



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0025712
(43) 공개일자 2021년03월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/40 (2006.01) A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 207/40 (2013.01)
A61K 31/401 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7006045(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년05월16일
심사청구일자 2021년02월26일
- (62) 원출원 특허 10-2019-7036301
원출원일자(국제) 2014년05월16일
심사청구일자 2019년12월09일
- (85) 번역문제출일자 2021년02월26일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/060102
(87) 국제공개번호 WO 2014/184350
국제공개일자 2014년11월20일
- (30) 우선권주장
13168291.6 2013년05월17일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
얀센 사이언시즈 아일랜드 언리미티드 컴퍼니
아일랜드 코 코크 링가스키디 바나헬리
- (72) 발명자
반딕크 코엔
벨기에 베-3583 팔-베르겐 도이르네슈트라트 74
하해 게르빈 이본느 파울
벨기에 베-2950 카펠렌 비누사커 111
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한성

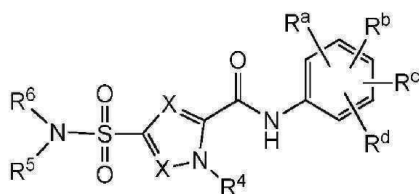
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **솔파모일피롤아미드 유도체 및 B형 간염 치료용 의약으로서의 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 ID:

[화학식 ID]



의 HBV 복제 억제제에 관한 것으로서, 이는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이들의 염, 수화물, 용매화물을 포함하고, 여기서, X, R^a 내지 R^d 및 R⁴ 내지 R⁶은 본원에 정의된 의미를 갖는다. 또한 본 발명은 상기 화합물의 제조 방법, 이를 함유하는 제약 조성물, 및 HBV 치료법에서의 단독의 또는 기타 HBV 억제제와 조합된 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4025 (2013.01)

C07D 405/12 (2013.01)

(72) 발명자

라스트 스테판 올리엔

벨기에 베-2547 린트 크라우벨쇼에베 59

맥 고완 데이비드 크레이그

벨기에 베-1150 브뤼셀 데 비올레일란 80

롬보우츠 기어트

벨기에 베-2150 보스베크 징겔 92아 부스 2

페르슈에렌 뫼 가스톤

벨기에 베-2600 베르헨 (안트베르펜) 데 비테슈트
라트 5

라보이송 피에르 장-마리 베르나르

벨기에 베-1331 로지레스 뫼 줄리 3

(30) 우선권주장

13175181.0 2013년07월04일

유럽특허청(EPO)(EP)

13182281.9 2013년08월29일

유럽특허청(EPO)(EP)

13191209.9 2013년10월31일

유럽특허청(EPO)(EP)

13198160.7 2013년12월18일

유럽특허청(EPO)(EP)

14157900.3 2014년03월05일

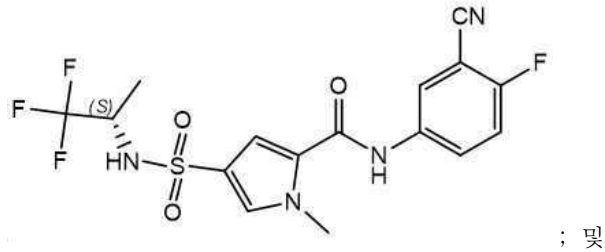
유럽특허청(EPO)(EP)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 하기 화학식의 화합물:



; 및

(b) 페길화(pegylated) 인터페론- α , Toll-유사 수용체 7 작동제, Toll-유사 수용체 8 작동제, 및 Toll-유사 수용체 7 및 8 작동제로부터 선택되는 하나 이상의 면역조절제;를 포함하며,

HBV 감염으로 고통받는 환자에게 상기 성분 (a) 및 (b)를 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여하는 것을 통하여 HBV 감염을 치료함에 있어서 상기 성분 (a) 및 (b)를 병용하기 위한, 제품.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 성분 (a) 및 (b)가 동시에 투여되는, 제품.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 성분 (a) 및 (b)가 별도로 또는 순차적으로 투여되는, 제품.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 면역조절제가 페길화 인터페론- α 이고, 상기 성분 (a)가 경구 투여되는 한편 상기 성분 (b)는 주사 투여되는, 제품.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 면역조절제가 Toll-유사 수용체 7 작동제, Toll-유사 수용체 8 작동제, 및 Toll-유사 수용체 7 및 8 작동제로부터 선택되고, 상기 성분 (a) 및 (b)가 경구 투여되는, 제품.

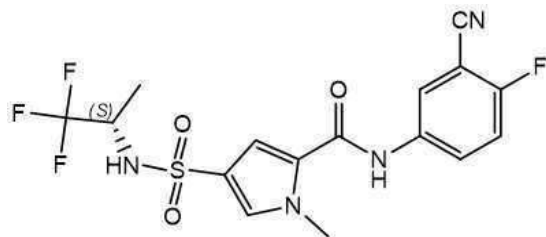
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HBV 감염이 만성 HBV 감염인, 제품.

청구항 7

HBV 감염의 치료용 약제로서,

하기 화학식의 화합물:

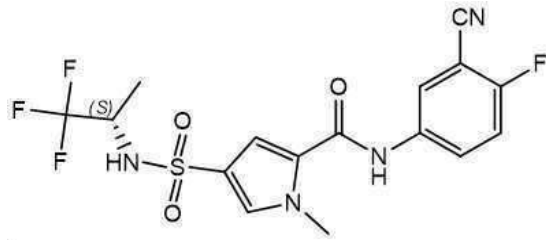


을 포함하며,

페길화(pegylated) 인터페론- α , Toll-유사 수용체 7 작동제, Toll-유사 수용체 8 작동제, 및 Toll-유사 수용체 7 및 8 작동제로부터 선택되는 하나 이상의 면역조절제와의 병용 요법에서의 투여용 또는 투여 예정인, 약제.

청구항 8

제7항에 있어서, 하기 화학식의 화합물:

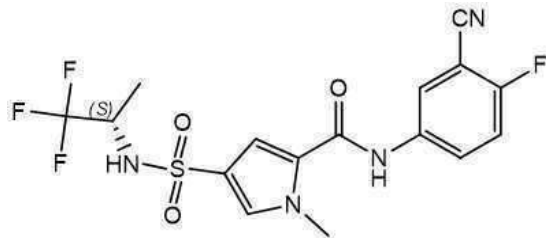


과,

페길화 인터페론- α , Toll-유사 수용체 7 작동제, Toll-유사 수용체 8 작동제, 및 Toll-유사 수용체 7 및 8 작동제로부터 선택되는 하나 이상의 면역조절제의 동시 투여용인, 약제.

청구항 9

제7항에 있어서, 하기 화학식의 화합물:



과,

페길화 인터페론- α , Toll-유사 수용체 7 작동제, Toll-유사 수용체 8 작동제, 및 Toll-유사 수용체 7 및 8 작동제로부터 선택되는 하나 이상의 면역조절제의 별도 또는 순차 투여용인, 약제.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 면역조절제가 페길화 인터페론- α 인, 약제.

청구항 11

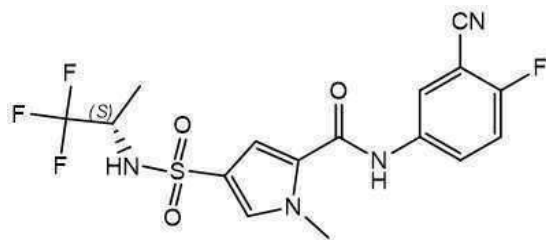
제7항에 있어서, 상기 면역조절제가 Toll-유사 수용체 7 작동제, Toll-유사 수용체 8 작동제, 및 Toll-유사 수용체 7 및 8 작동제로부터 선택되는, 약제.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HBV 감염이 만성 HBV 감염인, 약제.

청구항 13

HBV 감염의 치료용 약제의 제조에 하기 화학식의 화합물:

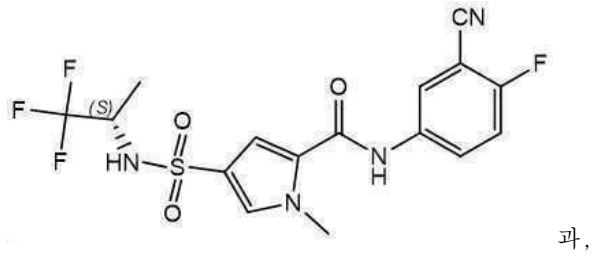


을 사용하는 방법으로서,

상기 약제는 페길화(pegylated) 인터페론- α , Toll-유사 수용체 7 작동제, Toll-유사 수용체 8 작동제, 및 Toll-유사 수용체 7 및 8 작동제로부터 선택되는 하나 이상의 면역조절제와의 병용 요법에서의 투여용 또는 투여 예정인, 방법.

청구항 14

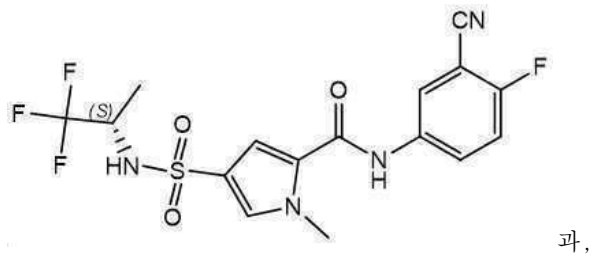
제13항에 있어서, 상기 약제는 하기 화학식의 화합물:



페길화 인터페론- α , Toll-유사 수용체 7 작동제, Toll-유사 수용체 8 작동제, 및 Toll-유사 수용체 7 및 8 작동제로부터 선택되는 하나 이상의 면역조절제의 동시 투여용인, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 약제는 하기 화학식의 화합물:



페길화 인터페론- α , Toll-유사 수용체 7 작동제, Toll-유사 수용체 8 작동제, 및 Toll-유사 수용체 7 및 8 작동제로부터 선택되는 하나 이상의 면역조절제의 별도 또는 순차 투여용인, 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 면역조절제가 페길화 인터페론- α 인, 방법.

청구항 17

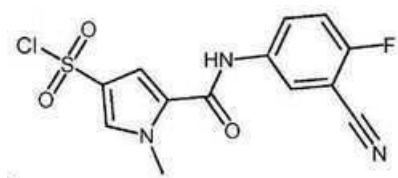
제13항에 있어서, 상기 면역조절제가 Toll-유사 수용체 7 작동제, Toll-유사 수용체 8 작동제, 및 Toll-유사 수용체 7 및 8 작동제로부터 선택되는, 방법.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HBV 감염이 만성 HBV 감염인, 방법.

청구항 19

하기 구조를 갖는 5-[(3-시아노-4-플루오로-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드인, 화합물:



발명의 설명

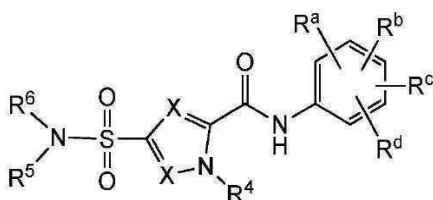
기술 분야

배경 기술

- [0001] B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus; HBV)는 헤파드나바이러스 패밀리(Hepadnavirus family) (헤파드나비리데(*Hepadnaviridae*))의 엔벨로프(enveloped), 부분 이중 가닥 DNA(dsDNA) 바이러스이다. 그 게놈은 하기 4가지의 중첩 판독 프레임(reading frame)을 함유한다: 프리코어(precore)/코어 유전자; 폴리머라아제 유전자; 3가지의 엔벨로프 단백질을 코딩하는 L, M 및 S 유전자; 및 X 유전자.
- [0002] 감염시에, 상기 부분 이중 가닥 DNA 게놈 (안정된 원형(relaxed circular) DNA; rcDNA)은 숙주 세포의 핵에서 공유 결합으로 닫혀진 원형(covalently closed circular) DNA(cccDNA)로 전환되며, 바이러스 mRNA가 전사된다. 일단 캡시드화되면, 코어 단백질 및 Pol을 또한 코딩하는 프리게노믹(pregenomic) RNA(pgRNA)는 역전사를 위한 주형으로서의 역할을 하는데, 이는 뉴클레오캡시드 중 부분 dsDNA 게놈(rcDNA)을 재생시킨다.
- [0003] HBV는 일부의 아시아 및 아프리카에서 유행병을 야기하였으며, 이것은 중국에서 풍토병이다. HBV는 전 세계적으로 대략 20억명의 사람을 감염시켰으며, 이 중 대략 3억 5000만명의 사람에게서 만성 감염이 발병되었다. 상기 바이러스는 B형 간염 질환을 야기하며, 만성 감염은 간경변 및 간세포 암종의 발병 위험성의 강한 증가와 상관된다.
- [0004] B형 간염 바이러스의 전염은 감염 혈액 또는 체액에의 노출에서 생기는 반면, 바이러스 DNA는 고 역치의 혈청 중 DNA를 갖는 만성 보균자의 타액, 누액, 및 소변에서 검출되었다.
- [0005] 효과적이고 내성 좋은 백신이 존재하지만, 직접적 치료 옵션은 현재 인터페론 및 하기의 항바이러스제에 한정된다: 테노포비르(tenofovir), 라미부딘(lamivudine), 아데포비르(adefovir), 엔테카비르(entecavir) 및 텔비부딘.
- [0006] 게다가, 헥테로아릴디히드로피리미딘(HAP)은 조직 배양 및 동물 모델에서 HBV 억제제로서 확인되었다 (문헌 [Weber et al., Antiviral Res. 54: 69-78]).
- [0007] 2013년 1월 10일자로 공개된 국제특허 공개 W02013/006394호는 HBV에 대하여 활성을 갖는 술파모일-아릴아미드의 하위부류(subclass)에 관한 것이다. 2013년 6월 26일자로 공개된 국제특허 공개 W02013/096744호는 HBV에 대하여 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.
- [0008] 게다가, 2014년 3월 6일자로 공개된 국제특허 공개 W02014/033170호 및 W02014/033176호는 HBV에 대하여 활성을 갖는 추가 화합물에 관한 것이다.
- [0009] HBV 직접적 항바이러스제가 조우할 수 있는 문제 중에는 독성, 돌연변이 유발성(mutagenicity), 선택성의 결여, 불량한 효능, 불량한 생체이용성, 및 합성의 어려움이 있다.
- [0010] 이러한 약점 점 중 적어도 하나를 극복할 수 있거나 증가된 효력 또는 증가된 안전창(safety window)과 같은 추가의 강점을 갖는 추가의 HBV 억제제에 대한 필요성이 있다.

발명의 내용

- [0011] 본 발명은 하기 화학식 ID의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태(tautomeric form) 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:
- [0012] [화학식 ID]



- [0013]
- [0014] 여기서,
- [0015] 각각의 X는 독립적으로 CR⁷을 나타내며;
- [0016] R^a, R^b 및 R^c는 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, -CHF₂, -CF₂-메틸, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄

시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] R^d 는 수소 또는 플루오로이며;

[0018] R^4 는 수소, C_1 - C_3 알킬 또는 C_3 - C_4 시클로알킬이고;

[0019] R^5 는 수소이며;

[0020] R^6 은 C_2 - C_6 알킬, C_1 - C_4 알킬- R^8 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), C_1 - C_4 알킬- R^9 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 단환식 또는 다환식 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 C_2 - C_6 알킬은 수소, -OH, 플루오로, 옥소, R^9 , R^{10} 및 C_1 - C_4 알킬 (R^{10} 으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0021] R^7 은 수소, -CN, 플루오로, 클로로, 브로모, -CHF₂, -CF₂-메틸, -CH₂F, -CF₃, C_1 - C_3 알킬 (메톡시로 임의로 치환됨), C_2 - C_3 알케닐 또는 C_3 - C_4 시클로알킬을 나타내고;

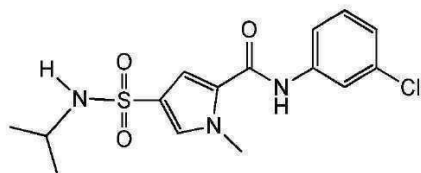
[0022] R^8 은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 나타내고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 R^{10} 으로 임의로 치환된 1개 이상의 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되며;

[0023] R^9 는 C_1 - C_4 알킬옥시, -SO₂-메틸, -C(=O)-OR¹¹ 또는 -C(=O)-N(R¹¹)₂를 나타내고;

[0024] R^{10} 은 -CN, -OH, 플루오로, -CHF₂, -CH₂F 또는 -CF₃을 나타내며;

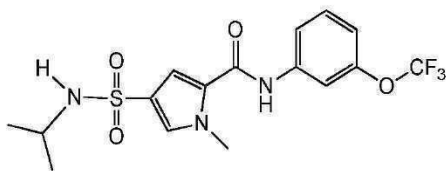
[0025] R^{11} 은 수소 또는 C_1 - C_3 알킬을 나타내고;

[0026] 그러한 화합물은



[0027]

[0028] 또는



[0029]

[0030] 이 아니다.

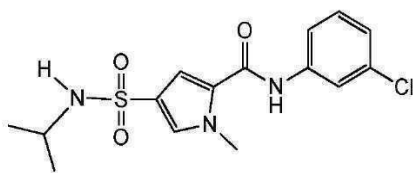
[0031] 추가로 본 발명은 화학식 ID의 화합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0032] 또한 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한, 바람직하게는 포유류에서 HBV 감염을 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 ID의 화합물에 관한 것이다.

[0033] 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 ID의 화합물과 또 다른 HBV 억제제의 조합물에 관한 것이다.

[0034] 본 발명에 따라 제공되는 화학식 ID의 화합물의 제약 조성물, 용도 및 조합물은 하기 화합물의 제약 조성물, 용

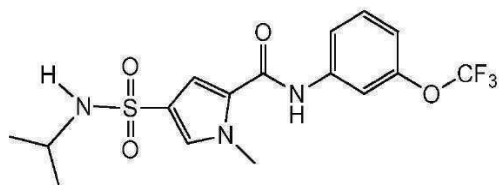
도 및 조합물을 포함한다:



[0035]

[0036]

및



[0037]

[0038]

정의

[0039]

"C_{1-x}알킬" 및 "C₁-C_x알킬"이라는 용어는 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0040]

기로서의 또는 기의 일부로서의 "C₁₋₃알킬"이라는 용어는 화학식 C_nH_{2n+1}의 히드로카르빌 라디칼을 나타내며, 여기서, n은 1 내지 3의 범위의 수이다. C₁₋₃알킬이 추가의 라디칼에 커플링된 경우, 이것은 화학식 C_nH_{2n}을 나타낸다. C₁₋₃알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다. C₁₋₃알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 모든 선형 또는 분지형 알킬기를 포함하며, 따라서 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, 및 *i*-프로필과 같은 것을 포함한다.

[0041]

기로서의 또는 기의 일부로서의 C₁₋₄알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼, 예컨대 C₁₋₃알킬에 대하여 정의된 기 및 부틸 등을 정의한다.

[0042]

기로서의 또는 기의 일부로서의 C₁₋₆알킬 및 C₂₋₆알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼, 예컨대 C₁₋₄알킬에 대하여 정의된 기 및 펜틸, 헥실, 2-메틸부틸 등을 정의한다.

[0043]

기로서의 또는 기의 일부로서의 "C₂₋₃알케닐"이라는 용어는 2 또는 3개의 탄소 원자를 포함하고 내부에 1개 이상의 이중 결합을 갖는 탄화수소 라디칼을 나타내며, 따라서 예를 들어 에테닐 (비닐), 1-프로페닐, 및 2-프로페닐과 같은 것을 포함한다.

[0044]

기로서의 또는 기의 일부로서의 "C₁₋₃알킬옥시"라는 용어는 화학식 --OR^c를 갖는 라디칼을 나타내며, 여기서, R^c는 C₁₋₃알킬이다. 적합한 C₁₋₃알킬옥시의 비제한적 예는 메틸옥시 (또한 메톡시), 에틸옥시 (또한 에톡시), 프로필옥시 및 이소프로필옥시를 포함한다.

[0045]

본원에서 사용되는 바와 같이, "3 내지 7원 단환식 또는 다환식 포화 고리"라는 용어는 3, 4, 5, 6 또는 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 환형 탄화수소를 의미하며, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸 (단환식) 및 7개 이하의 탄소 원자를 갖는 2개 이상의 포화 고리를 갖는 융합 또는 스피로 고리 시스템 (다환식)을 총칭한다.

[0046]

그러한 포화 고리는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하여서, 1개 이상의 탄소 원자가 N, O 및 S, 특히 N 및 O로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되게 된다. 예는 옥세탄, 테트라히드로-2H-피라닐, 피페리딘, 테트라히드로-푸라닐, 모르폴리닐, 티올란 1,1-디옥시드 및 피롤리디닐을 포함한다. 바람직한 것은 3 또는 4개의 탄소 원자 및 1개의 산소 원자를 갖는 포화 환형 탄화수소이다. 예는 옥세탄 및 테트라히드로-푸라닐을 포함한다.

[0047]

다양한 복소환의 상이한 이성질체가 본 명세서 전체에 걸쳐 사용되는 정의 내에 존재할 수 있음이 주지되어야 한다. 예를 들어, 화학명 또는 화학 구조에 따라 구조적으로 특정되지 않을 경우, 피롤릴은 1H-피롤릴 또는 2H-

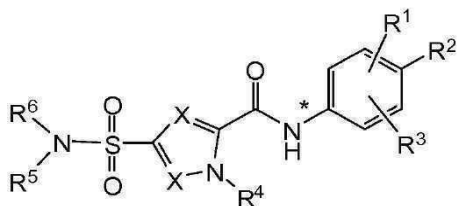
피롤릴일 수 있다.

[0048] 할로 및 할로겐이라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 총칭한다. 바람직한 할로겐은 브로모, 플루오로 및 클로로이다.

[0049] 정의에서 사용되는 임의의 분자 모이어티(moiety) 상의 라디칼 위치는 이것이 화학적으로 안정하기만 하다면 그러한 모이어티 상의 어디든지 있을 수 있음이 또한 유지되어야 한다. 예를 들어, 피리딜은 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜을 포함하며; 펜틸은 1-펜틸, 2-펜틸 및 3-펜틸을 포함한다.

[0050] 페닐 상에 표시된 위치 (예를 들어, 오르토, 메타 및/또는 파라)는 페닐을 주요 구조에 연결시키는 결합에 관하여 표시된다. 파라 R²의 위치와 관련된 일례의 위치는 주요 구조에 연결된 질소 (*)에 관하여 표시된다:

[0051] [화학식 I]



[0052]

[0053] 임의의 변수 (예를 들어, 할로겐 또는 C₁₋₄알킬)가 임의의 구성 요소에서 1회보다 많이 나타날 때, 각각의 정의는 독립적이다.

[0054] 치료적 용도에 있어서, 화학식 ID의 화합물의 염은 반대 이온이 제약상 허용가능하거나 생리학적으로 허용가능한 것이다. 그러나, 제약상 허용가능하지 않은 반대 이온을 갖는 염은 또한 예를 들어 화학식 ID의 제약상 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에서 그 용도를 발견할 수 있다. 제약상 허용가능하든지 그렇지 않든지 간에, 모든 염은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0055] 본 발명의 화합물이 형성할 수 있는 제약상 허용가능하거나 생리학적으로 용인가능한 부가염은 예를 들어 무기산, 예컨대 할로젠화수소산, 예를 들어 염화수소산 또는 브롬화수소산; 황산; 헥사황산, 질산; 인산 등; 또는 유기산, 예를 들어 아세트산, 아스파르트산, 도데실-황산, 헵탄산, 핵산산, 니코틴산, 프로판산, 히드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄-술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 시클람산, 살리실산, *p*-아미노-살리실산, 파모익산 등과 같은 적절한 산을 이용하여 편리하게 제조될 수 있다.

[0056] 반대로 말하자면, 산 부가염 형태는 적절한 염기를 이용한 처리에 의해 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.

[0057] "염"이라는 용어는 본 발명의 화합물이 형성할 수 있는 수화물 및 용매 부가 형태를 또한 포함한다. 그러한 형태의 예로는 예를 들어 수화물, 알코올레이트 등이 있다.

[0058] 또한 본 발명의 화합물은 그의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 아마이드 (-C(=O)-NH-)기의 호변이성질체 형태는 이미노알코올 (-C(OH)=N-)이다. 호변이성질체 형태는, 본원에 나타난 구조식에서 명백하게 표시되는 것은 아니지만, 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0059] 이상에서 사용될 때, 본 발명의 화합물의 입체화학적 이성질체 형태라는 용어는 본 발명의 화합물이 보유할 수 있는, 동일한 시퀀스(sequence)의 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성된, 그러나 호환가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖는 모든 가능한 화합물을 정의한다. 달리 언급되지 않거나 표시되지 않는다면, 화합물의 화학적 명칭은 상기 화합물이 보유할 수 있는 모든 가능한 입체화학적 이성질체 형태의 혼합물을 포함한다. 상기 혼합물은 상기 화합물의 기본적인 분자 구조의 모든 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체를 함유할 수 있다. 순수한 형태 또는 서로와의 혼합물 형태의 본 발명의 화합물의 모든 입체화학적 이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0060] 본원에서 언급된 화합물 및 중간체의 순수 입체이성질체 형태는 상기 화합물 또는 중간체의 동일한 기본적인 분자 구조의 다른 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 형태가 실질적으로 없는 이성질체로서 정의된다. 특히, '입체이성질체로서 순수한(stereoisomerically pure)'이라는 용어는 80% 이상의 입체이성질체 과잉물(stereoisomeric excess) (즉, 최소 90%의 1가지의 이성질체 및 최대 10%의 다른 가능한 이성질체) 내지 최대

100%의 입체이성질체 과잉물 (즉, 1가지 이성질체가 100%이고 다른 것은 없음)을 갖는 화합물 또는 중간체, 더욱 특히는, 90% 내지 최대 100%의 입체이성질체 과잉물을 갖는, 훨씬 더 특히는 94% 내지 최대 100%의 입체이성질체 과잉물을 갖는, 그리고 가장 특히는 97% 내지 최대 100%의 입체이성질체 과잉물을 갖는 화합물 또는 중간체에 관련된다. '거울상 이성질체로서 순수한' 및 '부분입체 이성질체로서 순수한'이라는 용어는 유사한 방식으로 이해되어야 하지만, 당해 혼합물의 각각 거울상 이성질체 과잉물, 부분입체 이성질체 과잉물과 관련하여 이해되어야 한다.

[0061] 본 발명의 화합물 및 중간체의 순수 입체이성질체 형태는 당업계에 공지된 절차의 적용에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어, 거울상 이성질체는 광학 활성 산 또는 염기를 이용한 그의 부분입체 이성질체 염의 선택적 결정화에 의해 서로로부터 분리될 수 있다. 이의 예로는 타르타르산, 디벤조일-타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포술포산이 있다. 대안적으로, 거울상 이성질체는 키랄 고정상을 이용하여 크로마토그래피 기술에 의해 분리될 수 있다. 상기 순수 입체화학적 이성질체 형태는, 반응이 입체특이적으로 일어난다면, 적절한 출발 재료의 상응하는 순수 입체화학적 이성질체 형태로부터 또한 유도될 수 있다. 바람직하게는, 특정 입체이성질체가 요망될 경우, 상기 화합물은 입체특이적 제조 방법에 의해 합성된다. 이러한 방법은 유리하게는 거울상 이성질체로서 순수한 출발 재료를 이용한다.

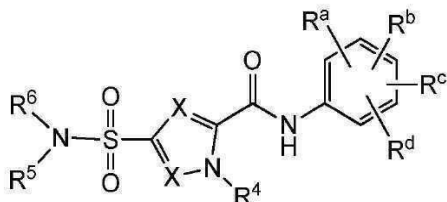
[0062] 화학식 ID의 부분입체 이성질체 형태는 통상적인 방법에 의해 별도로 수득될 수 있다. 유리하게 이용될 수 있는 적절한 물리적 분리 방법으로는 예를 들어 선택적 결정화 및 크로마토그래피, 예를 들어 컬럼 크로마토그래피가 있다.

[0063] 또한 본 발명은 본 발명의 화합물 상에서 나타나는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 원자 번호는 동일하지만 질량수는 상이한 원자를 포함한다. 일반적인 예로서, 그리고 제한 없이, 수소의 동위 원소는 삼중 수소 및 중수소를 포함한다. 탄소의 동위 원소는 C-13 및 C-14를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] 이하에서 사용될 때는 언제든지, 하기 "화학식 ID의 화합물", 또는 "본 화합물", "본 발명의 화합물"이라는 용어 또는 유사 용어는 화학식 ID, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC, 화학식 I, 화학식 Ia, 화학식 II, 화학식 III의 화합물, 이의 염, 입체이성질체 형태 및 라세미 혼합물 또는 임의의 하위군을 포함함을 의미한다:

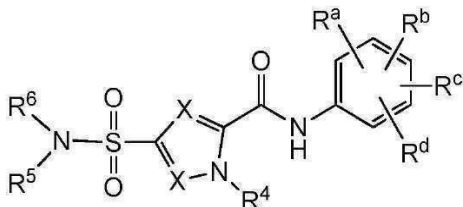
[0065] [화학식 ID]



[0066]

[0067] 제1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 ID의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0068] [화학식 ID]



[0069]

[0070] 여기서,

[0071] 각각의 X는 독립적으로 CR⁷을 나타내며;

[0072] R^a, R^b 및 R^c는 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, -CHF₂, -CF₂-메틸, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄

시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0073] R^d 는 수소 또는 플루오로이며;

[0074] R^4 는 수소, C_1 - C_3 알킬 또는 C_3 - C_4 시클로알킬이고;

[0075] R^5 는 수소이며;

[0076] R^6 은 C_2 - C_6 알킬, C_1 - C_4 알킬- R^8 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), C_1 - C_4 알킬- R^9 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 단환식 또는 다환식 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 C_2 - C_6 알킬은 수소, -OH, 플루오로, 옥소, R^9 , R^{10} 및 C_1 - C_4 알킬 (R^{10} 으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0077] R^7 은 수소, -CN, 플루오로, 클로로, 브로모, -CHF₂, -CF₂-메틸, -CH₂F, -CF₃, C_1 - C_3 알킬 (메톡시로 임의로 치환됨), C_2 - C_3 알케닐 또는 C_3 - C_4 시클로알킬을 나타내고;

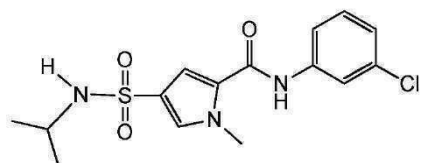
[0078] R^8 은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 나타내고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 R^{10} 으로 임의로 치환된 1개 이상의 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되며;

[0079] R^9 는 C_1 - C_4 알킬옥시, -SO₂-메틸, -C(=O)-OR¹¹ 또는 -C(=O)-N(R¹¹)₂를 나타내고;

[0080] R^{10} 은 -CN, -OH, 플루오로, -CHF₂, -CH₂F 또는 -CF₃을 나타내며;

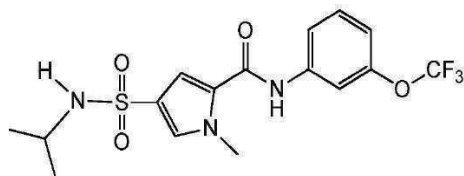
[0081] R^{11} 은 수소 또는 C_1 - C_3 알킬을 나타내고;

[0082] 그러한 화합물은



[0083]

[0084] 또는

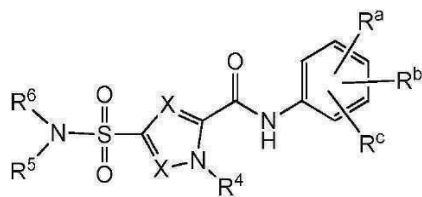


[0085]

[0086] 이 아니다.

[0087] 추가의 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0088] [화학식 IA]



[0089]

[0090] 여기서,

[0091] 각각의 X는 독립적으로 CR⁷을 나타내며;

[0092] R^a, R^b 및 R^c는 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, -CHF₂, -CF₂-메틸, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0093] R⁴는 수소, C₁-C₃알킬 또는 C₃-C₄시클로알킬이고;

[0094] R⁵는 수소이며;

[0095] R⁶은 C₂-C₆알킬, C₁-C₄알킬-R⁸ (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), C₁-C₄알킬-R⁹ (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 단환식 또는 다환식 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 C₂-C₆알킬은 수소, -OH, 플루오로, 옥소, R⁹, R¹⁰ 및 C₁-C₄알킬 (R¹⁰으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0096] R⁷은 수소, -CN, 플루오로, 클로로, 브로모, -CHF₂, -CF₂-메틸, -CH₂F, -CF₃, C₁-C₃알킬 또는 C₃-C₄시클로알킬을 나타내고;

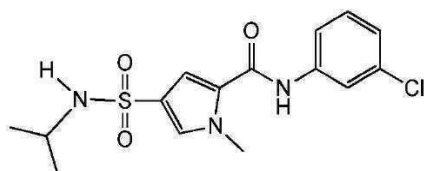
[0097] R⁸은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 나타내고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 R¹⁰으로 임의로 치환된 1개 이상의 C₁-C₄알킬로 임의로 치환되며;

[0098] R⁹는 C₁-C₄알킬옥시, -SO₂-메틸, -C(=O)-OR¹¹ 또는 -C(=O)-N(R¹¹)₂를 나타내고;

[0099] R¹⁰은 -CN, -OH, 플루오로, -CHF₂, -CH₂F 또는 -CF₃을 나타내며;

[0100] R¹¹은 수소 또는 C₁-C₃알킬을 나타내고;

[0101] 그러한 화합물은



[0102]

[0103] 또는

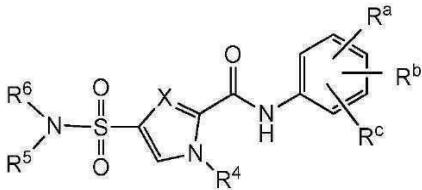


[0104]

[0105] 이 아니다.

[0106] 일 실시 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IC의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0107] [화학식 IC]



[0108]

[0109] 여기서,

[0110] X는 CR⁷을 나타내며;

[0111] R^a, R^b 및 R^c는 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, -CHF₂, -CF₂-메틸, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₁-C₃알킬 및 C₃-C₄시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0112] R⁴는 수소, C₁-C₃알킬 또는 C₃-C₄시클로알킬이고;

[0113] R⁵는 수소이며;

[0114] R⁶은 C₂-C₆알킬, C₁-C₄알킬-R⁸ (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), C₁-C₄알킬-R⁹ (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 단환식 또는 다환식 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 C₂-C₆알킬은 수소, -OH, 플루오로, 옥소, R⁹, R¹⁰ 및 C₁-C₄알킬 (R¹⁰으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0115] R⁷은 수소, -CN, 플루오로, 클로로, 브로모, -CHF₂, -CF₂-메틸, -CH₂F, -CF₃, C₁-C₃알킬 또는 C₃-C₄시클로알킬을 나타내고;

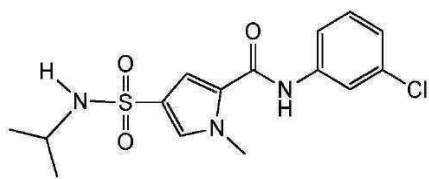
[0116] R⁸은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 나타내고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 R¹⁰으로 임의로 치환된 1개 이상의 C₁-C₄알킬로 임의로 치환되며;

[0117] R⁹는 C₁-C₄알킬옥시, -SO₂-메틸, -C(=O)-OR¹¹ 또는 -C(=O)-N(R¹¹)₂를 나타내고;

[0118] R¹⁰은 -CN, -OH, 플루오로, -CHF₂, -CH₂F 또는 -CF₃을 나타내며;

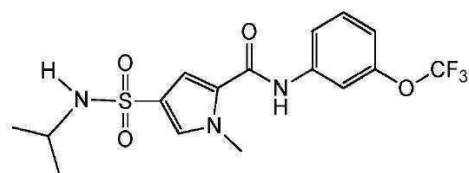
[0119] R¹¹은 수소 또는 C₁-C₃알킬을 나타내고;

[0120] 그러한 화합물은



[0121]

[0122] 또는



[0123]

[0124] 이 아니다.

[0125] R^a , R^b 및 R^c 는 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2$ -메틸, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$ 및 C_1 - C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0126] R^4 는 수소 또는 메틸이고;

[0127] R^5 는 수소이며;

[0128] R^6 은 C_2 - C_6 알킬, 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 C_2 - C_6 알킬은 수소, $-\text{OH}$, 플루오로, 옥소, R^9 , R^{10} 및 C_1 - C_4 알킬 (R^{10} 으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0129] R^7 은 수소, $-\text{CN}$, 플루오로, 클로로, 브로모, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2$ -메틸, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$ 또는 메틸을 나타내고;

[0130] R^9 는 C_1 - C_4 알킬옥시, $-\text{SO}_2$ -메틸, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{11}$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 를 나타내며;

[0131] R^{10} 은 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, 플루오로, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 을 나타내며;

[0132] R^{11} 은 수소 또는 C_1 - C_3 알킬을 나타내는 본 발명의 화합물이 관심대상이다.

[0133] 본 발명의 또 다른 실시 양태는 하기 제한 중 1가지 이상이 적용되는, 임의의 다른 실시 양태에서 언급되는 화학식 ID, 화학식 IA의 화합물 또는 이의 임의의 하위군에 관한 것이다:

[0134] (a) R^4 는 C_1 - C_3 알킬, 바람직하게는 메틸이며; R^6 은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C_2 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 수소, 플루오로, 클로로 또는 C_1 - C_3 알킬, 바람직하게는 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸을 나타냄.

[0135] (b) R^b 는 수소 또는 플루오로임.

[0136] (c) R^a 및 R^c 는 수소, 플루오로, 클로로 $-\text{CN}$ 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

[0137] (d) R^b 는 수소 또는 플루오로이며, R^a 및 R^c 는 수소, 플루오로, 클로로 및 $-\text{CN}$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

[0138] (e) R^6 은 1개의 산소를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 함유하며, 더 구체적으로, R^6 은 1개의 산소를 함유하는 4 또는 5원 포화 고리이고, 그러한 4 또는 5원 포화 고리는 R^{10} 으로 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환됨.

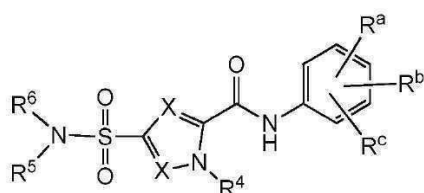
[0139] (f) R^6 은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 분지형 C_3 - C_6 알킬을 포함하거나, R^6 은 1개 이상의 플루오로로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬 또는 1개 이상의 플루오로로 치환된 C_1 - C_4 알킬로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬을 포함하거나, R^6 은 임의로 1개 이상의 플루오로로 치환되고/되거나 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C_1 - C_4 알킬로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬을 포함함.

[0140] (g) R^6 은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 분지형 C_3 - C_6 알킬을 포함하거나, R^6 은 1개 이상의 플루오로로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬 또는 1개 이상의 플루오로로 치환된 C_1 - C_4 로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬을 포함함. 더 구체적으로, R^6 은 1개 이상의 플루오로로 치환된 분지형 C_3 - C_6 알킬임.

[0141] (h) R^4 는 C_1 - C_3 알킬, 바람직하게는 메틸이며; R^6 은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C_2 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 수소, 플루오로, 클로로 또는 C_1 - C_3 알킬, 바람직하게는 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸을 나타냄.

