화합물(182)로부터 개시하여 문헌[J.Med.Chem., 1998,63,977-983]에 기술된 과정으로 수득하였다(2 단계에 거쳐 44% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.29 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 3.74 (s, 6H).  $m/z$ : 211.2 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0895] 단계 3: 4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸)-벤조산 (189):
- [0896] 표제 화합물(189)을 화합물(185)와 -브로모-톨루산을 반응시키면서 반응식 27, 단계 1(실시예 66 및 67)에 기술된 알킬화에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(60% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.83 (d,  $J= 8.2$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J= 8.4$  Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 4.61 (s, 2H).  $m/z$ : 345.2 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0897] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-(5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸)-벤즈아미드 (193)
- [0898] 표제 화합물(193)을 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(189)을 이용하여 수득하였다(148 mg, 59% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.30 (s, 1H), 9.55

(s, 1H), 7.85 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 6.92 (td, J= 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.91-6.85 (bs; 1H), 6.73 (dd, J= 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.55 (td, J= 7.8, 1.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.74 (s, 6H). m/z: 435.5 (MH<sup>+</sup>).

[0899] 실시예 93

[0900] N-(2-아미노-페닐)-4-(5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸)-벤즈아미드 (194)

[0901] 단계 1: 4,5-디플루오로-벤젠-1,2-디아민 (183):

[0902] 표제 화합물(183)을 4,5-디플루오로-2-니트로아닐린을 1,2-디메톡시-4,5-디니트로벤젠으로 대체하는 것을 제외하고 실시예 92, 단계 1(반응식 38)에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(97% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 6.53 (t, J=10.0 Hz, 2H). m/z: 145.3 (MH<sup>+</sup>).

[0903] 단계 2: 5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-티올 (186):

[0904] 표제 화합물(186)을 화합물(183)으로부터 개시하여 문헌[J.Med.Chem., 1998, 63, 977-983]에 기술된 과정으로 수득하였다(60% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7.48 (s, 0.5H), 7.13 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 1.5H). m/z: 187.1 (MH<sup>+</sup>).

[0905] 단계 3: 4-(5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸)-벤조산 (190):

[0906] 표제 화합물(190)을 화합물(186)와 -브로모-톨루산을 반응시키면서 반응식 27, 단계 1(실시예 66 및 67)에 기술된 알킬화에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(59% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.07 (s, 0.5H), 7.84 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1.5H), 7.52 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 5.53-5.45 (m, 2H), 4.60 (s, 2H). m/z: 321.2 (MH<sup>+</sup>).

[0907] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-(5,6-디플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸)-벤즈아미드 (194)

[0908] 표제 화합물(194)을 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(186)을 이용하여 수득하였다(39% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 7.88 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.13 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.58 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H). m/z: 411.4 (MH<sup>+</sup>).

[0909] 실시예 94

[0910] N-(2-아미노-페닐)-4-(5-클로로-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸)-벤즈아미드 (195)

[0911] 단계 1: 4-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (187):

[0912] 표제 화합물(187)을 6-클로로-5-플루오로벤조이미다졸-2-티올을 4-(브로모메틸)벤조에이트와 반응시키면서 반응식 27, 단계 1(실시예 66 및 67)에 기술된 알킬화에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(54% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): (부모, 양성자를 잃음: 7.85 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.34 (s, 3H). m/z: 351.2 (MH<sup>+</sup>).

[0913] 단계 2: 4-(5-클로로-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸)-벤조산 (191):

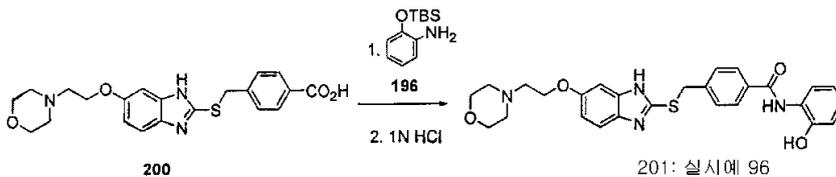
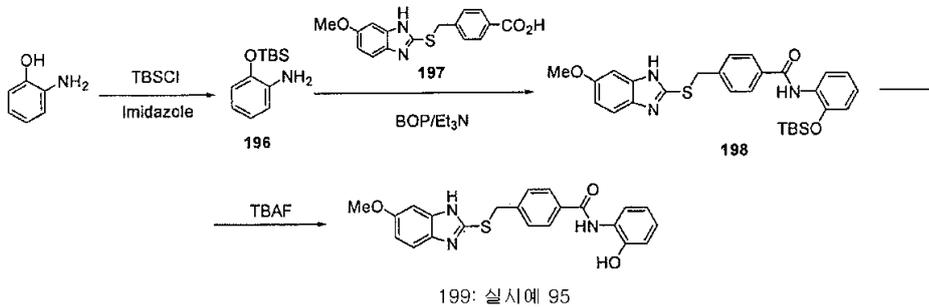
[0914] 표제 화합물(191)을 반응식 1, 단계 4(실시예 1)에 기술된 가수분해에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로서 화합물(187)을 이용하여 수득하였다(83% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.88 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H). m/z: 337.2 (MH<sup>+</sup>).

[0915] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-(5-클로로-6-플루오로-1H-벤조이미다졸-2-일설펜닐메틸)-벤즈아미드 (195)

[0916] 표제 화합물(195)을 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정 및 출발물질로

서 화합물(191)을 이용하여 수득하였다(62% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.87 (bs, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.87 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.53 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.10 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.92 (td, J= 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J. 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.55 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.61 (s, 2H). m/z: 427.4 (MH<sup>+</sup>).

[0917] 반응식 39



[0918]

[0919] 실시예 95

[0920] N-(2-히드록시-페닐)-4-(5-메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일설파닐메틸)-벤즈아미드 (199)

[0921] 단계 1: 2-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐아민 (196):

[0922] DCM(150 ml) 중 2-아미노페놀(3.00 g, 27.5 mmol)의 교반된 용액에 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드(4.35 ml 28.9 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(4.02 ml, 28.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 유기상을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그 래피(헥산 중 5% AcOEt)로 정제하여 표제 화합물(196)(5.56 g, 91% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.61 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 6H). m/z: 224.1 (MH<sup>+</sup>).

[0923] 단계 2: N-[2-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-4-(5-메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일설파닐메틸)-벤즈아미드 (198):

[0924] 표제 화합물(198)을 화합물(197)(특허출원 WO 03/024448호에 기술됨)와 화합물(196)을 반응시키면서 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다. m/z:520.3(MH<sup>+</sup>).

[0925] 단계 3: N-(2-히드록시-페닐)-4-(5-메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일설파닐메틸)-벤즈아미드 (199)

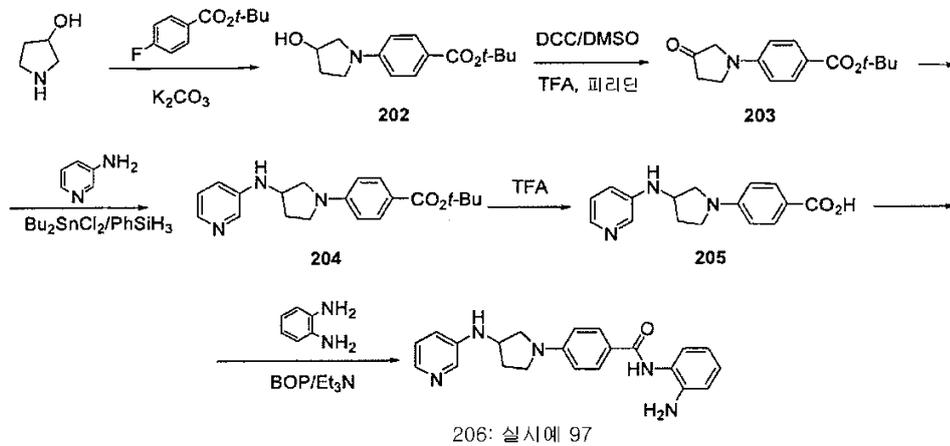
[0926] THF(15 ml) 중 화합물(198)(313 mg, 0.600 mmol)의 교반된 용액에 THF 중 TBAF 1M(1.20 ml, 1.20 mmol)을 첨가 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 백색 분말의 화합물 (199)(150 mg, 61% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.72 (bs, 1H), 9.49 (bs, 1H), 7.90 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J= 9.5 Hz, 1H), 7.08-6.89 (m, 4H), 6.81 (dd, J= 7.0, 7.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.81 (s, 3 H). m/z: 406.2 (MH<sup>+</sup>).

[0927] 실시예 96

[0928] N-(2-히드록시-페닐)-4-[[6-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-벤조티아졸-2-일아미노]-메틸]-벤즈아미드 (201)

[0929] 표제 화합물(201)을 화합물(200)을 화합물(197)(특허출원 WO 03/024448호에 기술됨)로 대체하고 마지막 단계에서 TBAF 대신에 1N HCl를 사용하여 실시예 95와 동일한 과정으로 수득하였다(26% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7.93 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J. 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 3H), 7.40 (s, 2H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 4H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 4H). m/z: 505.5 (MH<sup>+</sup>).

[0930] 반응식 40



[0931]

[0932] 실시예 97

[0933] N-(2-아미노-페닐)-4-[3-(피리딘-3-일아미노)-피롤리딘-1-일]-벤즈아미드 (206)

[0934] 단계 1: 4-(3-히드록시-피롤리딘-1-일)-벤조산 3차-부틸 에스테르 (202):

[0935] 표제 화합물(202)을 문헌[J.Heterocycl.Chem., 1994, 31, 1241]에 기술된 과정으로 수득하였다(91% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7.77 (d, J. 9.0 Hz, 2H), 6.54 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.57-4.53 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.45 (td, J= 9.4, 3.3 Hz, 1H), 3.29 (dd, J= 12.7, 1.6 Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.59 (s, 9H). m/z: 264.4 (MH<sup>+</sup>).

[0936] 단계 2: 4-(3-옥소-피롤리딘-1-일)-벤조산 3차-부틸 에스테르 (203):

[0937] 표제 화합물(203)을 문헌[J.Heterocycl.Chem., 1994, 31, 1241]에 기술된 과정으로 수득하였다(73% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.74 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.67(d, J= 9.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.69 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H). m/z: 262.4 (MH<sup>+</sup>).

[0938] 단계 3: 4-[3-(피리딘-3-일아미노)-피롤리딘-1-일]-벤조산 3차-부틸 에스테르 (204):

[0939] 표제 화합물(204)를 화합물(203)으로부터 개시하고 6-(피리딘-3-일)피리딘-2-아민(11) 대신에 3-아미노피리딘을 사용하여 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 환원성 아민화에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(76% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.08 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.85(dd, J= 4.3, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.09 (ddd, J= 8.2, 4.5, 0.8 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J= 8.2, 2.7, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.33 (quint, J= 4.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, J= 10.2, 6.1 Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.32 (dd, J= 7.2, 4.1 Hz, 1H), 2.44 (sext., J= 7.6 Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.56 (s, 9H). m/z: 340.4 (MH<sup>+</sup>).

[0940] 단계 4: 4-[3-(피리딘-3-일아미노)-피롤리딘-1-일]-벤조산 (205):

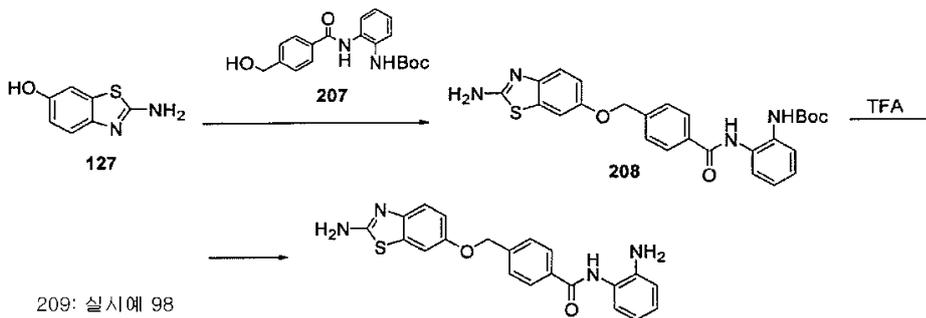
[0941] 표제 화합물(205)를 출발물질로서 화합물(204)를 사용하여 반응식 28, 단계 5(실시예 68)에 기술된 Boc 분열에

대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(96% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.09 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.02(d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.23 (dd,  $J$  = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 2.35 (sext.,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H).  $m/z$ : 284.4 ( $\text{MH}^+$ ).

[0942] 단계 5: N-(2-아미노-페닐)-4-[3-(피리딘-3-일아미노)-피롤리딘-1-일]-벤즈아미드 (206)

[0943] 표제 화합물(206)를 출발물질로서 화합물(205)를 사용하여 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(10% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 8.14 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (dd,  $J$  = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.18 (ddd,  $J$  = 8.4, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd,  $J$  = 8.2, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (td,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (td,  $J$  = 7.6, 1.4Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.26 (quint,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J$  = 10.0, 6.1 Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.42 (sext.,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H).  $m/z$ : 374.4 ( $\text{MH}^+$ ).

[0944] 반응식 41



[0945]

[0946] 실시예 98

[0947] 4-(2-아미노-벤조티아졸-6-일옥시메틸)-N-(2-아미노-페닐)-벤즈아미드 (209)

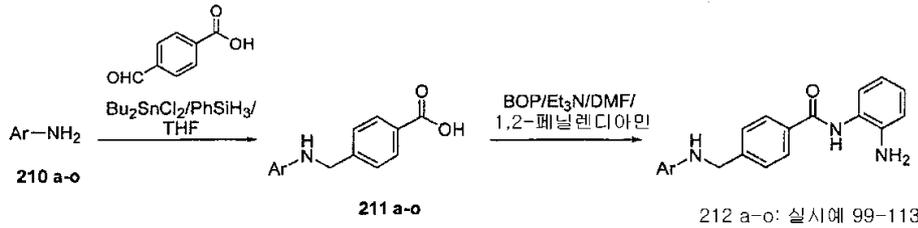
[0948] 단계 1: {2-[4-(2-아미노-벤조티아졸-6-일옥시)-벤조일아미노]-페닐}-카르복산 3차-부틸 에스테르 (208):

[0949] 표제 화합물(208)을 디메틸아미노-에탄올 대신에 화합물(207)(특허출원 WO 03/024448호에 기술됨)을 사용하여 화합물(127)(반응식 32에 언급됨)을 화합물(129)(반응식32)로 치환하여 화합물(133)(반응식 32)의 합성을 위해 적용된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(43% 수율).  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.94 (d,  $J$ =8.4 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 2.5 Hz 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (td,  $J$ =7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.13 (td,  $J$ =7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).  $m/z$ : 491.4 ( $\text{MH}^+$ ).

[0950] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-[3-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레이도]-벤즈아미드 (209)

[0951] 표제 화합물(209)을 출발물질로서 화합물(208)을 사용하여 반응식 28, 단계 5(실시예 68)에 기술된 Boc 분열과 동일한 과정으로 수득하였다(28% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.63 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (td,  $J$  = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 6.57 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.89 (s, 2H).  $m/z$ : 391.4 ( $\text{MH}^+$ ).

[0952] 반응식 42



화합물 210-212	실시예	Ar
212a	99	
212b	100	
212c	101	
212d	102	
212e	103	
212f	104	

화합물 210-212	실시예	Ar
212g	105	
212h	106	
212i	107	
212j	108	
212k	109	

[0953]

화합물 210-212	실시예	Ar
212l	110	
212m	111	

화합물 210-212	실시예	Ar
212n	112	
212o	113	

[0954]

[0955] 실시예 99:

[0956] N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-메탄설포닐-페닐아미노)-메틸]-벤즈아미드 (212a)

[0957] 단계 1: 4-[(4-메탄설포닐-페닐아미노)-메틸]-벤조산 (211a)

[0958] 표제 화합물을 4-메탄설포닐-페닐아민(210a)와 4-포르밀-벤조산을 반응시킨 후, 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR, (DMSO) δ (ppm): 7.87 (d, J, 7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.00 (s, 3H). LRMS: (calc.) 305.4; (obt.) 304.3 (MH)<sup>+</sup>.

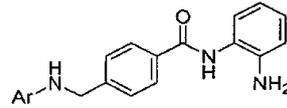
[0959] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-메탄설포닐-페닐아미노)-메틸]-벤즈아미드 (212a)

[0960] 화합물을 산(211a)와 1,2-페닐렌디아민을 반응시킨 후 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (bs, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.35 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 (dt, J= 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.55 (dt, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.43 (d, J=6.0 Hz, 2H). LRMS: (이론치) 395.5; (실험치) 396.4 (MH)<sup>+</sup>.

[0961] 실시예 100 내지 113:

[0962] 실시예 100 내지 113(화합물 212b-o)을 아릴아민(210b-o)으로부터 개시하여 중간체 산(211b-o)(반응식 42)을 경유하여 화합물(212a)에 대해 기술된 것과 동일한 과정을 사용하여 제조하였다.

[0963] 표 6



[0964]

실시예	화합물	Ar	명칭	특성	반응식
100	212b		N-(2-아미노-페닐)-4-(피리딘-3-일아미노)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 9.60 (bs, 1H), 7.98 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.82 (d, J= 4.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.25 (dd, J=5.1, 4.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.85 (dt, J=1.5, 7.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=1.6, 7.8 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J=7.8, 7.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H).	42
101	212c		N-(2-아미노-페닐)-4-[3-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-페닐아미노]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 9.26 (bs, 1H), 8.34 (dd, J=1.8, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.85 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=6.0, 7.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.38-6.33 (m, 1H), 6.25 (dd, J= 6.2, 7.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.01 (s, 3H).	42
102	212d		N-(2-아미노-페닐)-4-[(6-클로로피리딘-3-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 9.43 (bs, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.66 (t, J=6.2 Hz, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.42 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.24 (d, J=6.3Hz, 2H).	42
103	212e		N-(2-아미노-페닐)-4-[(3-히드록시-4-메톡시-페닐아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 9.58 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.14(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=6.8, 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.62-6.52 (m, 2H), 6.09 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.93-5.87 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.25(d, J=6.0Hz, 2H), 3.60 (s, 3H).	42
104	212f		4-[(6-아세틸아미노-3-피리딘-yl)아미노)-메틸]-N-(2-아미노-페닐)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.98 (bs, 1H), 9.57 (bs, 1H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.11(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.54 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.36 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.87(s, 2H), 4.33 (d, J=6.0Hz, 2H), 1.97 (s, 3H).	42
105	212g		N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.60 (bs, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.05-6.91 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.56 (dd, J=6.8, 7.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.40 (d, J=6.0Hz, 2H).	42

[0965]

실시예	화합물	Ar	명칭	특성	반응식
106	212h		N-(2-아미노-페닐)-4-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)아미노]-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.56 (bs, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.12 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.93(dt, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 6.85 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.74 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.56(t, J=7.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, J=2.4, 14.0 Hz, 1H), 6.28 (bd, J=10.0 Hz, 1H), 6.23 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.87(s, 2H), 4.28 (s, 2H).	42
107	212i		N-(2-아미노 페닐)-4-[(4-아미노-페닐)아미노]-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.55 (bs, 1H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.92 (dd, J=1.6 8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.73(dd, 1H), 6.59 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.53(t, J=7.6 Hz, 1H), 4.85 (bs, 2H), 4.41(d, J=6.4 Hz, 2H).	42
108	212j		N-(2-아미노-4-페닐)-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.58 (bs, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.12 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 7.08(t, J=9.2 Hz, 1H), 6.94 (dt, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 6.75 (dd, J= 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.58-6.48 (m, 3H), 4.87 (bs, 2H), 4.32 (d, J=6.0 Hz, 2H).	42
109	212k		N-(2-아미노-페닐)-4-[(4-피페리딘-1-일-메틸]-페닐)아미노]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.56 (bs, 1H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.12 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.94(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 6.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.86 (bs, 2H), 4.27 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.84-2.82 (m, 4H), 1.61-1.55 (m, 4H), 1.46-1.43 (m, 2H).	42
110	212l		N-(2-아미노-페닐)-4-[(3-트리플루오로메틸-페닐)아미노]-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.58 (bs, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.22 (dd, J=7.6, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.93 (dt, J=1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.86-6.83 (m, 2H), 6.78 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 2H), 6.75 (dd, J=1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.56 (dt, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 4.87 (bs, 2H), 4.40 (d, J=6.4 Hz, 2H).	42
111	212m		N-(2-아미노-페닐)-4-[(5-시아노-피리딘-2-일)아미노]-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.57 (bs, 1H), 8.36 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.17 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.68(dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.94(t, J=8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=1.2, 7.6Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 4.87 (bs, 2H), 4.61 (d, J=5.6 Hz, 2H).	42

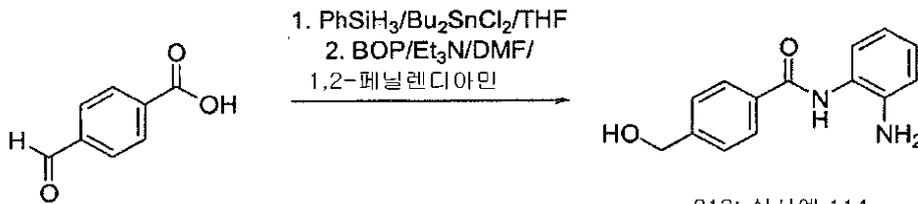
[0966]

실시예	화합물	Ar	명칭	특성	반응식
112	212n		N-(2-아미노-페닐)-4-(비페닐-3-일아미노메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (아세톤-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 8.62(s, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.54 (dd, J= 8.6, 1.4 Hz, 2H), 7.39 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.11 (td, J: 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (td, J= 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J= 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J. 8.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H).	42
113	2120		N-(2-아미노-페닐)-4-((4-페녹시-페닐)아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (아세톤-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 9.06(bs, 1H), 7.99 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.55(d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J= 8.8, 7.2 Hz, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.86(dd, J= 8.8, 1.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 6.69 (quint, J= 7.4 Hz, 1H), 4.65 (bs, 2H), 4.47 (s, 2H).	42

[0967]

[0968]

반응식 43



213: 실시예 114

[0969]

[0970]

**실시예 114:**

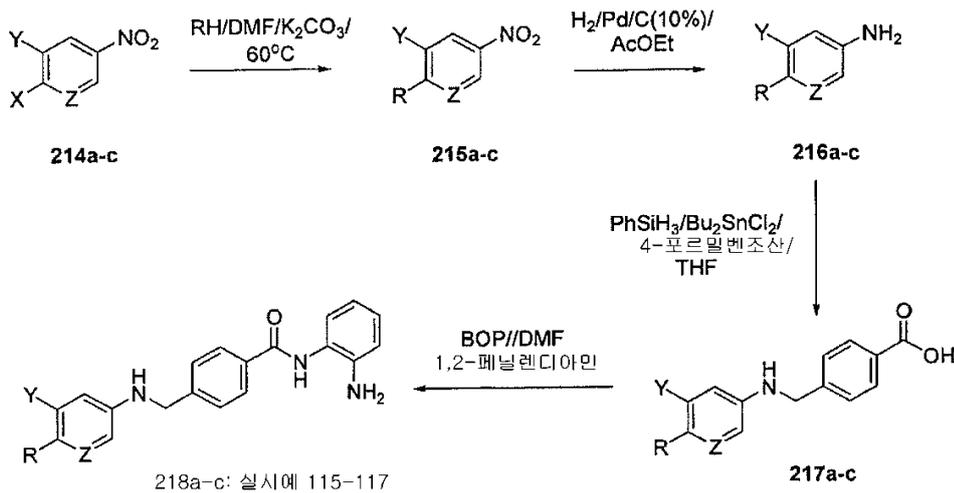
[0971]

**N-(2-아미노-페닐)-4-히드록시메틸-벤즈아미드 (213)**

[0972]

4-포르밀벤조산(300 mg, 1.8 mmol)을 함유한 플라스크에 디부틸틴 디클로라이드(55 mg, 0.18 mmol)를 첨가한 후에 THF(5 ml) 및 페닐실란(0.187 ml, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소하, 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계(o-페닐렌-디아민과의 커플링)에서 사용하였고, 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정 후에 화합물(213)(378 mg, 78% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.63 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J=6.5, 1H), 6.59 (dd, J=7.0, 7.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.57 (s, 2H). LRMS: (이론치) 242.3; (실험치) 243.4 (MH)<sup>+</sup>.

[0973] 반응식 44



화합물	실시예	X	Y	Z	R
218a	115	F	F	CH	
218b	116	F	H	CH	
218c	117	Br	H	N	

[0974]

[0975] 실시예 115:

[0976] N-(2-아미노-페닐)-4-[(3-플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-메틸]-벤즈아미드 (218a)

[0977] 단계 1: 4-(2-플루오로-4-니트로-페닐)-모르폴린 (215a)

[0978] DMF(20 ml) 중 화합물(214a)(3 g, 18.85 mmol)의 용액에 모르폴린(1.6 ml, 18.85 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.4 g, 75.4 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 잔류물을 AcOEt/헥산(40:60)의 용리액으로 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물의 표제 화합물(215a)(4.0 g, 89% 수율)을 수득하였다. LRMS:226.2(이론치), 227.3(실험치)(MH)<sup>+</sup>.

[0979] 단계 2: 3-플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐아민 (216a)

[0980] 표제 화합물(216a)을 니트로 화합물(215a)의 촉매적 수소첨가반응 후에 반응식 38, 단계 1(실시예 92)에 기술된 과정으로 수득하였다(92% 수율). LRMS:196.2(이론치), 197.2(실험치)(MH)<sup>+</sup>.

[0981] 단계 3: 4-[(3-플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-메틸]-벤조산 (217a)

[0982] 표제 화합물(216a)을 4-포르밀벤조에이트를 아민(216a)와 반응시킨 후에 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 과정으로 수득하였다(91% 수율). LRMS:330.4(이론치), 331.5(실험치)(MH)<sup>+</sup>.