[0142] 일 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태, 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0143] [화학식 IA]



[0144]

[0145] 여기서,

[0146] 각각의 X는 독립적으로 CR^7 을 나타내며;

[0147] R^a , R^b 및 R^c 는 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, $-CHF_2$, $-CF_2$ -메틸, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$ 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0148] R^4 는 수소 또는 C_1 - C_3 알킬이고;

[0149] R^5 는 수소이며;

[0150] R^6 은 C_2 - C_6 알킬, C_1 - C_4 알킬- R^8 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), C_1 - C_4 알킬- R^9 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 단환식 또는 다환식 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 C_2 - C_6 알킬은 수소, $-OH$, 플루오로, 옥소, R^9 , R^{10} 및 C_1 - C_4 알킬 (R^{10} 으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0151] R^7 은 수소, 메틸, $-CN$, 플루오로 또는 클로로를 나타내고;

[0152] R^8 은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는

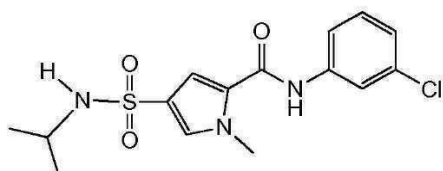
3 내지 7원 포화 고리를 나타내고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 R^{10} 으로 임의로 치환된 1개 이상의 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되며;

[0153] R^9 는 C_1-C_4 알킬옥시, $-SO_2$ -메틸, $-C(=O)-OR^{11}$ 또는 $-C(=O)-N(R^{11})_2$ 를 나타내고;

[0154] R^{10} 은 $-CN$, $-OH$, 플루오로, $-CHF_2$, $-CH_2F$ 또는 $-CF_3$ 을 나타내며;

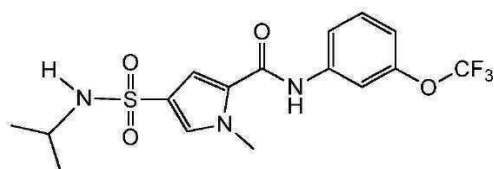
[0155] R^{11} 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬을 나타내고;

[0156] 그러한 화합물은



[0157]

[0158] 또는

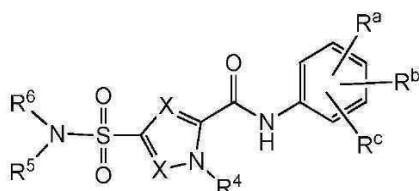


[0159]

[0160] 이 아니다.

[0161] 추가의 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태, 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0162] [화학식 IA]



[0163]

[0164] 여기서,

[0165] 각각의 X는 독립적으로 CR^7 을 나타내며;

[0166] R^a , R^b 및 R^c 는 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, $-CHF_2$, $-CF_2$ -메틸, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$ 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0167] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0168] R^5 는 수소이며;

[0169] R^6 은 C_2-C_6 알킬, C_1-C_4 알킬- R^8 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), C_1-C_4 알킬- R^9 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 단환식 또는 다환식 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 C_2-C_6 알킬은 수소, $-OH$, 플루오로, 옥소, R^9 , R^{10} 및 C_1-C_4 알킬 (R^{10} 으로 임의로 치환됨)로 이루어진

군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0170] R^7 은 수소, 메틸, 플루오로 또는 클로로를 나타내고;

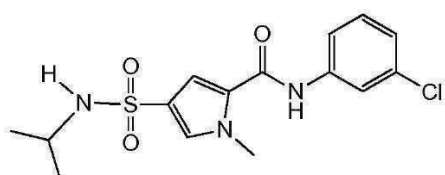
[0171] R^8 은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 나타내고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 R^{10} 으로 임의로 치환된 1개 이상의 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되며;

[0172] R^9 는 C_1-C_4 알킬옥시, $-SO_2$ -메틸, $-C(=O)-OR^{11}$ 또는 $-C(=O)-N(R^{11})_2$ 를 나타내고;

[0173] R^{10} 은 $-CN$, $-OH$, 플루오로, $-CHF_2$, $-CH_2F$ 또는 $-CF_3$ 을 나타내며;

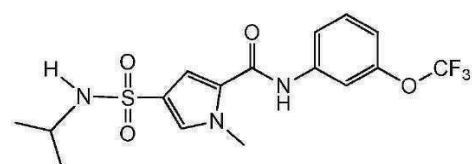
[0174] R^{11} 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬을 나타내고;

[0175] 그러한 화합물은



[0176]

[0177] 또는

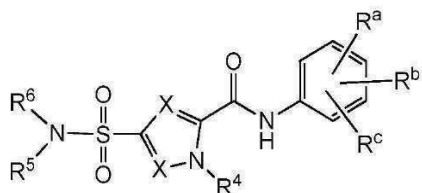


[0178]

[0179] 이 아니다.

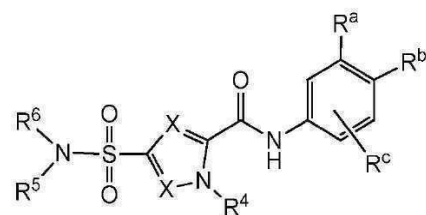
[0180] 추가의 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 IA 또는 화학식 IB의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태, 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0181] [화학식 IA]



[0182] , 또는

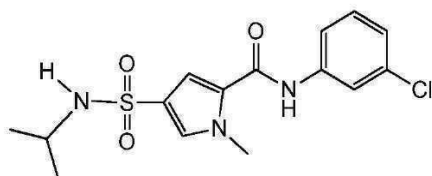
[0183] [화학식 IB]



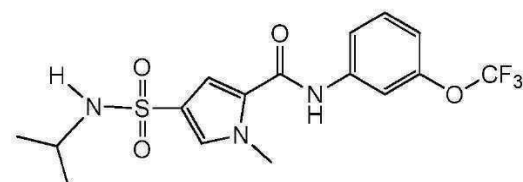
[0184]

[0185] 여기서,

- [0186] 각각의 X 는 독립적으로 CR^7 을 나타내며;
- [0187] R^a , R^b 및 R^c 는 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, $-CHF_2$, $-CF_2$ -메틸, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$ 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0188] R^4 는 수소 또는 C_1 - C_3 알킬이고;
- [0189] R^5 는 수소이며;
- [0190] R^6 은 C_2 - C_6 알킬, C_1 - C_4 알킬- R^8 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), C_1 - C_4 알킬- R^9 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 단환식 또는 다환식 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 C_2 - C_6 알킬은 수소, $-OH$, 플루오로, 옥소, R^9 , R^{10} 및 C_1 - C_4 알킬 (R^{10} 으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;
- [0191] R^7 은 수소, 메틸, 플루오로 또는 클로로를 나타내고;
- [0192] R^8 은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 나타내고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 R^{10} 으로 임의로 치환된 1개 이상의 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되며;
- [0193] R^9 는 C_1 - C_4 알킬옥시, $-SO_2$ -메틸, $-C(=O)-OR^{11}$ 또는 $-C(=O)-N(R^{11})_2$ 를 나타내고;
- [0194] R^{10} 은 $-CN$, $-OH$, 플루오로, $-CHF_2$, $-CH_2F$ 또는 $-CF_3$ 을 나타내며;
- [0195] R^{11} 은 수소 또는 C_1 - C_3 알킬을 나타내고;
- [0196] 그러한 화합물은



- [0197]
- [0198] 또는



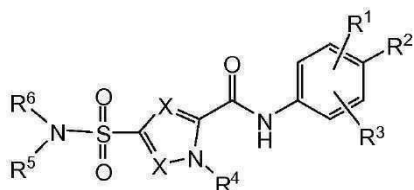
- [0199]
- [0200] 이 아니다.
- [0201] 본 발명의 화합물의 일 실시 양태에서, R^4 는 메틸이다.
- [0202] 본 발명의 화합물의 추가의 실시 양태에서, R^b 는 수소 또는 플루오로이다. 더욱이, R^a 및 R^c 가 수소, 플루오로, 클로로, $-CN$ 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 본 발명에 따른 화합물이 개시된다. 바람직한 계는, R^b 는 수소 또는 플루오로이며, R^a 및 R^c 는 수소, 플루오로, 클로로 및 $-CN$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0203] 본 발명의 화합물의 일 실시 양태에서, R^6 은 C_2-C_6 알킬, C_1-C_4 알킬- R^8 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), C_1-C_4 알킬- R^9 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 C_2-C_6 알킬은 수소, -OH, 플루오로, 옥소, R^9 , R^{10} 및 C_1-C_4 알킬 (R^{10} 으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 추가의 실시 양태에서, R^6 은 1개의 산소를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 함유하며, 더 구체적으로, R^6 은 1개의 산소를 함유하는 5원 포화 고리이고, 그러한 5원 포화 고리는 R^{10} 으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환된다.

[0204] 본 발명의 화합물의 일 실시 양태에서, R^6 은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 분지형 C_3-C_6 알킬을 포함하거나, R^6 은 1개 이상의 플루오로로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬 또는 1개 이상의 플루오로로 치환된 C_1-C_4 로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬을 포함한다. 더 구체적으로, R^6 은 1개 이상의 플루오로로 치환된 분지형 C_3-C_6 알킬이다.

[0205] 추가의 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태, 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:

[0206] [화학식 I]



[0207]

[0208] 여기서,

[0209] 각각의 X는 독립적으로 CR^7 을 나타내며;

[0210] R^2 는 수소, CN, 클로로 또는 플루오로이고;

[0211] R^1 및 R^3 은 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^1 및 R^3 중 1가지가 클로로 또는 -OCF₃일 경우 R^1 , R^2 및 R^3 중 최대 1가지는 수소이며;

[0212] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0213] R^5 는 수소이며;

[0214] R^6 은 C_2-C_6 알킬, C_1-C_4 알킬- R^8 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), C_1-C_4 알킬- R^9 (1개 이상의 플루오로로 임의로 치환됨), 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 C_2-C_6 알킬은 수소, -OH, 플루오로, 옥소 및 C_1-C_4 알킬 (R^{10} 으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0215] R^7 은 수소, 메틸, 플루오로 또는 클로로를 나타내고;

[0216] R^8 은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 나타내고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 R^{10} 으로 임의로 치환된 1개 이상의 C_1-C_4 알킬

로 임의로 치환되며;

[0217] R^9 는 C_1-C_4 알킬옥시, $-SO_2$ -메틸, $-C(=O)-OR^{11}$ 또는 $-C(=O)-N(R^{11})_2$ 를 나타내고;

[0218] R^{10} 은 $-CN$, $-OH$, 플루오로, $-CHF_2$, $-CH_2F$ 또는 $-CF_3$ 을 나타내며;

[0219] R^{11} 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬을 나타낸다.

[0220] 일 실시 양태에서,

[0221] 각각의 X 는 독립적으로 CR^7 을 나타내며;

[0222] R^2 는 수소, CN 또는 플루오로이고;

[0223] R^1 및 R^3 은 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$ 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^1 및 R^3 중 1가지가 클로로일 경우 R^1 , R^2 및 R^3 중 최대 1가지는 수소이며;

[0224] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0225] R^5 는 수소이며;

[0226] R^6 은 C_2-C_6 알킬, C_1-C_4 알킬- R^8 , C_1-C_4 알킬- R^9 , 및 O , S 및 N 으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 $-C_2-C_6$ 알킬은 수소, $-OH$, 플루오로, 옥소 및 C_1-C_4 알킬 (R^{10} 으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0227] R^7 은 수소, 메틸, 플루오로 또는 클로로를 나타내고;

[0228] R^8 은 O , S 및 N 으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 나타내고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 R^{10} 으로 임의로 치환된 1개 이상의 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되며;

[0229] R^9 는 $-C(=O)-OR^{11}$ 또는 $-C(=O)-N(R^{11})_2$ 를 나타내고;

[0230] R^{10} 은 $-CN$, $-OH$, 플루오로, $-CHF_2$, $-CH_2F$ 또는 $-CF_3$ 을 나타내며;

[0231] R^{11} 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬을 나타내는 화학식 I의 화합물이 개시된다.

[0232] 1가지 추가 실시 양태에서,

[0233] 각각의 X 는 독립적으로 CR^7 을 나타내며;

[0234] R^2 는 수소 또는 플루오로이고;

[0235] R^1 및 R^3 은 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, CHF_2 , CH_2F , CF_3 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^1 , R^2 및 R^3 중 최대 1가지는 수소이며;

[0236] R^4 는 수소 또는 메틸이고;

[0237] R^5 는 수소이며;

[0238] R^6 은 C_2-C_6 알킬, C_1-C_3 알킬- R^8 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 C_2-C_6 알킬은 수소, OH, 플루오로 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0239] R^7 은 수소, 메틸, 플루오로 또는 클로로를 나타내고;

[0240] R^8 은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 나타내는 화학식 I의 화합물이 개시된다.

[0241] 일 실시 양태에서, 화학식 I에 따른 화합물에 있어서, 1개 이상의 X는 CH를 나타낸다.

[0242] 추가의 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태, 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:

[0243] [화학식 Ia]



[0244]

[0245] 여기서,

[0246] R^2 은 수소, CN 또는 플루오로이며;

[0247] R^1 및 R^3 은 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CN$ 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^1 및 R^3 중 1가지가 클로로일 경우 R^1 , R^2 및 R^3 중 최대 1가지는 수소이며;

[0248] R^4 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0249] R^5 은 수소이며;

[0250] R^6 은 C_2-C_6 알킬, C_1-C_4 알킬- R^8 , C_1-C_4 알킬- R^9 , 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 $-C_2-C_6$ 알킬은 수소, $-OH$, 플루오로, 옥소 및 C_1-C_4 알킬 (R^{10} 으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0251] R^7 은 수소, 메틸, 플루오로 또는 클로로를 나타내고;

[0252] R^8 은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 나타내고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 R^{10} 으로 임의로 치환된 1개 이상의 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되며;

[0253] R^9 은 $-C(=O)-OR^{11}$ 또는 $-C(=O)-N(R^{11})_2$ 를 나타내고;

[0254] R^{10} 은 $-CN$, $-OH$, 플루오로, $-CHF_2$, $-CH_2F$ 또는 $-CF_3$ 을 나타내며;

[0255] R^{11} 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬을 나타낸다.

[0256] 하위 실시 양태에서,

[0257] R^2 는 수소 또는 플루오로이며;

[0258] R^1 및 R^3 은 수소, 플루오로, 브로모, CHF_2 , CH_2F , CF_3 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^1 , R^2 및 R^3 중 최대 1가지는 수소이며;

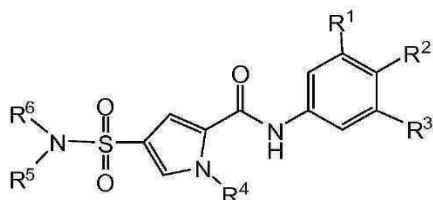
[0259] R^4 는 수소 또는 메틸이고;

[0260] R^5 는 수소이며;

[0261] R^6 은 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알킬, 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬은 수소, OH 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되는 화학식 I의 화합물이 개시된다.

[0262] 또 다른 실시 양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II로 표시된다:

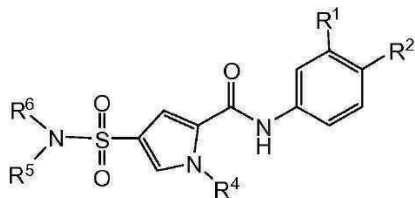
[0263] [화학식 II]



[0264]

[0265] 또 다른 실시 양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 III으로 표시된다:

[0266] [화학식 III]



[0267]

[0268] 화학식 II 및 화학식 III의 둘 모두의 화합물에 있어서,

[0269] R^2 는 수소, CN 또는 플루오로이며;

[0270] R^1 은 플루오로, 브로모, 클로로, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^1 이 클로로일 경우 R^2 는 수소가 아니며;

[0271] R^4 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고;

[0272] R^5 는 수소이며;

[0273] R^6 은 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬- R^8 , $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬- R^9 , 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리 또는 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 알킬은 수소, $-\text{OH}$, 플루오로, 옥소 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬 (R^{10} 으로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

- [0274] R^7 은 수소, 메틸, 플루오로 또는 클로로를 나타내고;
- [0275] R^8 은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 나타내고, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 R^{10} 으로 임의로 치환된 1개 이상의 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되며;
- [0276] R^9 는 $-C(=O)-OR^{11}$ 또는 $-C(=O)-N(R^{11})_2$ 를 나타내고;
- [0277] R^{10} 은 $-CN$, $-OH$, 플루오로, $-CHF_2$, $-CH_2F$ 또는 $-CF_3$ 을 나타내며;
- [0278] R^{11} 은 수소 또는 C_1 - C_3 알킬을 나타낸다.
- [0279] 일 실시 양태에서, R^1 이 브로모, 클로로, 플루오로 또는 메틸로부터 선택되거나 플루오로 또는 메틸로부터 선택되는 본 발명의 화합물이 개시된다. 또 다른 실시 양태에서, R^1 은 플루오로 또는 메틸로부터 선택되며, R^1 및 R^3 중 적어도 1가지는 플루오로이다. 다른 추가의 실시 양태에서, R^1 은 플루오로 또는 메틸로부터 선택되며, R^1 및 R^3 중 적어도 1가지는 플루오로이고, 다른 R^1 또는 R^3 은 메틸, 플루오로, CHF_2 , CH_2F , CF_3 및 메틸로부터 선택된다. 또 다른 실시 양태에서, R^1 , R^2 및 R^3 중 적어도 2가지는 할로젠, 바람직하게는 브로모, 플루오로 또는 클로로, 훨씬 더 바람직하게는 플루오로 또는 클로로이다. 추가의 실시 양태에서, 각각의 R^1 , R^2 및 R^3 은 할로젠, 바람직하게는 브로모, 플루오로 또는 클로로, 훨씬 더 바람직하게는 플루오로 또는 클로로이다.
- [0280] 또 다른 실시 양태에서, R^4 가 메틸 또는 에틸, 바람직하게는 메틸인 본 발명의 화합물이 개시된다.
- [0281] 추가의 실시 양태에서, R^6 이 1개의 산소를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 함유하는, 바람직하게는 R^6 이 1개의 산소를 함유하는 5원 포화 고리인 본 발명의 화합물이 개시된다.
- [0282] 또 다른 실시 양태에서, R^6 이 1개 이상의 플루오로로 치환된 C_1 - C_4 알킬을 포함하는 본 발명의 화합물이 개시된다. 게다가, R^6 이 1개 이상의 플루오로로 치환된 분지형 C_3 - C_6 알킬을 포함하거나 R^6 이 1개 이상의 플루오로로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬 또는 1개 이상의 플루오로로 치환된 C_1 - C_4 로 치환된 C_3 - C_6 시클로알킬을 포함하는 본 발명의 화합물이 개시된다.
- [0283] 또 다른 실시 양태에서, R^6 이 수소 치환체를 갖지 않는 탄소 원자를 포함하는 본 발명의 화합물이 개시된다. 바람직하게는, 수소 치환체를 갖지 않는 탄소는 $-N-SO_2$ ~ 모이어티의 질소에 직접적으로 부착된다.
- [0284] 임의의 실시 양태의 추가의 조합이 또한 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 생각된다.
- [0285] 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 화합물 합성 섹션(section)에 표시된 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변이성질체 형태로서, 이의 활성은 표 1에 나타낸다.
- [0286] 추가의 측면에서, 본 발명은 본원에 특정된 화학식 ID의 화합물의 치료적 또는 예방적 유효량과, 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이와 관련하여 예방적 유효량은 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV 감염을 예방하기에 충분한 양이다. 이와 관련하여 치료적 유효량은 감염된 대상체에서 HBV 감염을 안정화시키거나, HBV 감염을 감소시키거나, HBV 감염을 퇴치하기에 충분한 양이다. 다른 추가의 측면에서, 본 발명은 본원에 특정된 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 이는 제약상 허용가능한 담체를 본원에 특정된 바와 같이 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 ID의 화합물과 친밀하게 혼합하는 단계를 포함한다.
- [0287] 따라서, 본 발명의 화합물 또는 이의 임의의 하위군은 투여 목적을 위한 다양한 의약품 형태로 제형화될 수 있다. 적절한 조성물로서, 전신 투여용 약물에 일반적으로 이용되는 모든 조성물을 들 수 있다. 본 발명의 제약 조성물의 제조를 위하여, 활성 성분으로서 유효량의 특정 화합물, 임의로 부가염 형태의 것을 제약상 허용가능한 담체와의 친밀한 혼합물 형태로 배합하는데, 상기 담체는 투여에 요망되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 이러한 제약 조성물은 특히 경구 투여, 직장 투여, 경피 투여, 또는 비경구 주사에 의한

투여에 적합한 일원화된(unitary) 투여 형태에 있어서 바람직하다. 예를 들어, 경구 투여 형태의 조성물의 제조에 있어서, 임의의 일반적인 제약 매질, 예를 들어, 현탁액, 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및 용액과 같은 경구용 액체 제제의 경우에 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 또는 산제, 알약, 캡슐 및 정제의 경우에 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 봉해제 등과 같은 고체 담체가 이용될 수 있다. 정제 및 캡슐은, 그의 투여의 용이함 때문에, 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 대표하며, 이 경우, 고체 제약 담체가 이용된다. 비경구 조성물에 있어서, 일반적으로 담체는 대부분 살균수를 포함하지만, 예를 들어 가용성을 돕기 위한 다른 성분이 포함될 수 있다. 예를 들어 주사가능 용액이 제조될 수 있으며, 여기서, 담체는 식염수, 글루코스 용액 또는 염수와 글루코스 용액의 혼합물을 포함한다. 주사가능 현탁액이 또한 제조될 수 있으며, 이 경우, 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 이용될 수 있다. 사용 직전에 액체 형태 제제로 전환시키고자 하는 고체 형태 제제가 또한 포함된다. 경피 투여에 적합한 조성물에 있어서, 담체는 소량의 비율의 임의의 성질의 적합한 첨가제와 임의로 배합된 침투 강화제(penetration enhancing agent) 및/또는 적합한 습윤제를 임의로 포함하는데, 상기 첨가제는 유의한 해로운 효과를 피부 상에 도입하지 않는다. 또한 본 발명의 화합물은 임의의 당업계에 공지된 전달 시스템을 이용하여 용액, 현탁액 또는 건조 산제의 형태로 경구 흡입 또는 통기(insufflation)를 통하여 투여될 수 있다.

[0288] 전술한 제약 조성물을 투여의 용이함 및 투여량의 균일함을 위하여 단위 투여 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용될 때, 단위 투여 형태는 일원화된 투여형으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 나타내며, 각각의 단위는 필요한 제약적 담체와 회합되어 요망되는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 성분을 함유한다. 그러한 단위 투여 형태의 예로는 정제 (분할선이 있는 정제(scored tablet) 또는 코팅정(coated tablet)), 캡슐, 알약, 좌제, 산제 패킷(packet), 웨이퍼(wafer), 주사가능 용액 또는 현탁액 등 및 이들의 분리형 멀티플(segregated multiple)이 있다.

[0289] 화학식 ID의 화합물은 HBV 복제 주기의 억제제로서의 활성을 가지며, HBV 감염 또는 HBV와 연관된 질환의 치료 및 예방에서 사용될 수 있다. 후자는 진행성 간 섬유증, 간경변을 초래하는 염증 및 괴사, 말기 간질환, 및 간 세포 암종을 포함한다.

[0290] 화학식 ID의 화합물 또는 이의 임의의 하위군은, 그의 항바이러스 특성, 특히 그의 항-HBV 특성으로 인하여, HBV 복제 주기의 억제에서, 특히, HBV로 감염된 온혈 동물, 특히 인간의 치료에서, 그리고 HBV 감염의 예방에 유용하다. 더욱이, 본 발명은 HBV로 감염되거나, HBV 감염 위험이 있는 온혈 동물, 특히 인간의 치료 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 화학식 ID의 화합물의 투여 단계를 포함한다.

[0291] 따라서, 본원에 특정된 화학식 ID의 화합물은 약으로서, 특히 HBV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약으로서 사용될 수 있다. 약으로서의 상기 용도 또는 치료 방법은 HBV 감염된 대상체에게 또는 HBV 감염에 민감한 대상체에게, HBV 감염과 연관된 병태에 대항하기에 유효한 양 또는 HBV 감염을 예방하기에 유효한 양을 전신 투여하는 것을 포함한다.

[0292] 또한 본 발명은 HBV 감염 치료용 또는 예방용 의약의 제조에 있어서의 본 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0293] 일반적으로, 항바이러스적 유효 일일 양은 체중 1 kg당 약 0.01 내지 약 50 mg, 또는 약 0.01 내지 약 30 mg인 것으로 고려된다. 필요한 용량을 온종일 적절한 간격으로 2회, 3회, 4회 또는 이보다 더 많은 분할 용량(sub-dose)으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 상기 분할 용량은 예를 들어 단위 투여 형태당 약 1 내지 약 500 mg, 또는 약 1 내지 약 300 mg, 또는 약 1 내지 약 100 mg, 또는 약 2 내지 약 50 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로서 제형화될 수 있다.

[0294] 또한 본 발명은 본원에 특정된 화학식 ID의 화합물 또는 이의 임의의 하위군과 기타 항-HBV제의 조합물에 관한 것이다. "조합물"이라는 용어는, HBV 감염의 치료에서 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용하기 위한 병용 제제로서의, (a) 상기에 특정된 화학식 ID의 화합물, 및 (b) HBV 감염을 치료할 수 있는 1가지 이상의 기타 화합물 (본원에서 항-HBV제로 표기됨)을 포함하는 생성물 또는 키트에 관련될 수 있다. 소정의 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 ID의 화합물 또는 이의 임의의 하위군과 1가지 이상의 항-HBV제의 조합물에 관한 것이다. 특정 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 ID의 화합물 또는 이의 임의의 하위군과 2가지 이상의 항-HBV제의 조합물에 관한 것이다. 특정 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 ID의 화합물 또는 이의 임의의 하위군과 3가지 이상의 항-HBV제의 조합물에 관한 것이다. 특정 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 ID의 화합물 또는 이의 임의의 하위군과 4가지 이상의 항-HBV제의 조합물에 관한 것이다.

[0295] 항-HBV제라는 용어는 면역조절을 통하여 HBV 감염을 치료할 수 있는 화합물을 또한 포함한다. 면역조절제의 예로는 인터페론- α (IFN- α), peg일화(pegylated) 인터페론- α 또는 선천성 면역 체계의 자극제, 예컨대 Toll-유사

수용체 7 및/또는 8 작동제가 있다. 본 발명의 일 실시 양태는 본원에 특정된 화학식 ID의 화합물 또는 이의 하위군과, 면역조절 화합물, 더 구체적으로 Toll-유사 수용체 7 및/또는 8 작동제의 조합물에 관한 것이다.

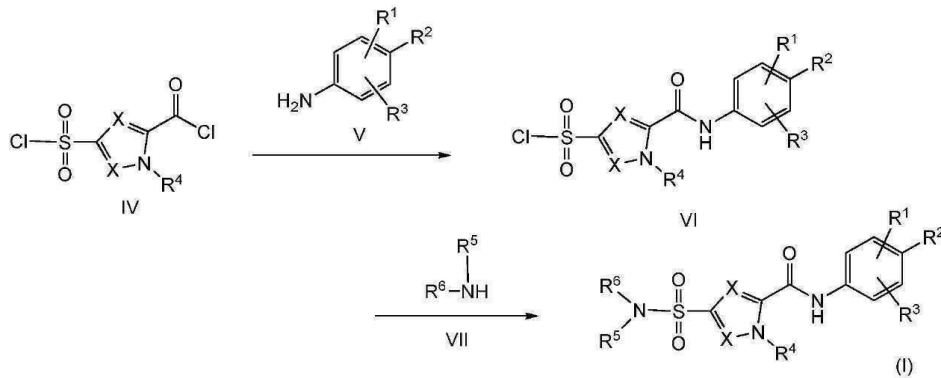
[0296] 이전에 공지된 항-HBV제, 예컨대 인터페론- α (IFN- α), 폐길화 인터페론- α , 3TC, 아데포비르 또는 이들의 조합물과, 화학식 ID의 화합물 또는 이의 임의의 하위군의 조합물이 병용 요법에서 약으로서 사용될 수 있다.

[0297] 일반적 합성

[0298] 이 일반적 합성 섹션에서 표시되는 치환체는 당업자에 대하여 부당한 부담 없이 본 발명에 따른 임의의 치환체로의 변형에 적합한 임의의 치환체 또는 반응성 화학종을 포함함을 의미한다.

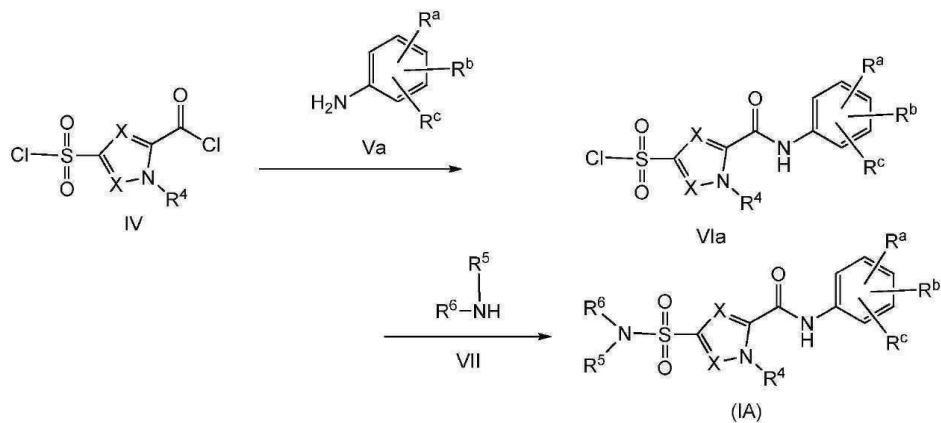
[0299] 화학식 I의 화합물의 가능한 합성법이 반응식 1 및 반응식 2에 설명되어 있다. 이와 유사하게, 화학식 IA의 화합물의 합성법이 반응식 1a, 반응식 2a에 설명되어 있다. 또한 이와 유사하게, 화학식 ID의 화합물의 합성법이 반응식 1b 및 반응식 2b에 설명되어 있다. 화학식 IV의 카르복실산 클로라이드 (예를 들어, 화합물 2에 대하여 설명된 합성법에 따라 제조됨)는 예를 들어 아닐린 (V)을 톨루엔 중 화합물 (IV)의 환류 용액에 서서히 첨가함으로써 화학식 V의 아닐린과 선택적으로 반응시켜서 화합물 (VI)을 생성할 수 있다. 화합물 (VI) 중 잔여 술폰산 클로라이드 작용체를 예를 들어 아세트니트릴과 같은 용매에서 중탄산나트륨과 같은 무기 염기의 존재 하에 또는 화합물의 실험적 합성 설명에 추가로 예시된 바와 같이 화학식 VII의 아민과 추가로 반응시켜 화학식 I의 화합물을 생성한다.

[0300] [반응식 1]



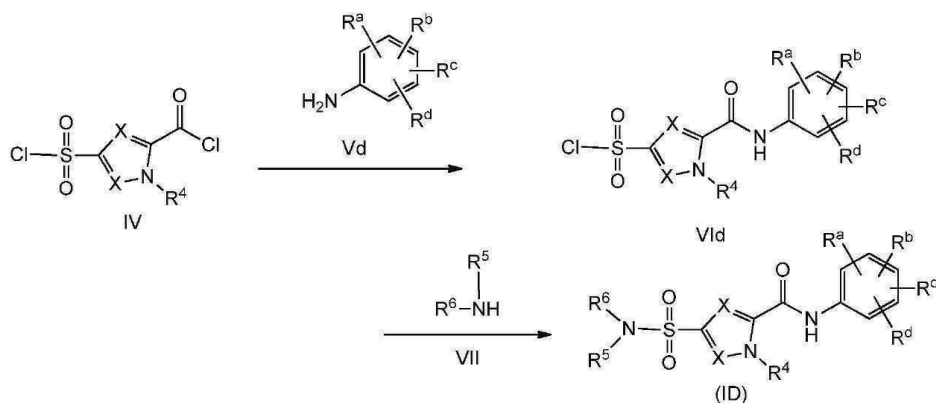
[0301]

[0302] [반응식 1a]



[0303]

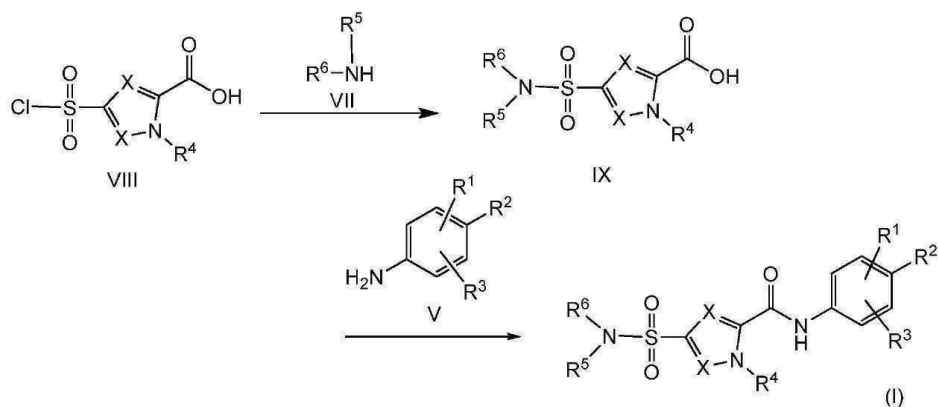
[0304] [반응식 1b]



[0305]

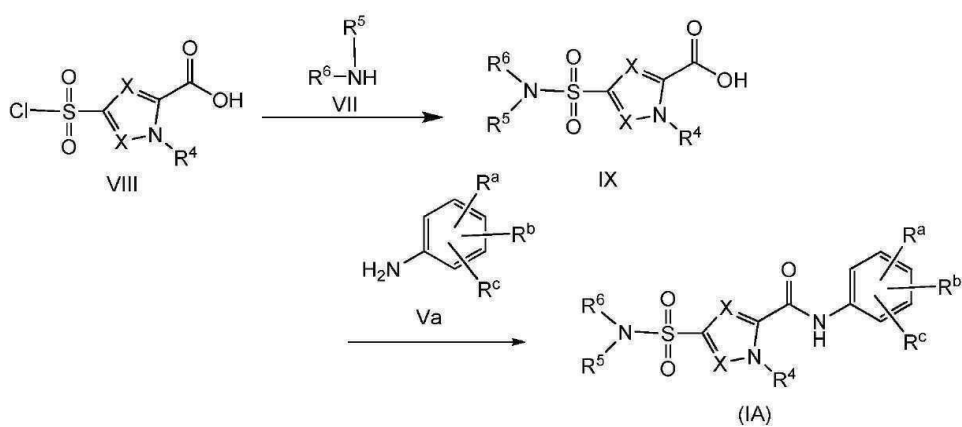
[0306] 대안적으로, 화학식 I의 화합물은 반응식 2에 설명된 바와 같이 수득될 수 있다. 이번에는 술폰산 클로라이드 (VIII) (예를 들어, 화합물 2에 대하여 설명한 합성법에 따라 제조됨)를 예를 들어 CH₂Cl₂과 같은 유기 용매에서 트리에틸아민 또는 DIPEA와 같은 유기 염기의 존재 하에 화학식 VII의 아민과 반응시킨다. 형성된 화합물 (IX)을 예를 들어 HATU와 같은 활성화 시약 및 트리에틸아민 또는 DIPEA와 같은 유기 염기의 존재 하에 화학식 V의 아닐린과 커플링시킨다.

[0307] [반응식 2]



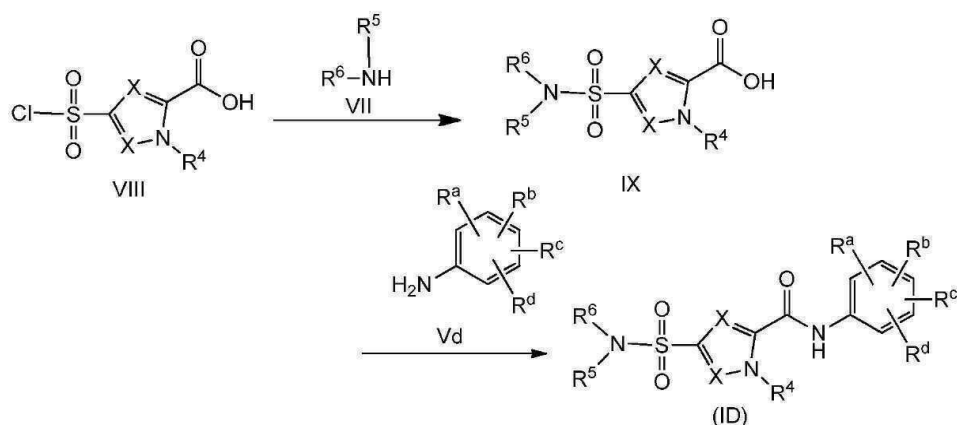
[0308]

[0309] [반응식 2a]



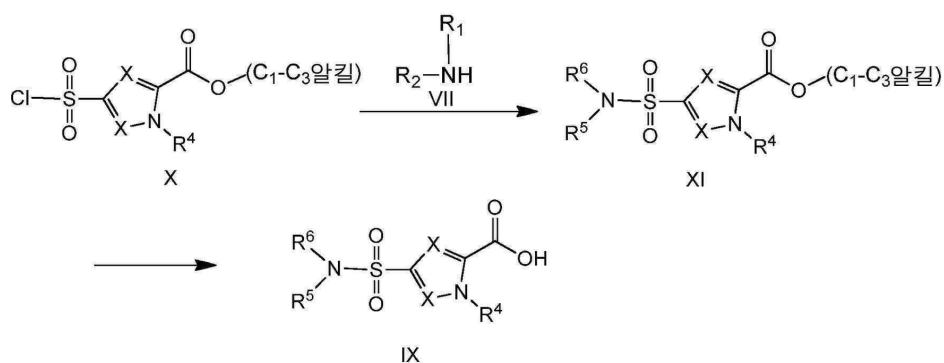
[0310]

[0311] [반응식 2b]



[0312]

[0313] [반응식 3]

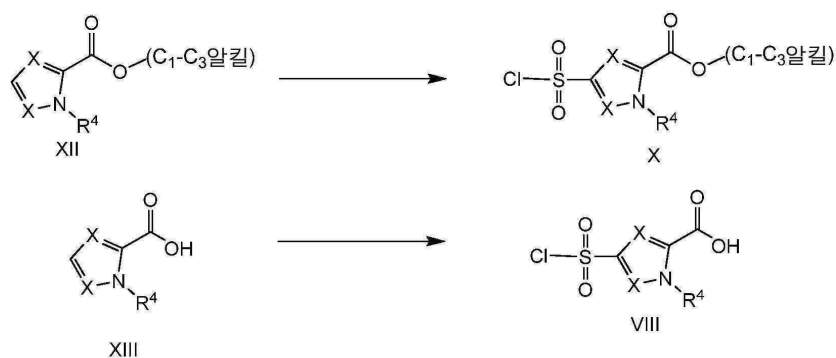


[0314]

[0315] 화학식 IX의 화합물의 대안적인 합성 방법은 반응식 3에 설명된 바와 같이 에스테르 X를 통한 것이다. 예를 들어 아세트니트릴과 같은 유기 용매에서 예를 들어 트리에틸아민 또는 DIPEA와 같은 유기 염기 또는 예를 들어 중탄산나트륨과 같은 무기 염기의 존재 하에 X를 아민 VII와 반응시켜 화학식 XI의 화합물을 생성하고, 이어서 예를 들어 THF/H₂O 중 LiOH를 이용하여 상기 에스테르를 가수분해시키고, 이어서 산성화하여 화학식 IX의 화합물을 생성한다.

[0316] 화학식 VIII의 화합물을 예를 들어 CH₂Cl₂ 중 옥살릴 클로라이드를 이용한 처리에 의해 화학식 IV의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0317] [반응식 4]

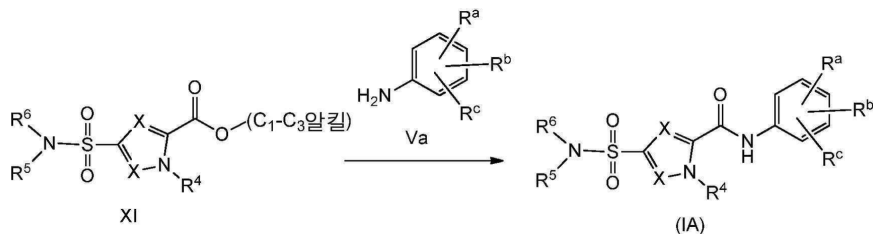


[0318]

[0319] 화학식 X 및 화학식 VIII의 화합물에 있어서의 가능한 합성 경로는 반응식 4에 설명되어 있으며, 실험 섹션에 추가로 예시되어 있다. 카복실산 에스테르 XII 또는 카복실산 XIII의 클로로술폰화에 의해 각각 화학식 X 또는 화학식 VIII의 화합물이 생성될 수 있으며, 이는 예를 들어 클로로술폰산을 예를 들어 0°C에서 처리하고,

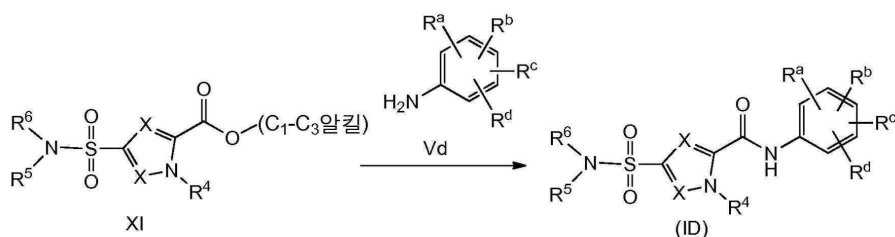
필요할 경우, 이어서 물로 급랭시킴에 의한 것이다. 대안적으로, 화합물 XII는 예를 들어 CH_2Cl_2 중 1 내지 1.2 당량의 클로로술폰산으로 처리하는 것과 같이 클로로술폰산으로 처리하여 술폰산 유도체를 생성할 수 있으며, 생성된 술폰산 유도체는 예를 들어 80°C 에서 SOCl_2 로 처리함으로써 술폰일 클로라이드 화합물 X로 전환될 수 있다.

[0320] [반응식 5]



[0321]

[0322] [반응식 5a]



[0323]

[0324] 대안적으로, 화학식 IA의 화합물은 반응식 5에 설명된 바와 같이 수득될 수 있다. 화학식 XI의 화합물은 예를 들어 THF와 같은 용매에서 예를 들어 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 염기의 존재 하에 화학식 Va의 화합물과 커플링되어 화학식 IA의 화합물을 형성할 수 있다. 이와 유사하게, 화학식 ID의 화합물은 반응식 5a에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0325] LCMS법의 일반 절차

[0326] 고성능 액체 크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography; HPLC) 측정은 각각의 방법에서 특정된 바와 같이 컬럼, 및 LC 펌프, 다이오드-어레이(diode-array; DAD) 또는 UV 검출기를 이용하여 수행되었다. 필요할 경우, 추가의 검출기가 포함되었다 (하기 방법에 대한 표를 참조). 컬럼으로부터의 유동물은 대기압 이온원으로 구성된 질량 분광계(Mass Spectrometer; MS)로 전해졌다. 화합물의 명목상 모노아이소토픽(nominal monoisotopic) 분자량(MW)의 확인을 허용하는 이온을 수득하기 위하여 튠(tune) 파라미터 (예를 들어, 스캐닝 범위, 드웰(dwel) 시간...)를 설정하는 것은 당업자의 지식 이내이다. 데이터 획득은 적절한 소프트웨어를 이용하여 수행되었다.

[0327] 화합물은 그의 실험적 체류 시간(R_t) 및 이온에 의해 설명된다. 데이터 표에서 다르게 특정되지 않는다면, 보고된 분자 이온은 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (양성자화 분자) 및/또는 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (탈양성자화 분자)에 상응한다. 화합물이 직접적으로 이온화가능한 것이 아닌 경우에, 부가물의 유형이 특정된다 (즉, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ 등). 모든 결과는 일반적으로 사용된 방법과 연관된 실험적 불확실성과 함께 수득되었다.

[0328] 이하, "SQD"는 단일 사중극자 검출기(Single Quadrupole Detector)를 의미하며, "MSD"는 질량 선택 검출기(Mass Selective Detector)를 의미하며, "RT"는 실온을 의미하며, "BEH"는 가교된 에틸실록산/실리카 하이브리드(hybrid)를 의미하며, "DAD"는 다이오드 어레이 검출기(Diode Array Detector)를 의미하며, "HSS"는 고강도 실리카(High Strength silica)를 의미하며, "Q-ToF"는 사중극자 비행 시간형(Quadrupole Time-of-flight) 질량 분광계를 의미하며, "CLND"는 화학발광 질소 검출기(ChemiLuminescent Nitrogen Detector)를 의미하며, "ELSD"는 증발 광 스캐닝 검출기(Evaporative Light Scanning Detector)를 의미한다.

[0329] LCMS법

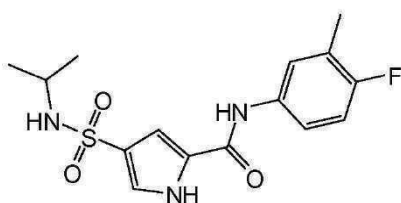
[0330] (유량은 mL/분 단위로 표현되며; 컬럼 온도 (T)는 °C 단위로 표현되고; 실행 시간은 분 단위로 표현됨).

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유량 ----- Col T	실행 시간
A	워터스 (Waters): 어퀴티(Ac quity) [®] UPLC [®] - DAD 및 SQD	워터스: HSS T3 (1.8 μm, 2.1*100 mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 중 10 mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	100% A로부터 2.10 분 후에 5% A 까지, 0.90 분 후에 0% A 까지, 0.5 분 후에 5% A 까지	0.8 ----- 55	3.5
B	워터스: 어퀴티 [®] UPLC [®] - DAD 및 SQD	워터스: BEH C18 (1.7 μm, 2.1*50 mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 중 10 mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	95% A로부터 1.3 분 후에 5% A 까지, 0.7 분 동안 유지.	0.8 ----- 55	2
C	워터스: 어퀴티 [®] UPLC [®] - DAD 및 SQD	워터스: HSS T3 (1.8 μm, 2.1*100 mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 중 10 mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	95% A로부터 2.5 분 후에 0% A 까지, 0.5 분 후에 5% A 까지	0.8 ----- 55	3
D	워터스: 어퀴티 [®] UPLC [®] - DAD 및 SQD	워터스: HSS T3 (1.8 μm, 2.1*100 mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 중 10 mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	100% A로부터 2.10 분 후에 5% A 까지, 0.90 분 후에 0% A 까지, 0.5 분 후에 5% A 까지	0.7 ----- 55	3.5

[0331]

[0332] 화합물의 합성:

[0333] 화합물 1: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-(이소프로필술파모일)-1H-피롤-2-카르복사미드



[0334]

[0335] 디클로로메탄 (43 mL) 중 4-(이소프로필술파모일)-1H-피롤-2-카르복실산 (857 mg, 3.69 mmol), 4-플루오로-3-메틸아닐린 (461.8 mg, 3.69 mmol), COMU ((1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴-아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트; CAS 번호 1075198-30-9; 1738 mg, 4.06 mmol) 및 트리에틸아민 (2.0 mL, 4.06 mmol)을 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 1 M HCl (50 mL)로 처리하였다. 침전물을 여과 제거하고, 고온 아세토니트릴 (50 mL)로부터 재결정화하였다. 고형물을 여과시키고, 진공에서 하룻밤 건조시켜 베이지색 분말 (58 mg)을 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.20 - 3.31 (m, 1 H), 7.05 - 7.20 (m, 2 H), 7.31-7.34 (m, 1 H), 7.34 - 7.38 (m, 1 H), 7.54 -

7.60 (m, 1 H), 7.62 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 12.33 (br. s., 1 H). 방법 A; Rt: 1.51분.
m/z : 338.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 339.1.

[0336] 화합물 2: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-(이소프로필술폰과모일)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



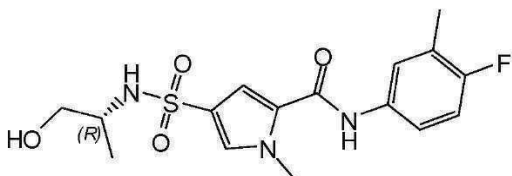
[0337]

[0338] 디클로로메탄 (50 mL) 중 4-(이소프로필술폰과모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실산 (엔아민으로부터의 공업용 물질, EN300-30498, 954 mg, 3.87 mmol) 4-플루오로-3-메틸아닐린 (485 mg, 3.87 mmol), COMU (1825 mg, 4.261 mmol) 및 트리에틸아민 (2.15 mL, 4.26 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 1 M HCl (50 mL), 물 및 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 예비 HPLC (고정상: RP 바이다크 데날리(Vydac Denali) C18 - 10 μm, 200 g, 5 cm), 이동상: 물 중 0.25% NH₄HCO₃ 용액, CH₃CN)로 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 백색 분말을 생성하고, 이를 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다 (30 mg). 방법 A; Rt: 1.73분. m/z : 354.0 (M+H)⁺ 정확한 질량: 353.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.21 - 3.30 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 7.09 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 2 H), 7.64 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 10.01 (s, 1 H).

[0339] 4-클로로술폰닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 및 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술폰닐 클로라이드의 합성

[0340] 1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 (5520 mg, 44.1 mmol)을 빙조에서 클로로술폰산 (25 mL)에 부분씩(portionwise) 용해시켰다. 상기 혼합물을 70분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 얼음/물 (200 mL)에 적가하고, 5분 동안 교반시켰다. 침전물을 여과시키고, 물로 행구고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 4-클로로술폰닐-1-메틸-피롤-2-카르복실산을 분말 (5632 mg)로서 생성하였다. 옥살릴 클로라이드 (22.4 g, 176.8 mmol)를 CH₂Cl₂ (200 mL) 중 DMF (0.14 mL) 및 4-클로로술폰닐-1-메틸-피롤-2-카르복실산 (상기에 설명한 바와 같이 수득함, 7.9 g, 35.37 mmol)에 부분씩 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 주말에 걸쳐 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켜 4-클로로술폰닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드를 갈색 고형물 (8.6 g)로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 4-플루오로-3-메틸-아닐린 (2049 mg, 16.37 mmol)을 톨루엔 (20 mL)에 용해시키고, 환류에서 톨루엔 (200 mL) 중 4-클로로술폰닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 (3963 mg, 16.37 mmol)의 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 실온으로 하룻밤 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술폰닐 클로라이드 (3.14 g)를 분말로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.96분. m/z : 328.9(M-H)⁻ 정확한 질량: 330.0. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.29 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 7.00 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 7.42 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H).

[0341] 화합물 3: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-[[1(R)-2-히드록시-1-메틸-에틸]술폰과모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



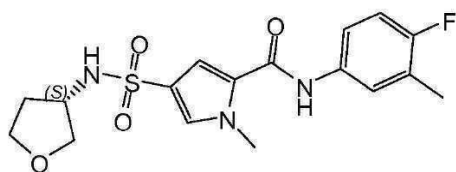
[0342]

[0343] 디클로로메탄 (25 mL)에 용해시킨 D-알라니놀 (696 mg, 9.08 mmol) 및 DIPEA (1.3 mL, 7.57 mmol)의 혼합물을 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술폰닐 클로라이드 (2250 mg)의 용액에 첨가하였다. 상

기 반응 혼합물을 15분 동안 교반시켰다. 추가의 D-알라니놀 (1.5 당량) 및 DIPEA (2 당량)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 15분 더 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 1 M HCl (3회), 물 및 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 헵탄 중 10 내지 100%의 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 수득된 잔사를 헵탄을 서서히 첨가함으로써 가온 EtOAc (50 mL)로부터 결정화하였다. 화합물 **3**을 백색 결정으로서 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켰다 (342 mg). 방법 A; Rt: 1.47분. m/z : 370.2 (M+H)⁺ 정확한 질량: 369.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.07 - 3.18 (m, 2 H), 3.32 - 3.39 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.65 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 7.03 - 7.15 (m, 2 H), 7.30 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 7.64 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

[0344]

화합물 4: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[[[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]-술포모일]피롤-2-카르복사미드



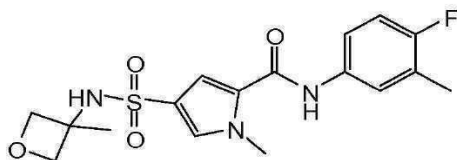
[0345]

[0346]

디클로로메탄 (25 mL) 중 (S)-테트라히드로-3-푸릴아민 p-톨루엔술포네이트염 (822 mg, 3.17 mmol) 및 DIPEA (1.09 mL, 6.34 mmol)의 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL) 중 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (785 mg)의 용액에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 1 M HCl (3회), 물 및 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 헵탄 중 10 내지 100%의 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 화합물 **4**를 베이지색 고형물로서 생성하고, 이를 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다 (696 mg). 방법 A; Rt: 1.57분. m/z : 382.0 (M+H)⁺ 정확한 질량: 381.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 - 1.77 (m, 1 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.61 (td, J=8.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.66 - 3.76 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.09 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.59 (m, 3 H), 7.64 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1 H), 10.03 (s, 1 H).

[0347]

화합물 5: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]피롤-2-카르복사미드

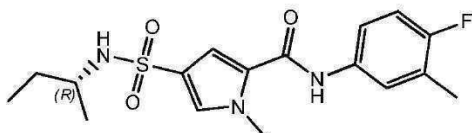


[0348]

[0349]

디클로로메탄 (25 mL) 중 3-메틸-3-옥세탄아민 히드록로라이드 (1:1) (391.5 mg, 3.17 mmol) 및 DIPEA (1.09 mL, 6.34 mmol)의 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL) 중 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (785 mg)의 용액에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 1 M HCl (3회), 물 및 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 헵탄 중 10 내지 100%의 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 화합물 **5**를 베이지색 고형물로서 생성하고, 이를 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다 (584 mg). 방법 A; Rt: 1.57분. m/z : 399.2 (M+NH₄)⁺ 정확한 질량: 381.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.13 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 7.09 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

[0350] 화합물 6: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[[(1R)-1-메틸프로필]술포모일]피롤-2-카르복사미드



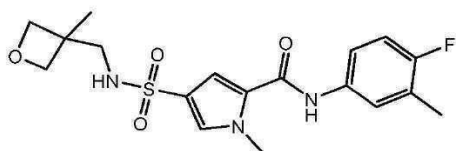
[0351]

[0352] 디클로로메탄 (25 mL) 중 (R)-(-)-2-아미노부탄 (231.7 mg, 3.17 mmol) 및 DIPEA (1.09 mL, 6.34 mmol)의 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL) 중 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (785 mg)의 용액에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 1 M HCl (3회), 물 및 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 헵탄 중 10 내지 100%의 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 화합물 6을 베이지색 고형물로서 생성하고, 이를 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다 (540 mg). 방법 A; Rt: 1.78 분. m/z : 368.1 (M+H)⁺ 정확한 질량: 367.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.77 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.29-1.41 (m, 2 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.01-3.12 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 7.04 - 7.16 (m, 2 H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 2 H), 7.64 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

[0353] 화합물 2의 대안적인 합성법:

[0354] 디클로로메탄 (25 mL) 중 이소프로필아민 (499 mg, 8.45 mmol)의 용액을 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (785 mg)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 1 M HCl (3회), 물 및 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 헵탄을 화합물 2의 가운 EtOAc (50 mL) 용액에 서서히 첨가함으로써 재결정화하였다. 화합물 2를 백색 고형물로서 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켰다 (357 mg).

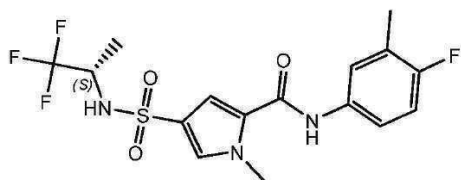
[0355] 화합물 7: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



[0356]

[0357] 톨루엔 (225 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 (5.05 g, 0.021 mol)의 용액을 N₂-유동 하에서 환류에서 교반시켰다. 톨루엔 (25 mL) 중 4-플루오로-3-메틸-아닐린 (2.56 g, 0.020 mol)의 용액을 35분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반 및 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 대략 50℃로 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하여 조 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드를 생성하였다. 이러한 조 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드의 일부 (0.63 g, 1.9 mmol) 및 3-메틸옥세탄-3-일)-메탄아민 (212 mg, 2.1 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시켰다. 그 후, 디이소프로필에틸아민 (820 μL, 4.8 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. HCl (5 mL, 수성 / 1 M)을 상기 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리하고, 직접적으로 실리카 플러그 상에 로딩하였는데, 이는 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 진공에서 농축시키고, 진공에서 건조시켜 화합물 7 (586 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.60분. m/z : 394.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 395.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 - 1.24 (s, 3 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.96 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 4.17 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 4.34 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 7.10 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 2 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=6.6, 2.2 Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H).

[0358] 화합물 8: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



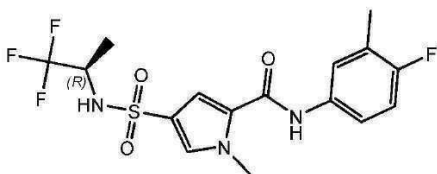
[0359]

[0360]

조 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드(화합물 7의 합성에서 설명한 바와 같이 수득함, 0.5 g, 1.51 mmol) 및 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (0.38 g, 3.33 mmol)을 아세트니트릴 (9 mL)에 용해시켰다. 그 후, 디이소프로필에틸아민 (0.78 mL, 4.53 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2 시간 동안 교반시켰다. HCl (5 mL, 수성 / 1 M)을 첨가하고, 상기 혼합물을 디클로로메탄을 사용하여 추출하였다 (3 x 25 mL). 합한 추출물을 황산나트륨에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 진공에서 농축시키고 진공에서 건조시켜 화합물 8 (557 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.03분. m/z : 406.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 407.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.83 - 4.01 (m, 4 H), 7.10 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 7.57 - 7.69 (m, 2 H), 8.15 (br. s., 1 H), 9.90 - 10.13 (br. s., 1 H). 컬럼: AD-H (250 mm x 4.6 mm), 유량: 5 mL/분, 이동상: 25% MeOH (0.2% iPrNH₂를 함유함), 4.00분 유지, 1분 내에 50%까지, 그리고 50%에서 2.00분 유지, 온도: 40℃, Rt (화합물 8): 1.2분.

[0361]

화합물 9: N-(4-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일)피롤-2-카르복사미드



[0362]

[0363]

조 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (화합물 7의 합성에서 설명한 바와 같이 수득함, 0.69 g, 2.09 mmol), (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (472 mg, 4.2 mmol) 및 DIPEA (0.72 mL, 4.2 mmol)을 밀봉된 튜브에서 55℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에 도달하게 하고, 4시간 동안 그대로 두었다. 고형물을 여과 제거하고, CH₃CN으로 세척하였다 (2회). 여과액의 용매를 증발시키고, 수득된 잔사를 CH₂Cl₂-헵탄에 용해시키고, 그 후 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 [헵탄-EtOAc: 100/0에서 0/100까지]에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 수득된 잔사를 CH₂Cl₂ (5 mL)에서 교반시키고, 여과시키고, CH₂Cl₂로 세척하여 (2회) 화합물 9 (0.244 g)를 생성하였다.

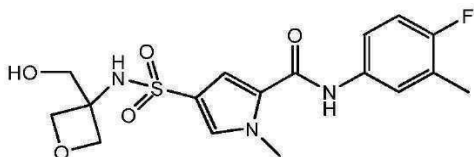
방법 A; Rt: 1.78분. m/z : 408.1 (M+H)⁺ 정확한 질량: 407.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.87-3.96 (m, 4 H), 7.10 (dd, J=9.2 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2 H), 8.15 (br. s., 1 H), 10.03 (s, 1 H).

[0364]

컬럼: AD-H (250 mm x 4.6 mm), 유량: 5 mL/분, 이동상: 25% MeOH (0.2% iPrNH₂를 함유함), 4.00분 유지, 1분 내에 50%까지, 그리고 50%에서 2.00분 유지, 온도: 40℃, Rt (화합물 9): 1.6분.

[0365]

화합물 10: N-(4-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-[[3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일]-술포모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0366]

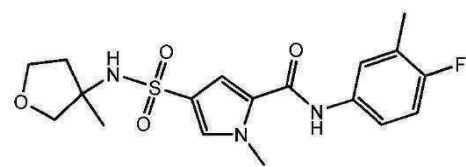
[0367]

DIPEA (1.44 mL, 0.008 mol)를 조 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (화합물 7의 합성에서 설명한 바와 같이 수득함), 1.38 g, 0.0042 mol) 및 CH_2Cl_2 (45 mL)의 교반 혼합물에 첨가하였다. (3-아미노-옥세탄-3-일)메탄올 (0.47 g, 0.0046 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰다. 잔사를 EtOAc (50 mL)에서 교반시키고, 1 M HCl (25 mL)로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc (3 mL)에 용해시키고, 헵탄 (2 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 하룻밤 정치시켰다. 형성된 침전물을 여과 제거하고, 최소량의 EtOAc로 세척하고 (3회), 진공에서 건조시켰다. 수득된 고형물을 CH_3CN (20 mL)으로부터 재결정화하고, 여과 제거하고, CH_3CN 으로 세척하고 (3회), 진공에서 건조시켜 화합물 10 (767 mg)을 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.41분.

m/z : 395.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 397.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.61 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.39 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.56 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 5.08 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 7.10 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd =7.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

[0368]

화합물 11: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸테트라히드로푸란-3-일)술포모일]피롤-2-카르복사미드



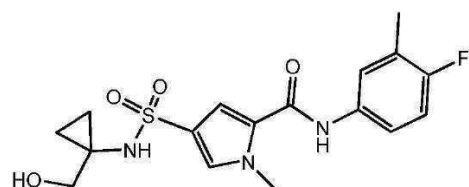
[0369]

[0370]

조 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (화합물 7의 합성에서 설명한 바와 같이 수득함, 690 mg)를 CH_2Cl_2 (25 mL)에서 교반시키고, 3-메틸옥솔란-3-아민 히드로클로라이드 (316 mg, 2.3 mmol) 및 DIPEA (0.9 mL, 5.2 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트 (300 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 0.5 M HCl로 세척하였다 (1x100 mL). 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 [메탄올/디클로로메탄: 2/98에서 4/96까지]에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 용매를 증발시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc/헵탄 [50/50에서 100/0까지]을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 재정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 용매를 증발시켰다. 수득된 잔사를 2-프로판올 (7 mL)로부터 재결정화하였다. 수득된 백색 고형물을 여과 제거하고, 2-프로판올로 세척하고 (2x2 mL), 진공에서 건조시켜 화합물 11 (211 mg)을 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.62분. m/z : 394.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 395.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (s, 3 H), 1.73 (dt, J=12.7, 7.3 Hz, 1 H), 2.11 - 2.28 (m, 4 H), 3.39 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 3.66 - 3.79 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 7.09 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H), 7.64 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

[0371]

화합물 12: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-[[1-(히드록시메틸)시클로프로필]술포모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0372]

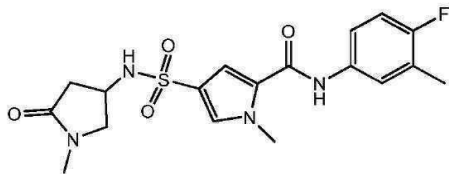
[0373]

3-메틸옥솔란-3-아민 히드로클로라이드 대신 1-아미노-시클로프로판메탄올을 사용하여 화합물 11에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 12를 제조하였다. 워크업(work up) 후, 수득된 고형물을 비등 CH_2Cl_2 에서 교반시키고, 여과 제거하였다. 수득된 백색 고형물을 아세트니트릴로부터 재결정화하여 화합물 12 (1.021 g)를 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.84분. m/z : 380.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 381.1. ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.54 - 0.65

(m, 4 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.37 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.59 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 7.10 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.65 (dd, J=7.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H).

[0374]

화합물 13: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸-5-옥소-피롤리딘-3-일)술포모임]피롤-2-카르복사미드



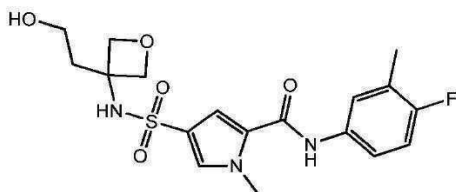
[0375]

[0376]

3-메틸옥세탄-3-일)메탄아민 대신 4-아미노-1-메틸-피롤리딘-2-온 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 7에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 13을 제조하였다. 방법 B; Rt: 0.81분. m/z : 409.1 (M+H)⁺ 정확한 질량: 408.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.07 - 2.15 (m, 1 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.35-2.50 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 3.18 (dd, J=10.1, 4.6 Hz, 1 H), 3.52 (dd, J=10.1, 7.3 Hz, 1 H), 3.76 - 3.85 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.10 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.46 - 7.55 (m, 1 H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=7.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.72 (br. s, 1 H), 10.03 (s, 1 H). 화합물 13을 예비 SFC (고정상: 키랄팩 다이셀 (Chiralpak Daicel) IC 20 x 250 mm), 이동상: CO₂, 0.4% iPrNH₂를 포함하는 MeOH)에 의해 그의 거울상 이성질체인 화합물 13a 및 화합물 13b로 분리하였다. 요망되는 분획물을 진공에서 농축시키고 진공에서 건조시켜 화합물 13a (192 mg) 및 화합물 13b (200 mg)를 백색 분말로서 생성하였다. 컬럼: ID-H (다이아셀) 250 mm x 4.6 mm, 유량: 5 mL/분. 이동상: 30% MeOH (0.2% iPrNH₂를 함유함), 4.00분 유지, 1분 내에 50%까지, 그리고 50%에서 2.00분 유지. 온도: 40°C, Rt: 화합물 13a: 2.2분; 화합물 13b: 2.5분.

[0377]

화합물 14: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-[[3-(2-히드록시에틸)옥세탄-3-일]-술포모임]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



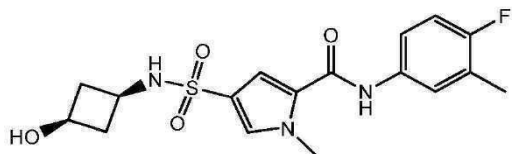
[0378]

[0379]

3-메틸옥세탄-3-일)메탄아민 대신 2-(3-아미노-옥세탄-3-일)에탄올을 사용하여 화합물 7에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 14를 제조하였으며, 이는 화합물 14 (1.09 g)를 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.80 분. m/z : 410.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 411.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.14 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.42 - 3.50 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.32 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.45 (br. s, 1 H), 4.56 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 7.10 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 10.02 (s, 1 H).

[0380]

화합물 15: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-[(3-히드록시시클로부틸)술포모임]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0381]

[0382]

5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (0.56 g, 1.7 mmol)를 CH₂Cl₂ (15 mL)에서 교반시켰다. 시스-3-아미노시클로부탄올 히드로클로라이드 (0.23 g, 1.9 mmol) 및 DIPEA (1.5 mL, 8.5 mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 60시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 수득된 잔사를 실리카

겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/디클로로메탄: 2/98에서 4/96까지)에 의해 정제하였다. 순수 분획물을 합하고, 용매를 증발시키고, 수득된 잔사를 디클로로메탄으로부터 결정화하고, 여과 및 진공에서의 건조 후 화합물 **15** (273 mg)를 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.81분. m/z : 380.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 381.1 ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 - 1.71 (m, 2 H), 2.22 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 3.02 - 3.16 (m, 1 H), 3.63 - 3.75 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 5.02 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=9.1 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 3 H), 7.65 (dd, J=7.1, 2.4 Hz, 1 H), 10.03 (s, 1 H).

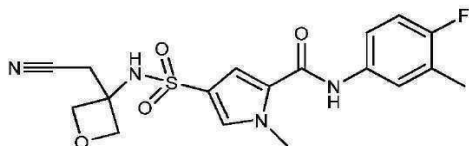
[0383] 화합물 16: 4-(tert-부틸술폰파모일)-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0384]

[0385] 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술폰닐 클로라이드 (0.60 g, 1.8 mmol)를 CH₂Cl₂ (15 mL)에서 교반시켰다. tert-부틸아민 (0.23 g, 1.9 mmol) 및 DIPEA (0.8 mL, 4.5 mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, EtOAc (50 mL)를 첨가하였다. 1 M HCl (20 mL)로 세척한 후, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 수득된 고형물을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 용매를 50℃에서 서서히 증발시켰다. 침전이 시작될 때 증발을 중지시키고, 실온에서 15분 동안 교반을 계속하였다. 침전물을 여과 제거하고, 디클로로메탄 (1 mL)으로 세척하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜서 화합물 **16** (136 mg)을 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.79분. m/z : 366.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 367.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 7.29 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 7.64 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

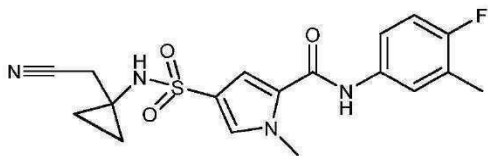
[0386] 화합물 17: 4-[[3-(시아노메틸)옥세탄-3-일]술폰파모일]-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0387]

[0388] 화합물 **10** (0.46 g, 1.2 mmol)을 건조 디클로로메탄 (30 mL)에 용해시키고, 건조 DIPEA (0.31 mL, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 20분 동안 교반시켰다. 그 후, 건조 디클로로메탄 (10 mL) 중 메탄술폰닐 클로라이드 (0.10 mL, 1.3 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하고, 0℃에서 30분 더 교반시킨 후, 혼합물을 0.5 M HCl (50 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (5 mL)으로 세척하였다. 수층을 EtOAc (200 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 수득된 잔사를 건조 DMSO에 용해시켰다. 이 용액을 40℃의 건조 DMSO (25 mL) 중 시안화나트륨 (0.12 g, 2.4 mmol)의 용액에 적가하였다. 상기 혼합물을 40℃에서 2.5시간 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 물 (50 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 디에틸에테르 (3x100 mL) 및 EtOAc (3x150 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헵탄 [0/100에서 100/0까지]을 이용한 구배 용출에 의해 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 용매를 제거하고, 진공에서의 건조 후 화합물 **17** (264 mg)을 베이지색 고형물로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.86분. m/z : 405.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 406.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.28 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.28 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 4.55 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 7.11 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 8.46 - 8.53 (m, 1 H), 10.05 (s, 1 H).

[0389] 화합물 18: 4-[[1-(시아노메틸)시클로프로필]술폰파모일]-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



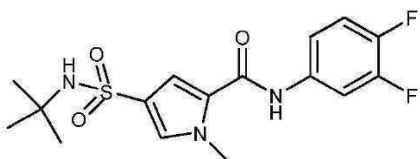
[0390]

[0391]

화합물 10 대신 화합물 12로부터 출발하여 화합물 17에 대하여 설명한 것과 유사하게 제조하였다. 방법 C; Rt: 1.69분. m/z : 389.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 390.1. ¹H NMR (360 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.63 - 0.74 (m, 4 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.81 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 7.07 - 7.15 (m, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 2 H), 7.62 - 7.68 (m, 1 H), 8.13 - 8.20 (m, 1 H), 10.02 - 10.09 (m, 1 H).

[0392]

화합물 19: 4-(tert-부틸술파모일)-N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



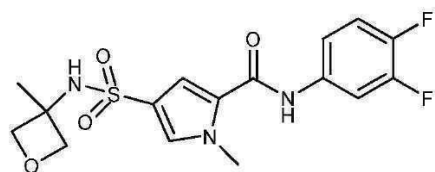
[0393]

[0394]

톨루엔 (20 mL) 중 3,4-디플루오로아닐린 (1.9 mL, 19.2 mmol)의 용액을 톨루엔 (250 mL) 중 4-클로로술파닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐클로라이드의 환류 용액에 적가하였다 (15분에 걸쳐). 상기 첨가 후, 반응 혼합물을 환류에서 1시간 동안 교반하는 채로 두었다. 상기 반응 혼합물을 교반하면서 질소 분위기 하에 실온으로 냉각시킨 채로 두었다. 회색 현탁물을 농축시키고, 5-[(3,4-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술파닐 클로라이드를 함유하는 수득된 잔사를 진공에서 건조시키고, 추가의 정제 없이 추가로 사용하였다. Tert-부틸아민(0.3 mL, 2.8 mmol)을 실온에서 건조 디클로로메탄 (20 mL) 중 조 5-[(3,4-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술파닐 클로라이드 (1.2 g, 2.55 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 다음, NEt₃ (0.9 mL, 6.4 mmol)을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 및 50℃에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc (250 mL)로 희석시켰다. 0.5 N HCl (30 mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 다시 0.5 N NaOH (30 mL), 이어서 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (용출제: CH₂Cl₂:MeOH 100:0 → 95:5)에 의해 정제하였다. 수득된 백색 고형물을 소량의 CH₂Cl₂에서 미분화하였다. 여과, CH₂Cl₂를 이용한 세척 및 진공에서의 건조 후, 화합물 19 (310 mg)를 백색 고형물로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 1.02분. m/z : 370.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 371.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.16 (s, 9 H) 3.90 (s, 3 H) 7.16 (s, 1 H) 7.31 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 1 H) 7.45-7.53 (m, 1 H) 7.54 (d, J=1.5 Hz, 1 H) 7.88 (ddd, J=13.5, 7.8, 2.2 Hz, 1 H) 10.24 (s, 1 H).

[0395]

화합물 20: N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술파모일]피롤-2-카르복사미드



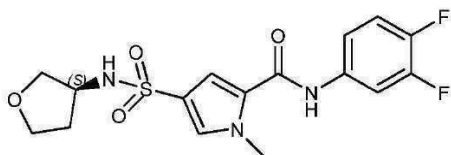
[0396]

[0397]

tert-부틸아민 대신 3-메틸-3-옥세탄아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 19에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 20을 제조하였다. 워크업 후, 수득된 잔사를 소량의 CH₂Cl₂에서 미분화하고 여과하여 백색 분말을 생성하였다. 상기 분말을 EtOAc (1 mL)에서 미분화하고, 여과하고, 소량의 CH₂Cl₂로 행구고, 진공에서 건조시킨 후 화합물 20 (421 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.86분. m/z : 384.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 385.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.13 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 4.59 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 7.33 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 1 H) 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1

H) 7.87 (ddd, J=13.5, 7.4, 2.6 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 10.25 (s, 1 H).

[0398] 화합물 21: N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]-술포모일]피롤-2-카르복사미드

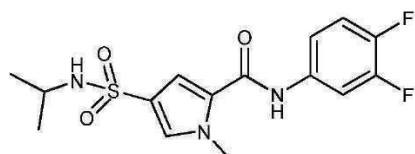


[0399]

[0400] 톨루엔 (50 mL) 중 3,4-디플루오로아닐린의 용액을 톨루엔 (200 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드의 환류 용액에 서서히 첨가하였다 (1시간에 걸쳐). 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 환류에서 45분 동안 교반하는 채로 두었다. 상기 반응 혼합물을 교반하면서 질소 분위기 하에 실온으로 냉각시킨 채로 두고, 그 후 빙조를 이용하여 냉각시켰다. 침전물을 여과하고, 여과액을 농축시키고, 진공에서 건조시켜 5-[(3,4-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드를 함유하는 잔사를 생성하였다. (S)-3-아미노테트라히드로푸란 토실레이트 (0.59 g, 2.3 mmol)를 실온에서 건조 디클로로메탄 (50 mL) 중 5-[(3,4-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (상기의 수득된 조 물질 1.0 g)의 현탁액에 첨가하였다. NEt₃ (0.72 mL, 5.2 mmol)을 적가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반시켰다. 0.5 N HCl (30 mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 다시 0.5 N NaOH (30 mL), 이어서 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 증발시켰다.

[0401] 수득된 잔사를 소량의 CH₂Cl₂에서 미분화하고, 여과하고, 소량의 CH₂Cl₂로 세척하고, 진공에서 건조시킨 후 화합물 21 (408 mg)을 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.84분. m/z : 384.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 385.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 - 1.76 (m, 1 H) 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.61 (td, J=8.1, 5.9 Hz, 1 H) 3.65 - 3.75 (m, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 7.33 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 1 H) 7.57 - 7.62 (m, 2 H) 7.88 (ddd, J=13.5, 7.6, 2.4 Hz, 1 H) 10.26 (s, 1 H).

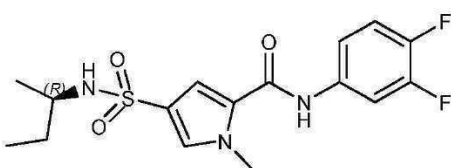
[0402] 화합물 22: N-(3,4-디플루오로페닐)-4-(이소프로필술포모일)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0403]

[0404] (S)-3-아미노테트라히드로푸란 토실레이트 대신 이소프로필아민을 사용하여 화합물 21에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 22를 제조하였다. 워크업 (단지 0.5 N HCl을 세척에 사용함) 후, 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH 100:0 → 95:5)에 의해 정제하고, 진공에서 건조시킨 후 화합물 22 (534 mg)를 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.94분. m/z : 356.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 357.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 3.18-3.28 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 7.23 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 1 H) 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.88 (ddd, J=13.4, 7.5, 2.6 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H).

[0405] 화합물 23(N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-1-메틸프로필]술포모일]피롤-2-카르복사미드

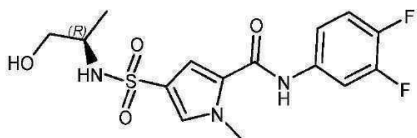


[0406]

[0407] 이소프로필아민 대신 (R)-(-)-2-아미노부탄을 사용하여 화합물 22에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 23을 제조하였다. 워크업 후, 수득된 잔사를 소량의 CH₂Cl₂에서 미분화하고, 여과하고, 소량의 CH₂Cl₂로 세척하였다.

수득된 고형물을 0.5 N NaOH로 미분화하고, 여과하였다. 백색 고형물을 물로 세척하고, 진공에서 건조시킨 후 화합물 **23** (499 mg)을 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.00분. m/z : 370.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 371.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.76 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 1.28 - 1.41 (m, 2 H) 3.00-3.13 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 7.18 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 1 H) 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.88 (ddd, J=13.4, 7.7, 2.4 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H).

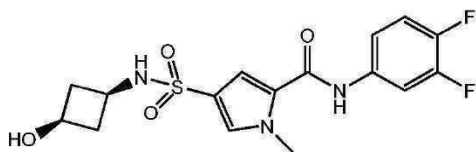
[0408] 화합물 24: N-(3,4-디플루오로페닐)-4-[(1R)-2-히드록시-1-메틸-에틸]술폰아모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0409]

[0410] 5 당량의 NEt₃ 및 실온에서의 1.5시간의 교반을 이용하여, tert-부틸아민 대신 D-알라니놀을 이용하여, 화합물 **19**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **24**를 제조하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc (250 mL)로 희석시키고, 0.5 N HCl (30 mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 다시 0.5 N NaOH (30 mL), 이어서 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 수득된 잔사를 소량의 CH₂Cl₂에서 미분화하고, 여과시키고, 소량의 CH₂Cl₂로 세척하고, 진공에서 건조시킨 후 화합물 **24** (717 mg)를 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.81분. m/z : 372.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 373.1 ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97 (d, J=5.9 Hz, 3 H) 3.06 - 3.17 (m, 2 H) 3.32 - 3.39 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H) 4.69 (t, J=5.3 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=6.6 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=1.5 Hz, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 1 H) 7.57 (d, J=1.5 Hz, 1 H) 7.88 (ddd, J=13.5, 7.6, 2.4 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H).

[0411] 화합물 25: N-(3,4-디플루오로페닐)-4-[(3-히드록시시클로부틸)술폰아모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드

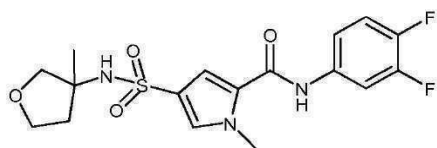


[0412]

[0413] tert-부틸아민 대신 시스-3-아미노-시클로부탄올 히드로클로라이드를 사용하여 그리고 2.5 당량의 추가의 NEt₃을 첨가한 후 50℃로 가열하여, 화합물 **19**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **25**를 제조하였다.

[0414] 워크업 후 수득된 잔사를 소량의 CH₂Cl₂에서 미분화하고, 여과하고, 소량의 CH₂Cl₂로 세척하여 백색 분말을 생성하고, 이를 5/95의 MeOH/CH₂Cl₂에서 추가로 미분화하였다. 여과, 세척 및 진공에서의 건조 후, 화합물 **25** (150 mg)를 백색 분말로서 수득하였다. 방법 A; Rt: 0.80분. m/z : 384.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 385.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 - 1.71 (m, 2 H) 2.27 - 2.39 (m, 2 H) 3.03 - 3.15 (m, 1 H) 3.64 - 3.76 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 5.02 (d, J=5.5 Hz, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 2 H) 7.88 (ddd, J=13.5, 7.6, 2.0 Hz, 1 H) 10.24 (s, 1 H).