[0983] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-[(3-플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-메틸]-벤즈아미드 (218a)

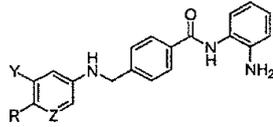
[0984] 표제 화합물(218a)을 산(217a)를 1,2-페닐렌디아민과 반응시킨 후에 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정으로 수득하였다(40% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.5; 7.0 Hz, 1H), 6.82-6.74 (m, 2H), 6.57 (dd, J=7.0; 7.5 Hz, 1H), 6.37-6.30 (m, 2H), 4.86 (bs, 2H), 4.30 (d, J=5.71 Hz, 2H), 3.66 (bs, 4H), 2.80 (bs, 4H). LRMS: (이론치) 420.2; (실험치) 421.2 (MH)<sup>+</sup>.

[0985] 실시예 116 및 117(화합물 218b 및 218c)

[0986] 실시예 116 및 117(화합물 218b 및 218c)를 화합물(218a)(실시예 116, 반응식 44)(표 3)에서 기술한 것과 동일

한 과정을 사용하여 제조하였다.

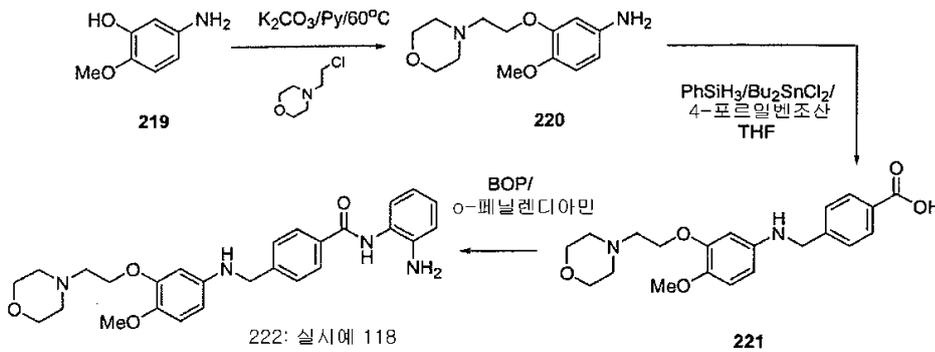
[0987] 표 7



실시예	화합물	R	Y	Z	명칭	특성	반응식
117	218b		H	CH	N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 9.64 (bs, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=7.0, 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.91, 1H), 6.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.36 (bs, 2H), 4.07 (bs, 2H), 3.72 (bs, 4H), 3.00 (bs, 2H), 2.82 (bs, 4H).	44
118	218c		H	N	N-(2-아미노-페닐)-4-([6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일-아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 9.59 (bs, 1H), 7.91 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97-6.93 (m, 2H), 6.76 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.58 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.30 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.66-3.64 (m, 4H), 3.16-3.14 (m, 4H).	44

[0988]

[0989] 반응식 45



[0990]

[0991] 실시예 118:

[0992] N-(2-아미노-페닐)-4-([4-메톡시-3-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐아미노]-메틸)-벤즈아미드 (222)

[0993] 단계 1: 4-메톡시-3-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐아민 (220)

[0994] 피리딘(5 ml) 및 DMF(15 ml)의 용매 혼합물 중 4-(2-클로로-에틸)-모르폴린(2.67 g, 14.4 mmol)의 용액에 아민 (219)(2.00, 14.4 mmol) 및 K<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(7.96 g, 57.6 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 하룻밤 동안 가열하고, 냉각시키고, 여과하고, 진공 중에 농축시켰다. 잔류물을 70:30 AcOEt/헥산으로 용리하면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(220)(3.6 g, 100% 수율)을 수득하였다. LRMS: 252.3(이론치), 253.3(실험치)(MH)<sup>+</sup>.

[0995] 단계 2: 4-([4-메톡시-3-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐아미노]-메틸)-벤조산 (221)

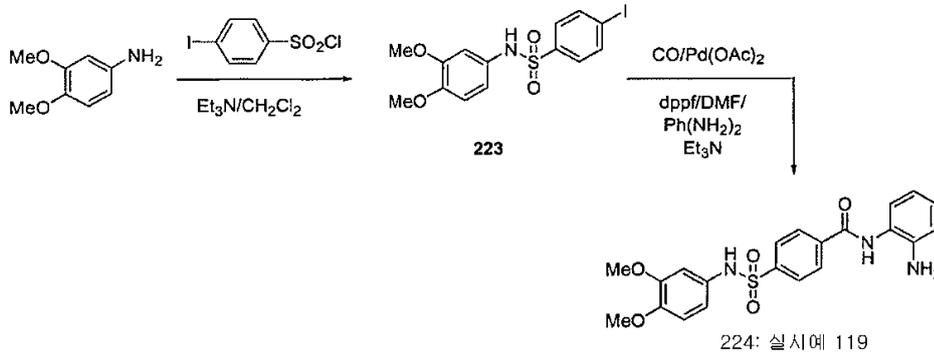
[0996] 표제 화합물(221)을 4-포르밀벤조에이트를 아민(220)과 반응시킨 후 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에서 기술된 과정으로 수득하였다(1.9 g, 99% 수율). LRMS: 386.4(이론치), 387.4(실험치)(MH)<sup>+</sup>.

[0997] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-([4-메톡시-3-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐아미노]-메틸)-벤즈아미드 (222)

[0998] 표제 화합물(222)을 산(221)(5.07 mmol)을 1,2-페닐렌디아민(5.07 mmol)과 커플링시킨 후, 반응식 1, 단계 5

(실시예 1)에서 기술된 과정으로 수득하였다(260 mg, 11% 수율).  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO)  $\delta$  (ppm): 9.59 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz; 1H), 6.96 (dd, J = 8.5; 6.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.58 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.86 (bs, 2H), 4.30 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.95 (dd, J=5.9, 5.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (bs, 4H), 2.63 (bs, 2H), 2.44 (bs, 4H). LRMS: 476.6(이론치); 477.6(실험치) (MH) $^+$ .

[0999] 반응식 46



[1000]

[1001] **실시예 119:**

[1002] **N-(2-아미노-페닐)-4-(3,4-디메톡시-페닐술포아모일)-벤즈아미드 (224)**

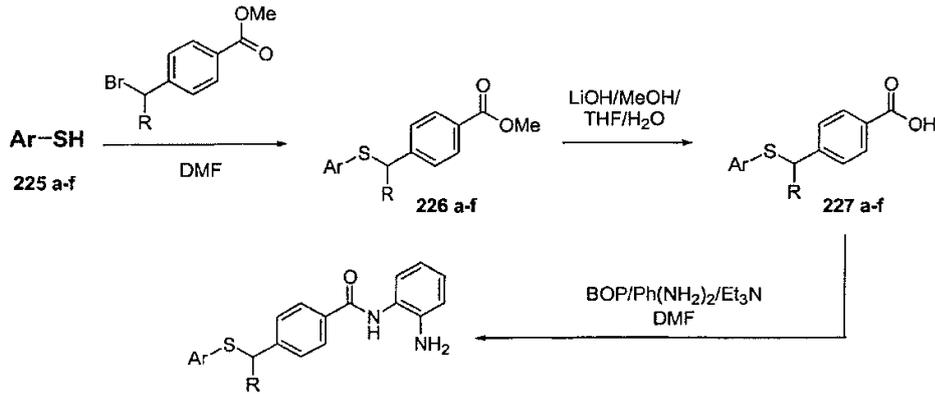
[1003] 단계 1: N-(3,4-디메톡시-페닐)-4-요오도-벤젠술포나미드 (223)

[1004] 표제 화합물(223)을 3,4-디메톡시-페닐아민을 4-요오도-벤젠설포닐 클로라이드로 반응시켜, 특허출원번호 WO 01/38322 A1호에 기술된 과정으로 수득하였다(80% 수율). LRMS: 419.2(이론치); 420.2(실험치) (MH) $^+$ .

[1005] 단계 2: N-(2-아미노-페닐)-4-(3,4-디메톡시-페닐술포아모일)-벤즈아미드 (224)

[1006] 화합물(223)(705 mg, 1.7 mmol), 1,2-페닐렌디아민(199 mg, 1.84 mmol), Pd(OAc) $_2$ (0.25 mmol, 15%) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(160 mg, 0.29 mmol)의 혼합물을 탈기된 DMF(10 ml) 중에 현탁시키고, Et $_3$ N(700  $\mu$ l, 5.04 mmol)로 처리하고, CO 분위기(풍선)하, 70 $^\circ$ C에서 18 시간 동안 가열하였다. 진공 중에 DMF를 증발시킨 후, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용리액 AcOEt:헥산, 3:1)로 정제하여 표제 화합물(224)(100 mg, 14% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (CD $_3$ OD-d $_4$ ),  $\delta$  (ppm): 10.05 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.11 (bs, 1H), 6.94 (bs, 1H), 6.77-6.69 (m, 3H), 6.54 (bs, 2H), 4.91 (bs, 2H), 3.62 (s, 3H).

[1007] 반응식 47



228 a-f: 실시예 120-125

화합물 225-228	실시예	R	Ar
a	120	H	
b	121	H	
c	122	Me	
d	123	Me	
e	124	H	
f	125	H	

[1008]

[1009] 실시예 120:

[1010] N-(2-아미노-페닐)-4-[4-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일설파닐메틸]-벤즈아미드 (228a)

[1011] 단계 1: 4-[4-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일설파닐메틸]-벤조산 메틸 에스테르 2(26a)

[1012] DMF(30 ml) 중 4-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-티올(225a)(1.00 g, 4.58 mmol)의 용액에 4-브로모메틸-벤조산 메틸 에스테르(1.05 g, 4.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1 시간 동안 가열하고, 건조상태로 증발시켜 화합물(226a)을 형성시키고, 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. LRMS: 366.4(이론치); 367.4(실험치).

[1013] 단계 2: 4-[4-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일설파닐메틸]-벤조산 (227a)

[1014] 실온에서 THF(20 ml) 및 MeOH(20 ml) 중 화합물(226a)(4.58 mmol)의 교반된 용액에 수(50 ml) 중 LiOH·H<sub>2</sub>O(960 mg, 22.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 물에 희석시키고, 1N HCl(pH 5-6)로 산성화시켜 침전물을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(227a)(1.64 g, 99% 수율)을 수득하였다. LRMS: 352.4(이론치); 353.4(실험치).

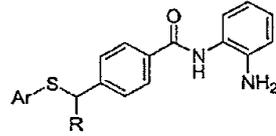
[1015] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-[4-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일설파닐메틸]-벤즈아미드 (228a)

[1016] 표제 화합물(228a)을 산(227a)과 1,2-페닐렌디아민을 커플링시킨 후 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정으로 수득하였다(80% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (bs, 1H), 8.59 (d, J=5.5 Hz, 2H), 8.16 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.88 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.93 (dd, J=8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J= 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.55 (dt, J=8.6, 1.1 Hz, 1H), 4.86 (bs, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H) LRMS: (이론치) 442.5; (실험치) 443.5 (MH)<sup>+</sup>.

[1017] 실시예 121 내지 125:

[1018] 실시예 121 내지 125(화합물 228b 내지 228f)를 티오펜올(225b-f)로부터 개시하여 중간체(226b-f 및 227b-f)(반응식 47)를 경유하면서 화합물(228a), 실시예 121(반응식 47, 표 1)에 대해 기술한 것과 동일한 과정을 사용하여 제조하였다.

[1019] 표 8



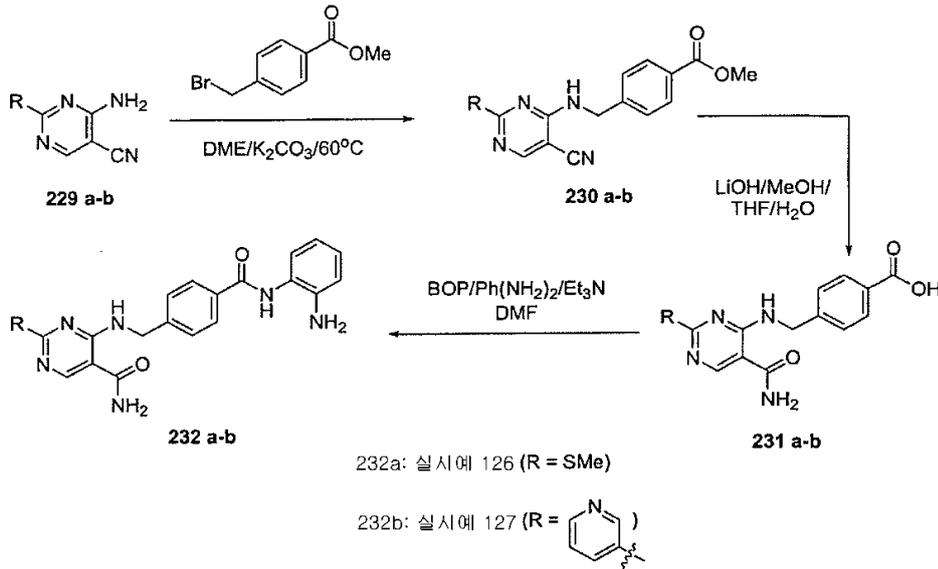
실시예	화합물	Ar	R	명칭	특성	반응식
121	228b		H	N-(2-아미노-페닐)-4-(4-티리딘-2-일-피리미딘-2-일술폴라닐메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 6(ppm): 9.57 (bs, 1H), 8.59 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=1.2, 3.9 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.68 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2, 2H), 7.24(dd, J=5.1, 3.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 6.93 (dt, J= 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 6.55 (dt, J=7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.87 (bs, 2H), 4.51 (s, 2H).	47

[1020]

실시예	화합물	Ar	R	명칭	특성	반응식
122	228c		Me	N-(2-아미노-페닐)-4-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일술폴라닐메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 9.65 (bs, 1H), 9.45-9.21 (m, 1H), 8.66-8.60 (m, 2H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.77-7.76 (m, 3H), 7.52-7.41(m, 3H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.81(dd, J=6.8, 7.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=7.0, 8.8 Hz, 1H), 4.74 (bs, 2H), 4.46(s, 2H).	47
123	228d		Me	N-(2-아미노-페닐)-4-(1-[4-(4-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일술폴라닐]-에틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 9.58(bs, 1H), 8.57 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=2.1, 6.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.93 (dt, J=1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=1.4, 8.0 Hz, 1H), 6.56 (dt, J=1.3, 7.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.76 (d, J=7.0 Hz, 3H).	47
124	228e		H	N-(2-아미노-페닐)-4-(5-피리딘-2-일-1,3,4-티아졸-2-일술폴라닐메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (CD <sub>3</sub> OD) δ (ppm): 9.60(bs, 1H), 8.58 (bd, J=4.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.93 (dt, J= 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=1.4, 8.0 Hz, 1H), 6.55 (ddd, J=1.6, 6.3, 7.4Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.56 (s, 2H).	47
125	228f		H	N-(2-아미노-페닐)-4-[6-(4-클로로-피리딘-2-일술폴라닐메틸)-벤즈아미드]	<sup>1</sup> H NMR: (CD <sub>3</sub> OD) δ (ppm): 9.57(bs, 1H), 8.68 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.20 (bd, J=8.8Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.62 7.55 (m, 4H), 7.10 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.92 (dt, J=1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J= 1.4, 8.0Hz, 1H), 6.54 (dt, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 4.86 (bs, 2H), 4.55 (s, 2H).	47

[1021]

[1022] 반응식 48



[1023]

[1024] 실시예 126:

[1025] 4-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질아미노]-2-메틸설파닐-피리미딘-5-카르복실산 아마이드 (232a)

[1026] 단계 1: 4[(5-시아노-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤조산 메틸 에스테르 (230a)

[1027] DME(10 ml) 중 4-아미노-2-메틸설파닐-피리미딘-5-카르보니트릴(229a)(200 mg, 1.2 mmol)의 용액에, 4-브로모 메틸-벤조산 메틸 에스테르(274 mg, 1.2 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(663 mg, 4.8 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 5 시간 동안 가열하고, 60℃에서 하룻밤 동안 가열하고, 냉각시키고, 여과하고, 진공 중에 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. LRMS: (이론치) 314.3; (실험치) 315.3 (MH)<sup>+</sup>.

[1028] 단계 2: 4-[(5-카르바모일-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-벤조산 (231a)

[1029] 표제 화합물(231a)을 화합물(230a)를 화합물(226a)로 대체하는 것을 제외하고 실시예 121, 단계 2(반응식 47)에서 기술된 과정으로 수득하였다(227 mg, 60% 수율). LRMS: (이론치) 318.3; (실험치) 319.3.

[1030] 단계 3: 4-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질아미노]-2-메틸설파닐-피리미딘-5-카르복실산 아마이드 (232a)

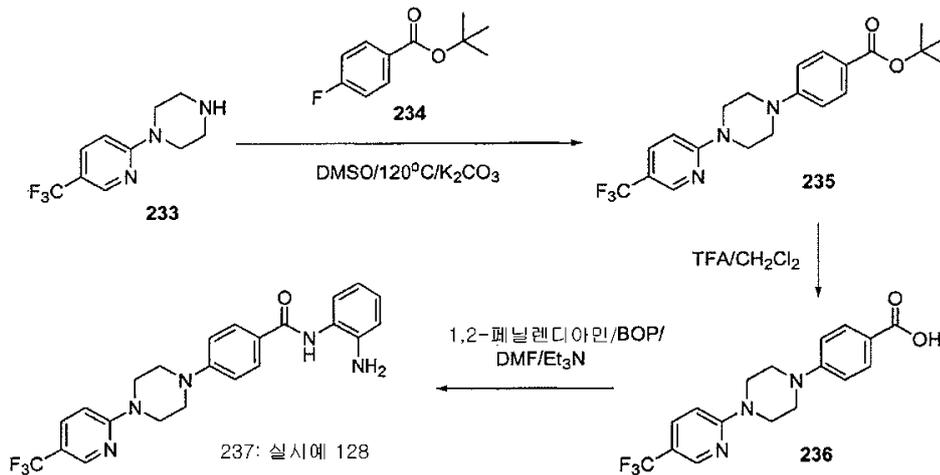
[1031] 표제 화합물(232a)를 산(213a)와 1,2-페닐렌디아민을 반응시킨 후, 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정으로 수득하였다(80% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.39 (bs, 1H), 9.35 (bs, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.75 (dt, J=1.4, 8.2, 1H), 6.56 (dd, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 6.39 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). LRMS: (이론치) 408.5; (실험치) 409.5 (MH)<sup>+</sup>.

[1032] 실시예 127:

[1033] 4-[4-(2-아미노-페닐카르바모일)-벤질아미노]-2-피리딘-3-일-피리미딘-5-카르복실산 아마이드 (232b)

[1034] 표제 화합물(232b)를 아미노니트릴(229b)로부터 개시하여 중간체(230b 및 231b)를 경유하여, 화합물(232a), 실시예 126(반응식 48)에 대해 기술된 것과 동일한 과정을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.48 (bs, 3H), 8.86 (s, 1H), 8.74-8.73 (m, 1H), 8.64-8.61 (m, 1H), 8.19 (bs, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.71 (bs, 1H), 7.60-7.57 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J=6.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.63 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.95 (d, J=6.8 Hz, 2H).

[1035] 반응식 49



[1036]

[1037] 실시예 128:

[1038] N-(2-아미노페닐)-4-(4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페라진-1-일)벤즈아미드 (237)

[1039] 단계 1: 4-[4-(4-(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일)-벤조산 3차-부틸 에스테르 (235)

[1040] DMSO 중 1-(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진(233)(500 mg, 2.16 mmol)의 용액에 4-플루오로-벤조산 3차-부틸 에스테르(466 mg, 2.37 mmol)(234) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.2 g, 11.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 130°C에서 16 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 여과하고, 진공 중에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용리액 AcOEt-헥산: 40:60 내지 순수한 AcOEt)로 정제하여 표제 화합물(244)(162 mg, 18% 수율)을 수득하였다. LRMS: (이론치) 406.4; (실험치) 407.4 (MH)<sup>+</sup>.

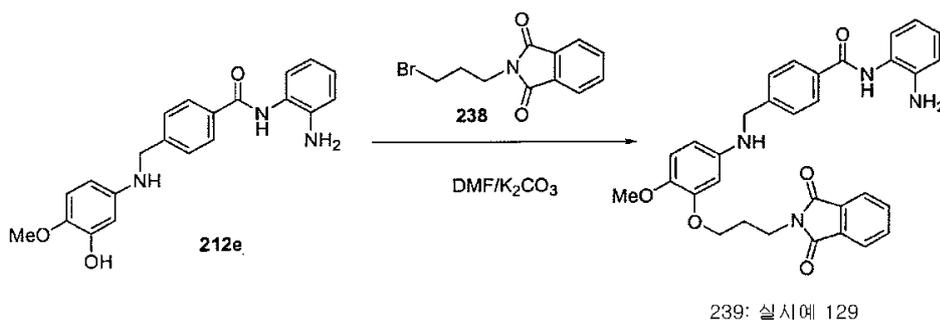
[1041] 단계 2: 4-[4-(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일)-벤조산 (236)

[1042] 표제 화합물(236)을 화합물(235)로부터 개시하여 반응식 28, 단계 5(실시예 68)에 기술된 과정으로 수득하였다 (99% 수율). LRMS: (이론치) 350.3; (실험치) 351.3.

[1043] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-[4-(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일)-벤즈아미드 (237)

[1044] 표제 화합물(237)을 산(236)을 1,2-페닐렌디아민과 커플링시킨 후 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정으로 수득하였다(96% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.43 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.93 (bs, 2H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.81 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 3H), 6.96 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.84 (bs, 2H), 3.82-3.79(m, 4H), 3.44-3.40 (m, 4H). LRMS: (이론치) 440.4; (실험치) 441.4 (MH)<sup>+</sup>.

[1045] 반응식 50



[1046]

[1047] 실시예 129:

[1048] N-(2-아미노-페닐)-4-((3-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로폭시]-4-메톡시-페닐아미노)-메틸)

-벤즈아미드 (239)

[1049]

단계

1:

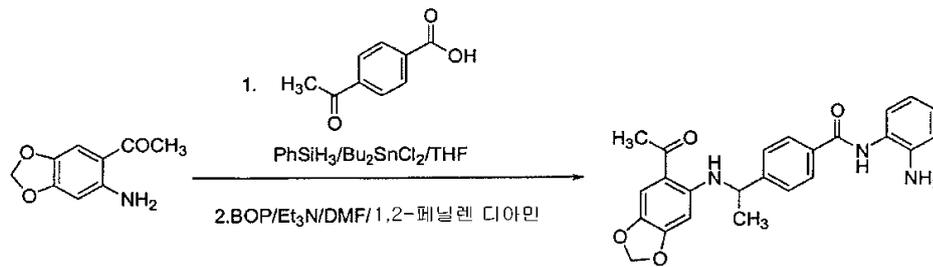
N-(2-아미노-페닐)-4-({3-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로폭시]-4-메톡시-페닐아미노}-메틸)-벤즈아미드 (239)

[1050]

DMF(10 ml) 중 N-(2-아미노-페닐)-4[(3-히드록시-4-메톡시-페닐아미노)-메틸]-벤즈아미드(212e)(586 mg, 0.66 mmol)의 용액에 2-(3-브로모-프로필)-이소인돌-1,3-디온(238)(176 mg, 0.66 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(365 mg, 2.64 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 가열한 후 60℃에서 하룻밤 동안 가열하고, 냉각시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용리액 AcOEt-헥산 (40:60) 내지 순수한 AcOEt)로 정제하여 화합물(239)(168 mg, 46% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (bs, 1H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.84-7.75 (m, 4H), 7.44 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.00-5.93 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.27 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.89 (dd, J=5.6, 6.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, J=6.4, 6.8 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H). LRMS: (이론치) 550.4; (실험치) 551.5(MH)<sup>+</sup>.

[1051]

반응식 51



240: 실시예 130

[1052]

실시예 130:

[1053]

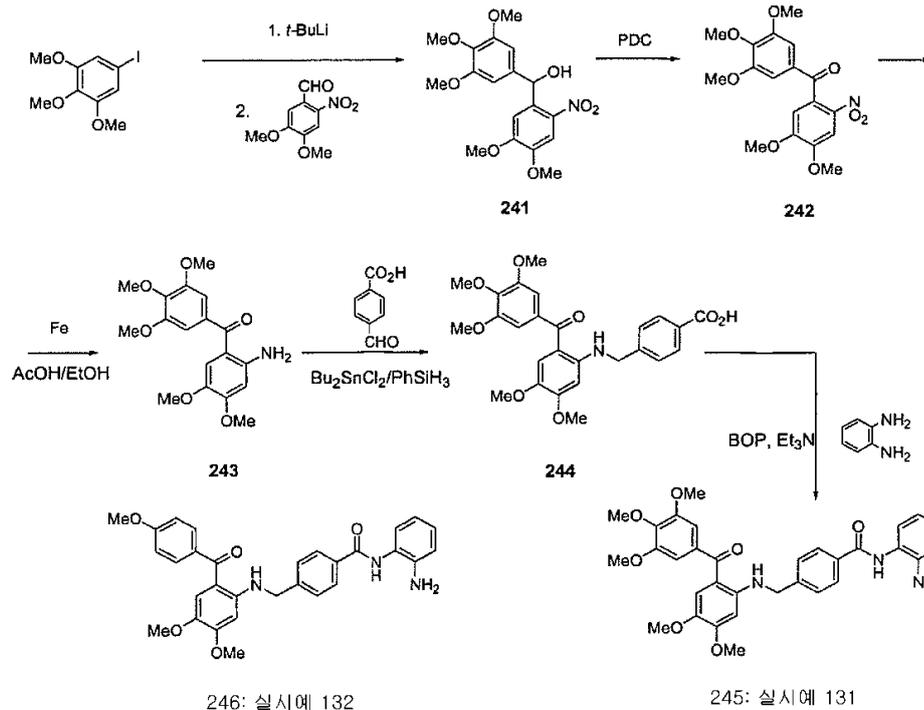
4-[1-(6-아세틸-벤조[1,3]디옥솔-5-일아미노)-에틸]-N-(2-아미노-페닐)-벤즈아미드 (240)

[1054]

표제 화합물(240)을 1-(6-아미노-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-에탄올 및 4-아세틸벤조산(반응식 51)으로부터 개시하여 화합물(212a), 실시예 99(반응식 42, 표 1)에 대한 것과 동일한 과정을 사용하여 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 7.03 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.29 (dd, J= 8.3, 7.8 Hz, 1H), 6.09 (t, J=7.8, 7.3 Hz, 1H), 5.90 (d, J=7.8, 1H), 5.72 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.07 (bd, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.62 (d, J=6.83, 3H).