[0415] 화합물 91: N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸테트라히드로푸란-3-일)-술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0416]

[0417] tert-부틸아민 대신 3-메틸-옥솔란-3-아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 **19**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **91**을 제조하였다. 화합물 **91** (206 mg)을 백색 고형물로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 0.91분. m/z :

398.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 399.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.28 (s, 3 H) 1.72 (dt, J=12.5, 7.5 Hz, 1 H) 2.12 - 2.21 (m, 1 H) 3.38 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 3.69 - 3.75 (m, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 7.33 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 1 H) 7.55 - 7.59 (m, 2 H) 7.88 (ddd, J=13.4, 7.6, 2.4 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H).

[0418] 화합물 92: N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-([(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일)-1H-피롤-2-카르복사미드

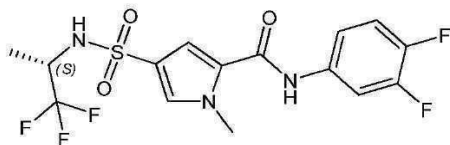


[0419]

[0420] tert-부틸아민 대신 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민을 사용하여 화합물 19에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 92를 제조하였다. 화합물 92는 중화시에 염기성 0.5 N NaOH 수층으로부터 침전되었다. 화합물 92를 예비 HPLC (고정상: 업티스피어(Uptisphere) C₁₈ ODB - 10 μm, 200 g, 5 cm), 이동상: 물 + 10% CH₃CN 중 0.5% NH₄OAc, CH₃CN)에 의해 추가로 정제하였다. 수집된 분획물을 (수성상이 되도록) 농축시켰다. 수성상을 1 N HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 증발시키고, 50℃에서 진공에서 건조시킨 후 화합물 92 (49 mg)를 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.03분. m/z : 410.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 411.1.

[0421] ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.87 - 4.00 (m, 1 H) 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.37 - 7.52 (m, 2 H) 7.66 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.88 (ddd, J=13.4, 7.6, 2.4 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 10.27 (s, 1 H).

[0422] 화합물 93: N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-([(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일)-1H-피롤-2-카르복사미드



[0423]

[0424] (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민을 사용하여 화합물 92에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 93을 제조하였다. 방법 B; Rt: 1.03분. m/z : 410.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 411.1.

[0425] 화합물 92의 대안적인 합성법:

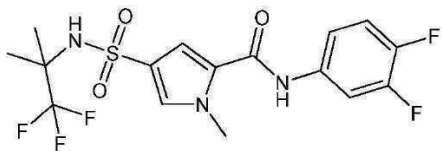
[0426] 메틸 1-메틸-4-([(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일)피롤-2-카르복실레이트 (6.61 g, 21.0 mmol) 및 3,4-디플루오로아닐린 (3.26 g, 25.24 mmol)을 테트라히드로푸란 (150 mL)에 용해시키고, 이를 교반시키고, 빙수조(ice-water bath)에서 냉각시켰다. 톨루엔 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (63.1 mL, 1 M, 63.1 mmol)를 5분의 시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 냉각을 계속하면서 1시간 동안 교반시켰다. 톨루엔 중의 추가의 2 당량의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (42.06 mL, 1 M, 42.06 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 염화암모늄 (포화 / 200 mL)을 사용하여 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc를 사용하여 추출하였다 (3 x 250 mL). 합한 추출물을 염수 (250 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 갈색 분말을 생성하였다. 이를 메탄올/물로부터 2회 결정화하였다. 침전물을 유리 필터 상에 수집하였다. 수득된 분말을 헵탄으로부터 EtOAc까지 (100:0에서 0:100까지) 구배 용출을 이용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해, 그리고 다음에, 디클로로메탄으로부터 MeOH까지 (100:0에서 99:1까지) 구배 용출을 이용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 진공에서

농축시켜 분말을 생성하였다. 수득된 잔사를 메탄올/물로부터 결정화하였다. 백색 결정을 유리 필터 상에 수집하고, 55℃에서 진공 오븐에서 24시간 동안 건조시켜 화합물 **92** (4.32 g)를 백색 침상체로서 생성하였다.

$[\alpha]_{365}^{20} = -11.6^\circ$ (c 0.85 w/v %, MeOH). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 219.6℃에서 피크.

[0427]

화합물 95: N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



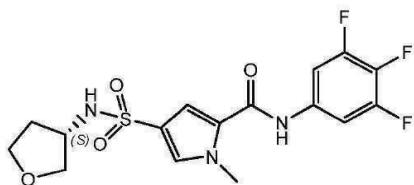
[0428]

[0429]

아세트니트릴 (65 mL) 중 5-[(3,4-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (648 mg, 1.374 mmol), 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 (262 mg), DIPEA (0.296 mL, 1.72 mmol)를 하룻밤 환류시켰다. 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 (349 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주말에 걸쳐 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 1 M HCl로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 헵탄 중 10 내지 100%의 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 하였다. 순수 분획물을 수집하고, 농축시키고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **95**를 백색 분말로서 생성하였다 (162 mg). 방법 A; Rt: 1.78분. m/z: 424.1 (M-H)⁺ 정확한 질량: 425.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 6 H), 3.92 (s, 3 H), 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.4, 7.6, 2.5 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 10.25 (s, 1 H).

[0430]

화합물 26: 1-메틸-4-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]술포모일]-N-(3,4,5-트리플루오로페닐)피롤-2-카르복사미드

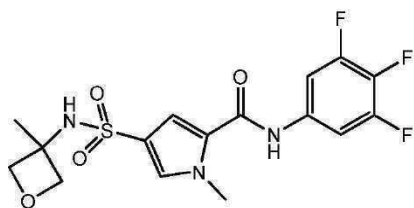


[0431]

[0432]

톨루엔 (20 mL) 중 3,4,5-트리플루오로아닐린 (0.99 g, 6.7 mmol)의 용액을 톨루엔 (80 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐-클로라이드의 환류 용액에 적가하였다. 상기 첨가 후, 반응 혼합물을 환류에서 1시간 동안 교반되는 채로 두었다. 상기 혼합물을 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 1-메틸-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)카르바모일]피롤-3-술포닐 클로라이드를 함유하는 수득된 조 물질을 그대로 사용하였다. CH₂Cl₂ (10 mL) 중 (S)-(-)-3-아미노테트라히드로푸란 p-톨루엔-술포네이트 (647 mg, 2.5 mmol) 및 DIPEA (0.98 mL, 5.7 mmol)의 용액을 CH₂Cl₂ (150 mL) 중 조 1-메틸-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)카르바모일]피롤-3-술포닐 클로라이드 (800 mg)에 첨가하고, 1시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 디클로로메탄 (400 mL)으로 희석시키고, 1 M HCl (2 회), 물 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 고온 MeOH (100 mL)에 용해시키고, 물을 첨가하였다. 형성된 백색 침전물을 여과 제거하고, 진공에서 건조시키고, 헵탄 중 20 내지 100%의 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 진공에서 건조시켜 화합물 **26** (286 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.67분. m/z : 401.9 (M-H)⁺ 정확한 질량: 403.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 - 1.76 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.55-3.65 (m, 1 H), 3.65 - 3.75 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 10.33 (s, 1 H).

[0433] 화합물 27: 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]-N-(3,4,5-트리플루오로페닐)피롤-2-카르복사미드

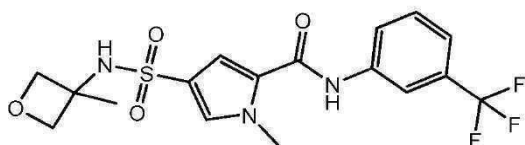


[0434]

[0435] 3-메틸-3-옥세탄아민 히드로클로라이드 (526 mg, 4.3 mmol) 및 DIPEA (1.8 mL)를 CH_2Cl_2 (5 mL)에 용해시켰다. 조 1-메틸-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)카르바모일]-피롤-3-술폰일 클로라이드 (1.2 g, 화합물 26에 대하여 설명한 바와 같이 수득함)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 상에 직접적으로 로딩하고, 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배 용출에 의해 정제하고, CH_2Cl_2 에서의 미분화 및 진공에서의 건조 후 화합물 27 (758 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.68분. m/z : 401.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 403.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J=10.3, 6.7 Hz, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 10.32 (s, 1 H).

[0436] DSC: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지, 피크: 218°C.

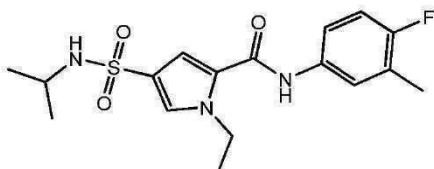
[0437] 화합물 28: 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-카르복사미드



[0438]

[0439] 3-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.41 mL, 3.3 mmol)을 톨루엔 (25 mL) 중 4-클로로술폰닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드의 환류 용액에 적가하였다. 상기 첨가 후, 반응 혼합물을 환류에서 4시간 동안 교반되는 채로 두었다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, CH_2Cl_2 (2 mL) 중 3-메틸-3-옥세탄아민 히드로클로라이드 (408 mg, 3.3 mmol) 및 DIPEA (0.57 mL)의 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 추가의 3-메틸-3-옥세탄아민 히드로클로라이드 (0.5 당량) 및 DIPEA (0.5 당량)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간, 그리고 50°C에서 2시간 더 교반시켰다. 상기 반응 혼합물이 실온에 도달하게 하고, 형성된 침전물을 여과 제거하고, MeOH (12 mL)에서 미분화하고, 여과시키고, 진공에서 건조시켜 화합물 28을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.99분. m/z : 416.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 417.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.39 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.95 - 8.02 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 10.32 (s, 1 H).

[0440] 화합물 29: 1-에틸-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-(이소프로필술폰아모일)피롤-2-카르복사미드



[0441]

[0442] N₂-분위기 하에서 실온에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 4-클로로술폰닐-1-에틸-피롤-2-카르복실산 (1 g, 엔아민으로부터의 공업용 물질, EN300-43738, 4.2 mmol)에 DMF (1 드롭)를 첨가하고, 이어서 CH_2Cl_2 (5 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (1.44 mL, 0.0168 mol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시키고, 건조 톨루엔과 함께 동시 증발시켰다 (2회). 4-클로로술폰닐-1-에틸-피

롤-2-카르보닐 클로라이드를 함유하는 수득된 잔사를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0443]

톨루엔 중 4-플루오로-3-메틸아닐린 (527 mg, 4.2 mmol)의 용액을 환류에서 5분에 걸쳐 톨루엔 중의 상기의 수득된 조 4-클로로술포닐-1-에틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드의 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 30분간 환류시키고, 다음, 실온에 도달되게 하였다. 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후, 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 1-에틸-5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]피롤-3-술포닐 클로라이드를 함유하는 잔사를 생성하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다. 이와 같이 수득된 조 1-에틸-5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]피롤-3-술포닐 클로라이드의 일부 (708 mg)를 CH_2Cl_2 (5 mL)에 용해시키고, 이소프로필아민 (0.13 mL, 1.6 mmol) 및 DIPEA (0.72 mL, 4.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 1 M HCl로 세척하였다 (2 x 10 mL). 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 생성하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10 내지 100%의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 **29** (270 mg)를 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.02분. m/z : 366.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 367.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.20 - 3.33 (m, 1 H), 4.38 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 7.09 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 10.03 (br. s, 1 H).

[0444]

화합물 30: 1-에틸-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-4-[[[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]-술포아모일]피롤-2-카르복사미드



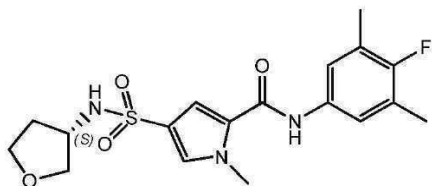
[0445]

[0446]

조 1-에틸-5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]피롤-3-술포닐 클로라이드 (화합물 **29**에 대하여 설명한 바와 같이 수득함)를 CH_2Cl_2 (5 mL)에 용해시키고, (S)-(-)-3-아미노테트라히드로푸란 p-톨루엔술포네이트 (410 mg, 1.6 mmol) 및 DIPEA (0.7 mL, 4.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 1 M HCl로 세척하였다 (2 x 10 mL). 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공에서 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10 내지 100%의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하고, 진공에서 건조시킨 후 화합물 **30** (282 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.92분. m/z : 394.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 395.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.64 - 1.75 (m, 1 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 3.61 (td, J=8.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.66 - 3.78 (m, 3 H), 4.39 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 7.09 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 2 H), 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 10.04 (br. s, 1 H).

[0447]

화합물 31: N-(4-플루오로-3,5-디메틸-페닐)-1-메틸-4-[[[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]-술포아모일]피롤-2-카르복사미드



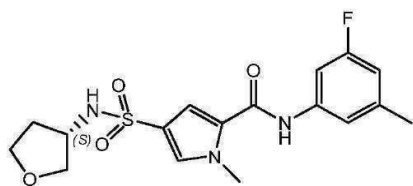
[0448]

[0449]

톨루엔 (20 mL)에 용해시킨 4-플루오로-3,5-디메틸-벤젠아민 (995 mg, 7.1 mmol)을 환류에서 톨루엔 (100 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐-클로라이드 (1.7 g)의 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 환류시키고, 다음, 실온으로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (50 mL)에 용해시킨 (S)-(-)-3-아미노테트라히드로푸란 p-

톨루엔-술포네이트 (2.0 g, 7.9 mmol) 및 DIPEA (3.1 mL, 17.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 그 후 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc (300 mL)에 용해시키고, 1 M HCl (2회), 물 및 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 상기 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켰으며, 수득된 잔사는 헵탄의 첨가시에 고온 EtOAc (100 mL)로부터 재결정화되었다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 건조시켜 화합물 **31** (1.7 g)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.68분. m/z : 393.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 395.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 - 1.77 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 2.21 (d, J=2.0 Hz, 6 H), 3.40 - 3.47 (m, 1 H), 3.61 (td, J=8.1, 5.9 Hz, 1 H), 3.66 - 3.76 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 9.94 (s, 1 H).

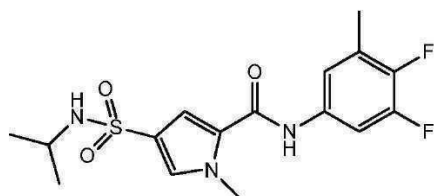
[0450] 화합물 32: N-(3-플루오로-5-메틸-페닐)-1-메틸-4-[[[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]-술포모일]피롤-2-카르복사미드



[0451]

[0452] 4-플루오로-3,5-디메틸-벤젠아민 대신 3-플루오로-5-메틸아닐린을 사용하여 화합물 **31**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **32**를 제조하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% 내지 100%의 헵탄 중 EtOAc) 후, 화합물 **32** (2.2 g)를 백색 분말로서 수득하였다. 방법 A; Rt: 1.62분. m/z : 379.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 381.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 - 1.77 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 3.40 - 3.47 (m, 1 H), 3.61 (td, J=8.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.66 - 3.76 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 6.75 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.38 (m, 1 H), 7.47 (d, J=11.7 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H).

[0453] 화합물 33: N-(3,4-디플루오로-5-메틸-페닐)-4-(이소프로필술포모일)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드

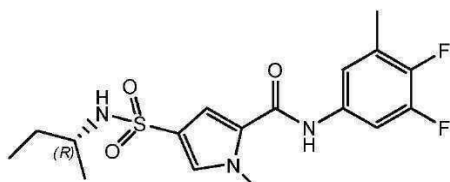


[0454]

[0455] 3,4-디플루오로-5-메틸벤조산 (알파 에이사(Alfa Aesar), H32313-03, 4.8 g, 26.9 mmol)을 t-BuOH (100 mL)에 용해시켰다. NEt₃ (4.1 mL, 29.6 mmol), 이어서 디페닐포스포릴 아지드(7.5 g, 27.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 환류시켰다. 상기 혼합물을 농축시키고, 수득된 잔사를 30%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 진공에서 농축시켜 tert-부틸 N-(3,4-디플루오로-5-메틸-페닐)카르바메이트 (4.15 g)를 백색 분말로서 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47 (s, 9 H), 2.22 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 7.11 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.26 - 7.38 (m, 1 H), 9.47 (br. s., 1 H). CH₂Cl₂ (100 mL) 중 tert-부틸 N-(3,4-디플루오로-5-메틸-페닐)카르바메이트 (4.15 g)에 HCl (iPrOH 중 6 M, 13.7 mL)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 백색 고형물 잔사를 물 (100 mL)에 용해시키고, 1 M NaOH로 알칼리화하고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 3,4-디플루오로-5-메틸-아닐린을 무색 오일로서 생성하고, 이를 암소에서 질소 하에 보관하고 그대로 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.13 (d, J=2.2 Hz, 3 H), 5.11 (s, 2 H), 6.16 - 6.23 (m, 1 H), 6.31 (ddd, J=12.9, 6.5, 2.8 Hz, 1 H). 톨루엔 (20 mL)에 용해시킨 3,4-디플루오로-5-메틸-아닐린 (209 mg, 1.5 mmol)을 환류에서 톨루엔 (30 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤

-2-카르보닐클로라이드 (353 mg)의 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. CH_2Cl_2 (50 mL)에 용해시킨 이소프로필아민 (216 mg, 3.7 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반시키고, 다음, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 고온 메탄올 (100 mL)에 용해시키고, H_2O 를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과 제거하고, 진공에서 건조시켜 화합물 **33** (385 mg)을 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.83분. m/z : 370.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 371.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 2.28 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.21 - 3.30 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 7.19 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J=12.9, 7.1, 2.4 Hz, 1 H), 10.13 (s, 1 H).

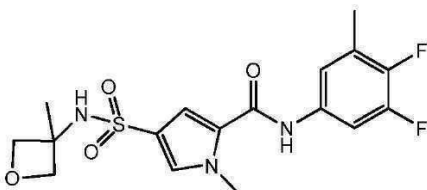
[0456] 화합물 34: N-(3,4-디플루오로-5-메틸-페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-1-메틸프로필]술폰모일]피롤-2-카르복사미드



[0457]

[0458] $i\text{PrNH}_2$ 대신 (R)-(-)-2-아미노부탄을 사용하여 화합물 **33**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **34** (1.18 g)를 제조하였다. 방법 A; Rt: 1.87분. m/z : 384.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 385.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.76 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.29 - 1.42 (m, 2 H), 2.28 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.00 - 3.12 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 7.15 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.67 (ddd, J=13.0, 7.0, 2.4 Hz, 1 H), 10.11 (s, 1 H).

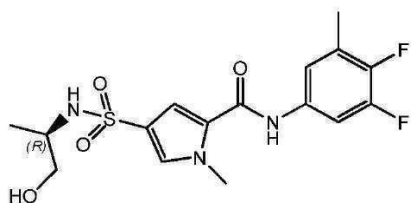
[0459] 화합물 35: N-(3,4-디플루오로-5-메틸-페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술폰모일]피롤-2-카르복사미드



[0460]

[0461] 톨루엔 (20 mL)에 용해시킨 3,4-디플루오로-5-메틸-아닐린 (600 mg, 4.2 mmol)을 환류에서 톨루엔 (50 mL) 중 4-클로로술폰-1-메틸-피롤-2-카르보닐클로라이드 (1.0 g)의 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. CH_2Cl_2 (100 mL)에 용해시킨 3-메틸-3-옥세탄아민 히드로클로라이드 (570 mg, 4.6 mmol) 및 DIPEA (1.8 mL, 10.5 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반시키고, 다음, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 고온 메탄올 (200 mL)에 용해시키고, H_2O 를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과 제거하고, 진공에서 건조시켜 화합물 **35** (1.1 g)를 백색 분말로 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.66분. m/z : 398.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 399.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 2.28 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.33 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J=12.9, 7.0, 2.5 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H).

[0462] 화합물 36: N-(3,4-디플루오로-5-메틸-페닐)-4-[[[(1R)-2-히드록시-1-메틸-에틸]술폰모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0463]

[0464]

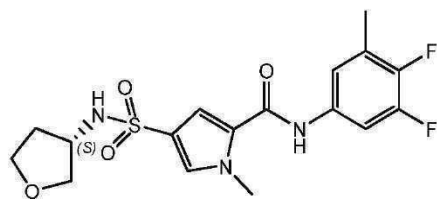
톨루엔 (20 mL)에 용해시킨 3,4-디플루오로-5-메틸-아닐린 (600 mg, 4.2 mmol)을 환류에서 톨루엔 (100 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐클로라이드 (353 mg)의 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. CH_2Cl_2 (100 mL) 중 D-알라닌올 (787 mg, 10.5 mmol), 이어서 CH_3CN (50 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반시키고, 다음, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 가온 메탄올 (50 mL)에 용해시키고, H_2O 를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과 제거하고, 진공에서 건조시켜 화합물 **36** (1.16 g)을 생성하였다.

[0465]

방법 A; Rt: 1.57분. m/z : 386.0 (M-H^-) 정확한 질량: 387.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 (d, $J=6.2$ Hz, 3 H), 2.28 (d, $J=2.0$ Hz, 3 H), 3.07 - 3.20 (m, 2 H), 3.32 - 3.39 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.65 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=5.9$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.66 (ddd, $J=12.9, 7.0, 2.5$ Hz, 1 H), 10.13 (s, 1 H).

[0466]

화합물 37: N-(3,4-디플루오로-5-메틸-페닐)-1-메틸-4-[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]-술포모일]피롤-2-카르복사미드



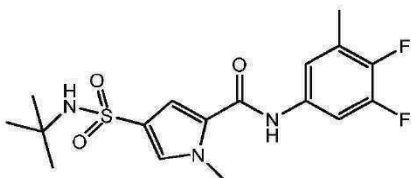
[0467]

[0468]

3-메틸-3-옥세탄아민 히드로클로라이드 대신 (S)-(-)-3-아미노테트라히드로푸란 p-톨루엔술포네이트를 사용하여 화합물 **35**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **37**을 제조하였다. 반응 후, 수득된 잔사를 EtOAc (300 mL)에 용해시키고, 1 M HCl (2회), 물 및 포화 NaHCO_3 으로 세척하였다. 상기 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사는 물의 첨가시에 고온 메탄올 (50 mL)로부터 재결정화되었다. 진공에서의 건조 후 화합물 **37** (464 mg)을 백색의 솜털같은 결정으로 수득하였다. 방법 A; Rt: 1.65분. m/z : 398.1 (M-H^-) 정확한 질량: 399.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 - 1.77 (m, 1 H), 1.90-2.03 (m, 1 H), 2.2 (d, $J=1.8$ Hz, 3 H), 3.40 - 3.47 (m, 1 H), 3.61 (td, $J=8.0, 5.9$ Hz, 1 H), 3.66 - 3.76 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=5.9$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.66 (ddd, $J=12.9, 7.0, 2.5$ Hz, 1 H), 10.14 (s, 1 H).

[0469]

화합물 38: 4-(tert-부틸술포모일)-N-(3,4-디플루오로-5-메틸-페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드

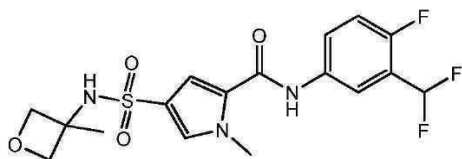


[0470]

[0471]

iPrNH₂ 대신 tert-부틸아민을 사용하여 화합물 **33**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **38** (399 mg)을 제조하였다. 방법 A; Rt: 1.86분. m/z : 384.1 (M-H^-) 정확한 질량: 385.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 2.28 (d, $J=2.0$ Hz, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 7.11 (s, 1 H), 7.31 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 1 H), 7.52 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.66 (ddd, $J=1.0$ Hz, 1 H), 10.11 (s, 1 H).

[0472] 화합물 39: N-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복사미드

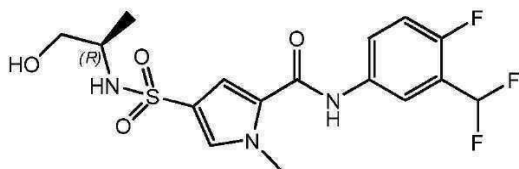


[0473]

[0474] 환류에서 톨루엔 (100 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐클로라이드 (1.6 g)에 3-(디플루오로메틸)-4-플루오로아닐린 (1 당량)을 적가하였다 (0.1 mL/분). 첨가 후, 상기 혼합물을 15분 동안 추가로 환류시켰다. 5-[[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드를 함유하는 반응 혼합물을 실온에 도달되게 하고, 다음 단계에서 그대로 사용하였다. 5-[[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드를 함유하는 상기의 수득된 용액의 절반에, CH₂Cl₂ (5 mL)에 용해시킨 3-메틸-3-옥세탄아민 히드록로라이드 (449 mg, 3.6 mmol) 및 DIPEA (1.14 mL, 6.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 추가의 DIPEA (1.14 mL, 6.6 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 주말에 걸쳐 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 헵탄에서 EtOAc까지의 구배를 이용하여 실리카 상에서 잔사를 정제하여 화합물 39 (681 mg)를 백색 분말로서 생성하였다.

[0475] 방법 C; Rt: 1.60분. m/z : 416.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 417.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.22 (t, J=54.4 Hz, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.84 - 7.93 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.05 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 10.25 (s, 1 H).

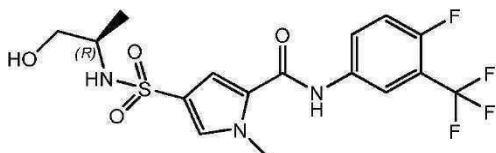
[0476] 화합물 40: N-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]-4-[[[(1R)-2-히드록시-1-메틸-에틸]술포모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0477]

[0478] 3-메틸-3-옥세탄아민 히드록로라이드 대신 D-알라니놀을 사용하여 화합물 39에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 40 (670 mg)을 제조하였다. 방법 C; Rt: 1.50분. m/z : 404.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 405.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.05 - 3.21 (m, 2 H), 3.33 - 3.38 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.66 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=54.4 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=9.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.8, 3.3 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 10.26 (s, 1 H).

[0479] 화합물 41: N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-4-[[[(1R)-2-히드록시-1-메틸-에틸]술포모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0480]

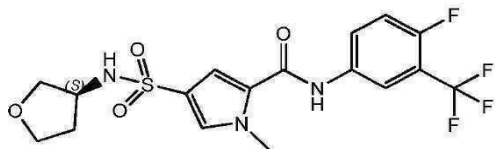
[0481] 3-(디플루오로메틸)-4-플루오로아닐린 대신 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 사용하여 화합물 40에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 41 (376 mg)을 제조하였다.

[0482] 방법 B; Rt: 0.93분. m/z : (M-H)⁻ 정확한 질량: 423.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 (d, J=6.2 Hz,

3 H), 3.07 - 3.20 (m, 2 H), 3.34 - 3.39 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.66 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.50 (t, J=9.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.99 - 8.08 (m, 1 H), 8.20 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 10.34 (s, 1 H).

[0483]

화합물 42: N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-4-[[[(3S)-테트라히드로푸란-3-일]술포모일]피롤-2-카르복사미드



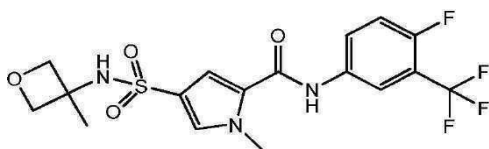
[0484]

[0485]

D-알라니놀 대신 (S)-(-)-3-아미노테트라히드로푸란-4-톨루엔-술포네이트를 사용하여 화합물 41에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 42 (569 mg)를 제조하였다. 방법 C; Rt: 1.77분. m/z : 434.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 435.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.67 - 1.77 (m, 1 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 3.40 - 3.48 (m, 1 H), 3.61 (td, J=8.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.66 - 3.77 (m, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.50 (t, J=9.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.99 - 8.07 (m, 1 H), 8.20 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 10.35 (s, 1 H).

[0486]

화합물 43: N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]피롤-2-카르복사미드



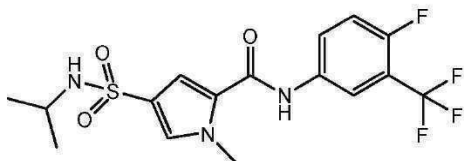
[0487]

[0488]

D-알라니놀 대신 3-메틸-3-옥세탄아민 히드록로라이드를 사용하여 화합물 41에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 43 (164 mg)을 제조하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 후, 화합물을 MeOH로부터 재결정화하였다. 방법 A; Rt: 1.73분. m/z : 434.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 435.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.50 (t, J=9.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.99 - 8.07 (m, 1 H), 8.20 (dd, J=6.5, 2.5 Hz, 1 H), 10.34 (s, 1 H).

[0489]

화합물 44: N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-4-(이소프로필술포모일)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0490]

[0491]

D-알라니놀 대신 이소프로필아민을 사용하여 화합물 41에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 44 (146 mg)를 제조하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 후, 화합물을 MeOH 및 디이소프로필에테르로 미분화하여 화합물 44를 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.06분. m/z : 406.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 407.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.20 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.50 (t, J=9.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 1 H), 8.20 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 10.33 (s, 1 H).

[0492]

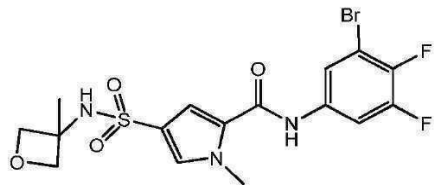
화합물 45: N-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복사미드

CC(C)NS(=O)(=O)c1cc(C(=O)Nc2cc(F)c(F)c(Br)c2)n(C)c1CC[C@H](C)NS(=O)(=O)c1cc(C(=O)Nc2cc(F)c(F)c(Br)c2)n(C)c1

- 49 -

1.15분. m/z : 448.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 449.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.76 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.24 - 1.46 (m, 2 H), 3.07 (spt, J=6.7 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 7.17 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.78 - 7.95 (m, 2 H), 10.26 (s, 1 H).

[0501] 화합물 48: N-(3-브로모-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]피롤-2-카르복사미드

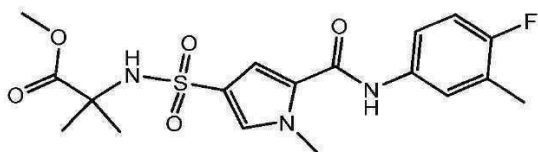


[0502]

[0503] 이소프로필아민 대신 3-메틸-3-옥세탄아민 (4 당량)을 사용하여 화합물 46에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 48을 제조하였다. 3-메틸-3-옥세탄아민의 첨가 후, 상기 혼합물을 5일 동안 교반시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고, CH₂Cl₂로 세척하고, 진공에서 건조시켜 화합물 48 (707 mg)을 미색 분말로 생성하였다. 방법 B;

Rt: 1.00분. m/z : 464.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 465.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.59 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.84 (td, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.89 (ddd, J=7.7, 5.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 10.28 (br. s., 1 H).

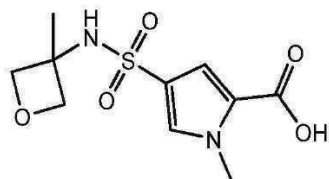
[0504] 화합물 49: 메틸 2-[[5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-일]술포닐아미노]-2-메틸-프로판노에이트



[0505]

[0506] 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (1.96 g)를 CH₂Cl₂ (90 mL)에서 교반시켰다. DIPEA (1.0 mL, 5.9 mmol) 및 알파-아미노이소부티르산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (1 g, 6.5 mmol)를 실온에서 N₂-분위기 하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다. 추가의 DIPEA (2 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80시간 동안 교반시켰다. 다음, 상기 반응 혼합물을 1 M HCl (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매의 증발 후, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄 0/100에서 100/0까지)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 용매를 증발시키고, 수득된 고형물을 진공에서 건조시켰다. 화합물 49 (1.6 g)를 백색 고형물로서 수득하였다. 방법 A; Rt: 1.70분. m/z : 410.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 411.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (s, 6 H), 2.23 (d, J=1.1 Hz, 3 H), 3.54 (s, 3H, 3.90 (s, 3 H), 7.10 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.48-7.56 (m, 2 H), 7.65 (dd, J=7.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H).

[0507] 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]-1H-피롤-2-카르복실산의 합성

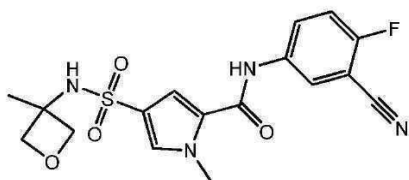


[0508]

[0509] 클로로술포산 (80 mL)을 0℃로 냉각시키고, 메틸 1-메틸피롤-2-카르복실레이트 (20 g, 143.73 mmol)를 적가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 실온에 도달되게 하고, 추가로 1시간 동안 교반시켰다. 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서, 생성된 혼합물을 기계적으로 교반되는, 온도 제어된 얼음-물 혼합물 (1500 mL)에 적가하였다. 백색 침

전물이 형성되었다. 수득된 수성 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 500 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 메틸 4-(클로로술포닐)-1-메틸-1*H*-피롤-2-카르복실레이트 (29.4 g)를 백색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 메틸 4-(클로로술포닐)-1-메틸-1*H*-피롤-2-카르복실레이트 (5 g, 1.04 mmol)를 아세트니트릴 (50 mL)에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민 (9.06 mL, 52.6 mmol), 이어서 3-메틸-3-옥세탄아민 (1.92 g, 22.1 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 디클로로메탄 (250 mL)에 용해시키고, 이를 HCl로 세척하였다 (2 x 150 mL). 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 메틸 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]-1*H*-피롤-2-카르복실레이트 (6.07g)를 베이지색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 방법 B; Rt: 0.63분. m/z : 287.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 288.1. 메틸 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]-1*H*-피롤-2-카르복실레이트 (6.07 g, 21.05 mmol)를 테트라히드로푸란 (60 mL)에 용해시켰다. 증류수 (8 mL) 중 수산화리튬 (0.76 g, 31.58 mmol), 이어서 메탄올 (3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 72시간 동안 교반시켰다. 다음, 물만이 잔류할 때까지 이것을 농축시키고, 가외의 증류수 (15 mL)를 첨가하였다. 염산 (1 M / 수성 / 31.6 mL, 31.58 mmol)을 이용한 중화 후, 생성된 혼합물을 2-메틸테트라히드로푸란 (3 x 20 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]-1*H*-피롤-2-카르복실산 (5.77 g)을 밝은 백색의 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 방법 B; Rt: 0.26분. m/z : 273.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 274.1

[0510] 화합물 50: *N*-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]-1*H*-피롤-2-카르복사미드



[0511]

[0512] 튜브를 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]-1*H*-피롤-2-카르복실산 (0.25 g, 0.91 mmol) 및 HATU (0.36 g, 0.96 mmol)로 충전시켰다. *N,N*-디메틸-포름아미드 (1 mL) 및 디이소프로필에틸아민 (0.47 mL, 2.73 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 다음, 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (0.26 g, 1.82 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 교반 하에 증류수 (10 mL)에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 침전물이 형성되었으며, 이를 필터 상에 수집하고, 진공에서 건조시켜 화합물 50 (0.25 g)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.83분. m/z : 391.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 392.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.35 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.93 - 8.07 (m, 2 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

[0513] 화합물 51: *N*-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]-1*H*-피롤-2-카르복사미드

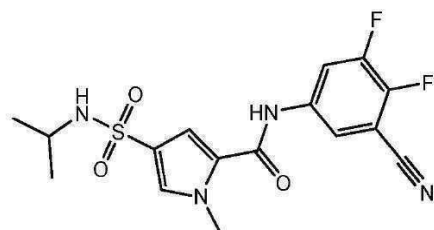


[0514]

[0515] 튜브를 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]-1*H*-피롤-2-카르복실산 (0.2 g, 0.73 mmol) 및 HATU (0.29 g, 0.77 mmol)로 충전시켰다. *N,N*-디메틸-포름아미드 (1 mL) 및 디이소프로필에틸아민 (0.38 mL, 2.19 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 이것에 4-아미노-2-(트리플루오로메틸)-벤조니트릴 (0.27 g, 1.46 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 교반 하에 증류수 (10 mL)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 그 후 이것을 2-메틸 테트라히드로푸란 (3 x 20 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 조 물질을 디클로로메탄 (3 mL)에 용해시키고, 실리카 플러그 상에 직접적으로 로딩하였다. 이를

컬럼 크로마토그래피 (0:100에서 100:0까지의 EtOAc/헵탄의 구배 용출)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 진공에서 농축시키고, 진공에서 건조시켜 화합물 **51** (18.1 mg)을 밝은 백색의 분말로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.67분. m/z : 440.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 442.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.41-7.46 (m, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 1 H), 8.00 (br. s., 1 H), 8.07 - 8.14 (m, 1 H), 8.16 - 8.23 (m, 1 H), 8.34 - 8.45 (m, 1 H), 10.69 (br. s., 1 H).

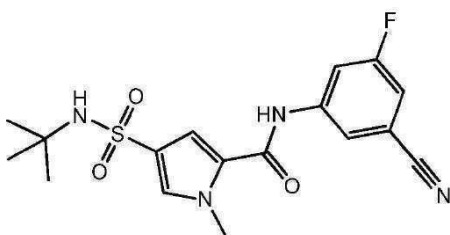
[0516] 화합물 52: N-(3-시아노-4,5-디플루오로페닐)-4-(이소프로필술포닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0517]

[0518] DMF (3 mL) 중 화합물 **46** (400 mg, 0.917 mmol), Zn(CN)₂ (93.0 mg, 0.79 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (57.3 mg, 0.050 mmol)의 탈기 현탁액을 75℃에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고형물을 여과 제거하고, DMF (2 mL)로 세척하였다. 그 후, 여과액을 물 (50 mL) 내에 부었다. 침전물을 여과시키고, 물로 세척하여 미색 분말을 수득하였다. 이 고형물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0 내지 50%의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 백색 분말 (310 mg)을 수득하였다. 이 백색 분말을 예비 LCMS (하이퍼실(Hypersyl) C18 BDS-3 μm, 100 x 4.6 mm) 이동상 (물 중 0.2%의 NH₄HCO₃, 메탄올))를 사용하여 정제하고, 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 건조시키고, 다시 메탄올에 용해시키고, 증발시켜 건조시키고, 진공에서 건조시켜 화합물 **52** (27.8 mg)를 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 1.01분. m/z : 381.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 382.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.23 (br. s., 1 H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.98 (dt, J=4.6, 2.2 Hz, 1 H), 8.14 (ddd, J=12.9, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 10.47 (br. s., 1 H).

[0519] 화합물 53: 4-(tert-부틸술포닐)-N-(3-시아노-5-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드

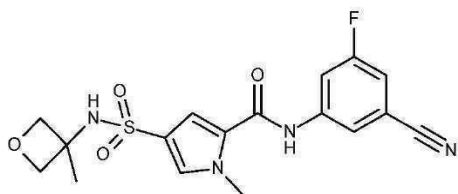


[0520]

[0521] 톨루엔 (10 mL)에 용해시킨 5-아미노-3-플루오로벤조니트릴 (1034 mg, 7.6 mmol)을 환류에서 톨루엔 (190 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 (1839 mg, 7.6 mmol)의 용액에 5분 동안 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 진공에서 농축시켜 조 5-[(3-시아노-5-플루오로-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드를 갈색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. (2.74 g). ¹H NMR (400 MHz, 아세트니트릴-d₃) δ ppm 3.97 (s, 3 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.42 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 8.93 (br. s, 1 H). 아세트니트릴 (100 mL) 중 5-[(3-시아노-5-플루오로-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (892 mg, 2.48 mmol) 및 tert-부틸아민 (544 mg, 7.44 mmol)의 용액을 하룻밤 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 결정을 여과 제거하고, 50℃에서 진공에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **53** (631 mg)을 생성하였다. 방법 A, Rt: 1.74분 m/z: 377.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 378.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 3.92 (s, 3 H), 7.15 (s, 1 H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 7.99 - 8.01 (m, 1

H), 10.44 (s, 1 H).