[1055]

[1056] 반응식 52



[1057]

[1058] 실시예 131

[1059] N-(2-아미노-페닐)-4-{{[4,5-디메톡시-2-(3,4,5-트리메톡시-벤조일)-페닐아미노]-메틸}-벤즈아미드 (245)

[1060] 단계 1: (4,5-디메톡시-2-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올 (241):

[1061] N<sub>2</sub> 분위기하, 불꽃-건조된 둥근바닥 플라스크를 5-요오도-1,2,3-트리메톡시벤젠(2.92 g, 9.93 mmol)으로 채우고, THF(31 ml)를 첨가하였다. 용액을 -78°C로 냉각시키고, 1.5M의 펜탄중 t-BuLi 용액(13.6 ml, 20.57 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, N<sub>2</sub> 분위기하 THF(2 ml) 중 6-니트로베라트르알데히드(2.02 g, 9.57 mmol)의 사전냉각된(-78°C) 용액에 캐놀라로 옮겼다. 얻어진 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 0°C로 천천히 가온시키고, NH<sub>4</sub>Cl 포화수용액으로 켄칭시키고, 실온으로 가온시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 물과 DCM으로 분별하였다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/DCM(9:1)을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(241)(1.46 g, 40% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.61 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 6H). m/z: 402.4 (MH<sup>+</sup>).

[1062] 단계 2: (4,5-디메톡시-2-니트로-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올 (242):

[1063] 분말화된 4Å 분자체(583 mg) 및 피리디늄 디크로메이트(2.17 g, 5.77 mmol)를 순차적으로 무수 DCM(38.5 ml) 중 중간체(241)(1.46 g, 3.84 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. PDC(290 mg, 0.770 mmol)를 추가로 첨가하고, 혼합물을 4 시간 동안 교반하고, 에테르로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 갈색 고형물을 EtOAc/DCM(7:93)을 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물의 표제 화합물(242)(551 mg, 41%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.72 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 6H). m/z: 378.4 (MH<sup>+</sup>).

[1064] 단계 3: (2-아미노-4,5-디메톡시-페닐)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄올 (243):

[1065] 철 분말(653 mg, 11.7 mmol)을 EtOH(5.11 ml), H<sub>2</sub>O(2.56 ml) 및 AcOH(5.11 ml)의 혼합물 중 중간체(199)(552

mg, 1.46 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 2 방울의 진한 HCl을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류하는 동안 격렬하게 교반시키고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 여과물을 진공 중에 농축시키고, 수성 잔류물을 DCM 및 H<sub>2</sub>O로 분별하였다. 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 중에 농축시켜 표제 화합물(243)을 수득하였다(393 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.00 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.92 (m, 6H), 3.88 (s, 6H), 3.70 (s, 3H). m/z: 348.4 (MH<sup>+</sup>).

[1066] 단계 4: 4-([4,5-디메톡시-2-(3,4,5-트리메톡시-벤조일)-페닐아미노]-메틸)-벤조산 (244):

[1067] 표제 화합물(244)을 화합물(243)으로부터 개시하여 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 환원성 아민화에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다(46% 수율). m/z: 482.5 (MH<sup>+</sup>).

[1068] 단계 5: N-(2-아미노-페닐)-4-([4,5-디메톡시-2-(3,4,5-트리메톡시-벤조일)-페닐아미노]-메틸)-벤즈아미드 (245)

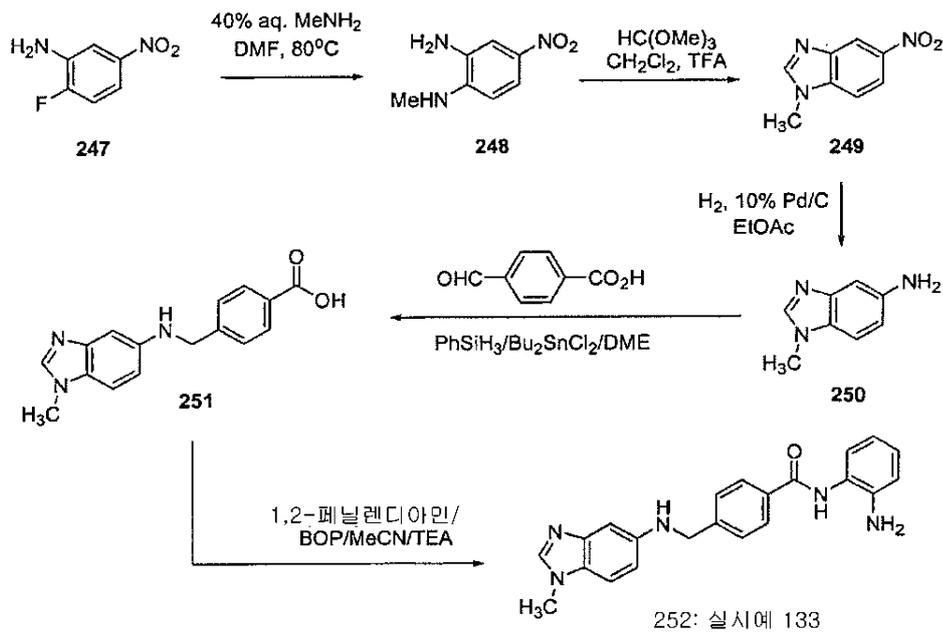
[1069] 표제 화합물(245)을 출발물질로서 화합물(244)을 사용하여, 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 BOP 커플링에 대한 것과 동일한 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 9.24 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J= 8.2 Hz, 2H) 7.13 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (td, J= 7.6, 1.2 Hz, 1H) 6.84 (s, 2H), 6.75 (dd, J= 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.57 (t, J. 7.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.62 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). m/z: 572.5 (MH<sup>+</sup>).

[1070] **실시예 132:**

[1071] N-(2-아미노-페닐)-4-([4,5-디메톡시-2-(4-메톡시-벤조일)-페닐아미노]-메틸)-벤즈아미드 (246)

[1072] 표제 화합물(246)을 통상적으로 이용가능한 그리그나드 시약 4-메톡시페닐 마그네슘 브로마이드를 5-요오도-1,2,3-트리메톡시벤젠 및 t-BuLi로부터 수득된 유기리튬 시약으로 대체하는 것을 제외하고 실시예 131에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 9.10 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J= 8.2, 2H), 7.57 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.95 (td, J= 8.2, 1.6 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (dd, J= 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 6.35 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.62 (d, J. 5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). m/z: 512.6 (MH<sup>+</sup>).

[1073] 반응식 53



[1074]

[1075] 실시예 133 : N-(2-아미노-페닐)-4-[(1-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드(252)

[1076] 단계 1: N1-메틸-4-니트로-벤젠-1,2-디아민(248): DMF(40 ml) 중 플루오라이드(247)(5.41 g, 34.7 mmol)의 용액을 수중 MeNH<sub>2</sub> 40% w/w 용액(10 ml, 128 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 90°C에서 3 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하였다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 50% EtOAc)로 정제하여 화합물(248)(5.31 g, 92% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.75 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (bs, 3H), 2.91 (s, 3H). LRMS: (이론치) 167.2; (실험치) 168.1 (MH)<sup>+</sup>.

[1077] 단계 2: 1-메틸-5-니트로-1H-벤조이미다졸 (249)

[1078] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml) 중 디아민(248)(1.14 g, 6.80 mmol)의 현탁액에 트리메틸 오르토포르메이트(5 ml, 46 mmol, 6.7 당량)(또는 임의의 다른 선택된 아실화제, 6 당량)를 첨가한 후, TFA(0.43 ml, 5.6 mmol, 0.8 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하여 수집하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하고, 건조시켜 TFA염으로서 표제 화합물(249)(1.23 g, 62% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 1.8, 9.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). LRMS: (이론치) 177.2; (실험치) 178.1 (MH)<sup>+</sup>.

[1079] 단계 3: 1-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일아민 (250)

[1080] 표제 화합물(250)을 니트로 화합물(249)의 촉매적 수소첨가반응 후 반응식 25, 단계 2(실시예 64)에 기술된 과정으로 수득하였다. LRMS: (이론치) 147.2; (실험치) 148.1 (MH)<sup>+</sup>.

[1081] 단계 4: 4-[(1-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일아미노)-메틸]-벤조산 (251)

[1082] 표제 화합물(251)을 아민(250)과 4-포르밀-벤조산을 반응시킨 후, 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR, (DMSO) δ (ppm): 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). LRMS: (calc.) 281.3; (obt.) 282.3 (MH)<sup>+</sup>.

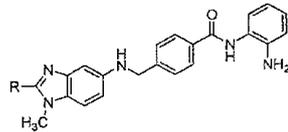
[1083] 단계 5: N-(2-아미노-페닐)-4-[(1-메틸-1H-벤조이미다졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (252)

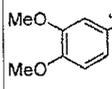
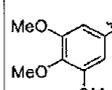
[1084] 표제 화합물(252)을 산(251)과 1,2-페닐렌디아민을 커플링시킨 후, 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.17 (bs, 1H), 5.01 (bs, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). LRMS: (이론치) 371.4; (실험치) 372.4 (MH)<sup>+</sup>.

[1085] 실시예 134 내지 140

[1086] 실시예 134 내지 140(화합물 253 내지 259)을 상응하는 아실 클로라이드를 트리메틸 오르토포르메이트로 치환하는 반응식 53에 따라 실시예 134(화합물(252))와 유사하게 제조하였다.

[1087] 표 9. 실시예 133(반응식 53)으로서 제조된 화합물의 특징



실시예	화합물	R	명칭	특성	반응식
134	252	Me	N-(2-아미노-페닐)-4-[(1,2-디메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.50 (s, 1H), 7.92(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.59(m, 2H), 6.30 (bs, 1H), 5.00 (bs, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LRMS: (이론치) 385.5; (실험치) 386.4 (MH) <sup>+</sup> .	53
135	254	MeOCH <sub>2</sub>	N-(2-아미노-페닐)-4-[(2-메톡시메틸-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H), 7.91(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15(d, J=7.5Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.59(m, 2H), 6.14 (bs, 1H), 4.96 (bs, 2H), 4.57 (bs, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). LRMS: (이론치) 415.5; (실험치) 416.5 (MH) <sup>+</sup> .	53
136	255	CF <sub>3</sub>	N-(2-아미노-페닐)-4-[(1-메틸-2-트리플루오로메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H), 7.90(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2, 2H), 7.46(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.6 Hz; 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (ddd, J = 1.6, 7.4, 7.8 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.40 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 0.8 Hz, 3H), LRMS: (이론치) 339.4; (실험치) 440.5 (MH) <sup>+</sup> .	53
137	256		N-(2-아미노-페닐)-4-[(2-(3,4-디메톡시-페닐)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 7.92(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.5, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.58 (t, J=8.0, 1H), 6.16 (bs, 1H), 4.87 (bs, 2H), 4.40 (d, J=4.5, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). LRMS: (이론치) 507.6; (실험치) 508.4 (MH) <sup>+</sup> .	53
138	257		N-(2-아미노-페닐)-4-[(1-메틸-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-1-벤즈이미다졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 7.92(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.95 (t, J=8.0, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.58 (t, J=7.0, 1H), 6.27 (bs, 1H), 4.41 (bs, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). LRMS: (이론치) 537.6; (실험치) 538.5(MH) <sup>+</sup> .	53

[1088]

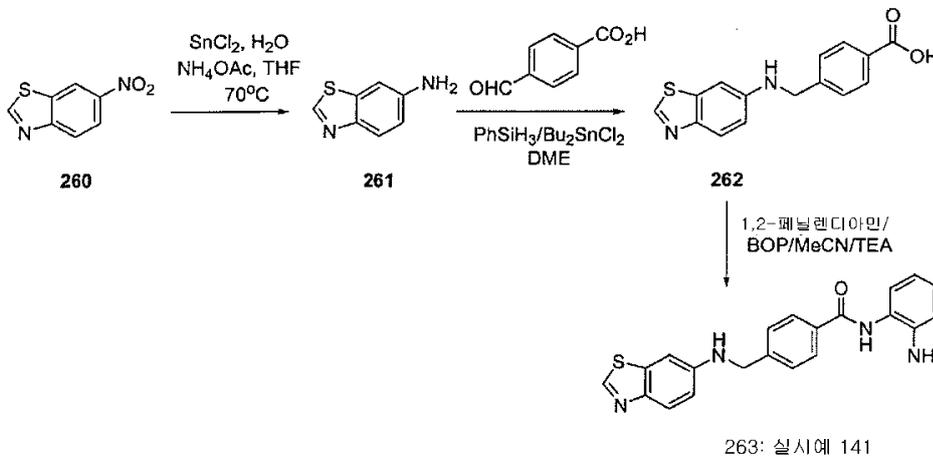
실시예	화합물	R	명칭	특성	반응식
139	258		N-(2-아미노-페닐)-4-([2-(5-브로모-피리딘-3-일)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일아미노]-메틸)-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95(m, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.87 (bs, 2H), 4.41 (d, J = 5.5, 2H), 3.83 (s, 3H) LRMS: (이론치) 527.4; (실험치) 528.3 (MH) <sup>+</sup> .	53
140	259		N-(2-아미노-페닐)-4-[(1-메틸-2-피리딘-3-일-1H-벤즈이미다졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.57 (s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (t, J = 7.5, 1H), 6.27 (bs, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.42 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H) LRMS: (이론치) 448.52; (실험치) 449.2 (MH) <sup>+</sup> .	53

[1089]

[1090] **실시예 141**

[1091] **N-(2-아미노-페닐)-4-(벤조티아졸-6-일아미노메틸)-벤즈아미드 (263)**

[1092] 반응식 54



[1093]

[1094] 단계 1: 벤조티아졸-6-일아민 (261)

[1095] 표제 화합물(261)을, 니트로 화합물(260)를 주석(II) 클로라이드와 환원시킨 후 반응식 33, 화합물(143)(실시예 79)에 기술된 과정으로 수득하였다. LRMS: (이론치) 150.2; (실험치) 151.1 (MH)<sup>+</sup>.

[1096] 단계 2: 4-(벤조티아졸-6-일아미노메틸)-벤조산 (262)

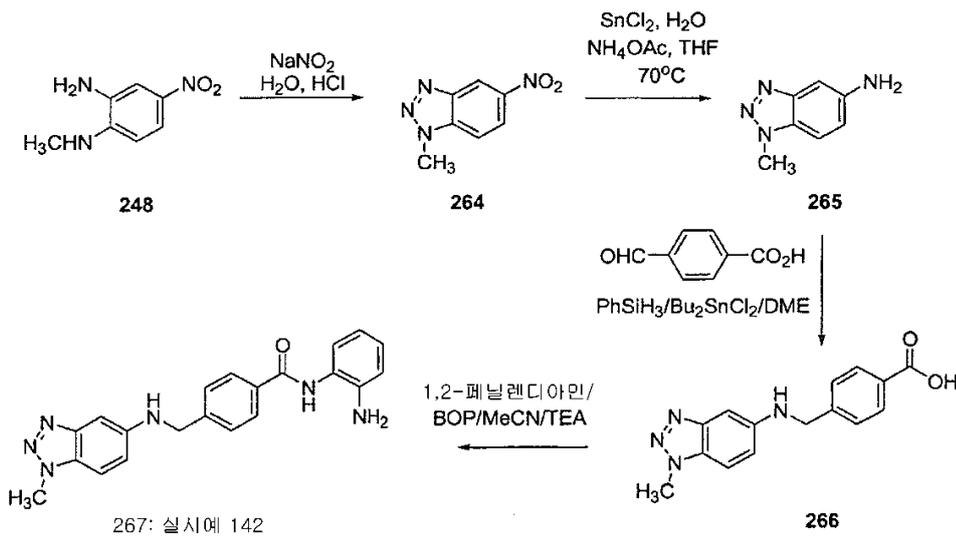
[1097] 표제 화합물(262)을, 아민(261)을 4-포르밀-벤조산으로 반응시킨 후 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H). LRMS: (이론치) 284.3; (실험치) 285.2 (MH)<sup>+</sup>.

[1098] 단계 3: -(2-아미노-페닐)-4-(벤조티아졸-6-일아미노메틸)-벤즈아미드 (263)

[1099] 표제 화합물(263)을, 산(262)을 1,2-페닐렌디아민으로 커플링시킨 후 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.87 (bs, 2H), 4.43 (bs, 2H).

LRMS: (이론치) 374.5; (실험치) 375.4 (MH)<sup>+</sup>.

[1100] 반응식 55



[1101]

[1102] 실시예 142

[1103] N-(2-아미노-페닐)-4-[(1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (267)

[1104] 단계 1: 1-메틸-5-니트로-1H-벤조트리아졸 (264)

[1105] 0°C에서 수(22 ml) 중 디아민(248)(1.13 g, 6.76 mmol) 및 진한 HCl(5.6 ml, 67 mmol)의 교반된 현탁액을 수(10 ml) 중 NaNO<sub>2</sub>(586 mg, 8.5 mmol)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 동일한 조건에서 3 시간 동안 교반하였고, 실온으로 가온시키고, 수중 KOH의 5% w/v 용액으로 중화시켰다. 고형물을 차가운 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(264)(975 mg, 81% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.3, 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 3H).

[1106] 단계 2: 1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-일아민 (265)

[1107] 표제 화합물(265)을, 니트로 화합물(264)을 주석(II) 클로라이드로 환원시킨 후, 반응식 33, 화합물(143)(실시예 79)에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 1.7, 8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H). LRMS: (이론치) 148.3; (실험치) 149.3 (MH)<sup>+</sup>.

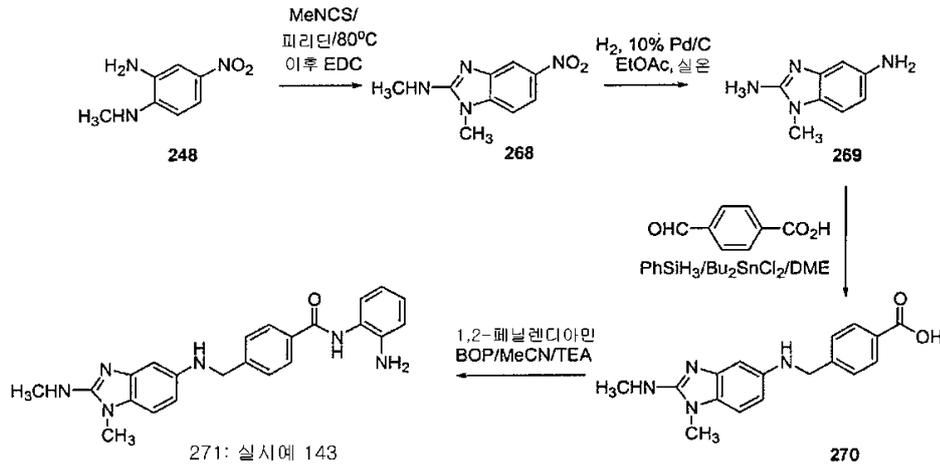
[1108] 단계 3: 4-[(1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-일아미노)-메틸]-벤조산 (266)

[1109] 표제 화합물(266)을, 아민(265)을 4-포르밀-벤조산과 반응시킨 후, 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 과정으로 수득하였다. LRMS: (이론치) 282.3; (실험치) 283.3 (MH)<sup>+</sup>.

[1110] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-[(1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (267)

[1111] 표제 화합물(267)을, 산(266)을 1,2-페닐렌디아민과 커플링시킨 후, 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.87 (bs, 2H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H). LRMS: (이론치) 372.4; (실험치) 373.5 (MH)<sup>+</sup>.

[1112] 반응식 56



[1113]

[1114] **실시예 143**

[1115] **N-(2-아미노-페닐)-4-[(1-메틸-2-메틸아미노-1H-벤조이미다졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (271)**

[1116] 단계 1: 메틸-(1-메틸-5-니트로-1H-벤조이미다졸-2-일)-아민 (268)

[1117] 피리딘(20 ml) 중 디아민(248)(1.88 g, 11.2 mmol)의 용액을 메틸 이소티오시아네이트(970 mg, 12.9 mmol)로 처리하고, 혼합물을 80°C에서 30분 동안 교반하고, 15°C로 냉각시키고, 고형물의 EDC(3.03 g, 15.8 mmol, 1.40 당량)로 처리하고, 가열을 80°C에서 16 시간 동안 계속하였다. 진공 중에서 피리딘을 제거한 후에, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(용리액 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(268)(1.44 g, 62% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (bs, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.04 (s, 3H). LRMS: (이론치) 206.2; (실험치) 207.1 (MH)<sup>+</sup>.

[1118] 단계 2: 메틸-(1-메틸-5-아미노-1H-벤조이미다졸-2-일)-아민 (269)

[1119] 표제 화합물(269)을, 니트로 화합물(268)을 촉매적 수소첨가반응시킨 후, 반응식 25, 단계 2(실시예 64)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.70 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (bs, 1H), 3.63 (bs, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.90 (s, 3H). LRMS: (이론치) 176.2; (실험치) 177.3 (MH)<sup>+</sup>.

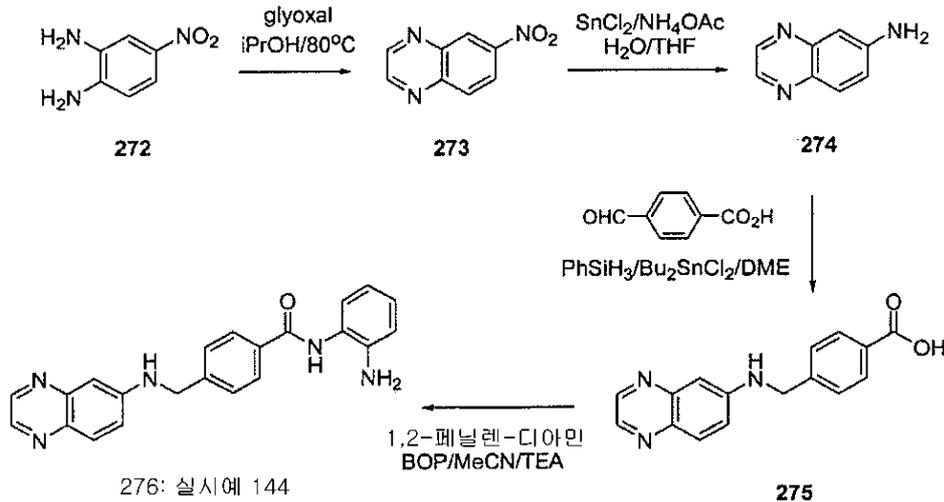
[1120] 단계 3: 4-[(1-메틸-2-메틸아미노-1H-벤조이미다졸-5일아미노)-메틸]-벤조산 (270)

[1121] 표제 화합물(270)을, 아민(269)를 4-포르밀-벤조산과 반응시킨 후, 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 8.03 (bs, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.35 (bs, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.90 (d, J = 3.5 Hz, 3H). LRMS: (이론치) 310.3; (실험치) 311.4 (MH)<sup>+</sup>.

[1122] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-[(1-메틸-2-메틸아미노-1H-벤조이미다졸-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (271)

[1123] 표제 화합물(271)을, 산(270)을 1,2-페닐렌디아민으로 커플링한 후, 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.56 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.31 (m, 2H), 5.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H). LRMS: (이론치) 400.5; (실험치) 401.5 (MH)<sup>+</sup>.

[1124] 반응식 57



[1125]

[1126] **실시예 144**

[1127] **N-(2-아미노-페닐)-4-(퀴놀살린-6-일아미노메틸)-벤즈아미드 (276)**

[1128] 단계 1: 6-니트로-퀴놀살린 (273)

[1129] 2-프로판올(35 ml) 중 니트로아닐린(272)(1.04 g, 6.76 mmol)의 용액을 40% 수성 글리옥살(0.85 ml, 7.4 mmol, 1.1 당량)(또는 임의의 다른 1,2-디카르보닐 화합물, 1.1 당량)로 처리하였다. 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 교반하고, 진공 중에 농축시켜 표제 화합물(273)을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계를 위해 사용하였다. LRMS: (이론치) 175.1; (실험치) 176.1 (MH)<sup>+</sup>.

[1130] 단계 2: 퀴놀살린-6-일아민 (274)

[1131] 표제 화합물(274)을, 니트로 화합물(273)을 주석(II) 클로라이드로 환원시킨 후, 반응식 33, 화합물(143)(실시예 79)에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다. LRMS: (이론치) 145.2; (실험치) 146.2 (MH)<sup>+</sup>.

[1132] 단계 3: 4-(퀴놀살린-6-일아미노메틸)-벤조산 (275)

[1133] 표제 화합물(275)을, 아민(274)을 4-포르밀-벤조산으로 반응시킨 후, 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 과정으로 수득하였다. LRMS: (이론치) 279.3; (실험치) 280.2 (MH)<sup>+</sup>.

[1134] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-(퀴놀살린-6-일아미노메틸)-벤즈아미드 (276)

[1135] 표제 화합물(276)을, 산(275)을 1,2-페닐렌디아민으로 커플링시킨 후, 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.61 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 5.05 (bs, 2H), 4.53 (d, J = 5.7 Hz, 2H). LRMS: (이론치) 369.4; (실험치) 370.4 (MH)<sup>+</sup>.

[1136] **실시예 145:**

[1137] **N-(2-아미노-페닐)-4-[(2,3-디피리딘-2-일-퀴놀살린-6-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (277)**

[1138] 표제 화합물을 첫 단계에서 글리옥살 대신에 1,2-디피리딘-2-일-에탄-1,2-디온을 사용하여 실시예 144에 대한 반응식 57에 기술된 과정으로 제조하였다.