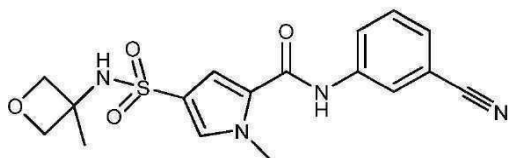
[0522] 화합물 54: N-(3-시아노-5-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]피롤-2-카르복사미드



[0523]

[0524] 아세트니트릴 (100 mL) 중 5-[(3-시아노-5-플루오로-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (924 mg, 2.57 mmol) 및 3-메틸-3-옥세탄아민 (559 mg, 6.4 mmol)의 용액을 하룻밤 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 결정을 여과 제거하고, 50℃에서 진공에서 하룻밤 건조시켜 화합물 54 (630 mg)를 생성하였다. 방법 A, Rt: 1.52분 m/z: 391.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 392.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.38 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.64 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.93 - 7.98 (m, 1 H), 7.98 - 8.01 (m, 2 H), 10.46 (s, 1 H).

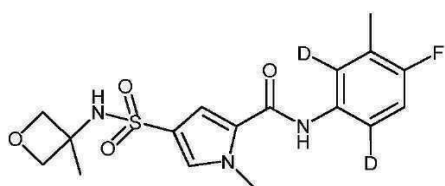
[0525] 화합물 55: N-(3-시아노페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복사미드



[0526]

[0527] 톨루엔 (10 mL)에 용해시킨 3-아미노벤조니트릴 (360 mg, 3.0 mmol)을 환류에서 톨루엔 (90 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 (752 mg, 3.1 mmol)의 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 2.5 시간 환류시키고, 고온인 채로 경사시키고, 진공에서 농축시켜 조 5-[(3-시아노페닐)-카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드를 생성하였다. CH₃CN (10 mL, 분자 체에서 p.a. 건조시킴) 중 3-메틸옥세탄-3-아민 (0.271 g, 3.11 mmol)의 용액을 CH₃CN (40 mL, 분자 체에서 p.a. 건조시킴) 중 5-[(3-시아노페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (1.00 g, 3.11 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. DIPEA (1.07 mL, 6.21 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 증발시켰다. 용출제로서 0/100에서 100/0까지의 EtOAc-헵탄을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔사를 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂ (4 mL)에서 교반시키고, 여과 제거하고, CH₂Cl₂ (3회)로 세척하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 55 (0.43 g)를 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.42분. m/z: 373.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 374.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.38 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 2 H), 7.61 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.85 - 8.10 (m, 2 H), 8.16 - 8.24 (m, 1 H), 10.00 - 10.67 (m, 1 H).

[0528] 화합물 56: N-(2,6-디듀테리오-4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복사미드



[0529]

[0530] 11 mL D₂O 중 4-플루오로-3-메틸-아닐린 (1386 mg, 11.075 mmol), 1 M DCl (2075 mg, 11.075 mmol)을 30분 동안 180℃에서 마이크로웨이브에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 증류수 (50 mL)로 희석시키고, 1 M NaOH로

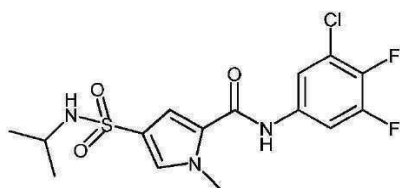
알칼리화하고, 생성물이 오일로서 분리될 때까지 염수로 희석시키고, Et₂O로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 2,6-디듀테리오-4-플루오로-3-메틸-아닐린 (1068 mg)을 연갈색 오일로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다.

[0531]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.09 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 4.79 (br. s., 2 H), 6.75 (d, J=9.9 Hz, 1 H). 톨루엔 (10 mL)에 용해시킨 2,6-디듀테리오-4-플루오로-3-메틸-아닐린 (1068 mg, 8.40 mmol)을 환류에서 톨루엔 (210 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 (2033 mg, 8.40 mmol)의 용액에 5분 동안 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 90분간 환류시키고, 진공에서 농축시켜 조 5-[(2,6-디듀테리오-4-플루오로-3-메틸-페닐)-카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드를 회색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. (2810 mg). 방법 A; Rt: 1.91분 m/z: 331.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 332.0. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.30 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 7.01 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.57 (br. s., 1 H). 3-메틸-3-옥세탄아민 (491 mg, 5.63 mmol) 및 DIPEA (0.97 mL, 5.63 mmol)를 디클로로메탄 (100 mL) 중 5-[(2,6-디듀테리오-4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (750 mg, 2.25 mmol)의 용액에 첨가하고, 하룻밤 교반시키고, 진공에서 50℃에서 농축시켰다. 잔사를 EtOAc (150 mL)에 용해시키고, 1 M HCl, 물 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 2회 세척하였다. 상기 용액을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 가운 EtOAc (75 mL)에 용해시켰으며, 생성물은 헵탄 (350 mL)의 첨가에 결정화되었다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **56** (532 mg)를 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.56분 m/z: 382.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 383.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.23 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.13 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.09 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

[0532]

화합물 57: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-(이소프로필술포모일)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0533]

[0534]

3-클로로-4,5-디플루오로벤조산 (1011 mg, 52.5 mmol)을 tert-부틸 알코올 (200 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (8 mL, 57.8 mmol), 이어서 디페닐포스포릴 아지드 (14.74 g, 53.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여, 그리고 또한 헵탄 중 10% CH₂Cl₂에서 100% CH₂Cl₂까지를 이용하여 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 진공에서 농축시켜 tert-부틸 N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바메이트를 백색 분말로서 생성하였다 (10.68 g). 방법 A. Rt: 2.09분 m/z: 262.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 263.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 7.37 - 7.57 (m, 2 H), 9.74 (s, 1 H). HCl (iPrOH 중 6 M) (20 mL, 120 mmol)을 디클로로메탄 (200 mL)에 용해시킨 tert-부틸 N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바메이트 (10.68 g, 40.5 mmol)에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 백색 고형물 잔사를 물 (100 mL)에 용해시키고, 1 M NaOH로 알칼리화하고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 (6.53 g)을 무색 오일로서 생성하고, 이를 암소에서 질소 하에 보관하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.53 (s, 2 H), 6.34 - 6.61 (m, 2 H).

[0535]

톨루엔 (10 mL)에 용해시킨 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 (3.43 g, 20.95 mmol)을 환류에서 톨루엔 (525 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 (5.07 g, 20.95 mmol)의 용액에 5분 동안 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 90분간 환류시키고, 그 후, 진공에서 농축시켜 조 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (7.83 g)를 갈색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 아세트니트릴 (100 mL) 중 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (1002 mg, 2.58 mmol) 및 이소프로필아민 (457 mg, 7.73 mmol)의 혼합물을 60분 동안 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까

지 물을 첨가하였다. 베이지색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **57** (706 mg)을 생성하였다. 방법 A, Rt: 1.88분 m/z: 390.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 391.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 2 H), 10.29 (s, 1 H).

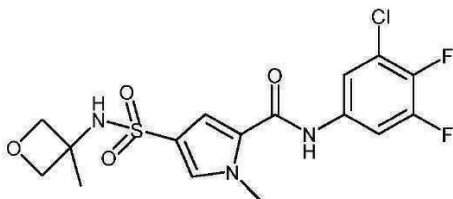
[0536] 화합물 58: 4-(tert-부틸술파모일)-N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0537]

[0538] 아세트니트릴 (100 mL) 중 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (1008 mg, 2.59 mmol), tert-부틸아민 (569 mg, 7.78 mmol)의 혼합물을 60분간 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 베이지색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **58** (773 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.95분 m/z: 404.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 405.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 3.91 (s, 3 H), 7.14 (s, 1 H), 7.33 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 2 H), 10.28 (s, 1 H).

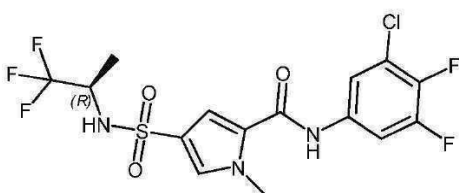
[0539] 화합물 59: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술파모일]피롤-2-카르복사미드



[0540]

[0541] 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (1.0 g, 2.57 mmol), 3-메틸-3-옥세탄아민 (560 mg, 6.43 mmol) 및 아세트니트릴 (100 mL)의 혼합물을 30분간 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 물 (350 mL)로 희석시켰다. 생성물을 결정화하고, 여과 제거하고, 진공에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **59**를 베이지색 분말로서 생성하였다 (677 mg). 방법 A, Rt: 1.77분 m/z: 418.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 419.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.74 - 7.87 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H).

[0542] 화합물 60: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술파모일]피롤-2-카르복사미드



[0543]

[0544] 아세트니트릴 (100 mL) 중 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (1008 mg, 2.59 mmol), (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (1026 mg, 9.07 mmol)의 혼합물을 하룻밤 환류시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 베이지색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **60** (673 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.92분 m/z: 444.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 445.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.83 - 4.01 (m, 4 H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H),

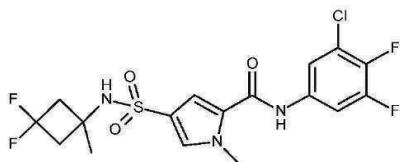
7.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 2 H), 8.19 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.32 (s, 1 H).

[0545] 화합물 60의 대안적인 합성법:

[0546] DMF (30 mL) 중 1-메틸-4-[[1-(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일]피롤-2-카르복실산 (8.0 g, 26.7 mmol), HATU (12.7 g, 33.3 mmol), Et₃N (9.3 mL, 66.6 mmol) 및 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 (5.44 g, 33.3 mmol)을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 바이오테이지(Biotage) 시스템에서 330 g 리벨레리스(Reveleris) 카트리지에서 상기 용액을 직접적으로 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 동일한 방식으로 다시 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 가온 EtOAc에 용해시켰으며, 생성물은 헵탄의 첨가시에 결정화되었다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 주말에 걸쳐 건조시켰다. 결정 (7.97 g)을 가온 메탄올 (150 mL)에 용해시켰으며, 생성물은 물의 첨가시에 결정화되었다. 생성물을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 60 (7.44 g)을 생성하였다.

$[\alpha]_{365}^{20} = -9.5^{\circ}$ (c 1.30 w/v %, MeOH). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 204.6℃에서 피크.

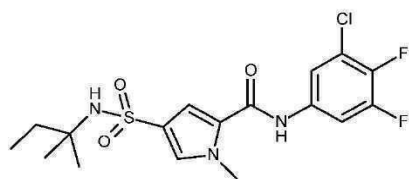
[0547] 화합물 65: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-[(3,3-디플루오로-1-메틸-시클로-부틸)술폰아모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0548]

[0549] 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술폰일 클로라이드(622 mg, 1.69 mmol) 3,3-디플루오로-1-메틸-시클로부탄아민 히드록로라이드 (306 mg, 2.527 mmol), DIPEA (0.87 mL, 5.06 mmol) 및 아세트니트릴 (100 mL)의 혼합물을 60분간 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 수득된 잔사를 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 1 M HCl로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 아세트니트릴 (50 mL)에 용해시켰다. 침전이 관찰될 때까지 물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 추가로 하룻밤 미분화시켰다. 베이지색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 65 (473 mg)를 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.89분. m/z : 452.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 453.0. ¹H NMR (400 MHz, 아세트니트릴-d₃) δ ppm 1.46 (s, 3 H), 2.44 - 2.59 (m, 2 H), 2.78 - 2.94 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 5.89 (s, 1 H), 7.14 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.59 (dt, J=5.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.65 (ddd, J=12.4, 6.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.64 (br. s., 1 H).

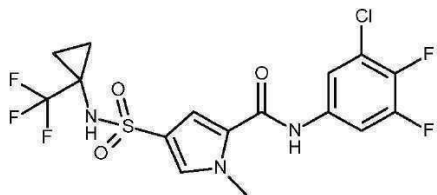
[0550] 화합물 66: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-(1,1-디메틸프로필술폰아모일)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0551]

[0552] 아세트니트릴 (75 mL) 중 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술폰일 클로라이드 (572 mg, 1.472 mmol), tert-아밀아민 (327 mg, 3.68 mmol)의 혼합물을 48시간 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 66 (356 mg)을 생성하였다. 방법 A; Rt: 2.09분. m/z : 418.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 419.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.78 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.12 (s, 6 H), 1.49 (q, J=1.0 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 7.01 (s, 1 H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 2 H), 10.28 (s, 1 H).

[0553] 화합물 72: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)-시클로프로필]술폰아모일]피롤-2-카르복사미드



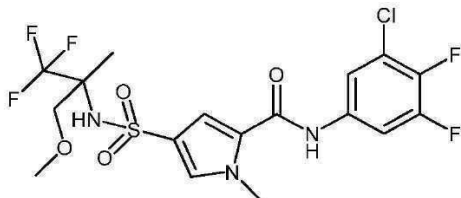
[0554]

[0555]

아세트니트릴 (100 mL) 중 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (1274 mg, 3.28 mmol), 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민 (1000 mg, 7.99 mmol) 및 트리에틸아민 (0.57 mL, 4.1 mmol)의 혼합물을 하룻밤 환류시켰다. 동일한 양의 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 하룻밤 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 1 M HCl로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수 분획물을 농축시켜 화합물 **72** (42.4 mg)를 분말로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.95분. m/z : 456.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 457.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 - 1.22 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 7.31 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.74 - 7.86 (m, 2 H), 8.74 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H).

[0556]

화합물 73: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[2,2,2-트리플루오로-1-(메톡시메틸)-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



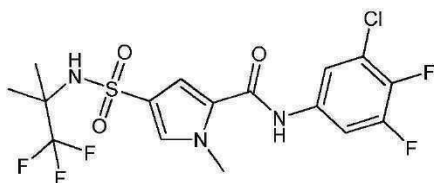
[0557]

[0558]

아세트니트릴 (7 mL) 중 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (318 mg, 0.817 mmol), 1,1,1-트리플루오로-3-메톡시-2-메틸-프로판-2-아민 히드로클로라이드 (237 mg, 1.23 mmol) 및 트리에틸아민 (0.34 mL, 1.45 mmol)의 혼합물을 30분 동안 150℃에서 마이크로웨이브 오븐에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 물 (50 mL)에 용해시키고, 1 M HCl로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피를 하였다. 생성물 분획물을 농축시켰으며, 잔사는 물의 첨가시에 메탄올 (5 mL)에의 용해에 의해 결정화되었다. 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **73** (17.8 mg)을 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.97분. m/z : 488.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 489.0. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.74 - 7.89 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H).

[0559]

화합물 96: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸에틸)술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



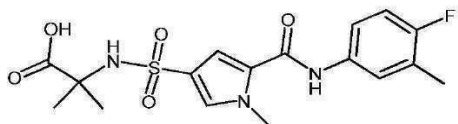
[0560]

[0561]

2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 (0.344 g, 2.71 mmol)을 N₂-분위기 하에 피리딘 (10 mL, 분자 체에서 건조시킴)에 용해시켰다. 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (0.5 g, 1.35 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 1 M HCl (100 mL)로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 이어서 포화 NaHCO₃으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂ (5 mL)에 용해시키고, 형성된 침전물을 여과 제거하고,

CH₂Cl₂로 세척하였다 (2x5 mL). 여과액을 농축시키고, 수득된 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피 (0/100에서 100/0까지의 EtOAc-헵탄)에 의해 정제하고, 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 화합물 **96** (45 mg)을 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 2.03분. m/z : 457.9(M-H)⁻ 정확한 질량: 459.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (s, 6 H), 3.92 (s, 3 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.75 - 7.89 (m, 2 H), 8.08 (br. s., 1 H), 10.33 (br. s., 1 H).

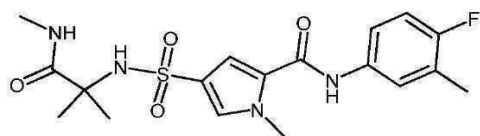
[0562] 화합물 61: 2-[[5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-일]-술포닐아미노]-2-메틸-프로판산



[0563]

[0564] LiOH (0.567 g, 13.5 mmol)를 물 (20 mL)에 용해시키고, MeOH (40 mL) 중 화합물 **49** (1.39 g, 3.38 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 50℃에서 7시간 동안 교반시켰다. 그 후, 1 N HCl (15 mL, 15.2 mmol)을 적가하였다. 교반 없이 16시간 후에 백색 침전물을 여과 제거하고, 메탄올/물 (2:1; 2x60 mL)로 세척하였다. 백색 고형물을 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **61**(1.09 g)을 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.19분. m/z : 396.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 397.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s, 6 H), 2.22 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.30 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 7.57 - 7.68 (m, 2 H), 10.01(s, 1 H), 12.42 - 12.58 (m, 1 H).

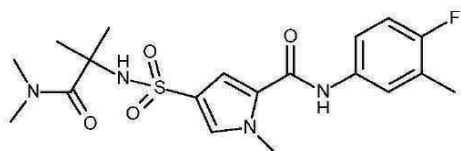
[0565] 화합물 62: 4-[[[1,1-디메틸-2-(메틸아미노)-2-옥소-에틸]술포아모일]-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0566]

[0567] 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI, 0.326 g, 2.013 mmol)을 분자 체 (10 mL)에서 건조시킨 아세트니트릴 중 화합물 **61** (0.32 g, 0.805 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 다음, 메틸아민 (메탄올 중 2 M, 4.0 mL, 8.1 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 용매 및 여분의 메틸아민을 제거하고, 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0/100에서 100/0까지의 EtOAc/헵탄)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 용매를 증발시키고, 진공에서 건조시켜 화합물 **62** (221 mg)를 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.49분. m/z : 409.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 410.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 (s, 6 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 2.53 (d, J=4.6 Hz, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.06 - 7.13 (m, 1 H), 7.27 - 7.30 (m, 1 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 9.97 - 10.04 (m, 1 H).

[0568] 화합물 63: 4-[[[2-(디메틸아미노)-1,1-디메틸-2-옥소-에틸]술포아모일]-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드

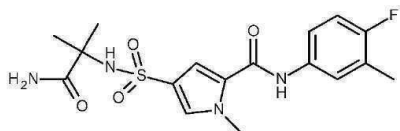


[0569]

[0570] 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI, 0.149 g, 0.921 mmol)을 N₂ 분위기 하에서 밀봉된 튜브에서 아세트니트릴 중 화합물 **61** (0.366 g, 0.921 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 그 후, 추가분 (CDI, 0.224 g, 1.381 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반시켰다. 과량의 디메틸아민을 첨가하였다 (압력 병에서 10 드롭). 상기 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시켰다. 침전물을

여과 제거하고, AcCN으로 세척하고 (1x2 mL), 고형물을 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **63** (323 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.51분. m/z : 423.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 424.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100℃) δ ppm 1.39 (s, 6 H), 2.22 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.97 (s, 6 H), 3.91 (s, 3 H), 7.02 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=1.8 Hz, 2 H), 7.37 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.58 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 9.74 (br. s., 1 H).

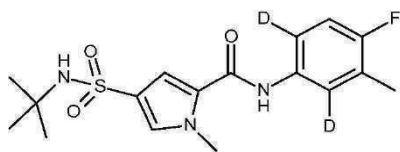
[0571] 화합물 64: 4-[(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)술포모일]-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0572]

[0573] 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI, 0.295 g, 1.820 mmol)을 N₂ 분위기 하에서 밀봉된 튜브에서 아세트니트릴 중 화합물 **61** (0.289 g, 0.727 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하고, 3시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 메탄올 (25 mL) 중 7 M NH₃에 적가하였다. 용매를 증발시켜 황색 오일을 남기고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0/100에서 100/0까지의 EtOAc/헵탄)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 용매를 증발시키고, 진공에서 건조시켜 화합물 **64** (123 mg)를 고형물로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.44분. m/z : 395.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 396.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 60℃) δ ppm 1.35 (s, 6 H), 2.22 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.91 (br. s., 2 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 7.11 (br. s., 1 H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.61 (dd, J=7.4, 2.3 Hz, 1 H), 9.86 (br. s., 1 H).

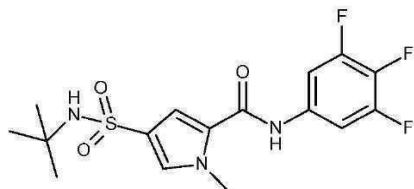
[0574] 화합물 67: 4-(tert-부틸술포모일)-N-(2,6-디듀테리오-4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0575]

[0576] t-부틸아민 (245 mg, 3.35 mmol)을 아세트니트릴 (25 mL) 중 5-[(2,6-디듀테리오-4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (372 mg, 1.116 mmol)의 용액에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 침전물을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **67** (260 mg)을 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.76분. m/z : 368.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 369.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 2.22 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 7.06 - 7.11 (m, 2 H), 7.29 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

[0577] 화합물 68: 4-(tert-부틸술포모일)-1-메틸-N-(3,4,5-트리플루오로페닐)피롤-2-카르복사미드

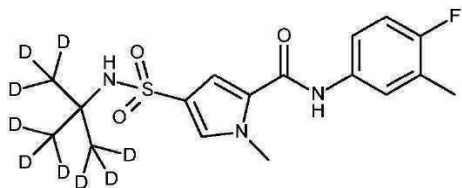


[0578]

[0579] t-부틸아민 (498 mg, 6.806 mmol)을 아세트니트릴 (50 mL) 중 1-메틸-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)카르바모일]-피롤-3-술포닐 클로라이드 (800 mg, 2.269 mmol)의 용액에 첨가하고, 3시간 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 침전물을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켰다. 방법 A; Rt: 1.91분. m/z : 388.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 389.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 3.91 (s, 3 H), 7.14 (s, 1 H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=10.6, 6.6 Hz, 2 H), 10.30 (s, 1

H).

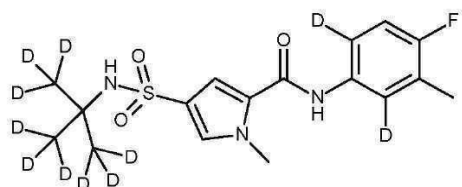
[0580] 화합물 69: N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[[2,2,2-트리듀테리오-1,1-비스(트리듀테리오메틸)에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



[0581]

[0582] 1,1,1,3,3,3-헥사듀테리오-2-(트리듀테리오메틸)프로판-2-아민 (473 mg, 5.76 mmol)을 아세트니트릴 (43 mL) 중 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (635 mg, 1.92 mmol)의 용액에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 침전물을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켰다. 방법 A; Rt: 1.74분. m/z : 375.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 376.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 7.04 - 7.13 (m, 2 H), 7.29 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 2 H), 7.64 (dd, J=7.2, 2.5 Hz, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

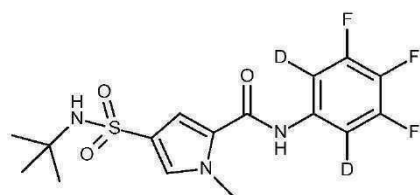
[0583] 화합물 70: N-(2,6-디듀테리오-4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[[2,2,2-트리듀테리오-1,1-비스(트리듀테리오메틸)에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



[0584]

[0585] 1,1,1,3,3,3-헥사듀테리오-2-(트리듀테리오메틸)프로판-2-아민 (377 mg, 4.59 mmol)을 아세트니트릴 (41 mL) 중 5-[(2,6-디듀테리오-4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (611 mg, 1.84 mmol)의 용액에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 침전물을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켰다. 방법 A; Rt: 1.82분. m/z : 377.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 378.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.23 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 7.05 - 7.12 (m, 2 H), 7.29 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

[0586] 화합물 71: 4-(tert-부틸술포모일)-N-(2,6-디듀테리오-3,4,5-트리플루오로페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0587]

[0588] t-부틸아민 (331 mg, 4.53 mmol)을 아세트니트릴 (30 mL) 중 5-[(2,6-디듀테리오-3,4,5-트리플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (666 mg, 1.51 mmol) (2,6-디듀테리오-3,4,5-트리플루오로아닐린을 통하여, 4-플루오로-3-메틸-아닐린 대신 3,4,5-트리플루오로아닐린으로부터 출발하여, 화합물 56의 합성에서 설명한 것과 유사하게 수득함)의 용액에 첨가하고, 1시간 동안 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 침전물을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다. 방법 A; Rt: 1.89분. m/z : 389.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 391.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 3.91 (s, 3 H), 7.14 (s, 1 H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 10.30 (s, 1 H).

[0589] 3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실산의 합성

[0590]

수소화나트륨 (914 mg, 23.87 mmol)을 건조 DMF (43 mL) 중 에틸 3-플루오로-1H-피롤-2-카르복실레이트 (2885 mg, 18.36 mmol) 및 요오도메탄 (3888 mg, 23.9 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 17시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 1 M HCl로 산성화하고, 농축시켰다. 잔사를 물/EtOAc에 용해시켰다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 아세토니트릴 (50 mL)에 용해시키고, 헵탄으로 세척하고, 농축시켜 조 에틸 3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트의 갈색 액체를 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 클로로술폰산 (1344 mg, 11.53 mmol)을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시키고, 빙조에서 냉각시켰다. 조 에틸 3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1880 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90분 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 갈색 잔여 분말을 진공에서 50℃에서 17시간 동안 건조시켰다. (5-에톡시카르보닐-4-플루오로-1-메틸-피롤-3-술폰산, 2477 mg) 방법 A; Rt: 0.76분. m/z : 250.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 251.0. 티오닐클로라이드 (20 mL) 중 조 5-에톡시카르보닐-4-플루오로-1-메틸-피롤-3-술폰산 (2318 mg)의 혼합물을 80℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 용액을 농축시키고, 잔사 (에틸 4-클로로술포닐-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트를 함유함)를 아세토니트릴 (25 mL)에 용해시켰다. 아세토니트릴 (20 mL)에 용해시킨 3-메틸옥세탄-3-아민 (3035 mg, 34.84 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔사를 디클로로메탄 (200 mL)에 용해시키고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 5%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 진공에서 농축시켜 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (1900 mg)를 백색 분말로서 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.15 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.27 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.57 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H). 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (1900 mg, 5.93 mmol), 수산화리튬 (426 mg, 17.8 mmol), THF (20 mL) 및 증류수 (5 mL)의 혼합물을 실온에서 210분간 교반시켰다. THF를 증류 제거하고, 혼합물을 1 M HCl (5.9 mL, 5.9 mmol)로 중화시켰다. 상기 혼합물을 2-메틸테트라히드로푸란으로 추출하였다 (3 x 100 mL). 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 생성된 백색 분말을 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다. (3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실산, 1710 mg) 방법 A; Rt: 0.68분. m/z : 290.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 292.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.15 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.52 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 13.11 (br. s, 1 H).

[0591]

화합물 74: N-(3,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]피롤-2-카르복사미드



[0592]

[0593]

DMF (1 mL) 중 3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실산 (133 mg, 0.57 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.19 mL, 1.36 mmol), 이어서 HATU (216 mg, 0.57 mmol)를 첨가하고, 20분 동안 교반시켰다. 그 후, 3,4-디플루오로아닐린 (117 mg, 0.91 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 물 (10 mL)과 혼합하고, EtOAc로 추출하였다 (2 x 30 mL). 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 헵탄 중 10 내지 100%의 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 잔존 백색 분말을 가온 EtOAc (10 mL)에 용해시켰으며, 헵탄의 첨가시에 화합물이 결정화되었다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 건조시켜 화합물 74 (102 mg)를 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.62분. m/z : 401.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 403.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.17 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.35 - 7.47 (m, 2 H), 7.51 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 10.24 (s, 1 H).

[0594]

화합물 75: N-(3,5-디클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



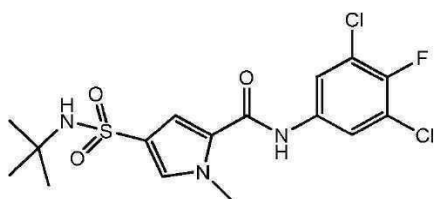
[0595]

[0596]

톨루엔 (10 mL)에 용해시킨 3,5-디클로로-4-플루오로아닐린 (1534 mg, 8.5 mmol)을 환류에서 톨루엔 (115 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 (2063 mg, 8.52 mmol)에 첨가하고, 2시간 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 여전히 고온인 동안 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조 5-[(3,5-디클로로-4-플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드를 조 베이지색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d₃) δ ppm 3.96 (s, 3 H), 7.39 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 3 H), 8.78 (br. s., 1 H). 3-메틸-3-옥세탄아민 (407.3 mg, 4.68 mmol)을 아세토니트릴 (57 mL) 중 조 5-[(3,5-디클로로-4-플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (601 mg)에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 형성된 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 4시간 동안 건조시켰다. 화합물 **75**는 헵탄의 첨가시에 EtOAc로부터 재결정화되었다. 백색 결정 (346 mg)을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 주말에 걸쳐 건조시켰다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 10.27 (s, 1 H). 방법 A; Rt: 1.77분. m/z : 434.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 435.0.

[0597]

화합물 76: 4-(tert-부틸술포아모일)-N-(3,5-디클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



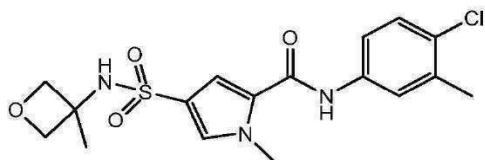
[0598]

[0599]

tert-부틸아민 (450.6 mg, 6.16 mmol)을 아세토니트릴 (75 mL) 중 조 5-[(3,5-디클로로-4-플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (792 mg)에 첨가하고, 2시간 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **76** (517 mg)을 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 3.91 (s, 3 H), 7.14 (s, 1 H), 7.33 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 10.26 (s, 1 H). 방법 A; Rt: 1.99분. m/z : 420.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 421.0.

[0600]

화합물 77: N-(4-클로로-3-메틸페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



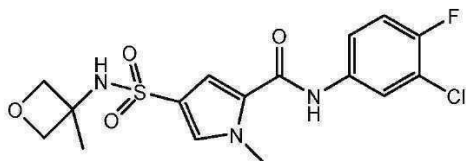
[0601]

[0602]

DIPEA (0.471 mL, 2.73 mol)를 N₂-분위기 하에서 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포아모일]피롤-2-카르복실산 (0.25 g, 0.000911 mol) 및 CH₃CN (5 mL)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액에 4-클로로-3-메틸아닐린 (0.142 g, 1 mmol), 그 후 HATU (364 mg, 0.957 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 2시간 동안 정치시켰다. 생성물을 여과 제거하고, CH₃CN으로 세척하고 (5회), 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **77** (190 mg)을 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.32 (s, 3

H), 3.92 (s, 3 H), 4.13 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.54 - 6 7.62 (m, 2 H), 7.73 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H). 방법 A; Rt: 1.70분. m/z : 396.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 397.1.

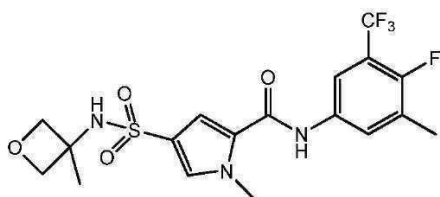
[0603] 화합물 78: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0604]

[0605] 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실산 (250 mg, 0.911 mmol) 및 HATU (433 mg, 1.14 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시키고, 10분 동안 교반시켰다. 3-클로로-4-플루오로아닐린 (265 mg, 1.8 mmol) 및 DIPEA (0.471 mL, 2.73 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 헵탄에서 EtOAc까지의 구배를 이용하여 실리카에서 정제하고, MeOH에서 미분화한 후 화합물 78을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.93분. m/z : 400.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 401.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.13 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.40 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J=9.1, 4.3, 2.6 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 8.01 (dd, J=6.9, 2.5 Hz, 1 H), 10.21 (s, 1 H).

[0606] 화합물 79: N-[4-플루오로-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

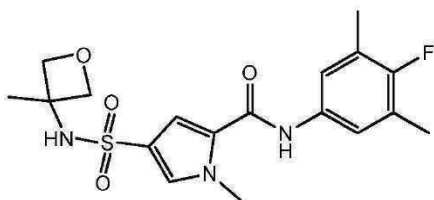


[0607]

[0608] 3,5-디클로로-4-플루오로아닐린 대신 4-플루오로-3-메틸-5-(트리플루오로메틸)아닐린을 사용하여 화합물 75에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 79 (1.9 g)를 제조하였다.

[0609] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.31 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.92 - 8.03 (m, 3 H), 10.25 (br. s, 1 H). 방법 B; Rt: 1.04분. m/z : 448.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 449.1. 시차 주사 열량법: 10 °C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 192.0°C에서 피크.

[0610] 화합물 80: N-(4-플루오로-3,5-디메틸페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

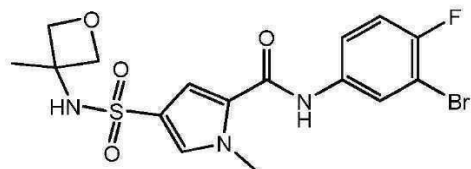


[0611]

[0612] 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실산 (200 mg, 0.73 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)에 용해시켰다. HATU (0.35 g, 0.91 mmol), 이어서 디이소프로필에틸아민 (0.38 mL, 2.19 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 그 후, 4-플루오로-3,5-디메틸-아닐린 (0.2 g, 1.46 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 24시간 동안 교반시키고, 다음, 10 mL의 얼음에 부었다. 상기 혼합물을 2-Me-THF (3x10 mL)를 이용하여 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용

하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 진공에서 농축시키고, 진공 오븐에서 55℃에서 24시간 동안 건조시켜 화합물 **80** (130 mg)을 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.93분. m/z : 394.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 395.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.21 (d, J=1.8 Hz, 6 H), 3.91 (s, 3 H), 4.13 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.94 (br. s., 1 H), 9.94 (br. s., 1 H).

[0613] 화합물 **81**: N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0614]

[0615] 4-플루오로-3,5-디메틸아닐린 대신 3-브로모-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **80**에 대하여 설명한 바와 같이 화합물 **81** (129 mg)을 제조하였다. 방법 B; Rt: 0.93분. m/z : 444.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 445.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47 - 1.60 (m, 3 H), 3.83 - 3.99 (m, 3 H), 4.13 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.28 - 7.44 (m, 2 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.71 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 8.13 (dd, J=6.5, 2.5 Hz, 1 H), 10.20 (br. s., 1 H).

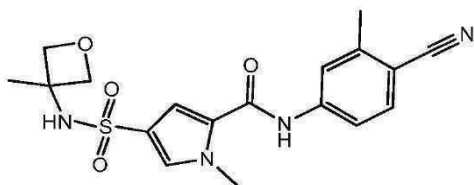
[0616] 화합물 **82**: 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰모일]-N-[3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0617]

[0618] 4-플루오로-3,5-디메틸아닐린 대신 3-메틸-5-트리플루오로메틸아닐린을 사용하여 화합물 **80**에 대하여 설명한 바와 같이 화합물 **82** (167 mg)를 제조하였다. 방법 B; Rt: 1.01분. m/z : 430.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 431.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.39 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.90 - 8.08 (m, 2 H), 10.24 (br. s., 1 H).

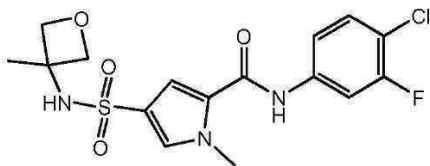
[0619] 화합물 **83**: N-(4-시아노-3-메틸페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0620]

[0621] 4-플루오로-3,5-디메틸아닐린 대신 4-아미노-2-메틸-벤조니트릴을 사용하여 화합물 **80**에 대하여 설명한 바와 같이 화합물 **83** (76 mg)을 제조하였다. 방법 B; Rt: 0.81분. m/z : 387.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 388.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48 - 1.59 (m, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.69 - 7.77 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 10.32 (br. s., 1 H).

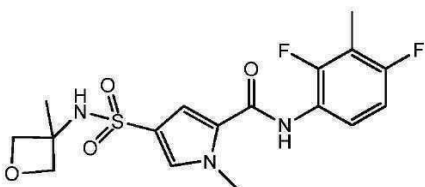
[0622] 화합물 84: N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0623]

[0624] 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]피롤-2-카르복실산 (200 mg, 0.729 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해시키고, triethylamine (0.405 mL, 2.92 mmol) 및 HATU (360 mg, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 4-클로로-3-플루오로아닐린 (212 mg, 1.46 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 추가의 4-클로로-3-플루오로아닐린 (424 mg, 2.92 mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물 (50 mL) 내에 붓고, 여과시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고, 고형물을 물로 세척하였다. 여과액을 42시간 동안 보관하고, 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하였다. 고형물을 합하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 추가로 정제하여 화합물 84를 백색 고형물로서 생성하였다. 백색 고형물을 메탄올 (5 mL)에서 미분화하고, 여과시키고, 진공 오븐에서 하룻밤 건조시켜 화합물 84 (119 mg)를 백색 분말로서 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.67 (m, 3 H), 7.68 - 8.56 (m, 2 H), 10.30 (br. s., 1 H). 방법 B; Rt: 0.96분. m/z : 400.1(M-H) $^-$ 정확한 질량: 401.1.

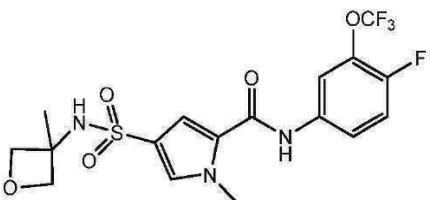
[0625] 화합물 85: N-(2,4-디플루오로-3-메틸페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0626]

[0627] 2,4-디플루오로-3-메틸-아닐린 (0.306 g, 2.14 mol)을 아세트니트릴 (50 mL, 0.957 mol)에 용해시키고, 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]피롤-2-카르복실산 (0.645 g, 2.35 mmol) 및 Et₃N (0.891 mL, 6.41 mmol)을 첨가하였다. HATU (0.975 g, 2.57 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 40℃에서 80시간 동안 교반시켰다. 용매를 제거하고, 물 (1x50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 염수로 세척하고 (1x5 mL), EtOAc로 추출하였다 (2x50 mL). 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 조 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0/100에서 100/0까지의 EtOAc-헵탄)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켰다. 수득된 고형물을 아세트니트릴/H₂O 용액의 증발에 의해 결정화하고, 침전물을 여과 제거하고, 물 (2 mL)로 세척하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 85를 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.55분. m/z : 398.1 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 399.1. ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.13 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 7.07 (td, J=9.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.00 (br. s., 1 H), 9.95 (br. s., 1 H).

[0628] 화합물 86: N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

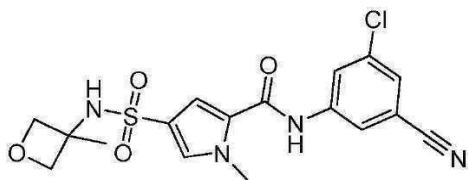


[0629]

[0630] 4-플루오로-3,5-디메틸아닐린 대신 4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)아닐린을 사용하여 화합물 80에 대하여

설명한 것과 유사하게 화합물 **86** (127 mg)을 제조하였다. 방법 B, Rt: 1.01분. m/z: 450.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 451.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.68 - 7.77 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.99 - 8.07 (m, 1 H), 10.29 (br. s, 1 H).

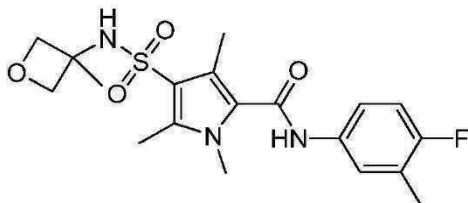
[0631] 화합물 87: N-(3-클로로-5-시아노페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0632]

[0633] 3,5-디클로로-4-플루오로아닐린 대신 3-아미노-5-클로로벤조니트릴을 사용하여 화합물 **75**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **87**을 제조하였다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 고형물을 물로 세척하였다. 회색 분말을 에틸 아세테이트 (300 mL)에 용해시키고, 수성 HCl (1 N, 50 mL), 포화 수성 중탄산나트륨 (30 mL) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켜 건조시키고, 진공 오븐에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **87** (867 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.91분. m/z : 407.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 408.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.38 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=2.0, 1.3 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.10 - 8.13 (m, 1 H), 8.15 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃ 까지: 209.4℃에서 피크.