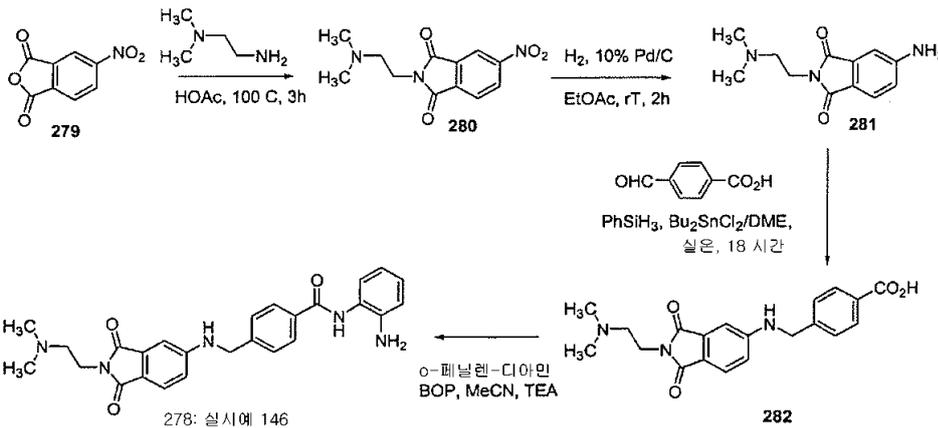
277: 실시예 145

[1139]

[1140]  $^1\text{H NMR}$ : (DMSO)  $\delta$  (ppm): 9.57 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.89-7.84 (m, 3H), 7.80 (dt,  $J = 1.8, 7.6$  Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.46 (dd,  $J = 2.3, 9.0$  Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.12 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.78 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), ), 6.75 (dd,  $J = 1.4, 8.3$  Hz, 1H), 6.56 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.87 (bs, 2H), 4.58 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.34 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H). LRMS: (이론치) 523.6; (실험치) 524.5 (MH) $^+$ .

[1141]

반응식 58



[1142]

[1143]

실시예 146

[1144]

4-((2-(2-(디메틸아미노)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-6-일아미노)메틸)-N-(2-아미노페닐) 벤즈아미드 (278)

[1145]

단계 1: 2-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-니트로이소인돌린-1,3-디온 (280)

[1146]

아세트산(12 ml) 중 니트로프탈산 무수물(279)(995 mg, 5.2 mmol)의 용액을 순수한 N1,N1-디메틸에탄-1,2-디아민(0.75 ml, 5.8 mmol, 1.13 당량)(또는 상응하는 아민, 1.3 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 3 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 진공 중에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(250 ml)에 용해시키고, 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 고형물의 화합물(280)(1.19 g, 4.5 mmol, 87%)을 수득하였다. LRMS: (이론치) 263.3; (실험치) 264.2 (MH) $^+$ .

[1147]

단계 2: 5-아미노-2-(2-(디메틸아미노)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (281)

[1148]

표제 화합물(281)을 니트로 화합물(280)을 촉매적 수소첨가반응시킨 후 반응식 25, 단계 2(실시예 64)에 기술된 과정으로 수득하였다. LRMS: (이론치) 233.3; (실험치) 234.2 (MH) $^+$ .

[1149]

단계 3: 4-((2-(2-(디메틸아미노)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-6-일아미노)메틸)벤조산 (282)

[1150]

표제 화합물(282)을, 아민(281)을 4-포르밀-벤조산으로 반응시킨 후, 반응식 3, 단계 2(실시예 12)에 기술된 과정으로 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$ , (DMSO)  $\delta$  (ppm): 7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.78 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.53 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.80 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.32 (bs, 2H), 3.21 (bs, 2H), 2.74 (s, 6H). LRMS: 367.4 (이론치); 368.4 (실험치) (MH) $^+$ .

[1151]

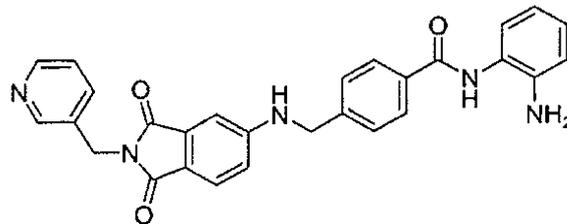
단계 4: 4-((2-(2-(디메틸아미노)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-6-일아미노)메틸)-N-(2-아미노페닐) 벤즈아미드 (278)

[1152] 표제 화합물(278)을, 산(282)을 1,2-페닐렌디아민으로 커플링시킨 후, 반응식 1, 단계 5(실시예 1)에 기술된 과정으로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.52 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.04 (s, 6H). LRMS: (이론치) 457.5; (실험치) 458.5 (MH)<sup>+</sup>.

[1153] 실시예 147

[1154] N-(2-아미노-페닐)-4-[(1,3-디옥소-2-피리딘-3-일메틸-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일아미노)-메틸]-벤즈아미드 (283)

[1155] 표제 화합물을 첫 단계에서 N,N-디메틸 에틸렌디아민 대신에 3-아미노메틸피리딘을 사용하는 것으로 제외하고, 실시예 146에 대한 반응식 58에 기술된 반응 순서에 따라 제조하였다.



283: 실시예 147

[1156]

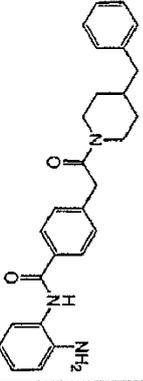
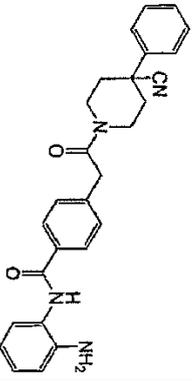
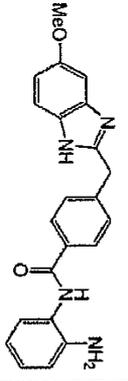
[1157] <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 2.0, 3.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 4.7, 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 6.58 (dt, J = 1.4, 7.6 Hz, 1H), 4.96 (bs, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.53 (d, J = 6.3 Hz, 2H), LRMS: (이론치) 477.5; (실험치) 478.5 (MH)<sup>+</sup>.

표 10. 반응식 19 내지 30에 따라 제조된 실시예 148 내지 177(화합물 284 내지 313)의 특성

실시예	화합물	구조	명칭	특성
148	284		N-(2-아미노-4-(2-옥소-2-(피페리딘-1-일-메틸)페닐)페닐)아세트아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.44, 3.42 (m, 4H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.41-1.36 (m, 4H). MS: (이온치) 337.2; (실염치) 338.4 (MH) <sup>+</sup> .
149	285		N-(2-아미노-4-(2-옥소-2-(4-메톡시페닐)페닐)페닐)아세트아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60(s, 1H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J=7.8 Hz), 6.93 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.78(d, J = 9.0 Hz) 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 4.88(s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.62-3.58(m, 4H), 2.96-2.90 (m, 4H). MS: (이온치) 444.2; (실염치)445.4 (MH) <sup>+</sup> .
150	286		N-(2-아미노-4-(2-옥소-2-(2-(4-(피페리딘-1-일-메틸)페닐)페닐)페닐)페닐)아세트아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.57 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.72, 3.68 (m, 4H), 3.62-3.55 (m, 4H). MS: (이온치) 416.2; (실염치) 417.4 (MH) <sup>+</sup> .

[1159]

실시예	화합물	구조	명칭	특성
151	287		N-(2-아미노-4-(4-플로로페닐)-2-옥소에틸)-2-옥소-1-페닐에탄-1-아민	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 8.08-8.04(m, 2H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 4H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.43-4.40 (m, 2H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.31-3.15 (m, 1H), 1.82-1.74(m, 2H), 1.40-1.34 (m <sup>+</sup> , 2H). MS: (이온치) 459.2; (실염치) 460.5 (MH <sup>+</sup> ).
152	288		N-(2-아미노-4-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-옥소에틸)-2-옥소-1-페닐에탄-1-아민	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 9.3, 2.4Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 6.57 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.88(s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.66-3.58 (m <sup>+</sup> , 8H). MS: (이온치)483.2; (실염치) 484.5 (MH <sup>+</sup> ).
153	289		N-(2-아미노-4-(2-옥소-1-페닐에탄-1-일)-2-옥소에틸)-2-옥소-1-페닐에탄-1-아민	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.29-2.27 (m, 4H). MS: (이온치) 372.2; (실염치) 373.5 (MH <sup>+</sup> ).

실시예	화합물	구조	명칭	특성
154	290		N-(2-아미노-4-페닐)-4-[(2-(4-페닐페닐)-2-옥소에틸)아미노]벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ (ppm)): 9.60 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.11 - 7.31 (m, 8H), 6.94 (d, dd, J=7.0 Hz, 1H), 6.75 (t (dd), J=7.8 Hz, 1H), 6.57 (d (dd), J=7.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.34 (br. d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.92 (br. d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.91 (br. t, J = 11.3 Hz, 1H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 2H).
155	291		N-(2-아미노-4-페닐)-4-[(2-(4-(벤질리덴아미노)페닐)-2-옥소에틸)아미노]벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ (ppm)): 9.60 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33 - 7.51 (m, 7H), 7.13 (d (dd), J=7.4 Hz, 1H), 6.93 (t (dd), J=9.4 Hz, 1H), 6.74 (d (dd), J=8.0 Hz, 1H), 6.56 (t (dd), J = 7.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.60 (br. d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.17 (br. d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.82 - 3.92 (m(기대되는 s 대신), 2H), 3.26 (br. t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.85 (br. t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.12 - 2.16 (m, 2H), 1.89 - 1.94 (m, 2H).
156	292		N-(2-아미노-4-(5-메톡시페닐)-1H-벤조이미다졸-5-일)-4-[(2-일(벤질리덴아미노)페닐)-2-옥소에틸]벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 12.12 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.976, 9.3 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), MS: (이론치) 372.2; (실형치) 373.5 (MH) <sup>+</sup> .

실시예	화합물	구조	명칭	특성
157	293		N-(2-아미노-4-(3-플루오로페닐)-5-(2-에틸아미도)-1H-벤조이미다졸-2-일)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 12.42 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.13 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.23-6.99 (m, 2H), 6.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.16 (s, 1H). MS: (이론치) 360.1; (실측치) 361.5 (MH) <sup>+</sup> .
158	294		N-(2-아미노-4-(4-(디메틸아미노)-5-(2-에틸아미도)-1H-벤조이미다졸-2-일)페닐)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.60 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.36 (s, 6H). MS: (이론치) 432.2; (실측치) 433.5 (MH) <sup>+</sup> .
159	295		N-(2-아미노-4-(4-(시클로프로필카보닐)-5-(2-에틸아미도)-1H-벤조이미다졸-2-일)페닐)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 11.85 (bs, 1H), 9.61 (bs, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.14-2.13 (m, 1H), 0.90-0.84 (m, 4H). MS: (이론치) 392.1; (실측치) 393.4 (MH) <sup>+</sup> .





실예시	화합물	구조	명칭	특성
166	302		5-[비스-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일메틸)-아미드]-벤조푸란-2-카르복실산 (2-아미도-페닐)아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.72(s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 3H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56(ddd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.47(s, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.82 (s, 6H). MS: (이론치) 571.2; (실측치) 572.5 (MH) <sup>+</sup> .
167	303		N-(2-아미도-페닐)-4-[5-(3,4-디메톡시-페닐)메틸]-벤조푸란-2-카르복실산(2-아미도-페닐)아미드	<sup>1</sup> H NMR: (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.62, 2H), 7.42 (d, J=8.21, 2H), 7.15 (d, J=7.62, 1H), 6.99-6.89 (m, 3H), 6.83-6.76(m, 2H), 6.59 (t, J=7.03, 1H), 4.88 (brs, 2H), 4.23(s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)
168	304		5-[(4-모르폴린-4-일-페닐)아미도]-벤조푸란-2-카르복실산(2-아미도-페닐)아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.5, 1H), 6.65 (d, J=9.0, 1H), 6.36 (d, J=8.0, 1H), 6.16 (t, J=7.75, 1H), 5.96 (d, J=7.5, 1H), 5.89 (d, J=8.0, 2H), 5.77(t, J=7.5, 1H), 5.71 (d, J=8.0, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.12 (brs, 2H), 3.49 (brd, J=5.5, 2H), 2.87-2.83 (m, 4H), 2.06-2.02 (m, 4H). MS: (이론치) 442; (실측치) 443.5 (MH) <sup>+</sup> .

실시예	화합물	구조	명칭	특성
169	305		5-[(2-아세트릴-페닐아미노)-메틸]-벤조피린-2-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.85 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.0, 1H), 7.75 (s, 1H); 7.69-7.67(m, 2H), 7.47 (d, J=8.5, 1H), 7.33 (t, J=7.75, 1H), 7.19 (d, J=7.5, 1H), 6.99 (t, J=7.75, 1H), 6.78 (d, J=14.0, 1H), 6.77 (d, J=14.0, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.59 (d, J=5.5, 2H), 2.57 (s, 3H). MS: (이론치) 399; (실합치) 400.2 (MH) <sup>+</sup> .
170	306		5-[(3,4-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-벤조피린-2-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.88 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.5, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.5, 1H), 7.16 (d, J=7.5, 1H), 6.98 (t, J=7.25, 1H), 6.78 (d, J=8.0, 1H), 6.65 (d, J=8.0, 1H), 6.60 (t, J=7.5, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.05 (d, J=9.0, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36-(d, J=5.0, 2H), 3.65(s, 3H), 3.58 (s, 3H) <sup>+</sup> . MS: (이론치) 433.1; (실합치) 434.5(MH) <sup>+</sup> .
171	307		5-[(6-메톡시-벤조티아졸-2-일아미노)-메틸]-벤조피린-2-카르복실산(2-아미노-페닐)-아미드	MS: (이론치) 444.1; (실합치) 445.4 (MH) <sup>+</sup> .

일시	화합물	구조	명칭	특성
172	308		5-1-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-2-메틸-1H-벤조트리아졸-2-일리덴-2-카르복살산(2-아미도페닐)-아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.63 (d, J=8.6 Hz, 1H); 7.47 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H); 7.16 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H); 6.96 (dt, J=8.0, 1.6 Hz, 1H); 6.76 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H); 6.58 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1H); 6.11 (t, J=6.1 Hz, 1H); 5.90 (s, 2H); 4.95 (s, 2H); 4.34 (d, J=5.9 Hz, 2H); 3.63 (s, 6H); 3.49 (s, 3H). MS: (이온치) 447.2; (실헵치) 448.5 (MH) <sup>+</sup> .
173	309		5-(4-(4-메톡시-페닐)-2-일리덴-2-카르복살산(2-아미도페닐)-아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.85 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=6.8, 2.0 Hz, 2H); 7.89 (d, J=1.0 Hz, 1H); 7.73 (d, J=5.5 Hz, 1H); 7.66 (m, 2H); 7.59 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H); 7.17 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H); 7.10 (dd, J=6.8, 2.0 Hz, 2H); 6.98 (dt, J=8.0, 1.8 Hz, 1H); 6.78 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H); 6.59 (ddd, J=1.4, 7.6, 8.8 Hz, 1H); 4.97 (s, 2H); 4.64 (s, 2H); 3.86 (s, 3H). MS: (이온치) 482.5; (실헵치) 483.5 (MH) <sup>+</sup> .
174	310		2-(3-(4-메톡시-페닐)-2-일리덴-2-카르복살산(2-아미도페닐)-아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.48 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.0, 1H), 7.77 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J=6.7, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.92 (dt, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.55 (dt, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.86 (brs, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). MS: (이온치) 434; (실헵치) 435.4 (MH) <sup>+</sup> .

실시예	화합물	구조	명칭	특성
175	311		2-(3,4,5-트리메톡시-피리딘-2-일)-N-(2-아미노-6-페닐)-아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.54 (s, 1H), 8.70 (br t, J=5.48, 1H), 8.30 (d, J=1.76, 1H), 7.86 (dd, J=8.32, 1.67, 1H), 7.45 (d, J=8.41, 1H), 7.15 (d, J=6.85, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.76 (dd, J=7.93, 1.27, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 4.89 (br s, 2H), 4.55 (d, J=5.48, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.63 (s, 3H). MS: (이론치) 464; (실합치) 465.5 (MH) <sup>+</sup> .
176	312		2-(1-(피리딘-2-일)-3-에틸-티아졸-5-일)-N-(2-아미노-6-페닐)-아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.56 (s, 1H), 8.83 (t, J=5.9, 1H), 8.62 (d, J=1.4, 1H), 8.49 (dd, J=1.6, 4.7, 1H), 8.32 (d, J=1.8, 1H), 7.88 (dd, J=1.9, 6.4, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.4, 1H), 7.16 (d, J=6.4, 1H), 6.96 (dt, J=1.0, 8.6, 1H), 6.77 (dd, J=1.2, 7.8, 1H), 6.60 (dt, J=1.0, 8.8, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.68 (d, J=5.7, 2H), 3.75, 1.1; (실합치) 376.4 (MH) <sup>+</sup> .
177	313		1-(3,4-디메틸-피리딘-2-일)-N-(3-디메틸아미노-5-페닐)-아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.22, 1.77, 1H), 7.66 (br m, 1H), 7.12 (dd, J=7.93, 1.47, 1H), 6.93-6.89 (m, 3H), 6.84 (dd, J=8.22, 1.96, 1H), 6.75 (dd, J=8.02, 1.37, 1H), 6.65 (d, J=8.41, 1H), 6.57 (dt, J=7.53, 1.30, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.41 (t, J=8.51, 2H), 2.98 (t, J=8.51, 2H), 2.51, 2H). MS: (이론치) 403; (실합치) 404.5 (MH) <sup>+</sup> .

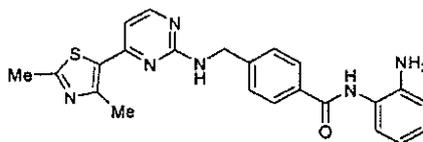
[1168]

[1169]

[1170]

실시예 178:

N-(2-아미노-페닐)-4-[[4-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸} 벤즈아미드 (314)



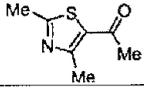
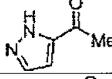
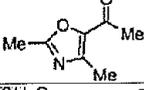
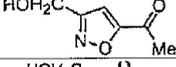
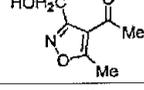
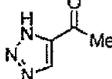
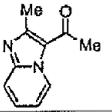
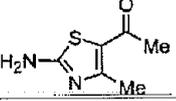
314: 실시예 178

[1171]

[1172]

표제 화합물을 출발물질로서 1-피라진-2-일-에탄논 대신에 1-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-에타(표 11)논을 사용하여 화합물(26a)(실시예 29)와 유사하게 반응식 6에 따라 수득하였다. 표제 화합물의 특성은 표 12에 제공하였다.

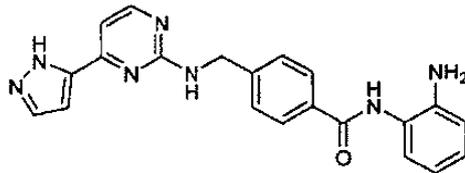
[1173] 표 11. 실시예 178 내지 188의 합성에서 사용된 헤테로아릴메틸 케톤

화합물	헤테로아릴메틸 케톤의 구조	헤테로아릴메틸 케톤의 명칭	반응식	이를 사용한 최종 생성물의 실시예
		1-(2,4-디메틸-티아졸-5-일)-에타논		178
		1-(2H-피라졸-3-일)-에타논		179
		1-(2,4-디메틸-옥사졸-5-일)-에타논		180
320		1-(3-히드록시메틸-이속사졸-5-일)-에타논	59	181
324		1-(3-(히드록시메틸)-5-메틸이속사졸-4-일)에타논	60	182
327		1-(3H-1,2,3-트리아졸-4-일)에타논	61	183, 184
333		1-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)에타논	62	185
		1-(2-아미노-4-메틸티아졸-5-일)에타논		186, 187

[1174]

[1175] 실시예 179:

[1176] N-(2-아미노-페닐)-4-{{[4-(2H-피라졸-3-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸}-벤즈아미드 (315)



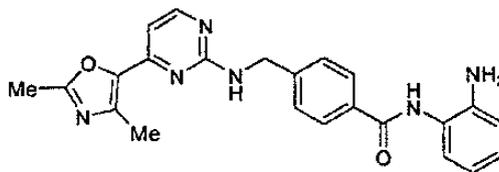
315: 실시예 179

[1177]

[1178] 표제 화합물을 출발물질로서 1-피라진-2-일-에타논 대신에 1-(2H-피라졸-3-일)-에타논(표 11)을 사용하여 화합물(26a)(실시예 29)와 유사하게 반응식 6에 따라 수득하였다. 표제 화합물의 특성을 표 12에 제공하였다.

[1179] 실시예 180

[1180] N-(2-아미노-페닐)-4-{{[4-(2,4-디메틸-옥사졸-5-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸}-벤즈아미드 (316)



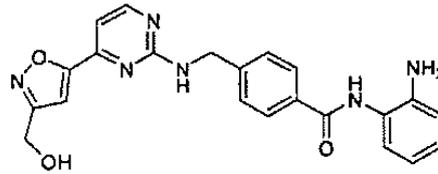
316: 실시예 180

[1181]

[1182] 표제 화합물을 출발물질로서 1-피라진-2-일-에타논 대신에 1-(2,4-디메틸-옥사졸-5-일)-에타논(표 11)을 사용하여 화합물(26a)(실시예 29)와 유사하게 반응식 6에 따라 수득하였다. 표제 화합물의 특성을 표 12에 제공하였다.

[1183] 실시예 181:

[1184] N-(2-아미노-페닐)-4-([4-(2,4-디메틸-옥사졸-5-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸)-벤즈아미드 (317)



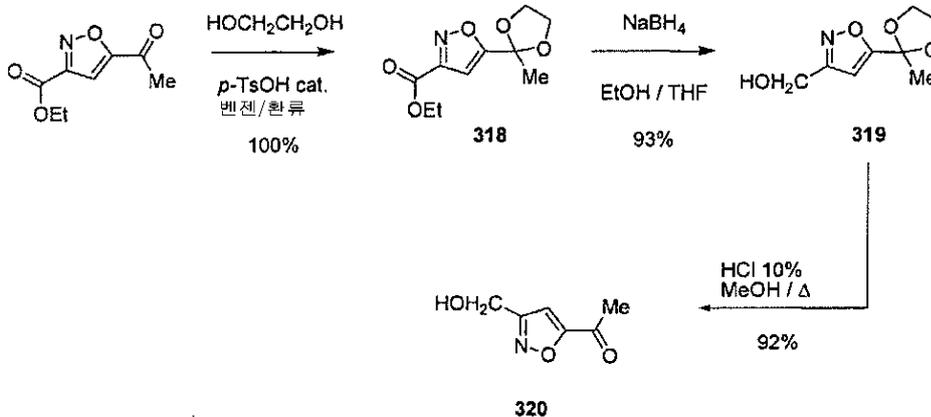
317: 실시예 181

[1185]

[1186] 단계 1: 에틸 5-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)이소옥사졸-3-카르복실레이트 (318)

[1187] 벤젠(50 ml) 중 5-아세틸이소옥사졸-3-카르복실레이트(2.53 g, 13.8 mmol), 에틸렌 글리콜(1.29 g, 20.7 mmol) 및 p-TsOH(0.13 g, 0.69 mmol)으로 구성된 반응 혼합물을 단-스탁 어댑터로 24 시간 동안 환류시켰다(반응식 59). 대부분의 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>와 EtOAc로 분별하였다. 유기층을 수집하고, 염수, 물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 건조된 추출물을 감압하에서 증발시켜 오일의 표제 화합물을 수득하고(3.14 g, 100% 수율), 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.89 (s, 1H), 4.35 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H). MS (m/z): 227.21 (이론치) 228.1 (MH<sup>+</sup>) (실험치).

[1188] 반응식 59



[1189]

[1190] 단계 2: (5-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)이소옥솔란-3-일)메탄올 (319)

[1191] EtOH-THF의 1:2 혼합물(45 ml) 중 디옥솔란(318)(3.14 g, 13.8 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub>(0.68 g, 18.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 물로 처리하고, 유기 용매를 증발시켰다. 수상을 EtOAc로 추출하고, 합쳐진 유기층을 순차적으로 H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에서 농축하여 오일의 표제 화합물(2.39 g, 93% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.43 (s, 1H), 5.47 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 1.66 (s, 3H). MS (m/z): 185.18 (이론치) 186.1 (MH<sup>+</sup>) (실험치).

[1192] 단계 3: 1-(3-(히드록시메틸)이소옥솔란-5-일)에타논 (320)

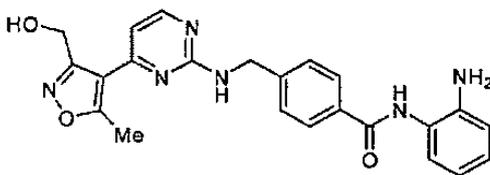
[1193] MeOH(30 ml) 중 카르비놀(319)(2.39 g, 12.9 mmol)의 용액에 10% HCl(30 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 18 시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 1M NaOH 용액을 이용하여 pH 6으로 중화시켰다. MeOH를 증발시키고, 얻어진 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 베이지색 고형물의 표제 화합물(1.67 g, 92% 수율)을 수득하였으며, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.25 (s, 1H), 5.62 (t, J=6.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H). MS (m/z): 141.12 (이론치) 142.1 (MH<sup>+</sup>) (실험치)

[1194] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-{[4-(2,4-디메틸-옥사졸-5-일)-피리미딘-2-일아미노]-메틸}-벤즈아미드 (317)

[1195] 표제 화합물을 출발물질로서 1-피라진-2-일-에타논 대신에 케톤(320)(표 11)을 사용하여 화합물(26a)(실시예 29)와 유사하게 반응식 6에 따라 수득하였다. 표제 화합물의 특성을 표 12에 제공하였다.