[0634] 화합물 88: N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1,3,5-트리메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

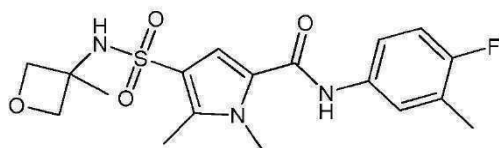


[0635]

[0636] 에틸 1,3,5-트리메틸피롤-2-카르복실레이트 (1000 mg, 5.52 mmol)를 질소 분위기 하에서 0℃에서 클로로술포산 (5 mL)에 5 부분으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 빙냉수 (50 mL)에 서서히 첨가하고, 이어서 CH₂Cl₂로 추출하였다 (3 x 50 mL). 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 조 에틸 4-클로로술포닐-1,3,5-트리메틸-피롤-2-카르복실레이트(510 mg)를 갈색 오일로서 생성하였으며, 이는 정치시에 고화되었다. 조 에틸 4-클로로술포닐-1,3,5-트리메틸-피롤-2-카르복실레이트 (500 mg)를 아세트니트릴 (50 mL)에 용해시키고, 3-메틸-3-옥세탄아민 (622.9 mg, 7.15 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하고 (3 x 50 mL), 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 갈색 점착성 오일을 수득하였다. 상기 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 에틸 1,3,5-트리메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실레이트(100 mg)를 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.83분. m/z : 329.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 330.1. 에틸 1,3,5-트리메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실레이트를 에탄올 (10 mL)에 용해시키고, NaOH (H₂O 중 1 M, 0.61 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 42시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반시켰다. NaOH (H₂O 중 1 M, 0.61 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 80℃에서 64시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에 도달되게 하였다. 트리에틸아민 히드로클로라이드(222 mg, 1.61 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 톨루엔 (2 x 20 mL)과 함께 동시 증발시켜 잔사를 수득하고, 이를 그대로 사용하였다. 수득된 잔사를 DMF (5 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.23 mL, 1.654 mmol) 및 HATU (150.9 mg,

0.397 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 4-플루오로-3-메틸아닐린 (124 mg, 0.99 mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에서 42시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 물 내에 부었다. 짙은 갈색 침전물을 여과시키고, 물로 세척하였다. 여과액을 Me-THF (2 x 20 mL) 및 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 상기 짙은 갈색 침전물과 합하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 증발시켰다. 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트 및 0%로부터 2%까지의 CH₂Cl₂ 중 메탄올)를 사용하여 정제하여 화합물 **88** (17.2 mg)을 분말로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 (s, 3 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 4.12 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.10 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.61 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.78 (br. s, 1 H), 10.09 (s, 1 H). 방법 B; Rt: 0.90분. m/z: 408.2(M-H)⁻ 정확한 질량: 409.1.

[0637] 화합물 **89**: N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1,5-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

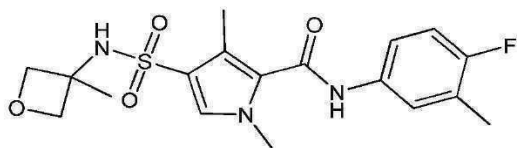


[0638]

[0639] 에틸 1,5-디메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (2.5 g, 14.95 mmol)를 질소 분위기 하에서 0℃에서 클로로술폰산 (10 mL)에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 빙냉수에 서서히 첨가하고, 이어서 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켜 조 에틸 4-클로로술폰-1,5-디메틸-피롤-2-카르복실레이트 (2.9 g)를 얻은 자주색 분말로서 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, 아세트니트릴-d₃) δ ppm 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.28 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H). 조 에틸 4-클로로술폰-1,5-디메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1500 mg, 5.65 mmol)를 아세트니트릴 (15 mL)에 용해시켰다. 후니히 염기(Hunig's base) (2.4 mL, 14.1 mmol) 및 3-메틸-3-옥세탄아민 (639 mg, 7.33 mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 42시간 동안 교반시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) 및 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄) 증발시켜 건조시켰다. 수득된 조 에틸 1,5-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (1.8 g)를 그대로 사용하였다. 방법 B; Rt: 0.77분. m/z: 315.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 316.1. 조 에틸 1,5-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (1800 mg, 5.689 mmol)를 메탄올 (8 mL)에 용해시키고, 물 (2 mL) 중 LiOH (720 mg, 30.1 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 톨루엔 (2 x 50 mL)과 함께 동시 증발시켜 베이지색 분말을 수득하였다. 상기의 수득된 분말의 절반을 DMF (10 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 히드로클로라이드 (2349 mg, 17.1 mmol), 트리에틸아민 (1.19 mL) 및 HATU (1298 mg, 3.41 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 4-플루오로-3-메틸아닐린 (712 mg, 5.688 mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 물 내에 붓고, 고형물을 여과시키고, 물로 세척하여 베이지색 고형물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 100%까지의 헵탄 중 에틸아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 **89**를 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 0.92분. m/z : 394.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 395.1.

[0640] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (s, 3 H), 2.22 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.11 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 4.59 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 6 7.08 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.63 (dd, J=7.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 186.6℃에서 피크.

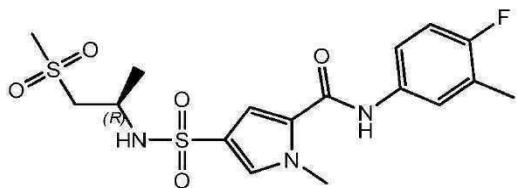
[0641] 화합물 90: N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1,3-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0642]

[0643] 에틸 1,3-디메틸피롤-2-카르복실레이트 (1.3 g, 7.78 mmol)를 질소 분위기 하에서 0℃에서 클로로술포산 (5.2 mL)에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1.5시간 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 빙냉수에 서서히 첨가하고, 이어서 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 조 에틸 4-클로로술포닐-1,3-디메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1300 mg)를 갈색 오일로서 생성하였다. 조 에틸 4-클로로술포닐-1,3-디메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1.3 g, 4.89 mmol)를 아세트니트릴 (5 mL)에 용해시키고, 3-메틸-3-옥세탄아민 (852 mg, 9.79 mmol), 이어서 후니히 염기 (2.11 mL, 12.23 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과시켰다. 고형물을 CH₂Cl₂로 세척하고, 이를 버렸다. 여과액을 증발시키고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 에틸 1,3-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (302 mg)를 점착성 오일로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.79분. m/z : 315.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 316.1. 에틸 1,3-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (302 mg, 0.955 mmol)를 THF (40 mL)에 용해시키고, 물 (10 mL) 중 LiOH (114.3 mg, 4.77 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 메탄올 (20 mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 추가의 물 중 LiOH (5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 42시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 톨루엔 (2 x 50 mL)과 함께 동시 증발시켰다. 잔사를 다음 단계에서 그대로 사용하였다. 수득된 잔사를 DMF (10 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 히드록로라이드 (1575 mg, 11.4 mmol), 트리에틸아민 (0.663 mL, 4.7 mmol) 및 HATU (435 mg, 1.15 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 4-플루오로-3-메틸아닐린 (239 mg, 1.91 mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 물을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 2-메틸 THF로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 100%까지의 헵탄 중 에틸아세테이트)를 사용하여 정제하여 점착성의 연갈색 오일을 수득하였다. 화합물 90을 예비 LC (하이퍼실 C₁₈ BDS-3 μm, 100 x 4.6 mm; 이동상 (물 중 0.2%의 NH₄HCO₃, 메탄올))를 사용하여 정제하고, 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 건조시키고, 메탄올에 용해시키고, 증발시켜 건조시켰다. 진공에서 건조시킨 후, 화합물 90을 백색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 (s, 3 H), 2.23 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.11 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 6.71 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.62 (dd, J=6.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 10.09 (s, 1 H). 방법 B; Rt: 0.88분. m/z : 394.2(M-H)⁻ 정확한 질량: 395.1. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 160.5℃에서 피크.

[0644] 화합물 97: N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-메틸-4-[(1R)-1-메틸-2-(메틸-술포닐)에틸]술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



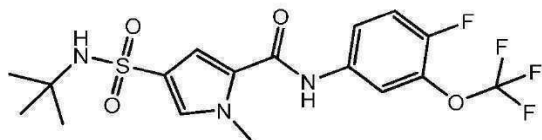
[0645]

[0646] 5-[(4-플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (0.269 g, 0.813 mmol)를 아세트니트릴 (50 mL)에서 교반시켰다. Et₃N (0.339 mL, 2.44 mmol) 및 (2R)-1-메틸술포닐프로판-2-아민 (0.123 g, 0.895 mmol)을 실온에서 N₂-분위기 하에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 22시간 동안 교반시키고, 다음, 농

측시했다. 화합물은 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4 mL, 3:1)로부터 침전되었다. 침전물을 여과 제거하고, CH_2Cl_2 로 세척하고 (2x3 mL), 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **97** (123 mg)을 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.47분. m/z : 430.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 431.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80℃) δ ppm 1.20 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.22 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.10 - 3.17 (m, 1 H), 3.27 - 3.34 (m, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.04 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=1.8 Hz, 2 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 7.59 (dd, J=7.3, 2.6 Hz, 1 H), 9.80 (br. s., 1 H).

[0647]

화합물 98: 4-(tert-부틸술폰아모일)-N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



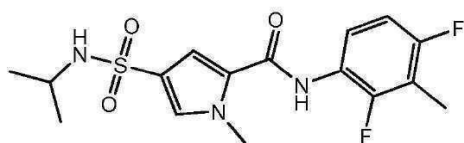
[0648]

[0649]

톨루엔 (10 mL)에 용해시킨 4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)아닐린 (991 mg, 5.08 mmol)을 환류에서 톨루엔 (65 mL) 중 4-클로로술폰닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 (1.23 g, 5.079 mmol)에 첨가하고, 2시간 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 여전히 고온인 동안 여과시키고, 농축시켜 조 5-[[4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술폰일 클로라이드를 베이지색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, 아세트ونی트릴- d_3) δ ppm 3.97 (s, 3 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.38 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.57 (ddd, J=9.0, 4.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.87 - 7.94 (m, 1 H), 8.79 (br. s., 1 H). Tert-부틸아민 (342.7 mg, 4.69 mmol)을 아세트ونی트릴 (52 mL) 중 조 5-[[4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술폰일 클로라이드 (626 mg)에 첨가하고, 2시간 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 4시간 동안 건조시켰다. 방법 A; Rt: 1.90분. m/z : 436.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 437.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 3.91 (s, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 7.33 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.54 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.69 - 7.77 (m, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 1 H), 10.28 (s, 1 H).

[0650]

화합물 99: N-(2,4-디플루오로-3-메틸페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0651]

[0652]

4-(이소프로필술폰아모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실산 (0.426 g, 1.73 mol)을 아세트ونی트릴 (40 mL)에 용해시켰다. Et₃N (0.962 mL, 6.92 mmol) 및 2,4-디플루오로-3-메틸-아닐린 (0.342 g, 1.9 mmol)을 첨가하였다. 다음, HATU (0.789 g, 2.08 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 용액을 50℃에서 80시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 냉각시키고, 물 (2x 50 mL) 및 염수 (5 mL)를 첨가하였다. 상기 용액을 EtOAc로 추출하고 (2x100 mL), Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 황색 오일을 남기고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (0/100에서 100/0까지의 EtOAc-헵탄)에 의해 정제하였다. 수득된 고형물을 비등 2-프로판올 (1.5 mL)에 용해시키고, 여전히 비등할 때 물을 적가하였다 (1.5 mL). 상기 용액을 냉각시켰다. 90 분 후, 백색 침전물을 여과 제거하고, 2-프로판올/물로 세척하고 (2x1 mL), 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **99**를 백색 결정으로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.72분. m/z : 370.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 371.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80℃) δ ppm 1.06 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 2.18 (t, J=1.9 Hz, 3 H), 3.33 (dt, J=13.0, 6.6 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 6.85 (br. s., 1 H), 7.00 (td, J=8.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.37 (m, J=8.8, 8.8, 6.2 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 9.62 (br. s., 1 H).

[0653]

1-메틸-4-[[[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일]피롤-2-카르복실산의 합성

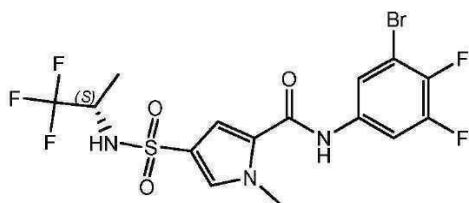
[0654]

메틸 4-클로로술폰닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (5 g, 21.04 mmol)를 아세트ونی트릴 (50 mL)에 용해시켰다. 이것에 디이소프로필에틸아민 (9.06 mL, 52.6 mmol), 이어서 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (3.57 g,

31.6 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 하룻밤 환류시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 디클로로메탄 (250 mL)에 용해시키고, 이를 HCl로 세척하였다 (2 X 150 mL). 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 조 메틸 1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (6.6 g)를 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 메틸 1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (6.6 g, 19.7 mmol)를 테트라히드로푸란 (56 mL)에 용해시켰다. 이것에 증류수 (7.5 mL) 중 수산화리튬 (1.655 g, 69.1 mmol), 이어서 메탄올 (3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 물만이 잔존할 때까지 상기 혼합물을 농축시키고, 가외의 증류수 (15 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 염산 (1 M, 수성)으로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 2-메틸테트라히드로푸란 (3 X 20 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실산 (5.34 g)을 생성하였다.

[0655] 1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실산 대신 1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실산을 사용하고 4-플루오로-3,5-디메틸아닐린 대신 상응하는 아닐린을 사용하여 화합물 80에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 100 내지 화합물 105를 제조하였다. 아닐린의 첨가 후, 실온에서 24시간 대신 50℃에서 6시간 동안 상기 혼합물을 교반시켰다.

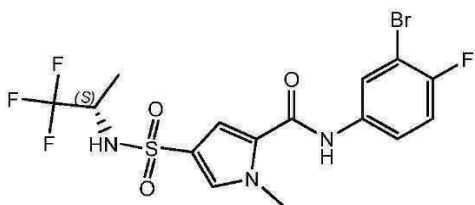
[0656] 화합물 100: N-(3-브로모-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0657]

[0658] 실리카 겔 크로마토그래피 (100/0에서 0/100까지의 헵탄-EtOAc)에 의해 조 화합물 100을 정제하였다. 생성물을 디이소프로필에테르 (15 mL)/iPrOH(3.5 mL)로부터 결정화하였다. 생성물을 여과 제거하고, 디이소프로필에테르로 세척하고 (3회), 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 100 (251 mg)을 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.98분. m/z: 489.8(M-H)⁻ 정확한 질량: 491.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.84 - 4.00 (m, 4 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.80 - 7.93 (m, 2 H), 8.20 (br. s., 1 H), 10.31 (br. s., 1 H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -138.51 - -138.34 (m, 1 F), -133.99 - -133.81 (m, 1 F), -76.07 (d, J=7.9 Hz, 3 F). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 199.0℃에서 피크.

[0659] 화합물 101: N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

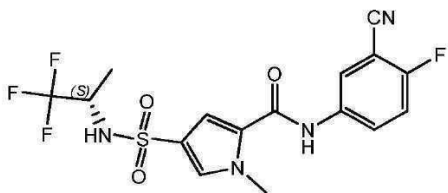


[0660]

[0661] 조 화합물 101을 CH₂Cl₂ (5 mL)에서 교반시키고, 여과 제거하고, CH₂Cl₂로 세척하였다 (1회). 생성물 (0.289 g)을 3/1의 iPrOH-H₂O (6 mL)로부터 결정화하고, 여과 제거하고, 3/1의 iPrOH-H₂O로 세척하고 (3회), 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 101 (70 mg)을 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.07분. m/z: 470.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 471.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.88 - 3.96 (m, 4 H), 7.33 - 7.41 (m, 2 H), 7.63 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.71 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.11 - 8.28 (m, 2 H), 10.21 (s, 1

H).

[0662] 화합물 102: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0663]

[0664] 조 화합물 102를 CH_2Cl_2 (5 mL)에서 교반시키고, 여과 제거하고, CH_2Cl_2 로 세척하였다 (2회). 생성물을 iPrOH (12.5 mL) + H_2O (2.5 mL)로부터 결정화하고, 여과 제거하고, 4/1의 iPrOH- H_2O (2회) 및 iPrOH로 세척하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 102 (93 mg)를 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.97분. m/z: 417.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 418.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.84 - 3.99 (m, 4 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.64 (br. s., 1 H), 7.97 - 8.04 (m, 1 H), 8.22 (dd+br. s., J=5.7, 2.6 Hz, 2 H), 10.38 (br. s., 1 H).

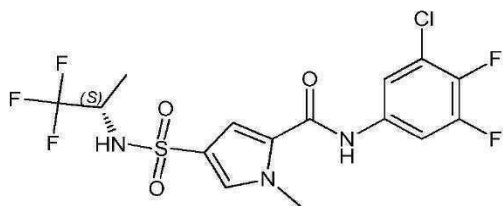
[0665] 화합물 102의 대안적인 합성법:

[0666] 메틸 1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일}피롤-2-카르복실레이트 (5 g, 15.9 mmol)를 질소 블랭킷(blanket) 하에서 건조 테트라히드로푸란 (50 mL)에 용해시켰다. 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (2.82 g, 20.68 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 교반하면서 빙수조에서 냉각시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (톨루엔 중 1 M, 47.73 mL, 47.73 mmol)를 10분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 냉각을 계속하면서 1시간 동안 교반시켰다.

[0667] 가외의 2 당량의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (톨루엔 중 1 M, 31.82 mL, 31.82 mmol)를 10분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 냉각을 계속하면서 1시간 동안 교반시켰다. 가외의 당량의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (톨루엔 중 1 M, 15.9 mL, 15.9 mmol)를 5분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 다음, 상기 혼합물을 포화 염화암모늄 (150 mL / 수성)으로 급랭시키고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 150 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 이를 건조 실리카 플러그 (330 g) 상에 로딩하였다. 이를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켜 약간 적색인 분말을 생성하였다. 이 분말을 MeOH/물에서 재결정화하였다. 수득된 결정을 필터 상에 수집하고, 물 및 디이소프로필에테르로 행구고, 진공 오븐에서 55℃에서 24시간 동안 건조시켜 화합물 102 (3.92 g)를 밝은 백색의 분말로서 생성하였다. $[\alpha]_{589}^{20}=+2.7^\circ$ (c 0.96

w/v %, MeOH). $[\alpha]_{589}^{20}=+21.8^\circ$ (c 0.37 w/v %, DMF). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 213.4℃에서 피크. SFC 분석: AD-H 250 mm x 4.6 mm, 유량: 5 mL/분, 이동상: 10-55% MeOH (0.2% iPrNH₂를 함유함)에서 14.5% 속도로 50%까지, 그리고 50%에서 2.55분 동안 유지, 온도: 40℃: 화합물 102 (첫 번째로 용출됨), 검출가능한 화합물 157 (두 번째로 용출됨)을 전혀 함유하지 않음. ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 7.37 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.7 Hz, 1 H), 8.19 (br. s., 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1 H), 10.39 (br. s., 1 H).

[0668] 화합물 103: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



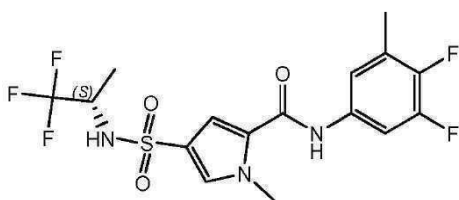
[0669]

[0670]

조 화합물 **103**를 환류 CH_2Cl_2 (10 mL)에 의해 미분화하였다. 상기 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 고형물을 여과시키고, CH_2Cl_2 (2 mL)로 세척하고, 진공에서 50℃에서 건조시킨 후 화합물 **103** (308 mg)을 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.13분. m/z: 444.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 445.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.85 - 3.98 (m, 4 H), 7.36 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 2 H), 8.19 (br. s, 1 H), 10.33 (br. s., 1 H).

[0671]

화합물 **104**: N-(3,4-디플루오로-5-메틸페닐)-1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일-1H-피롤-2-카르복사미드



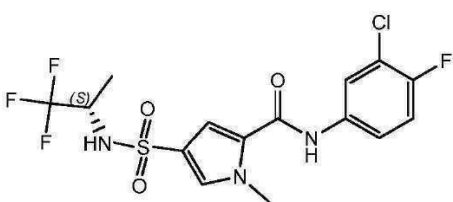
[0672]

[0673]

조 화합물 **104**를 환류 CH_2Cl_2 (10 mL)에 의해 미분화하였다. 상기 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 고형물을 여과시키고, CH_2Cl_2 (2 mL)로 세척하고, 진공에서 50℃에서 건조시킨 후 화합물 **104** (481 mg)를 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.08분. m/z: 424.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 425.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.28 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.86 - 3.98 (m, 4 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 1 H), 7.62 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J=12.9, 7.1, 2.4 Hz, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 10.15 (s, 1 H).

[0674]

화합물 **105**: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일-1H-피롤-2-카르복사미드



[0675]

[0676]

조 화합물 **105**를 환류 CH_2Cl_2 (10 mL)에 의해 미분화하였다. 상기 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 고형물을 여과시키고, CH_2Cl_2 (2 mL)로 세척하였다. 수득된 고형물을 가온 아세토니트릴로 미분화하고, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고형물을 여과시키고, 수득된 여과액에 물 (3 mL)을 첨가하여 백색 고형물을 형성하고, 이를 여과시키고, 물로 세척하여 화합물 **105**를 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.08분. m/z: 426.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 427.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 4 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.40 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 2 H), 8.01 (dd, J=6.9, 2.5 Hz, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 10.23 (s, 1 H).

[0677]

화합물 **94**: 3-플루오로-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

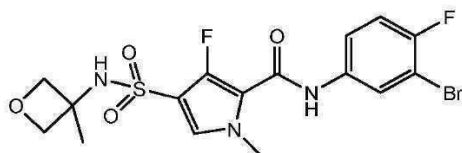


[0678]

[0679] DMF (1.9 mL) 중 Et₃N (0.179 mL, 1.29 mmol)의 용액을 3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰모일]피롤-2-카르복실산 (125 mg, 0.428 mmol), HATU (204 mg, 0.535 mmol), 4-플루오로-3-메틸아닐린 (107 mg, 0.857 mmol)에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 용액을 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 합하고, 농축시켰다. 화합물 **94** (78 mg)를 진공에서의 50 °C에서의 건조 후 백색 분말로서 수득하였다. 방법 A; Rt: 1.66분. m/z: 397.9(M-H)⁻ 정확한 질량: 399.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.17 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.65 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.10 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.59 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H).

[0680]

화합물 106: N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0681]

[0682] 4-플루오로-3-메틸아닐린 대신 3-브로모-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **94**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **106** (131 mg)을 제조하였다. 방법 A; Rt: 1.73분. m/z: 463.8(M-H)⁻ 정확한 질량: 465.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.17 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.37 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.64 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H).

[0683]

화합물 107: N-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0684]

[0685] 4-플루오로-3-메틸아닐린 대신 3-(디플루오로메틸)-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **94**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **107** (149 mg)을 제조하였다. 방법 A; Rt: 1.63분. m/z: 334.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 435.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.18 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.65 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.04 - 7.43 (m, 2 H), 7.51 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 1 H), 8.01 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 10.26 (s, 1 H).

[0686]

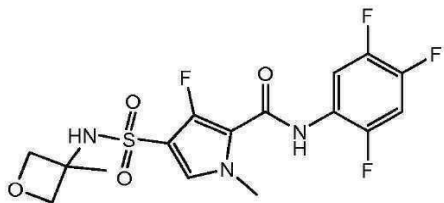
화합물 108: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0687]

[0688] 4-플루오로-3-메틸아닐린 대신 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **94**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **108** (149 mg)을 제조하였다. 방법 A; Rt: 1.70분. m/z: 417.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 419.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.17 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.41 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.60 (ddd, J=9.1, 4.3, 2.6 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H).

[0689] 화합물 109: 3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]-N-(2,4,5-트리플루오로페닐)-1H-피롤-2-카르복사미드



[0690]

[0691] 4-플루오로-3-메틸아닐린 대신 2,4,5-트리플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **94**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **109** (35 mg)를 제조하였다. 실온에서 하룻밤 교반시킨 후, 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 방법 A; Rt: 1.56분. m/z: 420.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 421.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.17 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.53 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.67 (td, J=10.6, 7.3 Hz, 1 H), 7.80 - 7.90 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H).

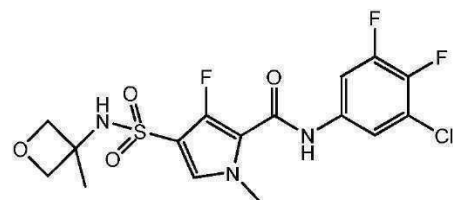
[0692] 화합물 110: N-(2,4-디플루오로-3-메틸페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0693]

[0694] 4-플루오로-3-메틸아닐린 대신 2,4-디플루오로-3-메틸아닐린을 사용하여 화합물 **94**에 대하여 기술한 것과 유사하게 화합물 **110** (90 mg)을 제조하였다. 방법 A; Rt: 1.68분. m/z: 415.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 417.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 2.15 - 2.22 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.17 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.65 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.06 (td, J=9.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 9.63 (s, 1 H).

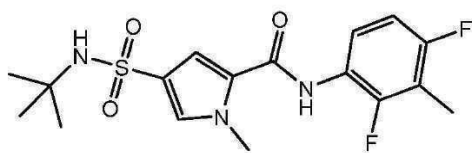
[0695] 화합물 111: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0696]

[0697] 4-플루오로-3-메틸아닐린 대신 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **94**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **111** (46 mg)을 제조하였다. 상기 혼합물을 실온 대신 65℃에서 하룻밤 교반시켰다. 방법 A; Rt: 1.80분. m/z: 435.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 437.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.17 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H).

[0698] 화합물 112: 4-(tert-부틸술파모일)-N-(2,4-디플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[0699]

[0700] 5-[(2,4-디플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (3,4-디플루오로아닐린 대신 2,4-디플루오로-3-메틸-아닐린을 사용하여 5-[(3,4-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드에 대하여 설명한 것과 유사하게 제조함; 0.25 g, 0.72 mmol)를 아세토니트릴 (20 mL)에서 교반시켰다. DIPEA (0.494 mL, 2.87 mmol) 및 tert-부틸아민 (0.152 mL, 1.43 mmol)을 실온에서 N₂-분위기 하에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 80℃에서 5시간 동안 교반시키고, 추가로 실온에서 80시간 초과 시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH (5 mL, 90:10)에 용해시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 [0/100에서 100/0까지의 EtOAc-헵탄]에 의해 정제하고, 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다. 생성된 고형물을 헵탄/디이소프로필 에테르 (4:1, 2.5 mL)에 의해 미분화하였다. 형성된 현탁액을 여과시켰다. 필터케이크(filtercake)를 헵탄/디이소프로필에테르 (4:1, 5 mL)로 세척하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 112 (120 mg)를 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.71분. m/z: 384.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 385.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (s, 9 H), 2.18 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.05 (td, J=8.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.34 (td, J=8.7, 6.3 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 9.89 (s, 1 H).

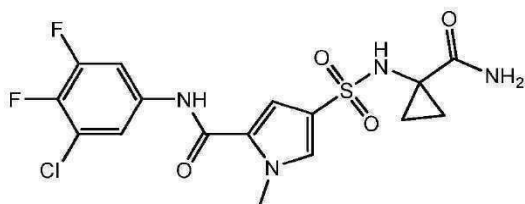
[0701] 화합물 113: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술파모일]피롤-2-카르복사미드



[0702]

[0703] 65℃에서 24시간, 그리고 100℃에서 48시간 교반시킨 것을 제외하고는, 4-플루오로-3-메틸아닐린 대신 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴을 사용하여 화합물 94에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 113 (43 mg)을 제조하였다. 컬럼 후 잔사는 물의 첨가에 아세토니트릴 (10 mL)로부터 결정화되었다. 결정을 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다. 방법 A; Rt: 1.44분. m/z: 409.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 410.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.18 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.48 - 7.58 (m, 2 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H).

[0704] 화합물 114: 4-[(1-카르바모일시클로프로필)술파모일]-N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



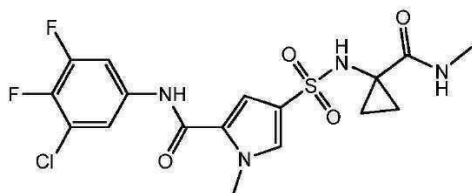
[0705]

[0706] 메틸 1-아미노시클로프로판카르복실레이트 (1.016g, 6.7 mmol)를 N₂-분위기 하에서 건조 디클로로메탄 (50 mL) 및 건조 DIPEA (3.08 mL)에 용해시켰다. 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (화합물 57에 대하여 설명한 것과 유사하게 제조함, 1.65g, 4.47 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼

합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 건조 DMF (1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 22시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 1 M HCl (50 mL)로 세척하였다. 층을 분리시키고, 침전물 1을 여과 제거하고, CH₂Cl₂ (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과액을 증발시켜 잔사 1을 생성하였다. 수층을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 층을 분리시키고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과액을 증발시켜 잔사 2를 생성하였다. 잔사 1, 잔사 2 및 침전물 1을 합하여 메틸 1-[[5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-일]술폰아미노]-시클로프로판카르복실레이트 (2.0 g)를 제공하였다. 이 물질을 메탄올 (20 mL)에 용해시키고, 1 M NaOH (13.4 mL, 13.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 20시간 동안 교반시켰다. 8시간 후, THF (6 mL)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 18시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 연속적으로 50℃에서 9시간 동안, 실온에서 80시간 동안, 50℃에서 8시간 동안, 그리고 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 메탄올/THF를 증류 제거하고, 혼합물을 Et₂O로 추출하였다. 층을 분리시키고, 1 M HCl (14 mL)을 수층에 첨가하였다. 수층을 MeTHF로 추출하였다. 유기층을 증발시켜 1-[[5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-일]술폰아미노]시클로프로판카르복실산을 황색 잔사로서 생성하고 (1164 mg), 이를 그대로 사용하였다. 이 물질 (700 mg, 16.1 mmol)을 CH₃CN (50 mL)에서 교반시키고, CDI (654 mg, 40.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 밀봉된 튜브에서 실온에서 2.5시간 동안 교반시켰다 [백색 침전물이 관찰되었다]. 그 후, NH₃ (THF 중 0.4 M, 80.7 mL, 32.3 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 80시간 초과 시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 황색 잔사를 EtOAc (80 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 1 M HCl (50 mL) 및 포화 NaCl 용액 (5 mL)으로 세척하였다. 층을 분리시키고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 베이지색 잔사를 가운 CH₃CN에서 교반시켰다. 상기 현탁액을 여과 제거하여 백색 필터케이크를 남겼다. 상기 필터케이크를 CH₃CN으로 세척하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **114** (319 mg)를 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.56분. m/z: 431.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 432.05. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.94 - 0.99 (m, 2 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 6.87 (br. s., 1 H), 7.21 (br. s., 1 H), 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.76 - 7.87 (m, 2 H), 8.20 (br. s., 1 H), 10.29 (br. s., 1 H).

[0707]

화합물 115: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-{[1-(메틸카르바모일)-시클로-프로필]술폰아미노}-1H-피롤-2-카르복사미드



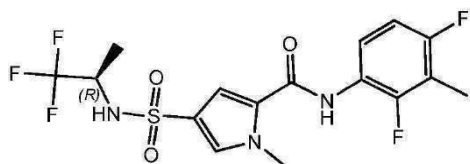
[0708]

[0709]

1-[[5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-일]술폰아미노]-시클로프로판카르복실산 (364 mg, 0.839 mmol)을 건조 CH₃CN (30 mL)에서 교반시켰다. CDI (340 mg, 2.1 mmol)의 첨가 후, 상기 혼합물은 용액이 되었다. 상기 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 실온에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 그 후, 메틸아민 (THF 중 2 M, 12 mL, 24 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 80시간 동안 교반시켰다. 용매를 증류 제거하고, 잔사를 5 mL의 CH₂Cl₂/MeOH (90:10)에 용해시키고, 0/100에서 100/0까지의 EtOAc-헵탄의 구배를 이용하여 실리카에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 용매를 증발시켜 화합물 **115** (199 mg)를 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.60분. m/z: 445.0 (M-H)⁻ 447.0 (M+H)⁺ 정확한 질량: 446.10. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.91 - 0.98 (m, 2 H), 1.08 - 1.15 (m, 2 H), 2.55 (d, J=4.6 Hz, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 2 H), 8.14 (br. s., 1 H), 10.31 (br. s., 1 H).

[0710]

화합물 116: N-(2,4-디플루오로-3-메틸페닐)-1-메틸-4-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아미노}-1H-피롤-2-카르복사미드



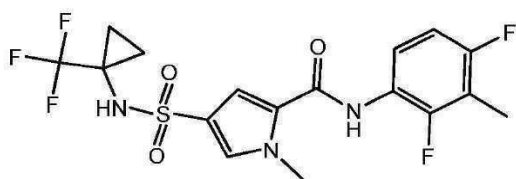
[0711]

[0712]

2,4-디플루오로-3-메틸-아닐린 (251 mg, 2.22 mmol)을 사용하여 화합물 **57**의 합성에서 설명한 것과 유사하게 제조한 5-[(2,4-디플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (310 mg, 0.89 mmol)를 건조 CH₃CN (25 mL)에서 교반시켰다. (2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 (251 mg, 2.22 mmol)을 N₂-분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 밀봉된 튜브에서 75℃에서 42시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하고 (8 mL), 형성된 침전물을 여과 제거하고, 물/CH₃CN (10 mL, 5:1)로 세척하였다. 수득된 적색 고형물을 비등 디이소프로필 에테르 (3 mL)에 현탁시키고, 2-프로판올 (2 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 90분 동안 정치시키고, 그 후 여과시켰다. 침전물을 디이소프로필 에테르/2-프로판올 (4:1, 6 mL)로 세척하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **116**을 약간 적색-자주색인 고형물 (240 mg)로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.71분. m/z: 424.0 (M-H)⁻ 426.0 (M+H)⁺ 정확한 질량: 425.08. ¹H NMR(360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 3.87 - 3.97 (m, 4 H), 7.07 (td, J=9.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.18 (br. s., 1 H), 9.95 (s, 1 H) 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 206.64℃에서 피크.

[0713]

화합물 **117**: N-(2,4-디플루오로-3-메틸페닐)-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)-시클로프로필]술포아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



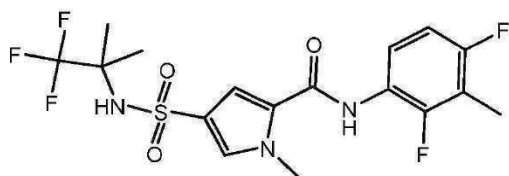
[0714]

[0715]

5-[(2,4-디플루오로-3-메틸-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (310 mg, 0.89 mmol)를 건조 아세트니트릴 (25 mL) 및 건조 DIPEA (0.61 mL, 3.56 mmol)에서 교반시켰다. 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민 (222 mg, 1.78 mmol)을 N₂-분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 75℃에서 24시간 동안, 그리고 95℃에서 110시간 동안 교반시켰다. 그 후, 1 당량의 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민을 첨가하고, 혼합물을 95℃에서 24시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시켜 황색 오일을 남기고, 이를 CH₂Cl₂/메탄올 (80/20; 5 mL)에 용해시키고 플래시 크로마토그래피 [바이오테이지 아이솔라(Biotage Isolera) 1 // 그레이스리졸브 실리카(GraceResolve Silica) 12 g // 0/100에서 100/0까지의 EtOAc-헵탄]에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 용매를 증발시켜 적색 고형물을 남기고, 이를 2 mL의 디이소프로필 에테르와 3 mL의 CH₃CN의 비등 혼합물에 용해시켰다. 상기 용액을 교반하면서 냉각시켰다. 45분후, 형성된 침전물을 여과 제거하고, 그 자신의 여과액으로 1회, 그리고 마지막으로 2 mL의 디이소프로필 에테르로 세척하였다. 백색 고형물을 진공에서 50℃에서 건조시켰다. 방법 B; Rt: 1.01분. m/z: 436.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 437.08. ¹H NMR(360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 - 1.22 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.07 (td, J=9.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.34 (td, J=8.8, 6.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.76 (br. s., 1 H), 9.95 (s, 1 H).

[0716]

화합물 **118**: N-(2,4-디플루오로-3-메틸페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸에틸)술포아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



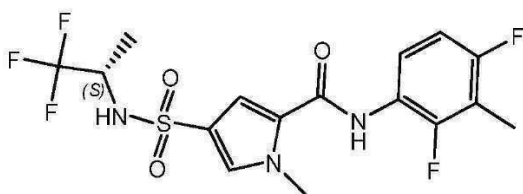
[0717]

[0718]

1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민 대신 2.5 당량의 1,1,1-트리플루오로-2-메틸-프로판-2-아민을 사용하여 화합물 **117**과 유사하게 본 화합물을 제조하였다. 상기 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 75℃에서 18시간 동안 그리고 95℃에서 80시간 동안 교반시켰다. 방법 B; Rt: 1.01분. m/z: 438.0 (M-H)⁺ 정확한 질량: 439.10. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 6 H), 2.19 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 7.06 (td, J=9.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 6 8.05 (br. s., 1 H), 9.94 (s, 1 H) 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 164.23℃에서 피크.

[0719]

화합물 **119**: N-(2,4-디플루오로-3-메틸페닐)-1-메틸-4-{(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸}술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



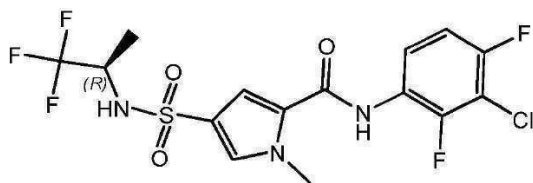
[0720]

[0721]

1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민 대신 (2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민을 사용하여 화합물 **117**과 유사하게 본 화합물을 제조하고, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 95℃에서 42시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하고 (8 mL), 형성된 침전물을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **119**를 분말로서 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.71분. m/z: 424.0(M-H)⁺ 정확한 질량: 425.08. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 4 H), 7.06 (td, J=8.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.63 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 9.92 (s, 1 H) 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 207.52에서 피크.

[0722]

화합물 **120**: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-{(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸}술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0723]

[0724]

3-클로로-2,4-디플루오로아닐린 (3.5 g, 14.46 mmol)을 사용하여 화합물 **57**의 합성에서와 유사하게 제조한 5-[(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (900 mg, 2.44 mmol)를 건조 CH₃CN (10 mL)에서 교반시켰다. (2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 (689 mg, 6.1 mmol)을 N₂-분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 85℃에서 6시간 동안 교반시키고, 18시간 동안 정치시켰다. 용매를 증발시키고, 적색 잔사를 DCM에 현탁시켰다. 형성된 침전물을 여과 제거하고, 진공 하에 50℃에서 건조시켰다. 침전이 일어날 때까지 여과액을 농축시켰다. 형성된 침전물을 여과 제거하였다. 합한 침전물을 DIPE/ACN (1:1; 6 mL)에서 재결정화하고, 2시간 동안 교반되는 채로 두고, 그 후 18시간 동안 정치시키고, 여과 제거하고, 진공 하에 50℃에서 건조시켰다. 여과액을 18시간 동안 정치시켰다. 형성된 침전물을 여과 제거하고, 진공 하에 50℃에서 건조시켰다. 수득된 백색 고형물을 DIPE/ACN (1:1; 4 mL)에서 재결정화하고, 2시간 동안 교반되는 채로 두고, 그 후 18시간 동안 정치시키고, 여과 제거하고, 진공 하에 50℃에서 건조시켰다. 두 고형물을 합하였다 (394 mg). 방법 A; Rt: 1.85분. m/z: 444.0(M-H)⁺ 정확한 질량: 445.03. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 1.10 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.85 - 4.00 (m, 4 H), 7.30 - 7.41 (m, 2 H), 7.53 (td, J=8.7, 5.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 10.14 (br. s., 1 H).