[1196] 실시예 182:

[1197] N-(2-아미노페닐)-4-((4-(3-(히드록시메틸)-5-메틸이소옥솔란-4-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (321)



321: 실시예 182

[1198]

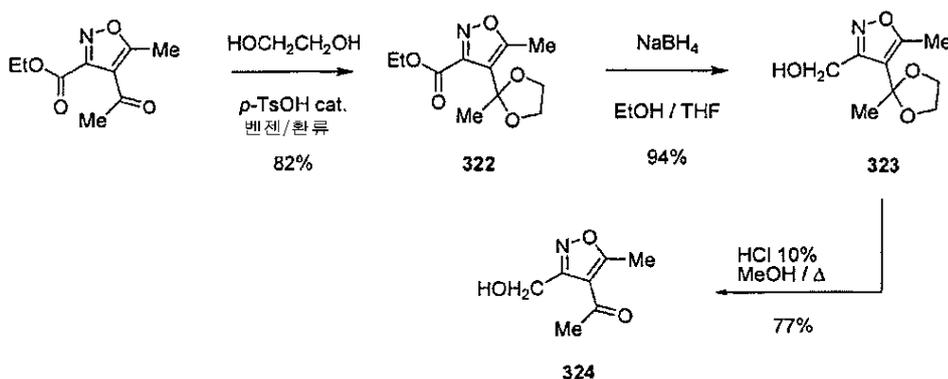
[1199] 단계 1: 메틸 5-메틸-4-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)-이소옥솔란-3-카복실레이트 (322)

[1200] 표제 화합물을 반응식 60에 따라 디옥솔란(318)과 유사하게 82%의 수율로 수득하였다. MS (m/z): 227.21 (이론치) 228.1 (MH+) (실험치)

[1201] 단계 2: (5-메틸-4-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)이소옥솔란-3-일)메탄올 (323)

[1202] 표제 화합물을 반응식 60에 따라 카르비놀(319)과 유사하게 94%의 수율로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.21 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). MS (m/z): 199.20 (이론치) 200.1 (MH+) (실험치).

[1203] 반응식 60



[1204]

[1205] 단계 3: 1-(3-(히드록시메틸)-5-메틸이소옥솔란-4-일)에타논 (324)

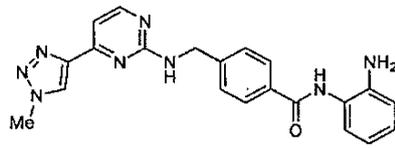
[1206] 표제 화합물을 반응식 60에 따라 케톤(320)과 유사하게 77%의 수율로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.45 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). MS (m/z): 155.15 (이론치) 156.1 (MH+) (실험치).

[1207] 단계 4: N-(2-아미노페닐)-4-((4-(3-(히드록시메틸)-5-메틸이소옥솔란-4-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (317)

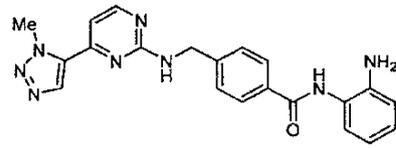
[1208] 표제 화합물을 출발물질로서 1-피라진-2-일-에타논 대신에 케톤(324)(표 11)을 사용하여 화합물(26a)(실시예 29)와 유사하게 반응식 6에 따라 수득하였다. 표제 화합물의 특성을 표 12에 제공하였다.

[1209] 실시예 183, 184

[1210] N-(2-아미노페닐)-4-((4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (325) 및 N-(2-아미노페닐)-4-((4-(3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (326)



325: 실시예 183



326: 실시예 184

[1211]

[1212]

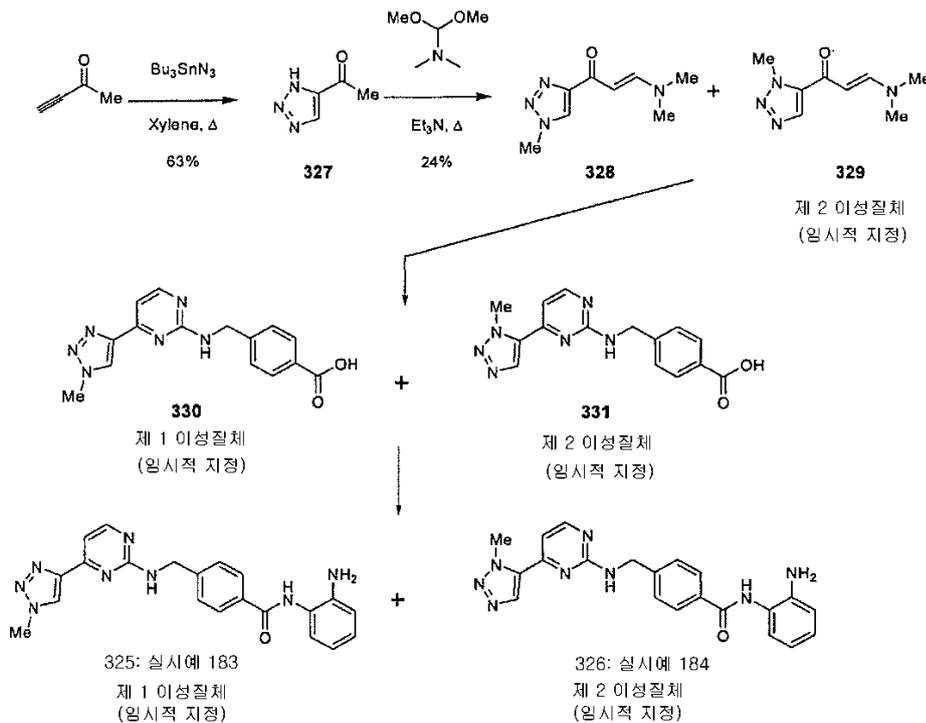
단계 1: 1-(3H-1,2,3-트리아졸-4-일)에타논 (327)

[1213]

크실렌(10 ml) 중 3-부틴-2-온(627 mg, 9.21 mmol)의 용액에 아지도트리부틸틴(4.00 g, 12.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 플라스크에서, 140°C로 3 시간 동안 교반하였다. 크실렌을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(645 mg, 63% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.51 (s, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (m/z): 111.10 (이론치) 112.1 (MH<sup>+</sup>) (실험치).

[1214]

반응식 61



[1215]

[1216]

단계 2: (E)-3-(디메틸아미노)-1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로프-2-엔-1-온 (328) 및 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로프-2-엔-1-온 (329)

[1217]

표제 화합물(328) 및 (329)의 혼합물을 출발물질로서 1-피라진-2-일-에타논 대신에 케톤(327)(표 11)을 사용하여 화합물(23a)(실시예 29, 단계 1)와 유사하게 반응식 6에 따라 수득하였다. 표제 화합물의 특성을 표 12에 제공하였다. MS (m/z): 180.21 (이론치) 181.1 (MH<sup>+</sup>) (실험치).

[1218]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) (328, 제 1 이성질체, 임시적 지정): 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, J=12.3 Hz, 1H), 5.73 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).

[1219]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) (329, 제 2 이성질체, 임시적 지정): 8.26 (s, 1H), 7.71 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).

[1220]

단계 3: 4-((4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리미딘-2-일아미노) 메틸)벤조산 (330) 및 4-((4-(3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤조산 (331).

[1221]

표제 화합물의 혼합물을 출발물질로서 케톤(23a) 대신에 엔아미노 케톤(328) 및 (329)의 혼합물을 사용하여 화

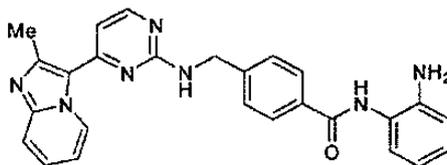
합물(25a)(실시예 29, 단계 3)와 유사하게 반응식 6에 따라 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) (328, 제 1 이성질체, 임시적 지정): 12.80 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (t, J=6.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.02 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H). MS (m/z): 310.31 (이론치) 311.2 (MH<sup>+</sup>) (실험치)

[1222] 단계 4: N-(2-아미노페닐)-4-((4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (325) 및 N-(2-아미노페닐)-4-((4-(3-메틸-3H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (326)

[1223] 표제 화합물의 혼합물을 출발물질로서 산(25a) 대신에 산(330) 및 (331)의 혼합물을 사용하여 화합물(26a)(실시예 29, 단계 4)와 유사하게 반응식 6에 따라 수득하였다. 표제 화합물의 특성을 표 12에 제공하였다.

[1224] 실시예 185:

[1225] N-(2-아미노페닐)-4-((4-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (332)



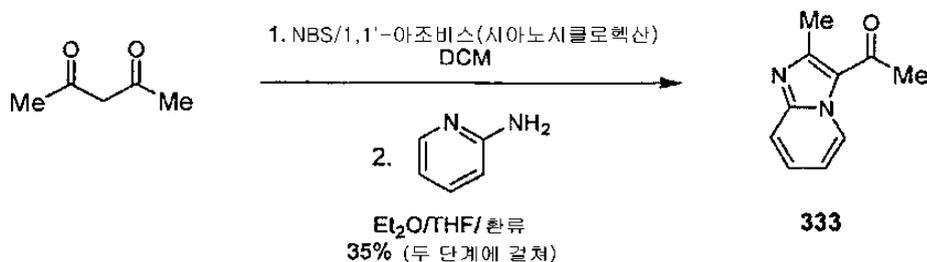
332: 실시예 185

[1226]

[1227] 단계 1: 1-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)에타논 (333)

[1228] 1,1'-아조비스(시클로헥산카르보닐트릴)(촉매량)을 CHCl<sub>3</sub>(20 ml) 중 헥산-2,4-디온(1.00 g, 0.99 mmol) 및 N-브로모숙신아미드(1.96 g, 10.99 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 THF/Et<sub>2</sub>O의 1:1 혼합물(20 ml)에 다시 용해시킨 후, 피리딘-2-아민(723 mg, 7.68 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 환류시켰다. 냉각 후, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc 이후 EtOAc-MeOH(96:4)로 용리하면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(475 mg, 35% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.59 (dt, J=6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (dt, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J=8.8, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (td, J=6.8, 1.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). MS (m/z): 174.20 (이론치) 175.1 (MH<sup>+</sup>) (실험치). [M. Anderson, J. F. Beattie, et. al. Bioorg. Med. Chem. Lett.; 2003, 13; 3021-3026].

[1229] 반응식 62



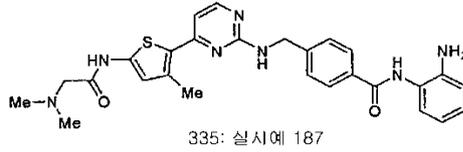
[1230]

[1231] 단계 2: N-(2-아미노페닐)-4-((4-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (332)

[1232] 표제 화합물을 출발물질로서 1-피라진-2-일-에타논 대신에 케톤(333)(표 11)을 사용하여 화합물(26a)(실시예 29)과 유사하게 반응식 6에 따라 수득하였다. 표제 화합물의 특성을 표 12에 제공하였다.

[1233] 실시예 186 및 187

[1234] 4-((4-(2-아미노-4-메틸티아졸-5-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)-N-(2-아미노페닐)벤즈아미드 (334) 및 N-(2-아미노페닐)-4-((4-(5-(2-(디메틸아미노)아세트아미도)-3-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (335)



[1235]

[1236]

[1237]

[1238]

[1239]

[1240]

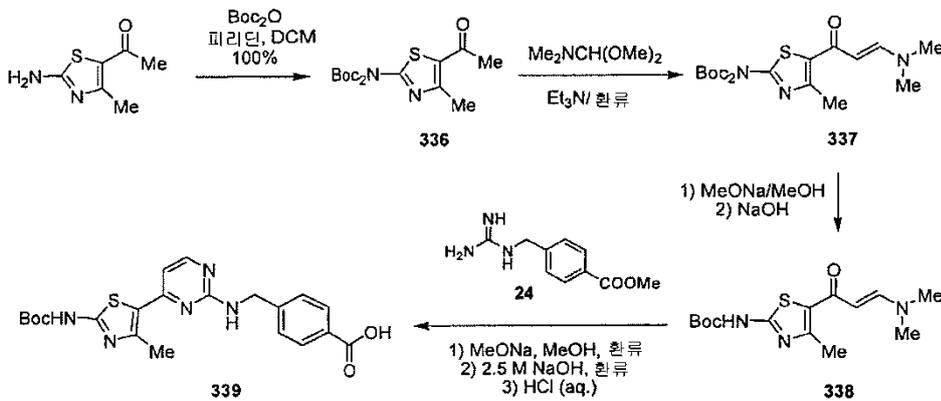
단계 1: 2-(비스-Boc-아미노)-5-아세틸-4-메틸티아졸 (336)

피리딘(1.11 g, 14.1 mmol)을 DCM(20 ml) 중  $\text{Boc}_2\text{O}$ (3.07 g, 14.1 mmol) 및 1-(2-아미노-4-메틸티아졸-5-일)(2.00 g, 12.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 동일한 양의  $\text{Boc}_2\text{O}$ 를 첨가하고 반응 혼합물을 3일 동안 교반하였다. DCM을 감압하에서 증발시키고, 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 감압하에서 농축하여 오렌지색 오일의 표제 화합물(4.6 g, 100% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.54 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.53 (s, 18H). MS (m/z): 356.44 (이론치) 357.1 (MH+) (실험치)

단계 2: (E)-1-[2-(비스-Boc-아미노)-4-메틸티아졸-5-일]-3-(디메틸아미노)프로프-2-엔-1-온 (337)

1-(피라진-2-일)-에타논을 케톤(336)으로 대체하는 것을 제외하고 엔아미노 케톤(23a)(반응식 6)의 합성에 대해 기술된 과정 후에, 표제 화합물을 16% 수율로 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.65 (d, J=12.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.51 (s, 18H). MS (m/z): 411.52 (이론치) 412.3 (MH+) (실험치).

반응식 63



[1241]

[1242]

[1243]

[1244]

[1245]

[1246]

[1247]

단계 3: (E)-1-[2-(Boc-아미노)-4-메틸티아졸-5-일]-3-(디메틸아미노)프로프-2-엔-1-온 (338)

메탄올(12 ml) 중 엔아미노 케톤(337)(859 mg, 2.09 mmol)의 용액을 NaOMe 용액(25% ww, 1.9 ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 24 시간 동안 환류시키고, NaOH 용액(1 M, 3 ml)으로 처리하고, 실온으로 냉각시키고, 1M HCl로 조심스럽게 중화시키고(pH 7.5 내지 8), EtOAc로 추출하였다. 추출물을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물에 상응하는 잔류물(721 mg, 정량 초과)을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (m/z): 311.40 (이론치) 312.1 (MH+) (실험치).

단계 4: 4-((4-(2-(3차-부톡시카르보닐아미노)-4-메틸티아졸-5-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤조산 (339).

1-(피라진-2-일)-에타논을 케톤(338)으로 대체하는 것을 제외하고 엔아미노 산(25a)(반응식 6, 단계 3)의 합성에 대해 기술된 과정 후에, 표제 화합물을 18% 수율로 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (m/z): 441.50 (이론치) 442.3 (MH+) (실험치).

단계 5 및 6: 4-((4-(2-아미노-4-메틸티아졸-5-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)-N-(2-아미노페닐)벤즈아미드 (334)

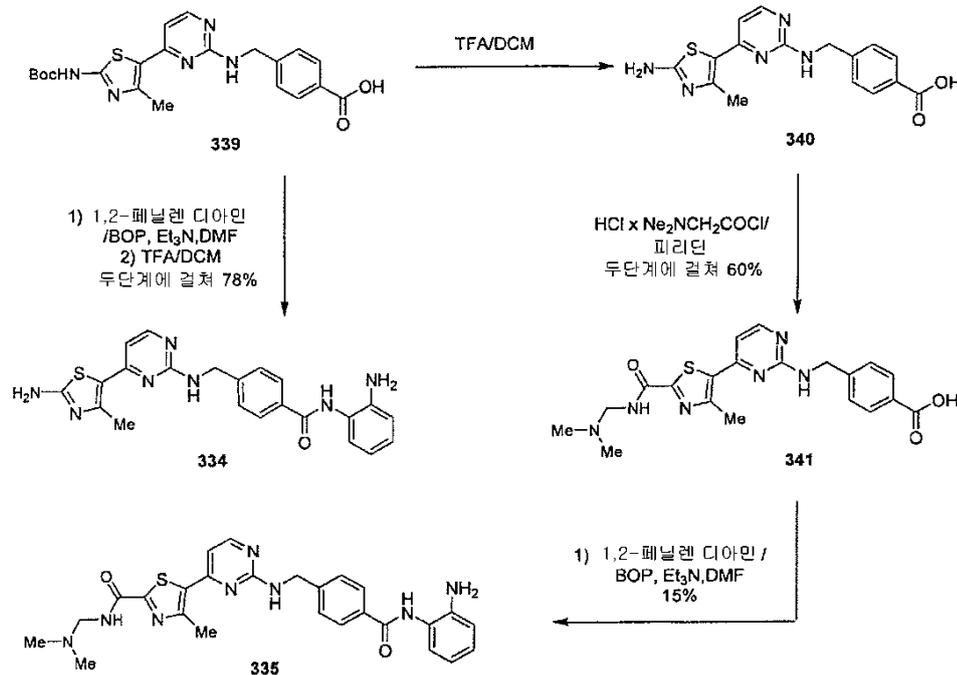
표제 화합물을 화합물(26a)의 합성을 위해 기술된 과정(반응식 6, 단계 4, 1,2-페닐렌 디아민과 커플링)이후, 화합물(117)의 합성에 대한 과정(반응식 28, 단계 5, 아미노기 탈보호)에 따라 수득하였다. 두단계에서 걸쳐

78%의 수율, 표제 화합물의 특성을 표 12에 제공하였다.

[1248] 단계 7: 4-((4-(2-아미노-4-메틸티아졸-5-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤조산 (340)

[1249] 표제 화합물을 화합물(117)의 합성에 대해 기술된 과정(반응식 28, 단계 5, 아미노기 탈보호)에 따라 정량 수율로 수득하였다(순도 ca 90%). MS (m/z): 341.39 (이론치) 342.1 (MH+) (실험치).

[1250] 반응식 64



[1251]

[1252] 단계 8: 4-((4-(2-((디메틸아미노)메틸카르바모일)-4-메틸티아졸-5-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤조산 (341)

[1253] 디메틸아미노 아세틸 클로라이드 히드록로라이드(59.0 mg, 0.37 mmol)를 피리딘(5 ml) 중 산(340)(98.1 mg, 0.29 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하루 동안 교반한 후, 다른 일부의 디메틸아미노 아세틸 클로라이드 히드록로라이드(40 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 하룻 동안 40°C에서 교반하였다. 피리딘을 감압하에서 증발시키고, MeOH를 첨가하였다. 고체 물질을 형성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 제조용 RP HPLC(컬럼 AQUASIL C-18; 5 μM; 230 × 21.2 mm; 용리액 20 내지 80% 수증 MeOH)로 정제하여 24.5 mg의 표제 화합물(20% 수율)을 수득하였다. MS (m/z): 426.49 (이론치) 427.2 (MH+) (실험치).

[1254] 단계 9: N-(2-아미노페닐)-4-((4-(5-(2-(디메틸아미노)아세트아미도)-3-메틸티오펜-2-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (335).

[1255] 표제 화합물을 화합물(26a)의 합성에 대해 기술된 과정(반응식 6, 단계 4)에 따라 15% 수율로 수득하였다(제조용 RP HPLC(컬럼 AQUASIL C-18; 5 μM; 230 × 21.2 mm; 용리액 20 내지 80% 수증 MeOH)로 정제). 표제 화합물의 특성을 표 12에 제공하였다.

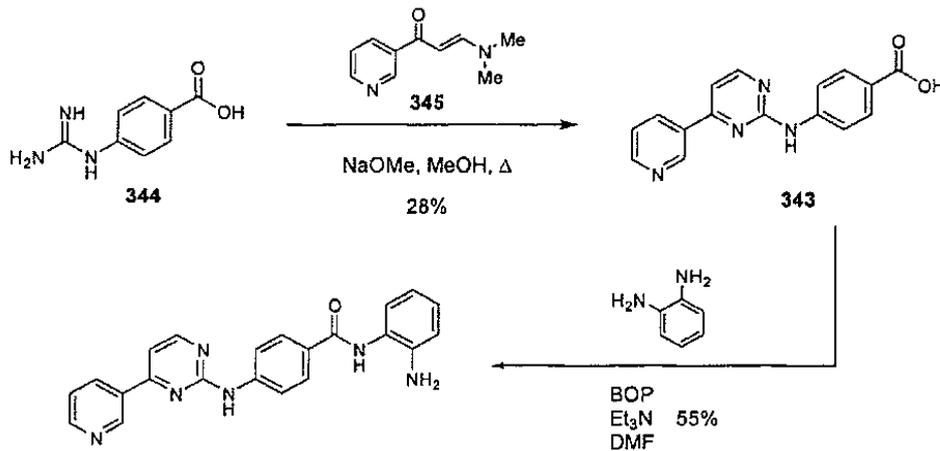
[1256] 실시예 188:

[1257] 4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-N-(2-아미노페닐)벤즈아미드 (342)

[1258] 단계 1: 4-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)벤조산 (343)

[1259] 표제 화합물을, 구아니딘(24)을 4-구아니디노벤조산(344)[Zlatoidsky P., Maliar T. Eur. J. Med. Chem Chim. Ther.: 1996, 31, 895-900]로 대체하고 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(피라진-2-일)-프로프-2-엔-1-온(23a)을 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-온(345)[Zimmermann J., Buchdunger E., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6, 1221-1226]으로 대체하여 화합물(25a)의 합성에 대해 기술된 과정(반응식 6, 단계 3)에 따라 제조하였다. 생성물의 수율은 28%였다. MS (m/z): 292.29 (이론치) 293.1 (MH+) (실험치).

[1260] 반응식 65



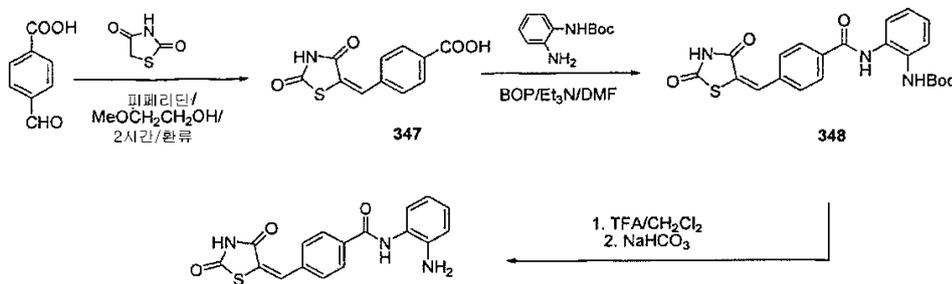
342: 실시예 188

[1261]

[1262] 단계 2: 4-(4-(피리딘-3-일)-피리미딘-2-일아미노)-N-(2-아미노페닐)벤즈아미드 (342)

[1263] 표제 화합물을 산(25a)를 산(343)으로 대체하여 화합물(26a)의 합성에 대해 기술된 과정(반응식 6, 단계 4)에 따라 수득하였다. 표제 화합물의 특성을 표 12에 제공하였다.

[1264] 반응식 65a



346: 실시예 189

[1265]

[1266] 실시예 189

[1267] N-(2-아미노-페닐)-4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일리텐메틸)-벤즈아미드 (346)

[1268] 단계 1: 4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일리텐메틸)-벤조산 (347)

[1269] 2-메톡시-에탄올(20 ml) 중 4-포르밀-벤조산(1.0 g, 6.7 mmol), 티아졸리딘-2,4-디온(0.78 g, 6.7 mmol) 및 피페리딘(1.32 ml, 13.3 mmol)의 용액을 2시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 증발시키고, 오일성 잔류물을 물에 다시 용해시켰다. 이러한 용액을 진한 HCl(pH 1 내지 2)로 산성화시켜 침전물을 생성시키고, 이를 여과하여 수집하고, 건조하고, 가열된 아세톤으로 분쇄하여 표제 화합물(1.06 g, 64% 수율)을 수득하였다. LRMS: 249.2 (이론치), 248.1 [M-H]<sup>-</sup>(실험치).

[1270] 단계 2: (2-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일리텐메틸)-벤조일아미노]-페닐)-카르바산 3차-부틸 에스테르 (348)

[1271] 산(114)를 산(347)로 대체하는 것을 제외하고 화합물(115)의 합성에 대해 기술된 과정(반응식 28) 이후에, 표제 화합물을 63% 수율로 수득하였다. LRMS: 439.5 (이론치), 462.4 [M+Na]<sup>+</sup>(실험치).

[1272] 단계 3: N-(2-아미노-페닐)-4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일리텐메틸)-벤즈아미드 (346)

[1273] 아미드(116)를 아미드(348)로 대체하는 것을 제외하고 화합물(117)의 합성에 대해 기술된 과정(반응식 28) 이후에, 표제 화합물을 37% 수율로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ(ppm)): 9.72 (s, 1H), 8.06 (d, j

=8.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4, 2H), 7.14 (d (dd) J=7.8, 1H), 6.95 (d (dd), J = 1.6 Hz, J=9.0, 1H), 6.75 (dd, J=1.2 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (t (dd), J = 7.2 Hz 1H). LRMS: 339.4 (이론치), 340.4 [MH]<sup>+</sup>(실험치).