[0725] 화합물 120의 대안적인 합성법:

[0726] 메틸 1-메틸-4-[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트(6.61 g, 21.03 mmol) 및 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린 (4.13 g, 25.2 mmol)을 테트라히드로푸란 (150 mL)에 용해시키고, 이를 교반시키고, 빙수조에서 냉각시켰다. 5분의 기간에 걸쳐 톨루엔 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (63.1 mL, 1 M, 63.1 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 냉각을 계속하면서 1시간 동안 교반시켰다. 톨루엔 중의 추가의 2 당량의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (42.1 mL, 1 M, 42.1 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 염화암모늄 (포화/200 mL)을 사용하여 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x250 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (250 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 갈색 분말을 생성하였다. 이 분말을 메탄올/물에서 2회 결정화하였다. 침전물을 유리 필터 상에 수집하였다. 수득된 분말을 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득된 잔사를 다시 메탄올/물에서 결정화하였다. 백색 결정을 유리 필터 상에 수집하고, 진공 오븐에서 55℃에서 24시간 동안 건조시켜 화합물 120 (3.03 g)을 백색 분말로서 생성하였다. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 217.6℃에서 피크.

[0727] 화합물 121: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]-1H-피롤-2-카르복사이드



[0728]

[0729] 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린 (3.5 g, 14.46 mmol)을 사용하여 화합물 57의 합성에서와 유사하게 제조한 5-[(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (900 mg, 2.44 mmol)를 건조 CH₃CN (10 mL)에서 교반시켰다. 3-메틸옥세탄-3-아민 (255 mg, 2.93 mmol)을 N₂-분위기 하에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂에서 교반시켰다. 형성된 침전물을 여과 제거하였다 [분획물 1]. 여과액을 증발시키고, 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH (9/1, 5 mL)에 용해시키고, 플래시 크로마토그래피 [바이오테이지 아이솔라 1 // 그레이스리졸브 실리카 12 g // 0/100에서 100/0까지의 EtOAc-헵탄]에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 용매를 증발시켜 백색 고형물을 남기고, 이를 디이소프로필 에테르/CH₃CN (1:1; 6 mL)에서 재결정화하고, 2시간 동안 교반되는 채로 두고, 그 후 18시간 동안 정치시키고, 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 백색 분말을 생성하고, 이를 분획물 1과 합하였다. 방법 B; Rt: 0.88분. m/z: 418.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 419.05. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.53 (td, J=8.7, 5.8 6 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 10.14 (br. s., 1 H).

[0730] 메틸 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트의 합성

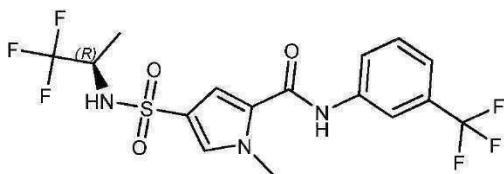
[0731] 클로로술포산 (200 mL, 3.01 mol)을 0℃로 냉각시키고, 이 교반 액체에 메틸 1-메틸피롤-2-카르복실레이트 (75 g, 538.97 mmol)를 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에 도달되게 하였다. 그 후, 이것을 추가로 1시간 동안 교반시켰다. 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 기계적으로 교반되는, 온도 제어된 얼음-물 혼합물 (2500 mL)에 생성된 혼합물을 적가하였다. 백색 침전물이 형성되었다. 이 침전물을 유리 필터 상에 수집하고, 이것을 냉수 (1000 mL)로 세척하였다. 수득된 백색 분말을 진공 오븐에서 55℃에서 24시간 동안 건조시켜 메틸 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (99 g)를 밝은 백색의 분말로서 생성하였다.

[0732] 메틸 1-메틸-4-[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트의 합성

[0733] 메틸 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (15 g, 63.11 mmol)를 압력 튜브 내에 로딩하고, 이를 아세트니트릴 (150 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 디이소프로필에틸아민 (27.2 mL, 157.8 mmol), 이어서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (10.7 g, 94.7 mmol)을 첨가하였다. 상기 압력 튜브를 질소로 플러시하고(flushed),

달았다. 그 후, 이것을 80℃에서 6시간 동안 예열 오일조에서 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 (500 mL)에 용해시키고, 이를 HCl (1 M / 수성 / 2x 250 mL)로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 진공 오븐에서 55℃에서 24시간 동안 건조시켜 메틸 1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아미드]피롤-2-카르복실레이트를 누르스름한 분말 (18 g)로서 생성하였다.

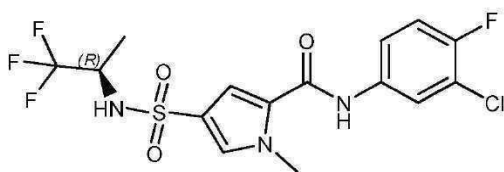
[0734] 화합물 122: 1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아미드]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-카르복사미드



[0735]

[0736] 자기 교반 막대를 갖춘 100 mL 둥근 바닥 플라스크 내에 메틸 1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아미드]피롤-2-카르복실레이트 (1 g, 3.18 mmol), 무수 THF (40 mL), 및 3-아미노벤조트리플루오라이드 (666 mg, 4.14 mmol)를 넣었다. 바이알을 밀봉하고, 빙수조 내에 넣고, 이것에 LHMDs (THF 중 1 M 용액 9.6 mL)를 시린지를 통하여 서서히 첨가하였다 (대략 2 mL/분의 속도). 0℃에서 30분 후에 생성물로의 전환이 관찰되었다. 포화 수성 염화암모늄을 첨가하여 상기 반응을 급랭시켰다. 이것을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석시키고, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 분배시켰다. 유기층을 합하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 제거하였다. 디클로로메탄에서 에틸아세테이트까지의 구배를 이용하여 실리카 컬럼 크로마토그래피를 통하여 조 물질을 부분적으로 정제하였다. 최상의 분획물의 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 에탄올/물에서 재결정화하였다. (1228 mg) 방법 B; Rt: 1.92분. m/z: 442.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 443.10. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.86 - 3.92 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 7.33 - 7.47 (m, 2 H), 7.58 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.11 - 8.24 (m, 2 H), 10.34 (s, 1 H).

[0737] 화합물 123: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아미드]-1H-피롤-2-카르복사미드

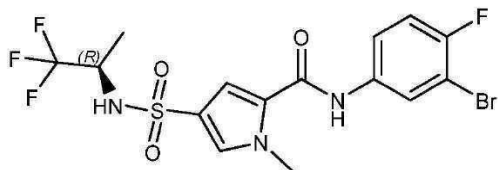


[0738]

[0739] 자기 교반 막대를 갖춘 100 mL 둥근 바닥 플라스크 내에 메틸 1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아미드]피롤-2-카르복실레이트 (1 g, 3.18 mmol), 무수 THF (40 mL), 및 3-클로로-4-플루오로아닐린 (602.1 mg, 4.136 mmol)을 넣었다. 상기 플라스크를 밀봉하고, 빙수조 내에 넣고, 이것에 LHMDs (THF/에틸벤젠 중 1 M 용액 9.6 mL)를 시린지를 통하여 서서히 첨가하였다 (대략 2 mL/분의 속도). 0℃에서 30분 후 생성물로의 전환이 관찰되었다. 포화 수성 염화암모늄을 첨가하여 상기 반응을 급랭시켰다. 이를 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 분배시켰다. 유기층을 합하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 제거하였다. 디클로로메탄에서 에틸아세테이트까지의 구배를 이용하여 실리카 컬럼 크로마토그래피를 통하여 조 물질을 부분적으로 정제하였다. 최상의 분획물의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 iPrOH (772 mg)로부터 재결정화하였다. 방법 A; Rt: 1.79분. m/z: 426.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 427.04. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.85 - 4.01 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 7.38 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.51 (t, J=9.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.99 - 8.09 (m, 1 H), 8.14 - 8.24 (m, 2 H), 10.36 (s, 1 H).

[0740] 화합물 124: N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아미드]-1H-피롤-

2-카르복사미드



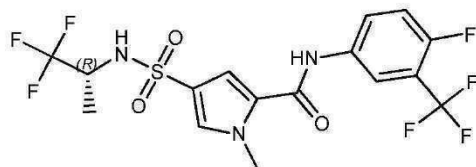
[0741]

[0742]

3-클로로-4-플루오로아닐린 대신 3-브로모-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **123**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **124** (598 mg)를 제조하였다. 방법 B; Rt: 1.07분. m/z: 472.0 (M-H)⁻960(2M+18) 정확한 질량: 471.0. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.84 - 3.99 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.70 (ddd, 6 J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.11 - 8.20 (m, 2 H), 10.21 (s, 1 H).

[0743]

화합물 **125**: N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-4-[(1*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아모일]-1*H*-피롤-2-카르복사미드



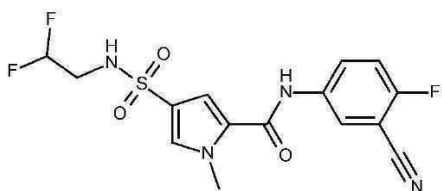
[0744]

[0745]

3-클로로-4-플루오로아닐린 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (740.9 mg, 4.136 mmol)을 사용하여 화합물 **123**과 유사하게 화합물 **125** (664 mg)를 제조하였다. 방법 B; Rt: 1.96분. m/z: 460.0 (M-H)⁻479.2(M+18) 정확한 질량: 461.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 3.87 - 3.98 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 7.40 (t, J=9.13 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.68 (ddd, J=9.02, 4.40, 2.64 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J=6.82, 2.64 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 10.28 (s, 1 H).

[0746]

화합물 **126**: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-4-[(2,2-디플루오로에틸)술폰아모일]-1-메틸-1*H*-피롤-2-카르복사미드



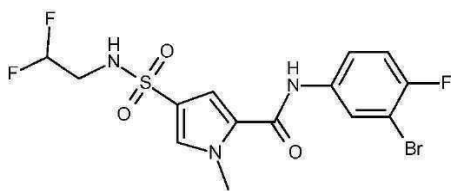
[0747]

[0748]

4-(클로로술폰닐)-1-메틸-1*H*-피롤-2-카르복실레이트 (1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]-1*H*-피롤-2-카르복실산의 합성에서 설명한 절차에 의해 제조함) (5.0 g, 21.0 mmol)를 아세트니트릴 (50 mL)에 용해시켰다. 이것에 디이소프로필에틸아민 (9.06 mL, 52.6 mmol), 이어서 2,2-디플루오로에틸아민(1.93g, 23.1 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 디클로로메탄 (250 mL)에 용해시키고, 이것을 수성 염산 (2 x 150 mL, 1 N)으로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 메틸 4-(2,2-디플루오로에틸-술폰아모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (5.4 g)를 연갈색의 오일로서 생성하였으며, 이는 정치 동안 고형화되었고, 이를 그대로 사용하였다. 메틸 4-(2,2-디플루오로에틸술폰아모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (5.4 g, 19.1 mmol)를 테트라히드로푸란 (50 mL)에 용해시켰다. 이것에 증류수 (7 mL) 중 수산화리튬 (0.69 g, 28.7 mmol)의 수용액을 첨가하고, 혼합물을 수득하였다. 그 후, 메탄올 (3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 동안, 그리고 60°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 이것에 수산화리튬 (0.458 g, 19.1 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 추가로 가열하였다. 그 후, 이것을 농축시켜 수용액을 대략 5 mL로 유지하고, 가외의 15 mL의 증류수를 첨가하였다. 그 후 이것을 정확한 양의 염산 (47.8 mL, 47.83 mmol / 1 M / 수성 /)을 이용하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 메틸테트라히드로푸란 (3 x 20 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 4-(2,2-디플루오로에틸술폰아모일)-1-메틸-

피롤-2-카르복실산 (4.88 g)을 백색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.15 (tdd, $J=15.4, 15.4, 6.4, 4.0$ Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 5.99 (tt, $J=55.7, 4.2$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.84 (t, $J=6.4$ Hz, 1 H). 4-(2,2-디플루오로에틸술파모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실산 (500 mg, 1.77 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (0.5 g, 3.54 mmol) 및 HATU (0.81 g, 2.12 mmol)를 디이소프로필에틸아민 (1.22 mL, 7.08 mmol)을 함유하는 DMF (2.5 mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 66시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 컬럼 상에 직접적으로 로딩하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20%로부터 80%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 대략 50 mL의 용매를 유지하고, 20 mL의 디에틸 에테르를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과시키고, 디에틸 에테르로 세척하여 화합물 **126** (412 mg)을 백색 고형물로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 0.88분. m/z : 385 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 386.07. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.20 (td, $J=15.3, 4.0$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 6.02 (tt, $J=55.7, 4.0$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.53 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.93 (br. s, 1 H), 8.01 (ddd, $J=9.2, 5.0, 2.8$ Hz, 1 H), 8.21 (dd, $J=5.7, 2.6$ Hz, 1 H), 10.36 (br. s., 1 H).

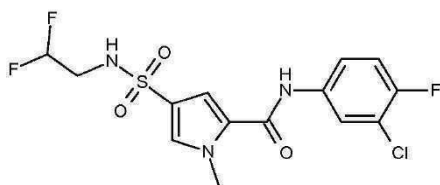
[0749] 화합물 127: N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-4-[(2,2-디플루오로에틸)술파모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[0750]

[0751] 마지막 단계에서 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-브로모-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **126**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **127** (452 mg)을 백색 분말로서 합성하였다. 방법 B; Rt: 1.00분. m/z : 438 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 438.98. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.20 (td, $J=15.3, 4.0$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 6.02 (tt, $J=55.5, 4.0$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 2 H), 7.63 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.70 (ddd, $J=9.0, 4.4, 2.6$ Hz, 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 8.14 (dd, $J=6.5, 2.5$ Hz, 1 H), 10.21 (br. s., 1 H).

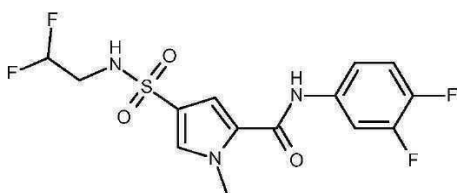
[0752] 화합물 128: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-[(2,2-디플루오로에틸)술파모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[0753]

[0754] 마지막 단계에서 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **126**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **128** (372 mg)을 백색 분말로서 합성하였다. 방법 B; Rt: 0.99분. m/z : 394 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 395.03. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.20 (td, $J=15.3, 4.0$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 6.02 (tt, $J=55.7, 4.0$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 2 H), 7.89 (br. s., 1 H), 8.02 (dd, $J=6.9, 2.5$ Hz, 1 H), 10.22 (br. s., 1 H).

[0755] 화합물 129: 4-[(2,2-디플루오로에틸)술파모일]-N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드

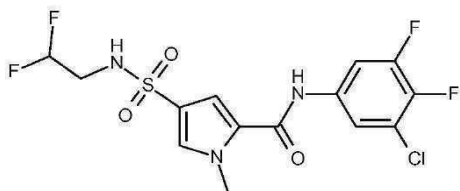


[0756]

[0757] 마지막 단계에서 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **126**에 대하여

설명한 것과 유사하게 화합물 **129** (371 mg)를 백색 분말로서 합성하였다. 방법 B; Rt: 0.94분. m/z: 378 (M-H)⁻ 정확한 질량: 379.06. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.20 (td, J=15.2, 4.1 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 6.02 (tt, J=55.5, 4.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.41 (dt, J=10.3, 9.0 Hz, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.79 - 7.94 (m, 2 H), 10.24 (br. s., 1 H).

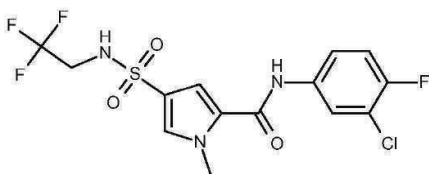
[0758] 화합물 130: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-[(2,2-디플루오로에틸)술폰아모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[0759]

[0760] 화합물 **126**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **130**을 합성하였다. 마지막 단계에서, 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 히드로클로라이드 (화합물 **57**의 합성에서 설명한 합성법)를 사용하였으며, 반응 시간은 66시간 대신 18시간이었다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (구매 용출: 0%로부터 100%까지의, 그리고 30%로부터 50%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 가장 순수한 분획물을 합하고, 66시간 동안 그대로 보관하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 헵탄으로 세척하여 백색 고형물을 수득하였다. 상기 고형물을 메탄올에 용해시키고, 농축시켜 건조시켜서 백색 분말을 수득하고, 이를 메탄올 (3 mL)에서 가온 미분화하고 실온으로 냉각시켰다. 백색 고형물을 여과시키고, 메탄올로 세척하여 화합물 **130** (131 mg)을 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 0.94분. m/z: 412 (M-H)⁻ 정확한 질량: 413.02. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.20 (td, J=15.3, 4.0 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 6.02 (tt, J=55.7, 4.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.49 - 8.27 (m, 4 H), 10.31 (br. s., 1 H).

[0761] 화합물 131: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

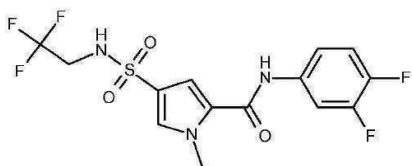


[0762]

[0763] 4-(클로로술폰닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복실산의 합성에서 설명한 절차에 의해 제조함) (5.0 g, 21.0 mmol)를 아세트니트릴 (50 mL)에 용해시켰다. 이것에 DIPEA (9.06 mL, 52.6 mmol), 이어서 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (2.29 g, 23.1 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 디클로로메탄 (250 mL)에 용해시키고, 이것을 수성 염산 (2 x 150 mL, 1 N)으로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 메틸 1-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸술폰아모일)-피롤-2-카르복실레이트 (5.3 g, 17.65 mmol)를 밝은 갈색의 오일로서 생성하였으며, 이는 정치시키는 동안 고형화되었고, 이를 그대로 사용하였다. 메틸 1-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸술폰아모일)-피롤-2-카르복실레이트 (5.3 g, 17.65 mmol)를 테트라히드로푸란 (50 mL)에 용해시키고, 증류수 (7 mL) 중 수산화리튬 (0.634 g, 26.5 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼탁한 혼합물을 수득하였다. 그 후, 메탄올 (3 mL)을 첨가하였으며, 상기 혼합물은 투명하게 되었다. 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 동안, 그리고 60°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 이것에 수산화리튬 (0.423 g, 17.7 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 추가로 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축시켜 대략 5 mL을 유지하고, 증류수 (15 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 정확한 양의 염산 (1 M / 수성 / 31.6 mL, 31.58 mmol)을 이용하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 메틸-테트라히드로푸란 (3 x 20 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 1-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸술폰아모일)-피롤-2-카르복실산 (4.62 g)을 베이지색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 1-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸술폰아모일)-피롤-2-카르복실산 (500 mg, 1.66 mmol) 및 3-클로로-

4-플루오로아닐린 (0.48 g, 3.32 mmol) 및 HATU (0.76g, 1.99 mmol)를 디이소프로필에틸아민 (1.14 mL, 6.64 mmol)을 함유하는 DMF (2 mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 66시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 컬럼 상에 직접적으로 로딩하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20%로부터 80%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 대략 50 mL의 용매를 유지하고, 20 mL의 디에틸 에테르를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과시키고, 디에틸 에테르로 세척하여 미색 고형물을 수득하고, 이를 아세트니트릴 (5 mL)로부터 재결정화하여 화합물 **131**(117 mg)을 백색 고형물로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 1.03분. m/z: 412 (M-H)⁻ 431(M+18) 정확한 질량: 413.02 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.62 (q, J=9.5 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 7.31 - 7.45 (m, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 2 H), 8.02 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.27 (br. s., 1 H), 10.23 (br. s, 1 H).

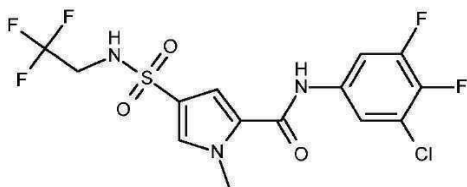
[0764] 화합물 132: N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0765]

[0766] 마지막 단계에서 3-클로로-4-플루오로아닐린 대신 3,4-디플루오로아닐린 (433 mg, 3.32 mmol)을 사용하여 화합물 **131**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **132**를 합성하였다. 미색 고형물을 메탄올로부터 재결정화하여 화합물 **132** (208 mg)를 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 0.98분. m/z: 396 (M-H)⁻ 정확한 질량: 397.05. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.62 (q, J=9.6 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.41 (dt, J=10.5, 9.1 Hz, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.65 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.4, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 8.26 (br. s., 1 H), 10.24 (s, 1 H).

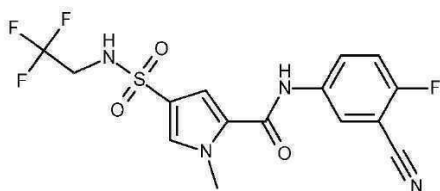
[0767] 화합물 133: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0768]

[0769] 화합물 **131**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **133**을 합성하였다. 마지막 단계에서 3-클로로-4-플루오로아닐린 대신 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 히드로클로라이드 (664 mg, 3.32 mmol) (화합물 **57**의 합성에서 설명한 합성법)를 사용하였다. 상기 반응 혼합물을 컬럼 상에 직접적으로 로딩하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%에서 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 가장 순수한 분획물을 합하고, 66시간 동안 그대로 보관하였다. 미색 결정이 형성되었으며, 이를 여과시키고, 헵탄으로 세척하여 베이지색 고형물을 수득하였다. 상기 고형물을 디에틸 에테르 (15 mL)에 미분화시키고, 여과시키고, 디에틸 에테르로 세척하여 백색 분말을 수득하였다. 상기 백색 분말을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 2%까지의 CH₂Cl₂ 중 메탄올)를 사용하여 정제하였다. 가장 순수한 분획물을 합하고, 농축시켜 건조시켜서 화합물 **133** (41 mg)을 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 1.09분. m/z: 430 (M-H)⁻ 863(2M+H)⁺정확한 질량: 431.01. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.62 (q, J=9.6 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.77 - 7.85 (m, 2 H), 8.29 (br. s., 1 H), 10.32 (br. s., 1 H).

[0770] 화합물 134: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



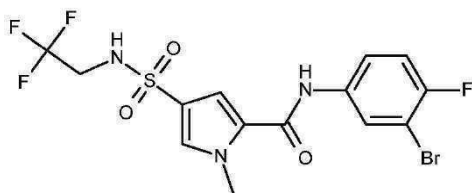
[0771]

[0772]

마지막 단계에서 3-클로로-4-플루오로아닐린 대신 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (466 mg, 3.32 mmol)을 사용하여 화합물 **131**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **134**를 합성하였다. 상기 반응 혼합물을 컬럼 상에 직접적으로 로딩하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20%로부터 80%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 대략 50 mL의 용매를 유지하고, 20 mL의 디에틸 에테르를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과시키고, 디에틸 에테르로 세척하여 미색 고형물을 수득하고, 이를 예비 LCMS. (하이퍼실 C18 BDS-3 μ m, 100 x 4.6 mm, 이동상 (물 중 0.2% NH_4HCO_3 , 아세토니트릴))를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 건조시키고, 메탄올에 다시 용해시키고, 증발시켜 건조시키고, 진공 오븐에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **134** (147 mg)를 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 0.93분. m/z: 403 (M-H)⁻ 정확한 질량: 404.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.61 (q, J=9.5 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.00 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.33 (br. s, 1 H), 8.22 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 10.38 (br. s., 1 H).

[0773]

화합물 135: N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



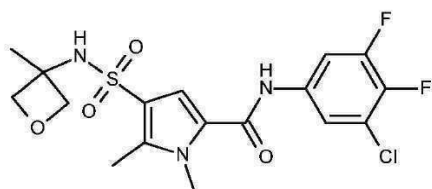
[0774]

[0775]

마지막 단계에서 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-브로모-4-플루오로아닐린 (631 mg, 3.32 mmol)을 사용하여 화합물 **134**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **135**를 합성하였다. 방법 B; Rt: 1.04분. m/z: 456 (M-H)⁻ 정확한 질량: 456.97. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.62 (q, J=9.5 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 7.34 - 7.40 (m, 2 H), 7.65 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.70 (ddd, J=9.1, 4.3, 2.4 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.26 (br. s., 1 H), 10.21 (br. s, 1 H).

[0776]

화합물 136: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1,5-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0777]

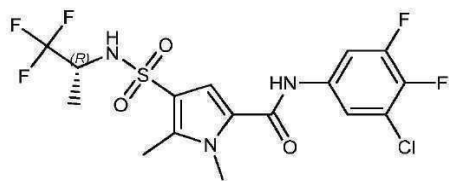
[0778]

조 에틸 1,5-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일]피롤-2-카르복실레이트 (화합물 **89**의 합성에서 설명함) (1800 mg, 5.689 mmol)를 메탄올 (8 mL)에 용해시키고, 물 (2 mL) 중 수산화리튬 (720 mg, 30.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 톨루엔 (2 x 50 mL)과 함께 동시 증발시켜 베이지색 분말을 수득하였다. 상기의 수득된 분말의 절반을 물 (5 mL)에 용해시키고, HCl (물 중 1 M, 15.02 mL)을 첨가하였다. 수층을 Me-THF로 추출하였다 (3 x 20 mL). 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켜 건조시켜서 1,5-디메틸-4-(N-(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아모일)-1H-피롤-2-카르복실산 (600 mg)을 수득하였다. 1,5-디메틸-4-(N-(3-메틸옥세탄-3-일)-술폰아모일)-1H-피롤-2-카르복실산 (600 mg, 2.08 mmol)을 DMF (3 mL)에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민 (1.08 mL, 6.24 mmol), HATU (950 mg,

2.50 mmol), 및 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 히드로클로라이드 (화합물 57의 합성에서 설명함)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 68시간 동안, 그리고 60℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 컬럼 상에 직접적으로 로딩하였다. 상기 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20%로부터 80%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 농축시켜 대략 100 mL의 용매를 유지하였다. 백색 침전물을 여과시키고, 석유 에테르로 세척하고, 진공 오븐에서 하룻밤 건조시켜 화합물 136 (604 mg)을 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 1.03분. m/z: 432 (M-H)⁻ 정확한 질량: 433.07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.11 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.59 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.77 - 7.86 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H).

[0779]

화합물 137: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1,5-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아모이드-1H-피롤-2-카르복사미드



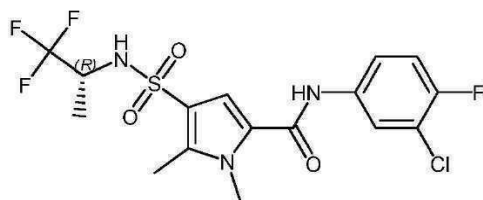
[0780]

[0781]

압력 튜브에서, 조 에틸 4-클로로술폰아미드-1,5-디메틸-피롤-2-카르복실레이트 (3.03 g, 11.4 mmol) (화합물 89의 합성에서 설명한 합성법)를 아세트니트릴 (30 mL)에 용해시켰다. 이것에 디이소프로필에틸아민 (4.91 mL, 28.5 mmol), 이어서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (3.22g, 28.5 mmol)을 첨가하고, 튜브를 닫고, 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 주황색 점착성 오일을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시키고, 이를 수성 염산 (1 N, 2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 주황색 오일 (3.41 g)을 생성하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 80%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 건조시켜서 (R)-에틸 1,5-디메틸-4-(N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)술폰아모이드)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (2.3 g)를 백색 분말로서 수득하고, 이를 그대로 사용하였다. (R)-에틸 1,5-디메틸-4-(N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)술폰아모이드)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (2.3 g, 6.72 mmol)를 에탄올 (30 mL)에 용해시키고, 물 중 수산화나트륨 (13.4 mL, 13.4 mmol, 1 M)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안, 그리고 실온에서 66시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 물 중 수산화나트륨 (6.72 mL, 6.72-mmol, 1 M)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 70℃에서 2시간 더 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에 도달되게 하고, 농축시켜 대략 20 mL을 유지하였다. HCl (20.15 mL, 20.15 mmol, 1 M)을 첨가하였다. 수층을 Me-THF로 추출하였다 (3 x 20 mL). 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 건조시켜서 (R)-1,5-디메틸-4-(N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)술폰아모이드)-1H-피롤-2-카르복실산 (2.05 g)을 수득하였다. (R)-1,5-디메틸-4-(N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)술폰아모이드)-1H-피롤-2-카르복실산 (450 mg, 1.43 mmol) 및 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 히드로클로라이드 (0.57g, 2.86 mmol) (화합물 57의 합성에서 설명한 합성법) 및 HATU (0.73g, 1.91 mmol)를 디이소프로필에틸아민 (0.82 mL, 4.77 mmol)을 함유하는 DMF (2 mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 40℃에서 66시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 컬럼 상에 직접적으로 로딩하였다. 상기 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20%로부터 80%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 대략 50 mL의 용매를 유지하였다. 침전물을 여과시키고, 석유 에테르로 세척하고, 진공 오븐에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 137 (490 mg)을 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 1.16분. m/z: 458 (M-H)⁻ 460(M+H)⁺ 정확한 질량: 459.04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.69 - 3.95 (m, 4 H), 7.37 (s, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 2 H), 8.21 (br. s., 1 H), 10.24 (br. s., 1 H).

[0782]

화합물 138: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1,5-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아모이드-1H-피롤-2-카르복사미드



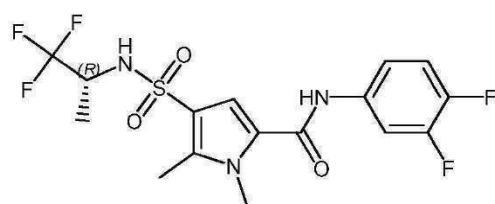
[0783]

[0784]

마지막 단계에서 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 히드로클로라이드 대신 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **137**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **138** (510 mg)을 백색 분말로서 합성하였다. 방법 B; Rt: 1.10분. m/z: 440(M-H)⁻ 정확한 질량: 441.05. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.75 - 3.87 (m, 4 H), 7.36 (s, 1 H), 7.39 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J=9.1, 4.3, 2.6 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J=6.9, 2.5 Hz, 1 H), 8.19 (br. s, 1 H), 10.15 (s, 1 H).

[0785]

화합물 **139**: N-(3,4-디플루오로페닐)-1,5-디메틸-4-((1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸)술폰아미드-1H-피롤-2-카르복사미드



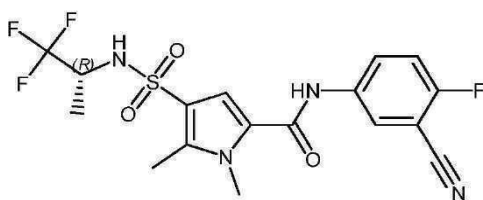
[0786]

[0787]

마지막 단계에서 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 히드로클로라이드 대신 3,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **137**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **139** (462 mg)를 백색 분말로서 합성하였다. 방법 B; Rt: 1.06분. m/z: 424(M-H)⁻ 426(M+H)⁺ 정확한 질량: 425.08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.75 - 3.88 (m, 4 H), 7.35 (s, 1 H), 7.40 (dt, J=10.5, 9.2 Hz, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.4, 7.6, 2.5 Hz, 1 H), 8.19 (br. s., 1 H), 10.17 (s, 1 H).

[0788]

화합물 **140**: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1,5-디메틸-4-((1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸)술폰아미드-1H-피롤-2-카르복사미드



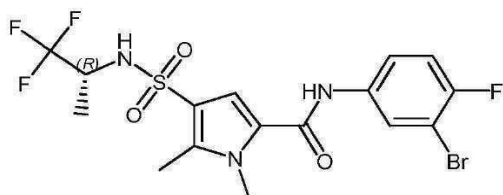
[0789]

[0790]

(R)-1,5-디메틸-4-(N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)술폰아미드)-1H-피롤-2-카르복실산 (168 mg, 0.53 mmol) (화합물 **137**의 합성에서 설명한 합성법), 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (0.15 g, 1.07 mmol) 및 HATU (0.24g, 0.64 mmol)를 디이소프로필에틸아민 (0.23 mL, 1.34 mmol)을 함유하는 DMF (1 mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20%로부터 80%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 대략 50 mL의 용매를 유지하였다. 백색 고형물을 여과시키고, 진공 오븐에서 건조시켜 화합물 **140** (180 mg)을 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 1.00분. m/z: 431(M-H)⁻ 정확한 질량: 432.09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.76 - 3.87 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 7.38 (s, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.10 - 8.35 (m, 1 H), 8.22 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 10.30 (br. s, 1 H).

[0791]

화합물 **141**: N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-1,5-디메틸-4-((1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸)술폰아미드-1H-피롤-2-카르복사미드



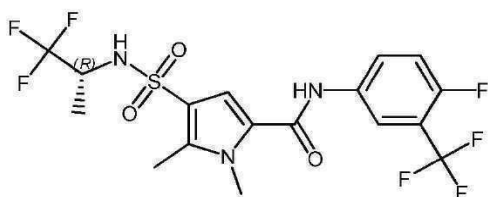
[0792]

[0793]

5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-브로모-4-플루오로아닐린 (0.20 g, 1.07 mmol)을 사용하여 화합물 **140**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **141** (210 mg)을 백색 분말로서 합성하였다. 방법 B; Rt: 1.11분. m/z: 484(M-H)⁻ 정확한 질량: 485.00. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.74 - 3.89 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.70 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.18 (br. s., 1 H), 10.13 (s, 1 H).

[0794]

화합물 **142**: N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,5-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]숄파모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



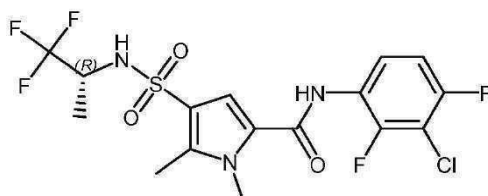
[0795]

[0796]

5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.19g, 1.07 mmol)을 사용하여 화합물 **140**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **142** (187 mg)를 백색 분말로서 합성하였다. 방법 B; Rt: 1.14분. m/z: 474(M-H)⁻ 정확한 질량: 475.08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.76 - 3.85 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 7.39 (s, 1 H), 7.49 (br. t, J=9.8, 9.8 Hz, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 1 H), 8.10 - 8.30 (m, 1 H), 8.19 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 10.28 (s, 1 H).

[0797]

화합물 **143**: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1,5-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]숄파모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0798]

[0799]

5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린 (0.17g, 1.07 mmol)을 사용하여 화합물 **140**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **143** (147 mg)을 백색 분말로서 합성하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C에서 2시간 더 교반시켰다. 방법 B; Rt: 1.07분. m/z: 458(M-H)⁻ 정확한 질량: 459.04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.76 - 3.91 (m, 1 H), 7.34 (td, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.52 (td, J=8.7, 5.8 Hz, 1 H), 8.20 (br. s., 1 H), 10.05 (s, 1 H).

[0800]

에틸 4-클로로숄포닐-1,3-디메틸-피롤-2-카르복실레이트의 합성 (단계 1)

[0801]

질소 분위기 하에 0°C에서 에틸 1, 3-디메틸피롤-2-카르복실레이트 (10.7 g, 61.0 mmol)를 클로로숄포산 (33.3 mL, 500 mmol)에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반시켰다. 온도를 5°C 미만으로 유지하면서 교반되는, 온도 제어된 얼음-물 혼합물 (200 mL)에 상기 생성된 혼합물을 적가하였다. 백색 침전물이 형성되었다. 수득된 수성 현탁액을 디클로로메탄 (3 x 100 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 에틸 4-클로로숄포닐-1,3-디메틸-피롤-2-카르복실레이트 (13.96 g)를 갈색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 방법 B; Rt: 1.11분.

m/z : 264(M-H)⁻ 정확한 질량: 265.02.

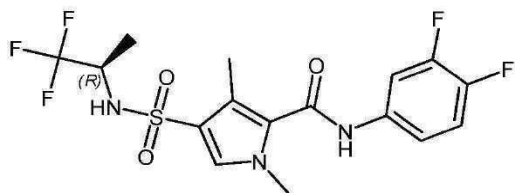
[0802] 에틸 1,3-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트의 합성 (단계 2).

[0803] 압력 튜브에서, 에틸 4-클로로술폰닐-1,3-디메틸-피롤-2-카르복실레이트 (4.65 g, 17.5 mmol)를 아세트니트릴 (30 mL)에 용해시켰다. 이것에 디이소프로필에틸-아민 (7.54 mL, 43.8 mmol), 이어서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (2.97 g, 26.3 mmol)을 첨가하고, 상기 튜브를 닫고, 생성된 혼합물을 80℃에서 하룻밤 가열하였다. 그 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 생성된 갈색 점착성 오일을 디클로로메탄 (100 mL)에 용해시키고, 이것을 염산 (1 N, 2 x 30 mL)으로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 갈색 오일 (5.12 g)을 생성하였다. 상기 갈색 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (구배 용출: 0%로부터 80%까지의 에틸 아세테이트: 헵탄)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 건조시켜 에틸 1,3-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (3.05 g)를 얻은 황색의 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 0.96분. m/z : 341(M-H)⁻ 정확한 질량: 342.09.

[0804] 1,3-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실산의 합성 (단계 3).

[0805] 에틸 1,3-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (3.05 g, 8.46 mmol)를 에탄올 (50 mL)에 용해시키고, 물 중 수산화나트륨 (1 M, 42.3 mL, 42.3 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에 도달되게 하고, 농축시켜 대략 20 mL의 용매를 유지하였다. 상기 용액을 수성 히드로클로라이드 (1 M, 42.3 mL, 42.3 mmol)로 희석시키고, Me-THF로 추출하였다 (3 x 30 mL). 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 건조시켜서 1,3-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실산 (2.71 g)을 수득하였다. 방법 B; Rt: 0.45분. m/z : 313(M-H)⁻ 정확한 질량: 314.05.

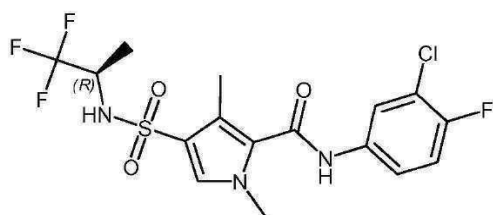
[0806] 화합물 144: N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드 (단계 4)



[0807]

[0808] 1,3-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실산 (450 mg, 1.43 mmol) 및 3,4-디플루오로아닐린 (0.37 g, 2.86 mmol) 및 HATU (0.73 g, 1.91 mmol)를 디이소프로필에틸아민 (0.82 mL, 4.77 mmol)을 함유하는 DMF (1.92 mL, 24.7 mmol)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 40℃에서 42시간 동안 교반시키고, 실온에 도달되게 하였다. 상기 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (구배 용출: 10%로부터 70%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 대략 50 mL의 용매를 유지하였다. 백색 고형물을 여과시키고, 진공 오븐에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 144 (470 mg)를 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 1.01분. m/z : 424(M-H)⁻ 정확한 질량: 425.08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.82 (quin, J=7.5 Hz, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.73 - 7.92 (m, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 10.31 (s, 1 H).

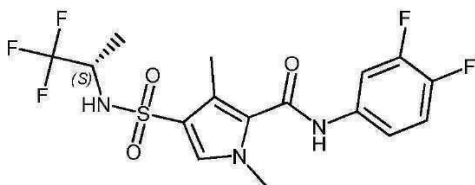
[0809] 화합물 145: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0810]

[0811] 3,4-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **144**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **145** (452 mg)를 백색 분말로서 합성하였다. 방법 B; Rt: 1.06분. m/z : 440(M-H)⁻ 정확한 질량: 441.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.83 (quin, J=6.6 Hz, 1 H), 7.41 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.55 - 7.71 (m, 1 H), 7.98 (dd, J=6.7, 2.1 Hz, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 10.29 (s, 1 H).

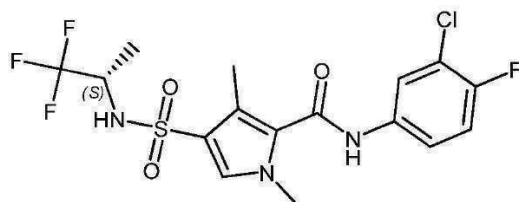
[0812] 화합물 **146**: N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0813]

[0814] 단계 2에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (1.50 g, 13.3 mmol)를 사용하여 (1,3-디메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일]피롤-2-카르복실산을 중간체로서 생성함) 화합물 **144**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **146** (353 mg)을 백색 분말로서 합성하였다. 방법 B; Rt: 1.01분. m/z : 424(M-H)⁻ 정확한 질량: 425.08. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.76 - 3.87 (m, 1 H), 7.34 - 7.46 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.74 - 7.91 (m, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 10.31 (s, 1 H).