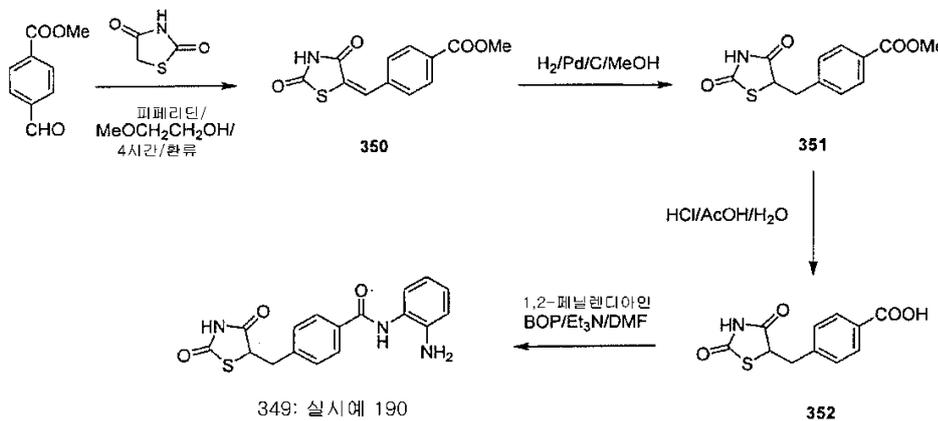
[1274] 실시예 190

[1275] N-(2-아미노-페닐)-4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-벤즈아미드 (349)

[1276] 단계 1: 4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일리덴메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (350)

[1277] 2-메톡시-에탄올(20 ml) 중 4-포르밀-벤조산 메틸 에스테르(1.0 g, 6.7 mmol), 티아졸리딘-2,4-디온(0.78 g, 6.7 mmol) 및 피페리딘(0.66 ml, 6.7 mmol)의 용액을 2 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각하고, 증발시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 분쇄하여 결정상 물질을 형성시키고, 이를 여과로 수집하여 표제 화합물을 수득하였다(620 mg, 35% 수율). LRMS: 263.3 (이론치), 264.1 [MH]<sup>+</sup> (실험치).

[1278] 반응식 66



[1279]

[1280] 단계 2: 4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (351)

[1281] MeOH(120 ml) 중 메틸 에스테르(350)(615 mg, 2.32 mmol)의 용액을 10% Pd/C(615 mg, 데구사(Degussa) 타입) 상에서 실온으로 2 시간 동안 수소첨가하였다. 다른 Pd/C(300 mg)을 첨가하고, 수소첨가반응을 3 시간 동안 수행하였다(MS로 모니터링). 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:2)로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(570 mg, 92% 수율)을 수득하였다. LRMS: 265.3 (이론치), 266.1 [MH]<sup>+</sup>(실험치).

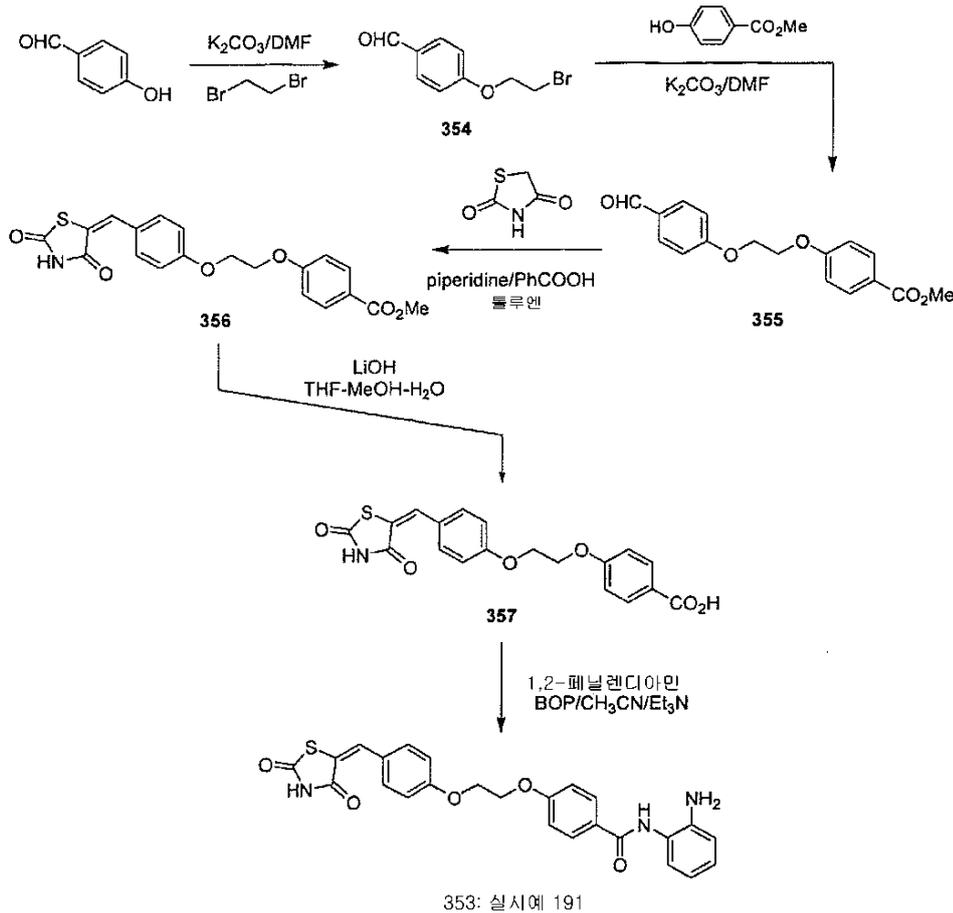
[1282] 단계 3: 4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-벤조산 (352)

[1283] AcOH(10 ml) 중 메틸 에스테르(351)(250 mg, 0.94 mmol)의 용액을 진한 HCl(5 ml)로 처리하고, 반응 혼합물을 120°C에서 2 시간 동안 가열하고, 냉각하고, 증발시켜 고형물의 잔류물을 형성시키고, 이를 물에 다시 현탁시키고, 여과로 수집하여 표제 화합물(98 mg, 41% 수율)을 수득하였다. LRMS: 251.3 (이론치), 250.1 [M-H]<sup>-</sup>(실험치).

[1284] 단계 4: N-(2-아미노-페닐)-4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-벤즈아미드 (349)

[1285] 산(9)을 산(352)로 대체하는 것을 제외하고 화합물(10a)의 합성에 대해 기술된 과정(반응식 2, 실시예 2)이후에, 표제 화합물을 51% 수율로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm): 12.04 (br s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.90 (d, j =8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.2, 2H), 7.16 (d (dd) J=8.4, 1H), 7.13 (d (dd), J=6.7, 1H), 6.95 (dd, J=1.6 Hz, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, j = 1.4 Hz, j = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, j = 1.4 Hz, 7.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 4.7 Hz, J = 9.0 Hz, 1H), 4.96 (br s, 2H), 3.45 (dd, J = 4.5 Hz, J = 14.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 9.0 Hz, J = 14.3 Hz, 1H). LRMS: 341.3 (이론치), 342.3 [MH]<sup>+</sup> (실험치).

[1286] 반응식 67



[1287]

[1288] 실시예 191

[1289] (E)-N-(2-(4-아미노페닐)-4-(2-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)페녹시)에톡시)벤즈아미드 (353)

[1290] 단계 1: 4-(2-브로모에톡시)벤즈알데히드 (354)

[1291] DMF(12 ml) 중 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.52 g, 32.7 mmol), 1,2-디브로모에탄(10.6 ml, 122.8 mmol)의 현탁액에 0°C에서 DMF(3 ml) 중 4-히드록시벤즈알데히드(1.0 g, 8.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc-헥산의 구배(20 내지 25%로 EtOAc의 백분율을 증가시키면서) 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.21 g, 64% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.88 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.38 (t, J=6 Hz, 2H), 3.67 (t, J=6 Hz, 2H). LRMS (ESI): (이론치) 227.9, 229.9; (실험치) 229.1, 231.3 (MH)<sup>+</sup>.

[1292] 단계 2: 메틸 4-(2-(4-포르밀페녹시)에톡시)벤조에이트 (355)

[1293] DMF(10 ml) 중 화합물(354)(1.21 g, 5.27 mmol)의 용액에 메틸 4-히드록시벤조에이트(0.80 g, 5.27 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.91 g, 21.1 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60°C에서 6 시간 동안 교반하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc-헥산(1:2)으로 용리하면서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.83 g, 53%)을 수득하였다. LRMS (ESI): (이론치) 300.3; (실험치) 301.4 (MH)<sup>+</sup>.

[1294] 단계 3: (E)-메틸 4-(2-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)페녹시)에톡시)벤조에이트 (356)

[1295] 톨루엔(10 ml) 중 화합물(355)(1.59 g, 3.86 mmol)의 용액에 티아졸리딘-2,4-디온(542 mg, 4.63 mmol), 벤조산(61.3 g, 0.50 mmol) 및 피페리딘(57 μl, 0.58 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 딥-스탁 어댑터로 1/2 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 형성시키고, 이를 여과로 수집하여 표제 화합물(1.41

g, 92%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.90 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.08 (d J=8.8 Hz, 2H), 4.42 (bs, 4H), 3.80 (s, 3H). LRMS (ESI): (이론치) 399.1; (실험치) 400.0 (MH)<sup>+</sup>.

[1296] 단계 4: (E)-4-(2-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)페녹시)에톡시)벤조산 (화합물 357)

[1297] THF(15 ml) 중 메틸 에스테르(356)(647 mg, 1.62 mmol)의 용액에 메탄올(2 ml), 물(2 ml) 및 리튬 히드록시드 일수화물(340 mg, 8.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1 시간 동안 가열하고, 10% HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(141 mg, 22%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (MeOD-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.44 (4H, bs). LRMS (ESI): (이론치) 385.4; (실험치) 392.3 (MLi)<sup>+</sup>.

[1298] 단계 5: (E)-N-(2-아미노페닐)-4-(2-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴)메틸)페녹시)에톡시)벤즈아미드 (353)

[1299] 산(357)(141 mg, 0.37 mmol), 벤젠-1,2-디아민(40 mg, 0.37 mmol) 및 BOP(161 mg, 0.37 mmol)을 CH<sub>3</sub>CN(5 ml)에 용해시켰다. 트리에틸아민(0.73 mmol, 203 μl)을 첨가하고, 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc-헥산 혼합물(33 내지 100%로 EtOAc의 백분율을 증가시킴)로 구배 용리하면서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(34.2 mg, 19%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57-7.65 (m, 3H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.11-3.20 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.32-1.43 (m, 2H). LRMS (ESI): (이론치) 460.5; (실험치) 461.3 (MH)<sup>+</sup>.

[1300] 실시예 192

[1301] N-(2-아미노페닐)-4-(2-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일)메틸)페녹시)에톡시)벤즈아미드 (358)

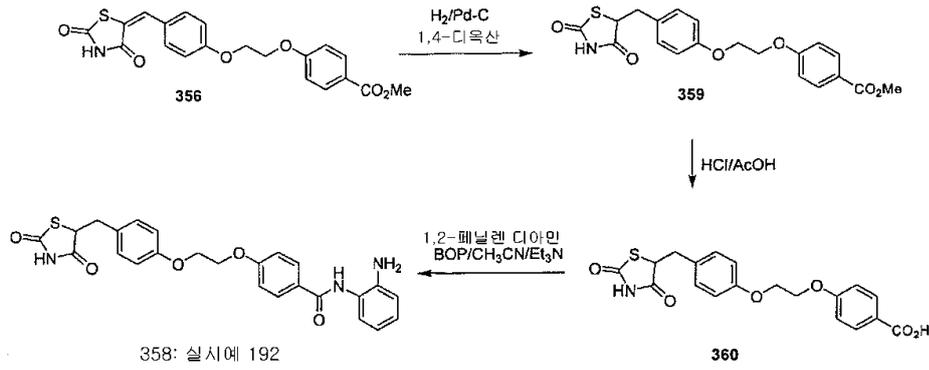
[1302] 단계 1: 메틸 4-(2-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일)메틸)페녹시)에톡시)벤조에이트 (359)

[1303] 1,4-디옥산(10 ml) 중 화합물(356)(반응식 67)(672 mg, 1.68 mmol)의 용액에 10% Pd/C(2.3 g, 2.18 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 수소 분위기하, 실온에서 2일 동안 교반하고, 셀라이트 패드로 여과하고, 감압하에서 농축하여 화합물(359)(379 mg, 56%)을 수득하였다. LRMS (ESI): (calc.) 401.4; (found) 424.2 (M+Na)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 8.15 (bs, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.52 (dd, J=9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.38-4.37 (m, 2H), 4.32-4.32 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (dd, J=14.1, 4.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J=14.0, 9.2 Hz, 1H).

[1304] 단계 2: 4-(2-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일)메틸)페녹시)에톡시)벤조산 (360)

[1305] 병 AcOH(30 ml) 중 메틸 에스테르(359)(872 mg, 2.17 mmol)의 용액에 진한 HCl(10 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하여 표제 화합물(833 mg, 99%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.61 (bs, 1H), 12.01 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.91 (dd, J=9.2, 4.4 Hz, 1H), 4.40-4.42 (m, 2H), 4.33-4.36 (m, 2H), 3.32 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=14.0, 9.6 Hz, 1H). LRMS (ESI): (이론치) 387.4; (실험치) 386.2 (M-H)<sup>-</sup>.

[1306] 반응식 68



[1307]

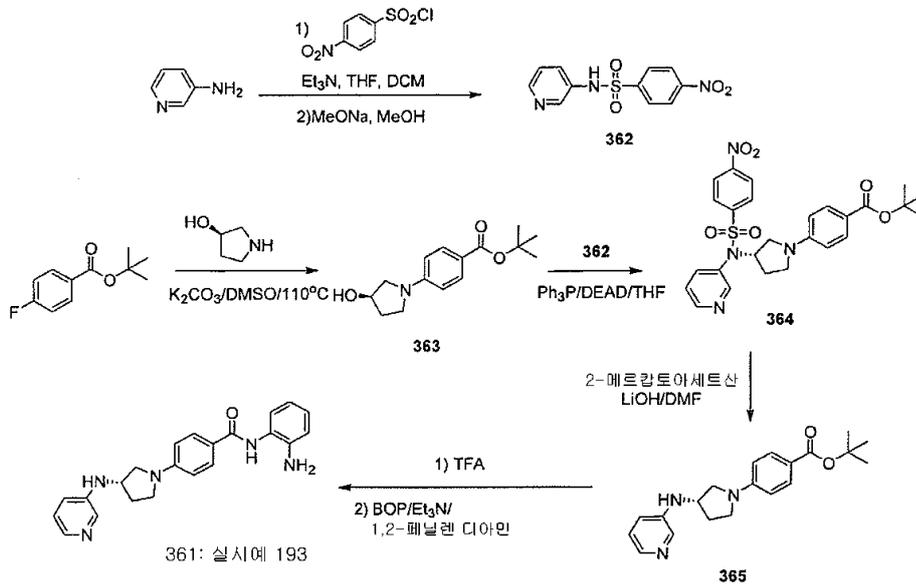
[1308] 단계 3: N-(2-아미노페닐)-4-(2-(4-((2,4-디옥소티아졸리딘-5-일)메틸)페녹시)에톡시)벤즈아미드 (358)

[1309]

산(357)을 산(360)으로 대체하는 것을 제외하고 화합물(393)에 대해 기술된 것과 동일한 과정(단계 5, 반응식 67, 실시에 191)이후에, 표제 화합물을 베이지색 고형물로서 수득하였다(57 mg, 33% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 3H), 6.93-6.98 (m, 3H), 6.88 (d J=8.8 Hz, 2H), 6.73-6.78 (m, 3H), 6.57 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.38 (dt, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 2H), 4.19-4.21 (m, 2H), 3.11 (d, J=4.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=14.0, 9.2 Hz, 1H). LRMS (ESI): (이론치) 477.4; (실험치) 478.4 (MH)<sup>+</sup>.

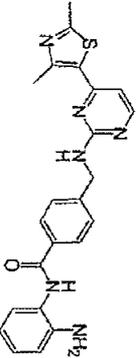
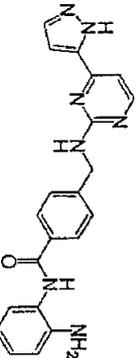
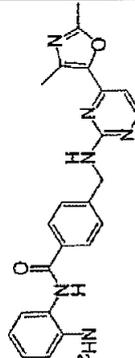
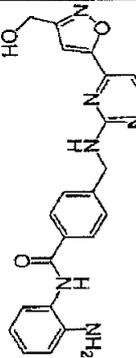
[1310]

반응식 69



[1311]

표 12. 실시예 178 내지 188의 특성

실시예	화합물	구조	명칭	특성	반응식
178	314		N-(2-아미노페닐)-4-((4-(2,4-디메틸-5-일피리딘-2-일)아미노)벤즈아미드)	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 9.56 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (td, J=7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.56 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). MS (m/z): 430.53 (이온치) 431.1 (MH <sup>+</sup> ) (실형치)	6
179	315		4-((4(1H-피라졸-5-일)피리딘-2-일)아미노)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 13.16 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J=14.5 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.5H), 6.94 (td, J=7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 0.5H), 6.74 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.56 (td, J=6.9, 1.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.60 (s, 2H). MS (m/z): 385.42 (이온치) 386.2 (MH <sup>+</sup> ) (실형치)	6
180	316		N-(2-아미노페닐)-4-((4-(2,4-디메틸-5-일피리딘-2-일)아미노)벤즈아미드)	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 9.57 (s, 1H), 8.31 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J=7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.76-6.73 (m, 2H), 6.56 (td, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.59 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS (m/z): 414.46 (이온치) 415.3 (MH <sup>+</sup> ) (실형치)	6
181	317		N-(2-아미노페닐)-4-((4-(3-(하이드록시메틸)피리딘-5-일)피리딘-2-일)아미노)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 8.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.69 (s, 2H). MS (m/z): 416.43 (이온치) 417.3 (MH <sup>+</sup> ) (실형치)	59, 6

[1312]

[1313]



실시예	화합물	구조	명칭	특성	관용식
185	332		N-(2-아미노페닐)-4-(4-(2-피리딘-3-일)페닐)벤즈아미드	<sup>1</sup> H-NMR, DMSO-d <sub>6</sub> δ (ppm): 9.60 (s, 1H); 8.97 (bs, 1H); 8.35 (bs, 1H); 8.03 (t, J=6.3 Hz, 1H); 7.94 (d, J=8.2 Hz, 2H); 7.56 (bs, 1H); 7.47 (d, J=8.2 Hz, 2H); 7.33 (bs, 1H); 7.13 (d, J=7.3 Hz, 1H); 6.94 (dt, J=1.4, 7.3 Hz, 1H); 6.85 (d, J=4.3 Hz, 1H); 6.75 (dd, J=1.0, 8.0 Hz, 1H); 6.71 (bs, 2H); 6.57 (t, J=7.3 Hz, 1H); 4.87 (bs, 2H); 4.62 (d, J=6.1 Hz, 2H); 2.59 (bs, 3H). MS (m/z): 449.51 (이온치) 450.2(MH <sup>+</sup> ) (실용치)	62, 6
186	334		4-(4-(2-아미노-4-페닐티아졸-5-일)피리딘-2-일)아미노페닐)벤즈아미드	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD-d <sub>4</sub> ) δ (ppm): 8.16 (d, J=5.9 Hz, 1H); 8.00 (d, J=8.2 Hz, 2H); 7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.35-7.26 (m, 4H); 6.92 (d, J=6.1 Hz, 1H); 4.73 (s, 2H); 2.55 (s, 3H). MS (m/z): 431.51 (이온치) 432.2(MH <sup>+</sup> ) (실용치)	63
187	335		N-(2-아미노페닐)-4-(4-(5-(2-디메틸아미노)티아졸-3-일)피리딘-3-일)아미노페닐)벤즈아미드	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD-d <sub>4</sub> ) δ (ppm): 8.23 (d, J=5.3 Hz, 1H); 7.92 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.16 (d, J=7.4 Hz, 1H); 7.06 (t, J=7.2 Hz, 1H); 6.89-6.86 (m, 2H); 6.75 (t, J=7.6 Hz, 1H); 4.68 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 2.59 (s, 6H); 2.56 (s, 3H). MS (m/z): 516.62 (이온치) 517.3 (MH <sup>+</sup> ) (실용치)	63
188	342		N-(2-아미노페닐)-4-(4-(2-피리딘-3-일)아미노페닐)벤즈아미드	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 10.10 (s, 1H); 9.52 (s, 1H); 9.35 (d, J=1.9 Hz, 1H); 8.73 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1H); 8.66 (d, J=5.1 Hz, 1H); 8.52 (dt, J=8.2, 2.2 Hz, 1H); 7.96 (d, J=2.0 Hz, 4H); 7.61 (d, J=4.9 Hz, 1H); 7.59 (d, J=5.1 Hz, 1H); 7.15 (d, J=7.3 Hz, 1H); 6.95 (td, J=8.0, 1.6 Hz, 1H); 6.77 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H); 6.59 (td, J=7.4, 1.4 Hz, 1H); 4.89 (s, 2H); 382.42 (이온치) 383.3 (MH <sup>+</sup> ) (실용치)	64

[1315]

[1316] 실시예 193

[1317] (S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일)아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (361)

[1318] 단계 1: N-p-노살-3-피리딘 (362):

[1319]

THF(3 ml) 중 2-아미노피리딘(3.03 g, 32.2 mmol)의 교반된 용액에 순차적으로 DCM(30 ml), 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드(1.50 g, 68.7 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(9.88 ml, 70.9 mmol)을 첨가하였다. 용액이 오렌지색으로 변하였고, 침전물이 형성되었다. 현탁액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에서 증발시키고, 고형 잔류물을 메탄올(200 ml)에 현탁하였다. 현탁액에 과량(>10 당량)의 나트륨 메톡사이드를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 교반하고, HCl 1N(2 ml)로 켄칭시키고, 부피가 ~50 ml가 될때까지 80℃, 감압하에서 농축시켰다. 농축된 용액을 1N HCl로 중성 pH까지 추가로 산성화시켰다. 침전물을 형성시키고, 이를 여과로 수집하여 표제 화합물(7.67 g, 85% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.88 (s, 1H), 8.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.28 (dd, J=6.1, 1.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.4, 2.7, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=8.2, 4.7, 0.8 Hz, 1H). m/z: 280.1 (MH<sup>+</sup>).

- [1320] 단계 2: 3차-부틸 4-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)벤조에이트 (363):
- [1321] DMSO(8 ml) 중 t-부틸-4-플루오로벤조에이트(2.17 g, 11.0 mmol) 및 (R)-(+)-3-피롤리디놀(1.00 g, 11.5 mmol)의 용액에 칼륨 카르보네이트(1.53 g, 11.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 130°C에서 18 시간 동안 교반하고, 가열하면서 교반하는 물(100 ml)에 부었다. 얻어진 베이지색 침전물을 여과하여 수집하고, 120°C에서 1.5 시간 동안 건조시켜 표제 화합물(2.64 g, 91% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.78 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.54 (d, J=8.8 Hz, 2H); 4.58 (bs, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.55 (dd, J=10.36, 4.7 Hz, 1H), 3.49 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.42 (td, J=9.2, 2.3 Hz, 1H), 3.28 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.56 (s, 9H). m/z: 520.3 (MH<sup>+</sup>).
- [1322] 단계 3: 3차-부틸 4-((S)-3-N-p-노실 (피리딘-3-일아미노)피롤리딘-1-일)벤조에이트 (364)
- [1323] THF(100 ml) 중 화합물(362)(6.00 g, 21.5 mmol)의 용액에 순차적으로 카르비놀(363)(5.66 g, 21.5 mmol), 트리페닐포스핀(6.76 g, 25.8 mmol) 및 디에틸아조디카르복실레이트(4.06 ml, 25.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 용매를 진공 중에 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 EtOAc/Hex(40:60)를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.68 g, 42% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.58 (dd, J=4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.38 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J=9.0, 2H), 7.72 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.61 (ddd, J=8.0, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.2, 4.9 Hz, 1H), 6.43 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.17 (quint, J=8.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=10.4, 7.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=10.4, 6.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J=15.1, 7.8 Hz, 1H), 3.06 (td, J=12.3, 3.3 Hz, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.55 (s, 9H). m/z: 525.3 (MH<sup>+</sup>).
- [1324] 단계 4: 3차-부틸 4-((S)-3-(피리딘-3-일아미노)피롤리딘-1-일)벤조에이트 (365)
- [1325] DMF(45 ml) 중 니트로 화합물(364)(4.68 g, 8.92 mmol)의 용액에 순차적으로 리튬 히드록사이드(1.31 g, 31.2 mmol), 및 티오클리콜산(930 μl, 13.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고, 용매를 80 °C, 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 H<sub>2</sub>O로 분별하였다. 유기층을 수집하고, HCl 1N로 추출하였다. 산성층을 수집하고, NaHCO<sub>3</sub> 포화용액으로 중화시켰다. 화이트 침전물을 형성시키고, 이를 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 용액을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 중에 농축하여 백색 화합물의 표제 화합물(1.65 g, 54% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.09 (dd, J= 8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J=8.2, 2.7, 1.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J. 8.8 Hz, 2H), 5.54 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.32 (sext, J=5.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=17.0, 7.2 Hz, 1H), 3.47 (td, J=8.0, 5.1 Hz, 1H), 3.31 (dd, J=10.2, 3.9 Hz, 1H), 2.44 (sext., J=7.8 Hz, 1H), 2.13 (sext, J=5.1 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H). m/z: 340.3 (MH<sup>+</sup>).
- [1326] 단계 5: (S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (361)
- [1327] DCM 500 μl 중 화합물(365)(19 mg, 0.56 mmol)의 현탁액에 트리플루오로아세트산(200 μl)을 첨가하였다. 용액을 50°C에서 3 시간 동안 환류시키고, 진공 중에 농축하여 백색 고형물을 생산하였다. 이러한 물질을 DMF(500 μl)에 용해시키고, Et<sub>3</sub>N(16 μl, 0.118 mmol) 및 BOP(30 mg, 0.067 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 교반하고, 1,2-헤닐렌디아민(7 mg, 0.061 mmol) 및 다른 일부의 Et<sub>3</sub>N(23 μl, 0.168 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, DMF를 진공중, 80°C에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc와 H<sub>2</sub>O로 분별하였다. 유기층을 수집하고, 1N HCl로 추출하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 중화시켰다. 형성된 침전물을 EtOAc로 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공 중에 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서 MeOH/CHCl<sub>3</sub>(7:93)를 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(11 mg, 52% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7.97 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.78 (dd, J=4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 7.05 (td, J=7.4, 0.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (td, J=7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.25 (quint, J=4.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=10.2, 6.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=17.0, 7.0 Hz, 1H), 3.49 (td, J=8.0, 5.3 Hz, 1H), 3.29 (q, J=6.7Hz, 1H), 2.41 (sext, J=7.2 Hz, 1H), 2.10 (sext, J=4.9 Hz, 1H).

m/z: 372.4 (MH<sup>+</sup>).

[1328] 실시예 194:

[1329] (R)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (366)

[1330] 표제 화합물을 (R)-(+)-3-피롤리디놀을 (S)-(-)-3-피롤리디놀로 대체하는 것을 제외하고 반응식 69에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(108 mg, 21% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77 (dd, J=4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.0, 4.5 Hz, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.92 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.60-6.56 (m, 3H), 6.17 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.2, 6.5 Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.18 (dd, J=10.4, 4.1 Hz, 1H), 2.32 (sext, J=6.3 Hz, 1H), 1.99 (sext, J=4.7 Hz, 1H). m/z: 374.2 (MH<sup>+</sup>).

[1331] 실시예 195:

[1332] (S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일옥시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (367)

[1333] 표제 화합물을 화합물(362)을 3-히드록시피리딘으로 대체하면서 반응식 69, 실시예 193에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(24 mg, 44% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.88 (s, 1H), 8.31 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.41 (ddd, J=8.4, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J=8.4, 4.5, 0.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.97 (td, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.65 (td, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.84 (dd, J=11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.61-3.56 (m, 3H), 2.50-2.34 (m, 2H). m/z: 375.2 (MH<sup>+</sup>).

[1334] 실시예 196:

[1335] (R)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일옥시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (368)

[1336] 표제 화합물을 단계 1 및 4를 제외시키고 화합물(362)을 3-히드록시피리딘으로 대체하고 (R)-(+)-3-피롤리디놀을 (S)-(-)-3-피롤리디놀로 대체하면서, 반응식 69, 실시예 193에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(14 mg, 12% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.85 (s, 1H), 8.31 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.42 (ddd, J=8.4, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J=8.4, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (td, J=7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.66 (td, J=7.6, 1.4 Hz, 1H), 3.56-3.33 (m, 1H), 4.60 (bs, 2H), 3.86 (dd, J=11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 3H), 2.50-2.35 (m, 2H). m/z: 375.2 (MH<sup>+</sup>).

[1337] 실시예 197:

[1338] (S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(페닐아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (369)

[1339] 표제 화합물을 화합물 3-아미노피리딘을 아닐린으로 대체하는 것을 제외하고 반응식 69, 실시예 193에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(7 mg, 16% 수율). <sup>1</sup>H NMR: (아세톤-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.84 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.25 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.2 Hz, 2H), 6.96 (dt, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=8.8, 1.0 Hz, 2H), 6.66 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.26 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.30 (quint, J=5.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J=10.0 Hz, 1H), 3.57 (q, J=9.6 Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.30 (dd, J=10.2, 3.9 Hz, 1H), 2.42 (sext, J=6.8 Hz, 1H). m/z: 373.1 (MH<sup>+</sup>).

[1340] 실시예 198:

[1341] (R)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(페닐아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (370)

[1342] 표제 화합물을 3-아미노피리딘을 아닐린으로 대체하고 (R)-(+)-3-피롤리디놀을 (S)-3-피롤리디놀로 대체하는 것을 제외하고 반응식 69, 실시예 193에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(22 mg, 23% 수율). <sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.8 (m, 3H) 6.65 (m, 2H), 6.53(m, 2H), 4.24 (br.s., 1H), 3.9(m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.09 (m, 1H) m/z: 373.3 (MH<sup>+</sup>).

[1343] 실시예 199:

[1344] (S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-페녹시피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (371)

[1345] 표제 화합물을 단계 1 및 4를 제외하고 화합물(362)를 페놀로 대체하는 것을 제외하고 반응식 69, 실시예 193에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(50 mg, 33% 수율). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (μ, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.80 (m, 2H), 6.54 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.08 (br.s., 1H), 3.71 (dd, J=4.7 Hz, J=11.0 Hz, 1H), 3.6 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 1H) m/z: 374.2 (MH<sup>+</sup>).

[1346] 실시예 200:

[1347] (S)-메틸-4-(1-(4-(2-아미노페닐카르바모일)페닐)피롤리딘-3-일옥시)벤조에이트 (372)

[1348] 표제 화합물을 단계 1 및 4를 제외하고 화합물(362)을 메틸 4-히드록시벤조에이트로 대체하는 것을 제외하고 반응식 69, 실시예 193에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(143 mg, 42% 수율). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.0 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.91(m, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.59 (m, 2H), 5.16 (br.s., 1H), 3.9(s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 2.4 (m, 2H) m/z: 432.4 (MH<sup>+</sup>).

[1349] 실시예 201:

[1350] (S)-4-(1-(4-(2-아미노페닐카르바모일)페닐)피롤리딘-3-일옥시)벤조산 (373)

[1351] THF/물/MeOH의 1:1:1 혼합물(6 ml) 중 화합물(372)(100 mg, 0.23 mmol) 및 KOH(100 mg, 1.78 mmol)의 용액을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물(5 ml)과 에테르(5 ml)로 분별하였다. 유기상을 제거하고, 수상을 1M HCl 용액을 이용하여 pH=6으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH-DCM(5 내지 20% MeOH의 MeOH 구배)로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 21% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 9.34 (a, 1H), 7.85 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, 2H, J=7.7 Hz), 6.75 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.6 (m, 3H), 5.26 (br.s., 1H), 3.75 (m, 1H), [3.34 DMSO, 4H], 2.44 (m, 1H), 2.31 (m, 1H) m/z: 418.4 (MH<sup>+</sup>).

[1352] 실시예 202:

[1353] (S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(3,4,5-트리메톡시페녹시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (374)

[1354] 표제 화합물을 단계 1 및 4를 제외하고 화합물(362)을 3,4,5-트리메톡시페놀로 대체하는 것을 제외하고 반응식 69, 실시예 193에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(30 mg, 21%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.73 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.05 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, 2H, J=7.7 Hz), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.04 (br.s., 1H), 3.88 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (dd, J=4.7 Hz, J=11.0 Hz, 1H), 3.6 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 1H) m/z: 464.4 (MH<sup>+</sup>).

[1355] 실시예 203:

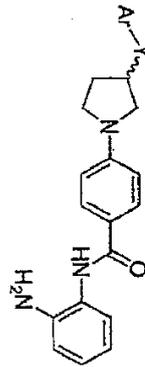
[1356] (S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (375)

[1357] 표제 화합물을 단계 1 및 4를 삭제하고, 화합물(362)을 벤조[d][1,3]디옥솔-5-올로 대체하는 것을 제외하고 반응식 69, 실시예 193에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(31 mg, 15%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.95 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (s, .5H) 7.04 (m, 1H), 6.83(m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.57 (d, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.96 (br.s., 1H), 3.67(m, 1H), 3.57 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.26 (m, 1H) m/z: 418.2 (MH<sup>+</sup>).

- [1358] 실시예 204:
- [1359] (S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(4-페녹시페녹시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (376)
- [1360] 표제 화합물을 단계 1 및 4를 삭제하고 화합물(362)을 4-페녹시페놀로 대체하는 것을 제외하고 반응식 69, 실시예 193에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다.  $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$  7.81 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, .5H), 7.2-7.4 (m, 4 H) 6.8-7.2 (m, 10H), 6.6(m, 2H), 5.05 (br.s., 1H), 3.6(m, 1H), 3.5 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.32 (m, 1H) m/z: 466.4 (MH<sup>+</sup>).
- [1361] 실시예 205:
- [1362] (S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(4-니트로페녹시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (377)
- [1363] 표제 화합물을 단계 1 및 4를 삭제하고 화합물(362)을 4-니트로페놀로 대체하는 것을 제외하고 반응식 69, 실시예 193에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(12 mg, 6%).  $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$  8.12 (d, 2H, J=9.1 Hz), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (t, 1H, J=7.7 Hz), 6.87 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.50 (d, 2H, J=8.6Hz), 5.09 (br.s., 1H), 3.71 (dd, J=4.5 Hz, J=11.3 Hz, 1H), 3.6 (m, 3H) 2.3 (m, 2H) m/z: 419.1 (MH<sup>+</sup>).
- [1364] 실시예 206:
- [1365] (S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-2-일티오)피롤리딘-1-일)벤즈아미드 (378)
- [1366] 표제 화합물을 단계 1 및 4를 삭제하고 화합물(362)을 피리딘-2-티올로 대체하는 것을 제외하고 반응식 69, 실시예 193에 기술된 것과 동일한 과정으로 수득하였다(22 mg, 28%).  $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$   $\delta$  8.44 ( $\mu$ , 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.27 (m, 1H), 7.18 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.0-7.1 (m, 2H), 6.82 (d, 7.8 Hz, 2H), 6.55 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 4H) 2.6 (m, 1H), 2.2 (m, 1H) m/z: 391.0 (MH<sup>+</sup>).

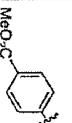
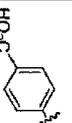
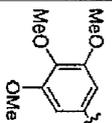
표 13. 반응식 69에 따라 제조된 실시예 193 내지 206의 특성

실시예	화합물	Ar	Y	명칭	특성
193	361		NH	(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (CD <sub>3</sub> OD) δ (ppm): 7.97 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.78 (dd, J=4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 7.05 (td, J=7.4, 0.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (td, J=7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.25 (quint, J=4.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=10.2, 6.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=17.0, 7.0 Hz, 1H), 3.49 (td, J=8.0, 5.3 Hz, 1H), 3.29 (q, J=6.7 Hz, 1H), 2.41 (sext, J=7.2 Hz, 1H), 2.10 (sext, J=4.9 Hz, 1H).
194	366		NH	(R)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77 (dd, J=4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.0, 4.5 Hz, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.92 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.60-6.56 (m, 3H), 6.17 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.19, 4.17 (m, 1H), 3.71 (dd, J=10.2, 6.5 Hz, 1H), 3.53, 3.47 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.18 (dd, J=10.4, 4.1 Hz, 1H), 2.32 (sext, J=6.3 Hz, 1H), 1.99 (sext, J=4.7 Hz, 1H).



[1368]

실시 예	화합물	Ar	Y	명칭	특성
195	367		0	(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일옥시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (Acetone-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 8.88 (s, 1H), 8.31 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.41 (ddd, J=8.4, 2.9, 1.4 Hz, 1H) (ddd, J=8.4, 4.5, 0.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.97 (td, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.65 (td, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.84 (dd, J=11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.61-3.56 (m, 3H), 2.50-2.34 (m, 2H).
196	368		0	(R)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일옥시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (Acetone-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 8.85 (s, 1H), 8.31 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.42 (ddd, J=8.4, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J=8.4, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (td, J=7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.8 Hz, 6.66 (td, J=7.6, 1.4 Hz, 1H), 3.56-5.33 (m, 1H), 4.60 (bs, 2H), 3.86 (dd, J=11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.62, 3.57 (m, 3H), 2.50-2.35 (m, 2H).
197	369		NH	(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(피리딘-3-일옥시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR: (Acetone-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 8.84 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.25 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.2 Hz, 2H), 6.96 (dt, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=8.8, 1.0 Hz, 2H), 6.66 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.26 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.60 (bs, 2H), 4.30 (quint, J=5.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J=10.0 Hz, 1H), 3.57 (q, J=9.6 Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.30 (dd, J=10.2, 3.9 Hz, 1H), 2.42 (sext, J=6.8 Hz, 1H).

실시예	화합물	Ar	Y	명칭	특성
198	370		NH	(R)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-페닐아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 7.79 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.8 (m, 3H), 6.65 (m, 2H), 6.53 (m, 2H), 4.24 (br. s., 1H), 3.9 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.09 (m, 1H)
199	371		0	(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-페닐아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 7.79 (m, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.80 (m, 2H), 6.54 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.08 (br. s., 1H), 3.71 (dd, J=4.7 Hz, J=11.0 Hz, 1H), 3.6 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 1H)
200	372		0	(S)-N-메틸-4-(1-(4-(2-아미노페닐)-카바모일)페닐)피롤리딘-3-일후시)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.0 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.59 (m, 2H), 5.16 (br. s., 1H), 3.9 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 2.4 (m, 2H)
201	373		0	(S)-4-(1-(4-(2-아미노페닐)-카바모일)페닐)피롤리딘-3-일후시)벤조산	<sup>1</sup> H NMR: (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 9.34 (s, 1 H), 7.85 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, 2H, J=7.7 Hz), 6.75 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.6 (m, 3H), 5.26 (br. s., 1H), 3.75 (m, 1H), 13.34 (br. s., 1H), 2.44 (m, 1H), 2.31 (m, 1H)
202	374		0	(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-(3-(3-아미노페닐)-4-(3-트리메틸실록시)피롤리딘-1-일)벤즈아미드	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 7.79 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.05 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, 2H, J=7.7 Hz), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.04 (br. s., 1H), 3.88 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (dd, J=4.7 Hz, J=11.0 Hz, 1H), 3.6 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 1H)

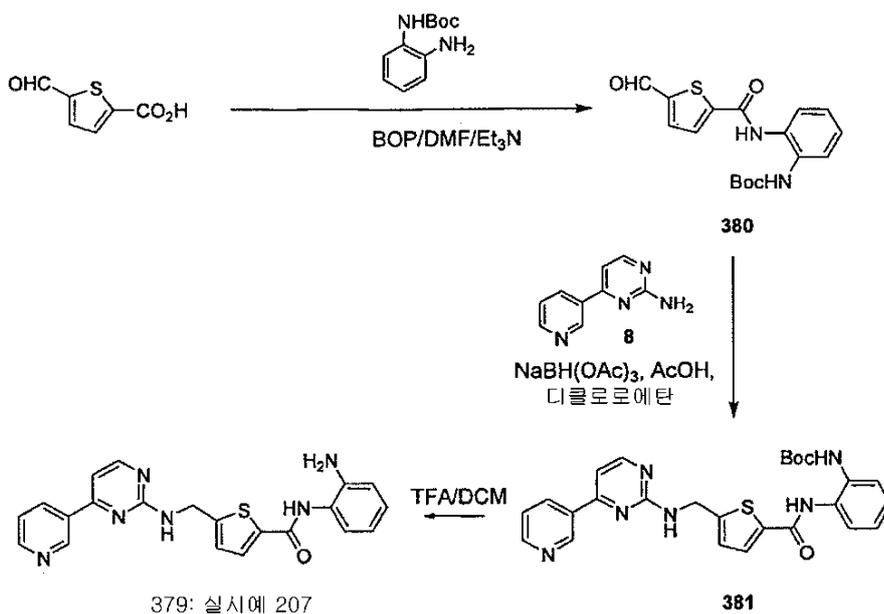
[1370]

실시예	화합물	Ar	Y	명칭	특성
203	375		0	(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-페녹시페녹시)피롤리딘-1-일)벤조아미드	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 8.95 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.48 (s, 5H), 7.04 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.57 (d, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.96 (br.s., 1H), 3.67 (m, 1H), 3.57 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.26 (m, 1H)
204	376		0	(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-페녹시페녹시)피롤리딘-1-일)벤조아미드	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, 5H), 7.2-7.4 (m, 4H), 6.8-7.2 (m, 10H), 6.6 (m, 2H), 5.05 (br.s., 1H), 3.6 (m, 1H), 3.5 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.32 (m, 1H)
205	377		0	(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-페녹시페녹시)피롤리딘-1-일)벤조아미드	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 8.12 (d, 2H, J=9.1 Hz), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (t, 1H, J=7.7 Hz), 6.87 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.50 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.09 (br.s., 1H), 3.71 (dd, J=4.5 Hz, J=11.3 Hz, 1H), 3.6 (m, 3H), 2.3 (m, 2H)
206	378		S	(S)-N-(2-아미노페닐)-4-(3-페록시페록시)피롤리딘-1-일)벤조아미드	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) 8.44 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.27 (m, 1H), 7.18 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.0-7.1 (m, 2H), 6.82 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.55 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 4H), 2.6 (m, 1H), 2.2 (m, 1H)

[1371]

[1372]

반응식 70



[1373]

[1374] 실시예 207:

[1375] N-(2-아미노페닐)-5-((4-(피리딘-2-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)티오펜-2-카르복사미드 (379)

[1376] 단계 1: 3차-부틸 2-(5-포르밀티오펜-2-카르복사미도)페닐카르바메이트 (380)

[1377] DMF(10 ml) 중 5-포르밀티오펜-2-카르복실산(350 mg, 2.24 mmol), 3차-부틸-2-아미노페닐카르바메이트(467 mg, 2.24 mmol) 및 트리에틸아민(470  $\mu$ l, 340 mg, 3.36 mmol) 및 BOP(1.1 g, 2.68 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 용리액으로서 헥산 중 25% EtOAc를 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 260 mg(33%)의 표제 화합물을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.95 (s, 1H), 9.7 (br. s, 1H), 7.84 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.74 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 1.56 (s, 9H). LRMS: (이론치) 346.1; (실험치) 369.1 (M+Na)

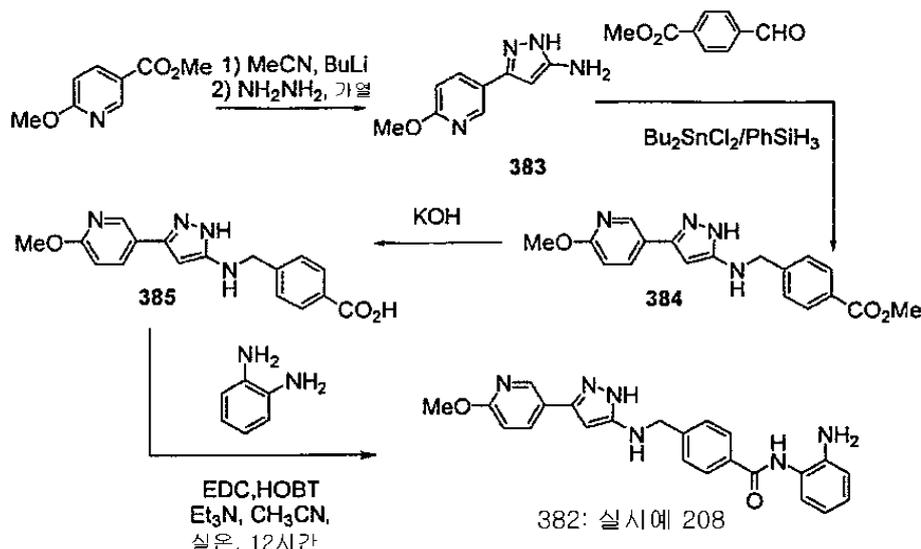
[1378] 단계 2: 3차-부틸 2-(5-((4-(피리딘-2-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)티오펜-2-카르복사미도)페닐카르바메이트 (381)

[1379] DCE(2 ml) 중 알데히드(380)(260 mg, 0.75 mmol), 4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-아민(85 mg, 0.5 mmol) 및 아세트산(100  $\mu$ l)의 용액을  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (22 mg, 1 mmol)로 처리하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이후 포화  $\text{NaHCO}_3$ (5 ml)의 첨가로 쉐킷하고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 80-20%의 EtOAc-헥산 혼합물을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(35 mg, 14% 수율)을 수득하였다. LRMS: (이론치) 502.2; (실험치) 503.4 (M+H $^+$ )

[1380] N-(2-아미노페닐)-5-((4-(피리딘-2-일)피리미딘-2-일아미노)메틸)티오펜-2-카르복사미드 (379)

[1381] 1:1 DCM 및 TFA의 혼합물(4 ml) 중 화합물(381)(35 mg, 0.07 mmol)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 고체를 수득하고, 이를 에테르로 분쇄하여 TFA 염으로서의 표제 화합물(26 mg, 75% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  9.31 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.77 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.1-7.5 (m, 6H). LRMS: (이론치) 402.2; (실험치) 403.3 (M+H $^+$ ).

[1382] 반응식 71



[1383] 실시예 208:

[1385] N-(2-아미노페닐)-4-((3-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일아미노)메틸)벤즈아미드 (382)

[1386] 단계 1: 3-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-아민 (383)

[1387] THF(20 ml) 중 MeCN(940  $\mu$ l, 736 mg, 17.96 mmol)을 2.5 M 헥산중 BuLi 용액(7.2 ml, 17.96 mmol)을 -78 $^{\circ}$ C에서

처리하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반하고, -78°C에서 THF(10 ml) 중 메틸 6-메톡시니코티네이트(2 g, 11.96 mmol)의 용액으로 처리하고, 실온에서 추가 2 시간 동안 교반하였다. 물(10 ml) 및 1 M HCl 용액(10 ml)의 첨가로 킨칭하였다. 얻어진 혼합물을 진공 중에 농축시키고, 잔류물을 EtOH(30 ml) 중 히드라진 일수화물(5 ml)과 함께 혼합하고, 2 시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, 감압하여 농축하여 고체를 수득하고, 이를 용리액으로서 DCM 중 10% MeOH를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(720 mg, 32% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.39 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.91 (s, 3H). LRMS: (이론치) 190.1; (실험치) 191.1 (M+H<sup>1</sup>).

[1388] 단계 2: 메틸 4-((3-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일아미노)메틸)벤조에이트 (384)

[1389] 건조된 THF(5 ml) 중 아민(383)(720 mg, 3.79 mmol), 메틸 4-포르밀벤조에이트(745 mg, 4.54 mmol) 및 Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub>(230 mg, 0.76 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이후 PhSiH<sub>3</sub>(514 μl, 451 mg, 4.17 mmol)로 처리하고, 실온에서 한 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH의 첨가로 킨칭하고, 45 분 동안 격렬하게 교반하였다. 이후 진공 중에 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 50 내지 100% EtOAc의 구배를 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(672 mg, 52% 수율)을 수득하였다. LRMS: (이론치) 338.1; (실험치) 339.2 (M+H<sup>1</sup>)

[1390] 단계 3: 4-((3-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일아미노)메틸)벤조산 (385)

[1391] THF, MeOH 및 물의 1:1:1 혼합물(9 ml) 중 화합물(384)(672 mg, 1.99 mmol) 및 KOH(300 mg, 5.35 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl의 첨가로 pH=4로 산성화시키고, 진공중에 농축시켰다. 잔류물을 물로 분쇄하고, 고형물을 여과하여 수집하고, 건조하여 표제 화합물(640 mg, 99% 수율)을 수득하였다. LRMS: (이론치) 324.1; (실험치) 325.2 (M+H<sup>1</sup>)

[1392] 단계 4: N-(2-아미노페닐)-4-((3-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일아미노)메틸)벤즈아미드 (382)

[1393] MeCN(10 ml) 중 화합물(385)(640 mg, 1.97 mmol)의 용액을 순서대로 Et<sub>3</sub>N(831 μl, 603 mg, 5.96 mmol), EDC(571 mg, 2.98 mmol), HOBT(334 mg, 2.18 mmol) 및 1,2-페닐렌 디아민(429 mg, 3.97 mmol)로 처리하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DCM(15 ml)와 포화 NH<sub>4</sub>Cl(15 ml)로 분별하였다. 유기상을 수집하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 얻어진 고형물을 DCM 중 3 내지 15% MeOH 구배를 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(113 mg, 14% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.97 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.81 (t, J=8.2 Hz, 2H), 6.63 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). LRMS: (이론치) 414.2; (실험치) 415.3 (M+H<sup>1</sup>)

[1394] 실시예 209:

[1395] N-(2-아미노페닐)-4-((3-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일아미노)메틸)벤즈아미드 (386)

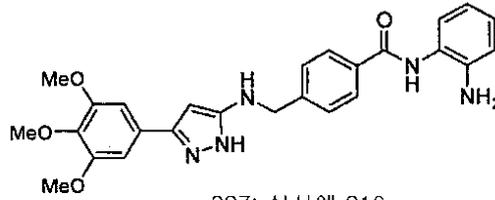


[1396]

[1397] 표제 화합물을 메틸 니코티네이트로부터 개시하여 반응식 71(실시예 208)에 따라 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.80 (s, 1H), 8.43 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J=7.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.45 (s, 2H). LRMS: (이론치) 384.2; (실험치) 385.2 (M+H<sup>1</sup>)

[1398] 실시예 210:

[1399] N-(2-아미노페닐)-4-((3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일아미노)메틸)벤즈아미드 (387)



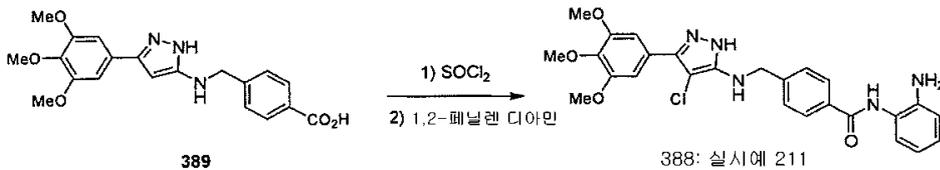
387: 실시예 210

[1400]

[1401] 표제 화합물을 메틸 3,4,5-트리메톡시벤조에이트로부터 개시하여 반응식 71(실시예 208)에 따라 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.77 (s, 3H). LRMS: (이론치) 473.3; (실험치) 474.4 ( $M+H^1$ )

[1402] 실시예 211:

[1403] N-(2-아미노페닐)-4-((4-클로로-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일아미노)메틸)벤즈아미드 (388)



389

388: 실시예 211

[1404]

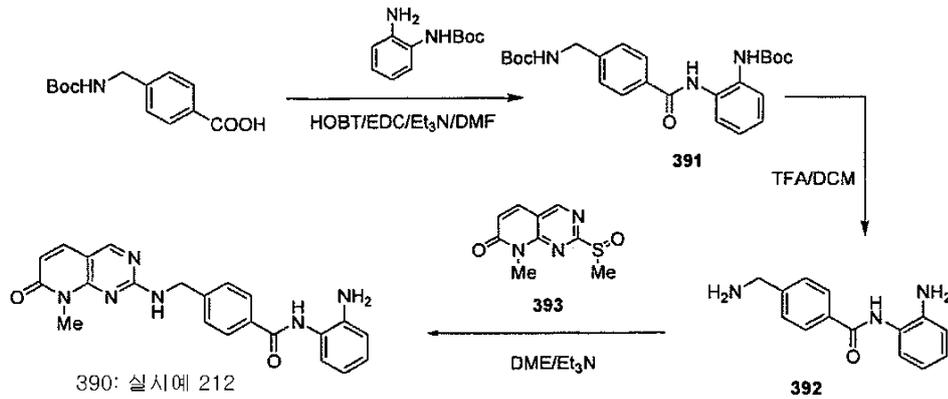
[1405] 단계 1, 2 및 3: 4-((3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일아미노)메틸)벤조산 (389)

[1406] 표제 화합물을 제 1 단계에서 메틸 6-메톡시니코티네이트 대신에 메틸 3,4,5-트리메톡시벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고 반응식 71, 단계 1, 2 및 3에 따라 수득하였다. LRMS: (이론치) 383.1; (실험치) 384.2 ( $M+H^1$ ).

[1407] 단계 4: N-(2-아미노페닐)-4-((4-클로로-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일아미노)메틸)벤즈아미드 (388)

[1408] DCM 및  $\text{SOCl}_2$ 의 1:1 혼합물 중 화합물(389)(30 mg, 0.08 mmol)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, THF(2 ml) 중 1,2-페닐렌 디아민(18 mg, 0.16 mmol)의 용액으로 처리하고, 실온에서 15 분 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켜 고형물을 수득하고, 이를 제조용 HPLC(컬럼 AQUASIL C-18; 5  $\mu\text{m}$ ; 230 $\times$ 21.2 mm; 용리액 30 내지 95% 수증 MeOH)로 정제하여 표제 화합물(8 mg, 20% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.92 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.75 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.80 (s, 3H). LRMS: (이론치) 507.2; (실험치) 508.3 ( $M+H^1$ ).

[1409] 반응식 72



[1410]

[1411] 실시예 212:

[1412] N-(2-아미노페닐)-4-((8-메틸-7-옥소-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (389)

[1413] 단계 1: 3차-부틸 2-(4-(Boc-아미노메틸)벤즈아미도)페닐카르바메이트 (391)

[1414] DMF(10 ml) 중 4-((3차-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조산(1 g, 3.98 mmol)의 용액을 순서대로 EDC(930 mg, 4.84 mmol), HOBT(682 mg, 4.46 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(670 μl, 489 mg, 4.84 mmol)으로 실온에서 처리하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고 클로로포름(10 ml)과 물(10 ml)로 분별하였다. 유기상을 수집하고, 1M HCl(10 ml) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub>(10 ml)로 세척하고, 건조하고, 여과하고, 증발시켜 잔류물을 형성시키고, 이를 용리액으로서 헥산 중 30% EtOAc를 이용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(840 mg, 51%)을 수득하였다. LRMS: (이론치) 441.2; (실험치) 442.2 (M+H<sup>1</sup>)

[1415] 단계 2: 4-(아미노메틸)-N-(2-아미노페닐)벤즈아미드 (392)

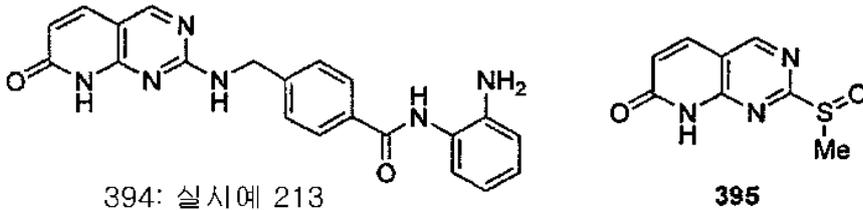
[1416] DCM/TFA의 2:1 혼합물(6 ml) 중 화합물(391)(840 mg, 1.9 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축시켜 모노 및 디-TFA 염의 혼합물로서 표제 화합물을 수득하였다(1.33 g, 100% 수율). LRMS: (이론치) 241.2; (실험치) 242.2 (M+H<sup>1</sup>).

[1417] 단계 3: N-(2-아미노페닐)-4-((8-메틸-7-옥소-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드 (390)

[1418] DME(3 ml) 중 술폭시드(393)[Barivian, M. et al. J. Med. Chem. (2001) 44(6); 1016-1016](166 mg, 0.74 mmol), 비스-아민(392)(535 mg, 2.23 mmol) 및 트리에틸아민(620 μl, 4.46 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc(5 ml)와 물(5 ml)로 분별하였다. 유기상을 수집하고, 연속적으로 NH<sub>4</sub>Cl(5 ml) 및 NaHCO<sub>3</sub>(5 ml)의 포화용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 1:1 EtOAc/헥산 용액으로 분쇄하여 표제 화합물(48 mg, 16% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.62 (s, 3H), 4.80 (m, 2H), 6.42 (d, J=10Hz, 1H), 6.85 (d, J=8Hz, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.897 (m, 2H), 8.43 (s, 1H). LRMS: (이론치) 400.0; (실험치) 401.0 (M+H<sup>1</sup>)

[1419] 실시예 213:

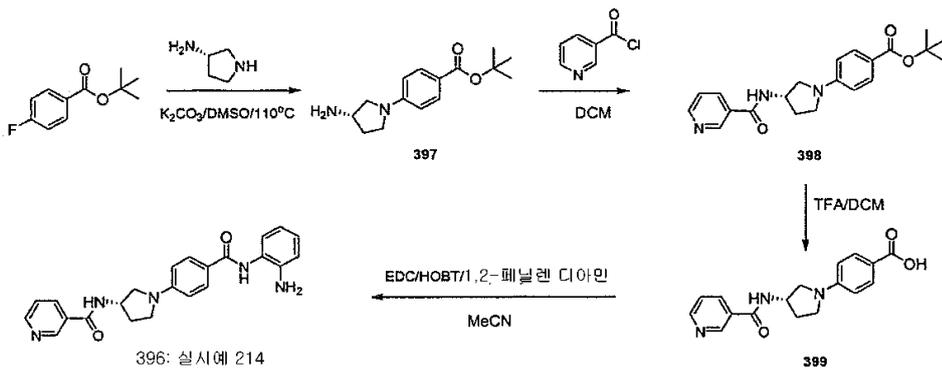
[1420] N-(2-아미노페닐)-4-((7-옥소-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)메틸) 벤즈아미드 (394)



[1421]

[1422] 표제 화합물을 슬록시드(393)과 유사한 문헌 과정에 의해 수득된 슬록시드(395)로부터 개시하여 실시예 212(반응식 72)와 유사한 방식으로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 4.60 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.10 (d, J=10Hz, 1H), 6.55 (t, J=7Hz, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.90 (t, J=7Hz, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.69 (s, 1H). LRMS: (이론치) 386.0; (실험치) 387.0 (M+H<sup>1</sup>).

[1423] 반응식 73



[1424]

[1425] 실시예 214:

[1426] (S)-N-(1-(4-(2-아미노페닐 카르바모일)페닐)피롤리딘-3-일)니코틴 아미드 (396)

[1427] 단계 1: (S)-3차-부틸 4-(3-아미노피롤리딘-1-일)벤조에이트 (397)

[1428] 표제 화합물을 단계 2, 반응식 69에 기술된 것과 동일한 과정을 사용하여 아미노에스테르(363)과 유사하게 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.35-3.6 (m, 3H), 3.06 (dd, J=4.7 Hz, J=9.8 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.57 (s, 9H). LRMS: (이론치) 262.1; (실험치) 263.0 (M+H<sup>1</sup>).

[1429] 단계 2: (S)-3차-부틸 4-(3-(니코틴아미도)피롤리딘-1-일)벤조에이트 (398)

[1430] DCM(2 ml) 중 화합물(397)(100 mg, 0.38 mmol), Et<sub>3</sub>N(160 μl, 1.14 mmol) 및 니코티노일 클로라이드 HCl 염(68 mg, 0.38 mmol)의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, NH<sub>4</sub>Cl 포화용액(5 ml)의 첨가로 켄칭하였다. 유기상을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 용리액으로서 DCM 중 5% MeOH를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(110 mg, 79% 수율)을 수득하였다. LRMS: (이론치) 367.2; (실험치). 368.1 (M+H<sup>1</sup>).

[1431] 단계 3: (S)-4-(3-(니코틴아미도)피롤리딘-1-일)벤조산 (399)

[1432] 표제 화합물을 단계 5, 반응식 28에 기술된 것과 동일한 과정을 사용하여 화합물(117)과 유사하게 모노염 및 디염의 혼합물로서 수득하였다. LRMS: (이론치) 311.1; (실험치) 312.1 (M+H<sup>1</sup>).

[1433] 단계 4: (S)-N-(1-(4-(2-아미노페닐카르바모일)페닐)피롤리딘-3-일)니코틴 아미드 (396)

[1434] 아세트니트릴(2 ml) 중 화합물(399)(93 mg, 0.3 mmol), 페닐렌 디아민(65 mg, 0.6 mmol), EDC(86 mg, 0.45



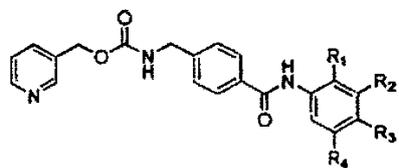
368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375., 376, 377, 및 378의 HDAC 활성을 측정하였다. 표 14에서, "a"는 0.1 μM 이하의 활성을 나타내는 것이며, "b"는 1 μM 이하의 활성을 나타내는 것이며, "c"는 5 μM 이하의 활성을 나타내는 것이며, "d"는 5 μM 초과 활성을 나타내는 것이다. 표 14에서 H4-Ac T24 EC 대 MS-275 검정에 대해, "u"는 1 미만을 나타내는 것이며, "v"는 1을 나타내는 것이며, "w"는 1 초과를 나타내는 것이다. 표 14에서 H4 Ac t24 검정에 대해, "x"는 1 μM 이하의 활성을 나타내는 것이며, "y"는 10 μM 이하의 활성을 나타내는 것이며, "z"는 20 μM 이하의 활성을 나타내는 것이다.

[1446] 2. MTT 검정

[1447] HCT116 세포(2000/웰)를 화합물로 처리하기 하루 전에 96-웰 조직 배양 플레이트 상에 플레이팅하였다. 다양한 농도로 화합물을 세포에 첨가하였다. 세포를 5% CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 37°C로 72 시간 동안 인큐베이션하였다. MTT (3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐 테트라졸리움 브로마이드, 시그마)를 최종 농도 0.5 mg/ml로 첨가하고, 세포와 함께 4 시간 동안 인큐베이션한 후에, 1 부피의 가용화 완충제(50% N,N-디메틸포름아미드, 20% SDS, pH 4.7)를 배양 세포에 첨가하였다. 하룻밤 동안 인큐베이션한 후, 가용화된 염료를 MR700 플레이트 기록기(Dynatech Laboratories Inc.)를 이용하여, 630 nm의 기준물질을 사용하여 570 nm에서 비색기록으로 정량화하였다. OD 값을 관련 세포주의 표준 성장 곡선에 따라 세포수로 전환하였다. 50%의 용매 처리된 세포의 수로의 세포 수를 감소시키는 농도를 MTT IC<sub>50</sub>으로서 결정하였다. 대표적인 화합물에 대한 IC<sub>50</sub> 값을 표 14에 나타내었다. 표 14에서, "a"는 0.1 μM 이하의 활성을 나타내는 것이며, "b"는 1 μM 이하의 활성을 나타내는 것이며, "c"는 5 μM 이하의 활성을 나타내는 것이다.

[1448] 3. 면역블롯에 의한 전체 세포에서의 히스톤 H4 아세틸화

[1449] 배양물에서 성장하는 T24 인간 방광암 세포를 HDAC 억제제와 함께 16 시간 동안 인큐베이션하였다. 문헌[M. Yoshida et al. (J.Biol. Chem. 265(28): 17174-17179(1990))]에 기술된 바와 같이 배양 기간 후에 히스톤을 세포로부터 추출하였다. 20 g의 총 히스톤 단백질을 SDS/PAGE 상에 로딩하고, 니트로셀룰로즈 막으로 옮겼다. 막을 아세틸화된 히스톤 H-4(Upstate Biotech Inc.) 후 말 적색 과산화소 콘주게이트된 2차 항체(Sigma)에 대해 특이적인 폴리클론 항체와 함께 조사하였다. 강화된 화학발광체(ECL)(Amersham) 검출을 코닥 필름(Eastman Kodak)을 이용하여 수행하였다. 아세틸화된 H-4 신호를 밀도진단기로 정량화하였다. 대표적인 데이터를 표 14에 나타내었다. 데이터를 대조군 화합물, MS-275에 대한 본 발명의 지시된 화합물을 사용하여 아세틸화된 H-4 신호를 50%로 감소시키는데 유용한 농도의 비(EC<sub>50</sub>)로서 나타내었다. 지시된 비가 1인 경우, 본 발명의 화합물은 MS-275 대조군 화합물 만큼 효과적이다. 비가 1 미만인 경우, 본 발명의 화합물은 MS-275 대조군 화합물 보다 더욱 효과적이다. MS-275 화합물에 관한 추가 정보는 문헌[Suzuki et al., J. Med. Chem. 1999, 99.3001-3003]에서 확인할 수 있다.



MS-275

[1450] 4. 히스톤 H3 아세틸화 검정

[1452] 배양물에서 성장하는 T24 인간 방광암 세포를 HDAC 억제제와 함께 16 시간 동안 인큐베이션하였다. 세포 생존율을 10 μl의 알마르 블루(Alamar Blue, BioSource, DAL1100)를 첨가하여 결정하였다. 세포를 PBS로 한번 세척하고, 10 분 동안 -20°C로 미리 냉각된 메탄올로 고정시켰다. 세포를 PBS에서 두번 세척하였다. 고정된 세포를 50 μl의 PBS + 0.1% 트리톤 X-100으로 블로킹하였다. 세포를 1차 항체로서 래빗-항-아세틸-H3(Upstate #06-599)로 조사한 후, 2차 항체로서 염소-항-래빗-HRP(Sigma #A-0545)로 조사하였다. 암플렉스-레드(Amplex-Red)를 첨가한 후 형광을 형광측정기로 Ex:550, Em:610, 컷오프:590(Auto PMT, 15 기록/웰)에서 기록하였다. 형광 신호를 알마르 블루로부터 유도된 세포 생존율에 대해 일반화하였다. 데이터를 EC<sub>50</sub>으로서 표 14에 나타내었다. MS-275의 최대 아세틸화 신호(형광 단위)를 E<sub>max</sub>로서 측정하였다. 50%의 E<sub>max</sub>를 제공하는 화합물의 농도가 E<sub>50</sub>이다. 표 14에서, "x"는 1 μM 이하의 활성을 나타내며, "y"는 10 μM 이하의 활성을 나타내며, "z"는

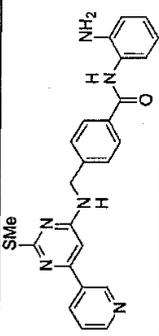
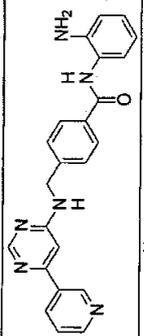
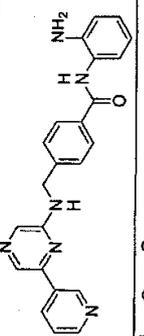
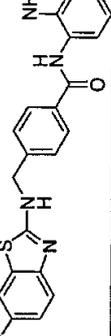
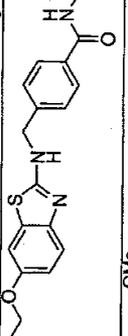
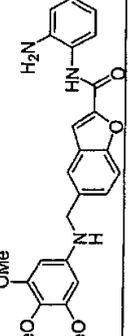
20  $\mu\text{M}$  이하의 활성을 나타낸다.

[1453]

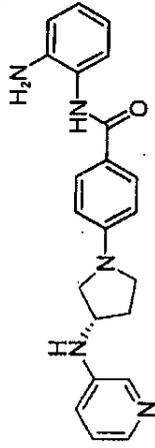
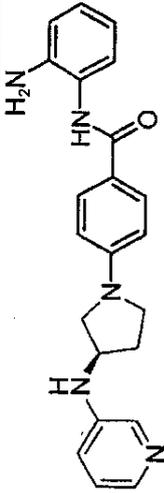
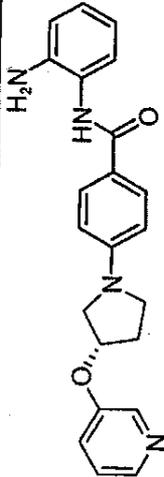
표 14. 선택된 HDAC 억제제의 시험관내 프로파일

실시예	화합물	구조	HDAC-1 IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	MTT HCT116 IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	H4-Ac T24 EC 대 MS- 275
4	10c		c	b	v
16	13e		c	b	v
20	16d		b	b	v
30	26b		c	a	v
42	44		c	a	v
43	47		c	b	u

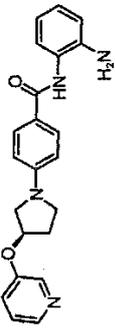
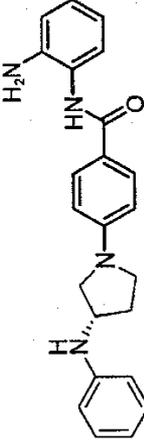
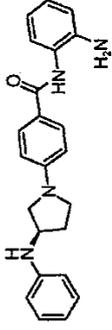
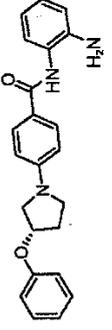
[1454]

실시예	화합물	구조	HDAC-1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	MTT HCT116 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	H4-Ac T24 EC 대 MS- 275
48	61a		c	a	v
49	61b		c	a	u
51	63		c	b	v
72	134		c	b	u
76	138		c	a	u
173	308		c	b	w

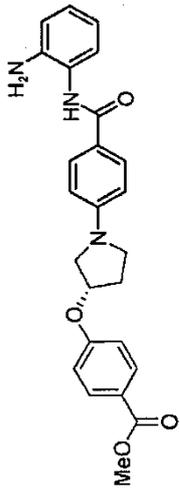
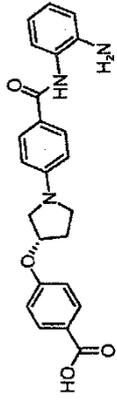
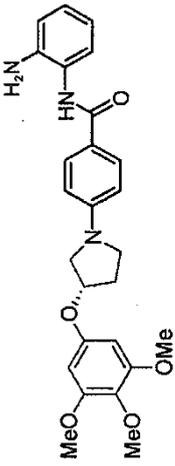
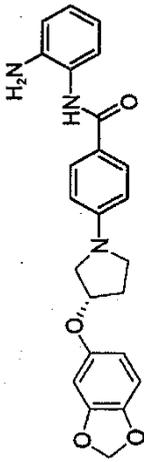
[1455]

실시예	화합물	구조	HDAC1 IC50 $\mu$ M	MTT HCT116 IC50 (mM)	H3 Ac t24 ( $\mu$ M)
193	361		a	b	y
194	366		b	c	z
195	367		b	b	y

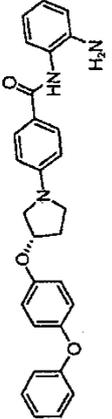
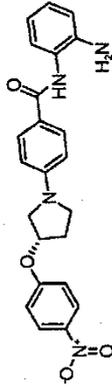
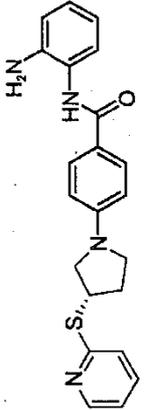
[1456]

196	368		b	b	b
197	369		b	b	x
198	370		c	c	c
199	371		b	b	b

[1457]

200	372		a	b	
201	373		b	d	
202	374		a	b	x
203	375		a	d	x

[1458]

		y
c	b	b
c	b	b
		
376	377	378
204	205	206

[1459]

[1460]

검정 실시예 2

[1461]

생체 내에서 인간 종양 이종이식편에 대한 히스톤 데아세틸라제 억제제의 항신생물 효과

[1462]

8주 내지 10주령의 BCD1 마우스 암컷(Taconic Labs, Great Barrington, NY)의 옆구리 영역에  $2 \times 10^6$  개의 예비컨디셔닝된 HCT116 인간 직장결장 암세포, A549 인간 폐암, SW48 인간 직장 결장암을 피하 주입하였다. 이들 세포의 예비컨디셔닝은 동일한 계통의 누드 마우스에서 최소 3회 연속 종양 이식에 의해 수행되었다. 후속하여, 약 30mg의 종양 단편을 절제하고 포렌 마취(Abbott Labs, Geneva, Switzerland)하에 마우스의 왼쪽 옆구리 영역에 피하 이식하였다. 종양이 평균 부피  $100 \text{ mm}^3$ 에 도달한 때에, 마우스에 DMSO중의 히스톤 데아세틸라제 억제제의 용액을 10mg/kg의 출발 용량으로 매일 정맥내, 피하, 또는 복강내 주사하였다. HDAC 억제제의 최적 용량은 표준 프로토콜에 따라 투약량 반응 실험에 의해 설정하였다. 종양 부피는 주입 후 2일 마다 표준 방법(e.g., Meyer et al., Int. J. Cancer **43**: 851-856 (1989))에 따라 계산하였다. 본 발명에 따른 HDAC 억제제로 처리하면 비히클 만으로 처리된 대조군(즉, HDAC 억제제 부재)에 비해 종양 중량 및 부피가 현저히 감소되었다.

[1463]

검정 실시예 3

[1464] 생체 내에서 종양 세포에 대한 히스톤 데아세틸라제 억제제와 히스톤 데아세틸라제 안티센스 올리고뉴클레오티드의 병용 항신생물 효과

[1465] 본 실시예의 목적은 본 발명의 히스톤 데아세틸라제 억제제와 히스톤 데아세틸라제 안티센스 올리고뉴클레오티드의 병용 사용이 포유동물에서 종양 성장의 억제를 증가시키는 능력이 있음을 예증하기 위한 것이다. 바람직하게, 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 HDAC 억제제는 동일한 히스톤 데아세틸라제의 발현 및 활성을 억제한다.

[1466] 이식된 HCT116 종양(평균 부피 100 mm<sup>3</sup>)을 가진 마우스를 매일 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 약 30 mg의 히스톤 데아세틸라제 안티센스 올리고뉴클레오티드를 함유하는 식염 제제로 처리하였다. 제2군의 마우스를 체중 kg당 약 0.01 mg 내지 약 5 mg의 HDAC 억제제를 함유하는 약제학적으로 허용되는 제제로 매일 처리하였다.

[1467] 일부 마우스는 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 HDAC 억제제를 둘 모두 투여받았다. 이들 마우스 중에서, 한 군은 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 HDAC 억제제를 동시에 꼬리 정맥을 통해 정맥내 투여할 수 있다. 또다른 군은 안티센스 올리고뉴클레오티드를 꼬리 정맥을 통해, HDAC 억제제를 피하 투여할 수 있다, 마우스 대조군은 유사하게 비처리(예를 들어, 식염수만 투여), 미스매치 안티센스 올리고뉴클레오티드 단독, 히스톤 데아세틸라제 활성을 억제하지 않는 대조 화합물, 및 미스매치 안티센스 올리고뉴클레오티드와 함께 대조 화합물을 투여한다.

[1468] 종양 부피는 캘리퍼스로 측정하였다. 안티센스 올리고뉴클레오티드와 함께 본 발명에 따른 히스톤 데아세틸라제 단백질 억제제로 처리한 결과 대조군과 비교하여 종양 중량 및 부피가 현저히 감소되었다.

표 15. 억제율(%) (비히클 대조군과 비교)

화합물	실시예	투여량 mg/kg	경로	투입된 동물의 수	HCT116	SW48	A549
10a	2	30	ip	8	16.1	23.0	-
26b	30	40	ip	8	-	75.1	74.4
28c	32	30	ip	8	88.0	89.5	-
29a	34	30	ip	8	-	70.2	31.8
31b	37	30	ip	8	39.4	47.8	-
34a	39	30	ip	8	-	25.5	67.1
58b	47	30	ip	8	29.4	34.8	-
138	76	30	ip	8	79.8	-	83.7
158	82	30	ip	8	-	43.2	42.6
194	83	30	ip	8	54.8	23.1	-
212f	104	30	ip	8	65.7	32.7	-
212h	106	30	ip	8	-	44.0	54.4
252	133	30	ip	8	70.6	25.9	-
288	161	30	ip	8	83.9	53.4	-

[1469]

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Methylgene, Inc.  
Delorme, Daniel et al.

<120> INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE

<130> 02-423-G2F

<150> CA 05/000454

<151> 2005-03-29

<160> 17

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 1  
 gaaacgtgag ggactcagca 20

<210> 2  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 2  
 ggaagccaga gctggagagg 20

<210> 3  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 3  
 gttagtgag gcactgagga 20

<210> 4  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 4  
gctgagctgt tctgattgg 20

<210> 5  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> Synthetic

<400> 5  
cgtgagcact tctcattcc 20

<210> 6  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> Synthetic

<400> 6  
cgctttcctt gtcattgaca 20

<210> 7  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> Synthetic

<400> 7  
gcctttccta ctcatgtgt 20

<210> 8  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 8  
 gctgcctgcc gtgccaccc 20

<210> 9  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 9  
 cgtgcctgcg ctgccacgg 20

<210> 10  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 10  
 tacagtccat gcaacctcca 20

<210> 11  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 11  
 atcagtccaa ccaacctcgt 20

<210> 12

<211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 12  
 cttcgtctc acctgcttg 20

<210> 13  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 13  
 caggctgaa tgagctacag 20

<210> 14  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 14  
 gacgctgca tcaggtagac 20

<210> 15  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Synthetic

<400> 15  
 cttcagccag gatgccaca 20

<210> 16  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> Synthetic

<400> 16  
ctccggtcc tccatcttc 20

<210> 17  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> Synthetic

<400> 17  
agccagctgc cacttgatgc 20