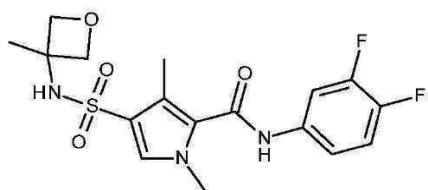
[0815] 화합물 **147**: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0816]

[0817] 단계 2에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (1.50 g, 13.3 mmol)을 사용하여 (1,3-디메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일]피롤-2-카르복실산을 중간체로서 생성함), 그리고 단계 4에서 3,4-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **144**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **147** (443 mg)을 백색 분말로서 합성하였다. 방법 B; Rt: 1.06분. m/z : 440(M-H)⁻ 정확한 질량: 441.05. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.83 (quin, J=7.2 Hz, 1 H), 7.41 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.62 (ddd, J=9.0, 4.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1 H), 8.17 (br. s., 1 H), 10.29 (s, 1 H).

[0818] 화합물 **148**: N-(3,4-디플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

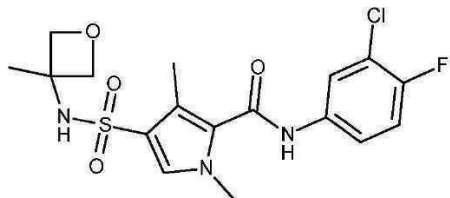


[0819]

[0820] 단계 2에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 3-메틸-3-옥세탄아민을 사용하여 화합물 **144**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **148**을 합성하였다. 단계 4에서, 요망되는 분획물을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (구배 용출: 40%로부터 70%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 화합물 **148** (475 mg)을 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt:

0.86분. m/z : 398(M-H)⁻ 정확한 질량: 399.11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.13 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.62 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.36 - 7.51 (m, 3 H), 7.62 - 8.16 (m, 2 H), 10.32 (br. s., 1 H).

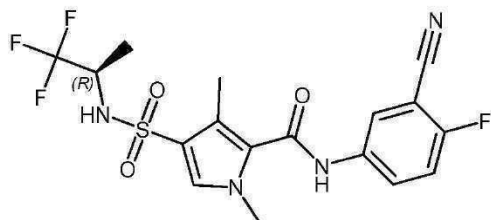
[0821] 화합물 149: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0822]

[0823] 단계 2에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 3-메틸-3-옥세탄아민을 사용하고 단계 4에서 3,4-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 144와 같이 화합물 149를 합성하였다. 단계 4에서, 요망되는 분획물을 증발시켜 오일을 수득하였으며, 이는 정치 동안 고형화되었다. 상기 분말을 가온 CH₂Cl₂ (10 mL)에 미분화하고, 실온에 도달되게 하였다. 백색 고형물을 여과시키고, CH₂Cl₂ (5 mL) 및 석유 에테르 (5 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 50℃에서 건조시켜 화합물 149 (435 mg)를 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B; Rt: 0.92분. m/z : 414(M-H)⁻ 정확한 질량: 415.08. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.12 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.62 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.41 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.62 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 7.91 (br. s., 1 H), 7.99 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 10.29 (br. s., 1 H).

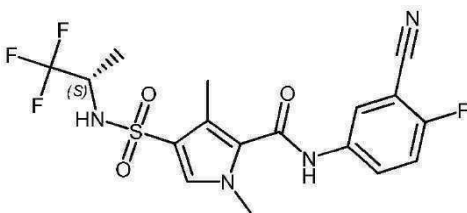
[0824] 화합물 150: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0825]

[0826] 단계 4에서 3,4-디플루오로아닐린 대신 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴을 사용하고, 반응 시간을 42시간 대신 20시간으로 하여 화합물 144와 같이 화합물 150 (416 mg)을 백색 분말로서 합성하였다. 방법 C; Rt: 1.68분. m/z : 431(M-H)⁻ 정확한 질량: 432.09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.83 (quin, J=7.2 Hz, 1 H), 7.52 (br. s, 1 H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.97 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.09 - 8.27 (m, 1 H), 8.18 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.42 (br. s., 1 H).

[0827] 화합물 151: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

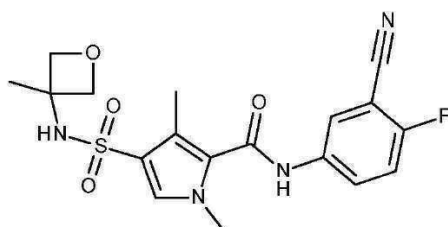


[0828]

[0829] 단계 2에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (1.50 g, 13.3

mmol)을 사용하고 단계 4에서 3,4-디플루오로아닐린 대신 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴을 사용하고 반응 시간을 42시간 대신 20시간으로 하여 화합물 **144**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **151** (420 mg)을 백색 분말로 합성하였다. 방법 B; Rt: 0.96분. m/z: 431(M-H)⁻ 정확한 질량: 432.09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.83 (quin, J=7.2 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.54 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.97 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.09 - 8.27 (m, 1 H), 8.18 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 10.42 (br. s., 1 H).

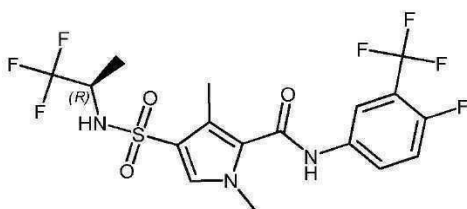
[0830] 화합물 152: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0831]

[0832] 단계 2에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 3-메틸-3-옥세탄아민을 사용하고 단계 4에서 3,4-디플루오로아닐린 대신 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴을 사용하여 화합물 **144**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **152**를 합성하였다. 단계 4에서, 요망되는 분획물을 증발시켜 연한 황색의 오일을 수득하고, 이를 다시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (구배 용출: 40%로부터 70%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 화합물 **152** (332 mg)를 백색 분말로 수득하였다. 방법 B; Rt: 0.80분. m/z: 405(M-H)⁻ 정확한 질량: 406.11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.13 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.62 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.92 (br. s., 1 H), 7.98 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.43 (br. s., 1 H).

[0833] 화합물 153: N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0834]

[0835] 단계 4에서 3,4-디플루오로아닐린 대신 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.31 g, 1.65 mmol)을 사용하고 1,3-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실산 (260 mg, 0.83 mmol)을 사용하여 화합물 **144**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **153** (270 mg)을 베이지색 고형물로 합성하였다. 방법 B; Rt: 1.10분. m/z: 474(M-H)⁻ 정확한 질량: 475.08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.84 (quin, J=7.3 Hz, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 2 H), 7.91 - 8.00 (m, 1 H), 8.12 - 8.24 (m, 2 H), 10.41 (s, 1 H).

[0836] 메틸 1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트의 합성:

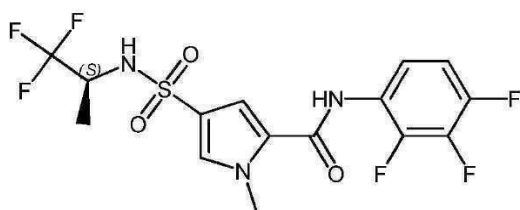
[0837] 압력 튜브에서, 메틸 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (15 g, 63.11 mmol)를 100 mL의 건조 아세토니트릴에 용해시켰다. 이것에 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (8.56 g, 75.74 mmol), 이어서 디이소프로필에틸아민 (27.19 mL, 157.79 mmol)을 첨가하였다. 상기 압력 튜브를 질소로 플러시하고, 닫았다. 상기 혼합물을 80℃에서 15분 동안 예열 오일조에서 교반시켰다. 그 후, 이것을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 디클로로메탄 (400 mL)에 용해시키고, 이것을 HCl (1 M / 수성 / 2 x 100 mL)로 세척하였다. 수득된 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 메틸 1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트를 수득하였다.

루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트를 베이지색 분말 (17.5 g)로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 방법 B; Rt: 0.83분. m/z : 313.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 314.05.

[0838] 1-메틸-4-[[[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실산의 합성:

[0839] 메틸 1-메틸-4-[[[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (6.6 g, 19.7 mmol)를 테트라히드로푸란 (56 mL)에 용해시켰다. 이것에 증류수 (7.5 mL) 중 수산화리튬 (1.655 g, 69.1 mmol), 이어서 메탄올 (3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 물만이 잔존할 때까지 상기 혼합물을 농축시키고, 가외의 증류수 (15 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 염산 (1 M, 수성)으로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 2-메틸테트라히드로푸란 (3 x 20 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 1-메틸-4-[[[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실산 (5.34 g)을 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.45분. m/z : 299.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 300.04.

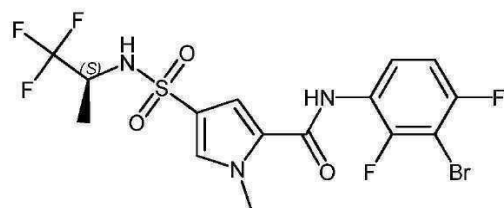
[0840] 화합물 154: 1-메틸-4-[[[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]-N-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1H-피롤-2-카르복사미드



[0841]

[0842] 1-메틸-4-[[[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실산 (500 mg, 1.67 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)에 용해시켰다. 그 후, HATU (0.76 g, 2 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20분 동안 교반시켰다. 그 후, 디이소프로필에틸아민 (0.86 mL, 5 mmol), 이어서 2,3,4-트리플루오로아닐린 (0.49 g, 3.33 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 그 후, 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 플러그 상에 직접적으로 주입하였다. 상기 혼합물을 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100/0에서 0/100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 154를 백색 분말 (253 mg)로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.99분. m/z : 428.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 429.06. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 1.09 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.91 - 4.02 (m, 1 H), 7.24 - 7.48 (m, 3 H), 7.65 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.76 - 8.97 (br.s, 1 H), 9.58 - 11.00 (br.s, 1 H).

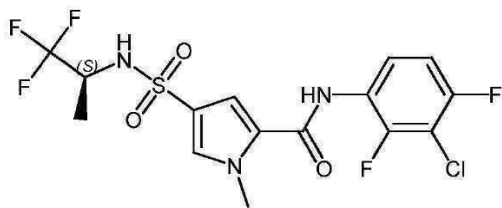
[0843] 화합물 155: N-(3-브로모-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0844]

[0845] 2,3,4-트리플루오로아닐린 대신 3-브로모-2,4-디플루오로아닐린 (0.69 g, 3.33 mmol)을 사용하여 화합물 154에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 155 (314 mg)를 제조하였는데, 이는 백색 분말을 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.04분. m/z : 490.03 (M-H)⁻ 정확한 질량: 491.0. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.91 - 4.02 (m, 1 H), 7.23 - 7.39 (m, 2 H), 7.57 (td, J=8.7, 5.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.18 (br. s., 1 H), 10.12 (br. s., 1 H).

[0846] 화합물 156: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



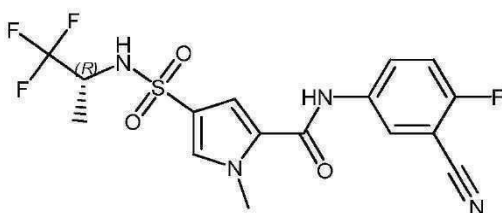
[0847]

[0848]

2,3,4-트리플루오로아닐린 대신 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린 (0.54 g, 3.33 mmol)을 사용하여 화합물 154와 유사하게 화합물 156 (289 mg)을 제조하였는데, 이는 백색 분말을 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.03분. m/z : 444.11 (M-H)⁻ 정확한 질량: 445.03. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.91 - 4.00 (m, 1 H), 7.29 - 7.43 (m, 2 H), 7.53 (td, J=8.7, 5.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.17 (br. s., 1 H), 10.14 (br. s., 1 H).

[0849]

화합물 157: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일]피롤-2-카르복사미드



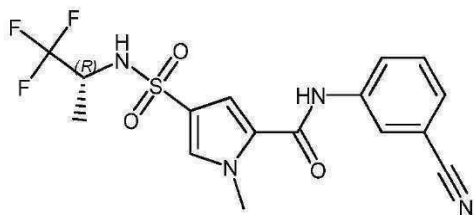
[0850]

[0851]

3-클로로-4-플루오로아닐린 대신 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (580.5 mg, 4.14 mmol)을 사용하여 화합물 123에 대하여 설명한 것과 유사하게 제조하였는데, 이는 화합물 157을 백색 분말로서 생성하였다 (136 mg). 방법 B; Rt: 0.96분. m/z : 417.13 (M-H)⁻ 정확한 질량: 418.07. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.82 - 4.00 (m, 4 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.43 - 7.59 (m, 1 H), 7.65 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.96 - 8.04 (m, 1 H), 8.05 - 8.33 (m, 2 H), 10.38 (br. s., 1 H).

[0852]

화합물 158: N-(3-시아노페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



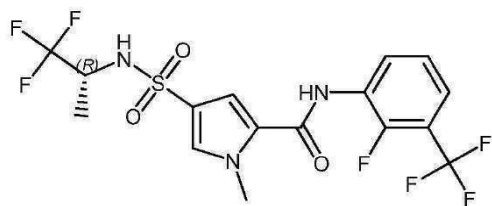
[0853]

[0854]

디옥산 (59 mL) 및 물 (10 mL)에 용해시킨 메틸 1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (5.0 g, 15.91 mmol, 화합물 122의 합성에서와 같이 제조함)에 LiOH (2.34 g, 55.68 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 물에 용해시키고, pH~3이 될 때까지 1 N HCl로 산성화하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30' 동안 교반시켰다. 생성물을 여과 제거하고, 진공에서 건조시켜 1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실산 (3.95 g)의 담황색 고형물이 되게 하였다. 이러한 산 (700 mg, 2.33 mmol), 3-아미노벤조니트릴 (347.8 mg, 2.91 mmol), HATU (1108 mg, 2.914 mmol) 및 DIPEA (1.2 mL, 6.99 mmol)를 DMF (7 mL)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 100 mL 빙수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 100-0 → 50-50의 헵탄-EtOAc의 구배 용출제를 이용하여 실리카에서 정제하였다. 생성물 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 2-프로판올로부터 결정화하고, 여과 제거하고, 진공에서 건조시켜 화합물 158 (518 mg)을 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.93분. m/z : 399.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 400.08. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 1.08 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 3.86 - 4.00 (m, 4 H) 7.39 (d, J=1.91 Hz, 1 H) 7.50 - 7.61 (m, 2 H) 7.66 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 7.99 (dt, J=7.56, 2.02 Hz, 1 H) 8.12 - 8.21 (m, 2 H) 10.35 (s, 1 H).

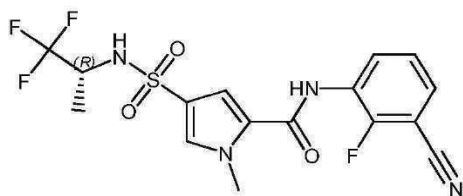
[0855] 화합물 159: N-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-4-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아미드}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0856]

[0857] 3-아미노벤조니트릴 대신 3-아미노-2-플루오로벤조트리플루오라이드 (0.387 mL, 2.91 mmol)을 사용하여 화합물 158에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 159 (582 mg)를 제조하였는데, 이는 백색 고형물을 생성하였다. 방법 B; Rt: 1.06분. m/z : 460.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 461.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 4 H), 7.37 - 7.47 (m, 2 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 7.88 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 10.21 (s, 1 H).

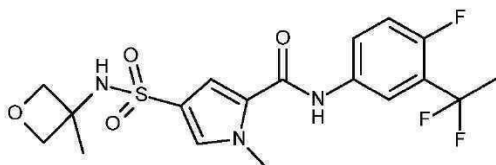
[0858] 화합물 160: N-(3-시아노-2-플루오로페닐)-1-메틸-4-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아미드}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0859]

[0860] 3-아미노벤조니트릴 대신 3-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (396.7 mg, 2.91 mmol)을 사용하여 화합물 158에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 160 (202 mg)을 제조하였는데, 이는 백색 고형물을 생성하였다. 방법 B; Rt: 0.92분. m/z : 417.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 418.07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.89 - 3.99 (m, 4 H), 7.38 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.78 (ddd, J=7.8, 5.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.88 - 7.93 (m, 1 H), 8.19 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.26 (s, 1 H).

[0861] 화합물 161: N-[3-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로페닐]-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아미드]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0862]

[0863] 2-(1,1-디플루오로에틸)-1-플루오로-4-니트로-벤젠의 합성: 1-(2-플루오로-5-니트로페닐)에탄논 (19 g, 103.7 mmol)을 디클로로메탄 (300 mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 N₂-분위기 하에 -78℃에서 교반시켰다. (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드 (33.4g, 207 mmol)를 30분의 기간에 걸쳐 캐눌라를 통하여 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 35℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 냉 반응 혼합물을 빙수 (200 mL) 내에 부었다. 수성 층을 디클로로메탄 (80 mL)으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜 건조시켜서 황색 오일을 제공하였다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일 (13 g)을 제공하였다.

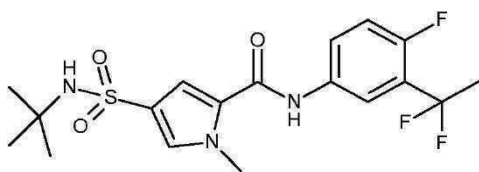
[0864] 3-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로아닐린의 합성: 2-(1,1-디플루오로에틸)-1-플루오로-4-니트로벤젠: (13 g, 63.37 mmol)을 메탄올 (65 mL) 및 물 (65 mL)에 용해시켰다. 철 분말 (10.6 g) 및 HCl(25 mL)을

첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 셀라이트(celite)를 통하여 여과시키고, 여과액을 포화 탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜 건조시켜서 황색 오일을 제공하였다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일 (5845 mg)을 제공하였다.

[0865] 5-[[3-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로-페닐]카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드의 합성: 톨루엔 (10 mL)에 용해시킨 3-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로아닐린 (1099.8 mg, 6.28 mmol)을 환류에서 톨루엔 (100 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 (1520 mg, 6.28 mmol)의 용액에 5' 동안 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 90분간 환류시키고, 그 후, 진공에서 농축시켜 갈색 분말을 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. (2566 mg) 방법 A; Rt: 2.01분. m/z : 378.9(M-H)⁻ 정확한 질량: 380.02.

[0866] 3-메틸옥세탄-3-아민 (390 mg, 4.47 mmol)을 CH₃CN (50 mL) 중 5-[[3-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로-페닐]카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (605 mg, 1.49 mmol)의 용액에 첨가하고, 17시간 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **161** (514 mg)을 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.70분. m/z : 430.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 431.11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 1.95 - 2.06 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.85 - 7.92 (m, 1 H), 7.93 - 8.02 (m, 2 H), 10.23 (s, 1 H).

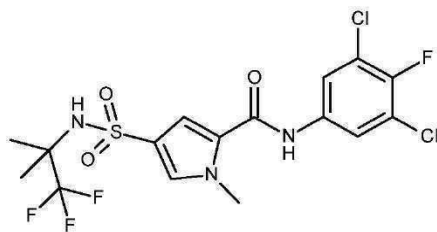
[0867] 화합물 **162**: 4-(tert-부틸술포아모일)-N-[3-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로페닐]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[0868]

[0869] tert-부틸아민 (400.6 mg, 5.48 mmol)을 CH₃CN (50 mL) 중 5-[[3-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로-페닐]카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (622 mg, 1.53 mmol)의 용액에 첨가하고, 17시간 교반시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **162** (355 mg)를 생성하였다. 방법 A; Rt: 1.91분. m/z : 416.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 417.13. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 1.93 - 2.08 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 7.11 (s, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 7.52 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 1 H), 7.96 - 8.02 (m, 1 H), 10.21 (s, 1 H).

[0870] 화합물 **163**: N-(3,5-디클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸에틸)술포아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

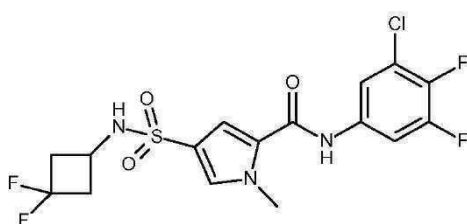


[0871]

[0872] 톨루엔 (10 mL)에 용해시킨 3,5-디클로로-4-플루오로아닐린 (1534 mg, 18.52 mmol)을 환류에서 톨루엔 (125 mL) 중 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 (2063 mg, 8.52 mmol)에 첨가하고, 2시간 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 여전히 고온인 동안 여과시키고, 농축시켜 조 베이지색 분말 (2833 mg, 5-[(3,5-디클로로-4-플루오로-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드)를 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d₃) δ ppm 3.96 (s, 3 H), 7.39 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 3 H), 8.78 (br. s., 1 H)

[0873] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 (692 mg, 5.45 mmol)을 CH₃CN (66 mL)에 용해시킨 5-[(3,5-디클로로-4-플루오로-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (700.2 mg, 1.82 mmol) 및 DIPEA (0.47 mL, 2.72 mmol)에 첨가하고, 하룻밤 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 1 M HCl로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득된 분말은 물의 첨가시에 메탄올 (25 mL)로부터 재결정화되었으며, 이를 예비 HPLC (고정상: RP 익스브리지 프랩 (XBridge Prep) C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH₄HCO₃ 용액, MeOH)에 의해 추가로 정제하여 백색 분말을 생성하고, 이를 진공에서 50℃에서 6시간 동안 건조시켰다. 방법 A; Rt: 2.13분. m/z : 473.9(M-H)⁻ 정확한 질량: 475.01. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 6 H), 3.92 (s, 3 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 6 10.30 (s, 1 H).

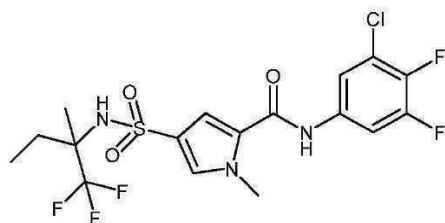
[0874] 화합물 164: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-[(3,3-디플루오로시클로부틸)술포모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[0875]

[0876] CH₃CN(22 mL) 중 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (561.7 mg, 1.15 mmol) (화합물 57의 합성에서와 같이 제조함), 3,3-디플루오로시클로부탄아민 히드로클로라이드 (248.5 mg, 1.73 mmol), DIPEA (0.6 mL, 3.46 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물이 결정화될 때까지 생성물 분획물을 부분적으로 농축시켰다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 164 (175 mg)를 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.86분 m/z: 438.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 439.04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.36 - 2.58 (m, 2 H), 2.72 - 2.90 (m, 2 H), 3.48 - 3.63 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.8 6 Hz, 1 H), 7.75 - 7.88 (m, 3 H), 10.29 (s, 1 H)¹H NMR(400 MHz, 아세토니트릴-d₃) δ ppm 2.40 - 2.58 (m, 2 H), 2.74 - 2.89 (m, 2 H), 3.59 - 3.72 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 5.84 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.13 3 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

[0877] 화합물 165: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[1-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]술포모일]피롤-2-카르복사미드

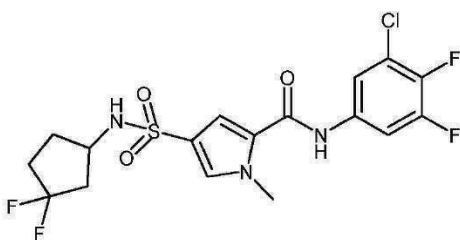


[0878]

[0879] CH₃CN(31 mL) 중 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (1034 mg, 1.2 mmol) (화합물 57의 합성에서와 같이 제조함), 1,1,1-트리플루오로-2-메틸-부탄-2-아민 히드로클로라이드 (754 mg, 4.25 mmol), DIPEA (1.14 mL, 36.58 mmol)의 혼합물을 2일간 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 1 M HCl로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 화합물 165 (300.1 mg)를 백색 고형물로서 생성하였다. 라세미 혼합물 165를

예비 SFC (고정상: 키랄팩 다이셀 AD 20 x 250 mm), 이동상: CO₂, 0.2% iPrNH₂를 포함하는 iPrOH)에 의해 거울상 이성질체 **165a** 및 **165b**로 분리하고, 요망되는 분획물을 수집하고, 증발시키고, MeOH에 용해시키고, 다시 증발시켜 화합물 **165a** (첫 번째로 용출됨, 백색 고형물, 45 mg) [방법 A: Rt: 2.10분 m/z: 472.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 473.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.45 - 1.59 (m, 1 H), 1.73 - 1.87 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 10.31 (s, 1 H)] 및 화합물 **165b** (두 번째로 용출됨, 40 mg, 백색 고형물)를 생성하였다 [방법 A: Rt: 2.10분 m/z: 472.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 473.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.46 - 1.59 (m, 1 H), 1.74 - 1.87 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 10.31 (s, 1 H)].

[0880] 화합물 166: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-[(3,3-디플루오로시클로펜틸)-술포모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카복사미드

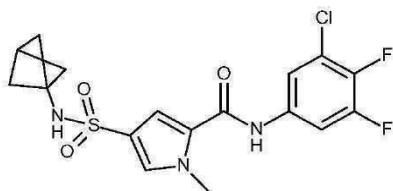


[0881]

[0882] CH₃CN (23 mL) 중 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (1496 mg, 3.07 mmol) (화합물 **57**의 합성에서와 같이 제조함), 3,3-디플루오로시클로펜탄아민(819 mg, 6.76 mmol), DIPEA (0.79 mL, 4.61 mmol)의 혼합물을 1시간 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 1 M HCl로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물이 결정화되기 시작할 때까지 생성물 분획물을 부분적으로 농축시켰다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **166** (856.3 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.87분 m/z: 452.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 453.05. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 - 1.75 (m, 1 H), 1.87 - 2.07 (m, 3 H), 2.07 - 2.23 (m, 1 H), 2.24 - 2.40 (m, 1 H), 3.55 - 3.70 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.77 - 7.86 (m, 2 H), 10.31 (s, 1 H)시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 198.05℃에서 피크.

[0883] 라세미 혼합물 **166**을 예비 SFC (고정상: 키랄팩 다이셀 AD 20 x 250 mm), 이동상: CO₂, 0.2% iPrNH₂를 포함하는 MeOH-iPrOH (50-50))에 의해 거울상 이성질체 **166a** 및 **166b**로 분리하고, 요망되는 분획물을 수집하고, 증발시키고, MeOH에 용해시키고, 다시 증발시켰다. 잔사를 메탄올 (20 mL)에 용해시켰으며, 이는 물의 첨가시에 결정화되었다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **166a** (285.5 mg, 첫 번째로 용출되는 거울상 이성질체), **166b** (296 mg, 두 번째로 용출되는 거울상 이성질체)를 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.96분 m/z: 452.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 453.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 - 1.73 (m, 1 H), 1.88 - 2.07 (m, 3 H), 2.07 - 2.23 (m, 1 H), 2.24 - 2.41 (m, 1 H), 3.57 - 3.69 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 2 H), 10.31 (s, 1 H).

[0884] 화합물 167: 4-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일술포모일)-N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카복사미드



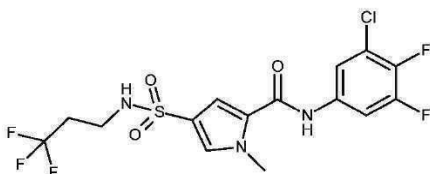
[0885]

[0886]

3,3-디플루오로시클로부탄아민 히드로클로라이드 대신 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 **164**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **167**을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피 후 생성물 분획물을 농축시키고, 잔사를 고온 메탄올 (25 mL)에 용해시켰다. 생성물은 소량의 물의 첨가시에 결정화되었다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **167** (226 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.89 분. m/z: 414.0 (M-H)⁻ 416.0 (M+H)⁺ 정확한 질량: 415.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.81 (s, 6 H), 2.31 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.77 - 7.86 (m, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 10.29 (s, 1 H).

[0887]

화합물 168: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3,3,3-트리플루오로프로필)술폰모임]-1H-피롤-2-카르복사미드



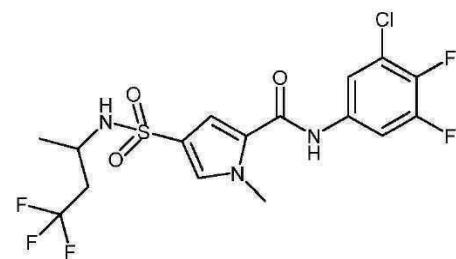
[0888]

[0889]

3,3-디플루오로시클로부탄아민 히드로클로라이드 대신 3,3,3-트리플루오로프로필아민을 사용하여 화합물 **164**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **168**을 제조하였지만, 이를 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 생성물이 결정화되기 시작할 때까지 물을 첨가하였다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다. 방법 A: Rt: 1.95분 m/z: 444.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 445.03. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.40 - 2.55 (m, 2 H), 2.95 - 3.05 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=1.8 6 Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 2 H), 10.31 (s, 1 H).

[0890]

화합물 169: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3,3,3-트리플루오로-1-메틸프로필)술폰모임]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0891]

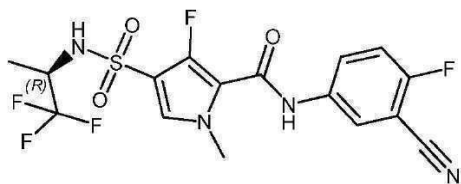
[0892]

3,3-디플루오로시클로부탄아민 히드로클로라이드 대신 4,4,4-트리플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 **164**와 유사하게 화합물 **169**를 제조하였다. 생성물이 결정화되기 시작할 때까지 물을 첨가하였다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **169** (542 mg)를 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.91분 m/z: 458.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 459.04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.32 - 2.47 (m, 2 H), 3.43 - 3.55 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 2 H), 10.30 (s, 1 H). 라세미 화합물 **169** (492 mg)를 예비 SFC (고정상: 키랄팩 다이셀 AD 20 x 250 mm), 이동상: CO₂, 0.2% iPrNH₂를 포함하는 MeOH)에 의해 거울상 이성질체 **169a** 및 **169b**로 분리하고, 요망되는 분획물을 수집하고, 증발시키고, MeOH에 용해시키고, 다시 증발시켰다. 잔사는 물의 첨가시에 25 mL 메탄올로부터 결정화되었으며, 이를 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 백색 결정을 생성하였으며, 이는 화합물 **169a** (첫 번째로 용출되는 거울상 이성질체, 144 mg) 및

169b (두 번째로 용출되는 거울상 이성질체, 135 mg)를 생성하였다.

[0893]

화합물 170: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술포모일)-1H-피롤-2-카르복사미드



[0894]

[0895]

에틸 4-클로로술포닐-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (5-에톡시카르보닐-4-플루오로-1-메틸-피롤-3-술포산 (80℃에서 30분 대신 80℃에서 60분간 티오닐클로라이드에서 가열함; 4880 mg, 19.4 mmol)으로부터, 화합물 74에 대하여 3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복실산의 합성에서 설명한 것과 유사하게 제조함)를 CH₃CN (50 mL)에 용해시키고, DIPEA (10.04 mL, 58.27 mmol), 이어서 (2R)-1,1,1-트리-플루오로프로판-2-아민 (3295 mg, 29.14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc (200 mL)에 용해시키고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 5%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 진공에서 농축시켜 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트를 연갈색의 반고체로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다 (1705 mg). 방법 A: Rt 1.68분, m/z: 345(M-H)⁻ 347.0 (M+H)⁺ 정확한 질량: 346.06. 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (1705 mg, 4.92 mmol), LiOH (354 mg, 14.77 mmol), THF (17 mL) 및 물 (4 mL)의 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 물 (50 mL)에 용해시키고, 용액을 1 M HCl (14.77 mL, 14.77 mmol)로 중화시켰다. 상기 혼합물을 Me-THF로 추출하였다 (2x100 mL). 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실산 (1533 mg)을 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 방법 A: Rt: 0.88m/z: 317(M-H)⁻ 정확한 질량: 318.03. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.88 - 4.04 (m, 1 H), 7.56 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 13.13 (br. s., 1 H). 3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술포모일]피롤-2-카르복실산 대신 3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실산 (601.7 mg 1.89 mmol)을 사용하고 4-플루오로-3-메틸아닐린 대신 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (531 mg, 3.78 mmol)을 사용하여 화합물 94에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 170 (531 mg)을 합성하고, 반응 혼합물을 65℃에서 하룻밤 교반시켰다. 컬럼 분획물을 농축시켰으며, 잔사는 물의 첨가시에 100 mL 가온 메탄올에의 용해에 의해 결정화되었다. 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다. 방법 A: Rt: 1.66분 m/z: 435 (M-H)⁻ 정확한 질량: 436.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.91 - 4.05 (m, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 2 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.36 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 190.99℃에서 피크.

[0896]

화합물 170의 대안적인 합성법:

[0897]

수소화나트륨 (6.99 g, 183 mmol)을 빙조에서 질소 하에서 DMF (238 mL) 중 에틸 3-플루오로피롤-2-카르복실레이트 (23.9 g, 152 mmol), 요오도메탄 (25.9 g, 183 mmol)에 부분씩 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 1 M HCl로 산성화하고, 농축시켰다. 잔사를 물/ EtOAc에 용해시켰다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 CH₃CN (150 mL)에 용해시키고, 헵탄으로 세척하고, 60℃ 및 40 mbar에서 농축시켜 갈색 액체를 생성하고, 이를 10%로부터 25%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 에틸 3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트를 투명 오일로서 생성하였다 (14.0 g). 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시킨 클로로술포산 (9.97 g, 85.6 mmol)을 빙조에서 디클로로메탄 (250 mL)에 용해시킨 에틸 3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (14.0 g, 81.5 mmol)에 첨가하고, 30분 동안 교반시켰다. 형성된 연한 베이지색의 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻

밤 건조시켜 5-에톡시카르보닐-4-플루오로-1-메틸-피롤-3-술폰산 (14.3 g)을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.23 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 7.02 (d, J=5.1 Hz, 1 H). 방법 D: Rt: 0.88분. m/z: 250.0 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 251.0. SOCl $_2$ (80 mL, 1.1 mol) 중 5-에톡시카르보닐-4-플루오로-1-메틸-피롤-3-술폰산 (20.3 g, 80.7 mmol)을 80℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 수득된 질은 녹색의 고형물을 10%로부터 50%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 에틸 4-클로로술포닐-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (18.9 g)를 연한 황색의 결정으로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 분자 체 4A (15 g)를 포함하는 아세토니트릴 (150 mL) 중 에틸 4-클로로술포닐-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (18.9 g, 70.1 mmol), (2R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 (11.89 g, 105.2 mmol), NaHCO $_3$ (17.7 g, 210 mmol)을 하룻밤 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 1 M HCl로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10 내지 100%의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2회)를 통하여 정제하여 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트를 백색 분말로서 생성하고, 이를 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다 (총 19.1 g). 방법 D: Rt: 1.77분. m/z: 345.0 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 346.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.90 - 4.03 (m, 1 H), 4.28 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=8.8 Hz, 1 H). 질소 분위기 하에서 5℃에서 건조 THF (200 mL)에 용해시킨 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (10.0 g, 28.9 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (5.11 g, 37.6 mmol)에 톨루엔 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (115.6 mL, 1 M, 115.6 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 4시간 동안 교반시켜 실온에 도달되게 하였다. 상기 반응 혼합물을 NH $_4$ Cl (250 mL) 용액으로 급랭시키고, EtOAc (500 mL)로 추출하고, 염수 (200 mL)로 희석시키고, 다시 EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켰으며, 고형물 잔사는 물의 첨가시에 가운 메탄올 (300 mL)로부터 결정화되었다. 분홍색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다. 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10%에서 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 사용 및 디클로로메탄의 사용)에 의해 반복적으로 정제하였다. 생성된 생성물을 고온 메탄올 (500 mL)로부터 한번 더 결정화하였으며, 생성물은 물의 첨가시에 결정화되었다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **170** (9.28 g)을 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.86분 m/z: 435.3 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 436.1. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 192.2℃에서 피크. $[\alpha]_{589}^{20} = -23.2^\circ$ (c 0.504 w/v %, DMF).

[0898] 화합물 **171**: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

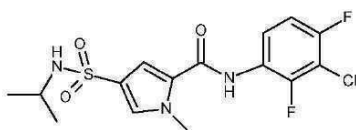


[0899]

[0900] 5-에톡시카르보닐-4-플루오로-1-메틸-피롤-3-술폰산 (1220 mg, 4.86 mmol)으로부터 출발하고, 이것을 티오닐 클로라이드를 이용하여 술포닐 클로라이드로 전환시키고 (80℃에서 1시간 동안 가열) 이소프로필아민 (1160 mg, 19.42 mmol)과 반응시켜서 에틸 3-플루오로-4-(이소프로필-술포모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1169 mg)를 백색 분말로서 생성하여, 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트에 대하여 설명한 것과 유사하게 중간체 에틸 3-플루오로-4-(이소프로필술포모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트를 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.26 - 3.37 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.27 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 7.52 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 방법 A: Rt: 1.48분 m/z: 291 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 292.09. 에틸 3-플루오로-4-(이소프로필술포모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1169 mg, 4.0 mmol)를 사용하여 화합물 **170**에 대한 것과 유사

하게 중간체 3-플루오로-4-(이소프로필술폰아모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실산을 제조하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 물 (75 mL)에 용해시키고, 1 M HCl (12.0 mL, 12.0 mmol)로 중화시켰다. 생성물을 결정화하고, 여과 제거하였다. 백색 분말을 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 3-플루오로-4-(이소프로필술폰아모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실산 (856 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 0.75분 m/z: 263.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 264.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.22 - 3.38 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.47 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 13.06 (s, 1 H). 3-플루오로-4-(이소프로필술폰아모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실산 (594 mg, 2.25 mmol)을 사용하여 화합물 **170**과 유사하게 화합물 **171**을 제조하였으며, 이는 화합물 **171** (670 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.59분 m/z: 381(M-H)⁻ 정확한 질량: 382.09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.26 - 3.42 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 7.48 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.32 (s, 1 H) 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 204.47℃에서 피크.

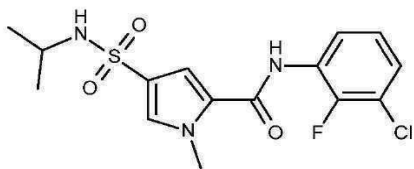
[0901] 화합물 **172**: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0902]

[0903] 4-(이소프로필술폰아모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실산 (250 mg, 1.02 mmol)을 CH₃CN (15 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.56 mL), 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린 (183 mg, 1.12 mmol) 및 HATU (463 mg, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안, 다음, 50℃에서 80시간 동안, 그리고 그 후 75℃에서 24시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 냉각시켰다. 용매를 증발시켜 황색 오일을 남기고, 이를 CH₂Cl₂/MeOH (2 mL, 95:5)에 용해시키고, 0/100에서 100/0까지의 EtOAc-헵탄의 구배를 이용하여 실리카에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 용매를 증발시켜 갈색의 안정한 폼을 남기고, 이를 디이소프로필 에테르 (3 mL)와 CH₃CN (0.5 mL)의 비등 혼합물에 용해시켰다. 교반하면서 상기 용액을 냉각시켰다. 침전물을 여과 제거하고, 그 자신의 여과액으로 1회, 그리고 디이소프로필 에테르 (2 mL)로 세척하였다. 생성물을 백색 고형물로서 수집하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **172** (60 mg)를 생성하였다. 방법 B: Rt: 0.98분 m/z: 390.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 391.06. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.26 (dd, J=13.4, 6.8 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 7.25 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 7.48 - 7.59 (m, 2 H), 10.16 (s, 1 H).

[0904] 화합물 **173**: N-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

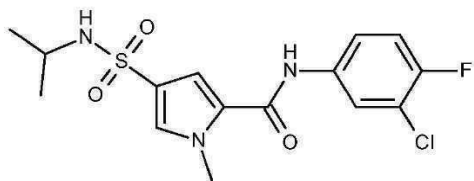


[0905]

[0906] 4-(이소프로필술폰아모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실산 (0.75 g, 3.05 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)에 용해시켰다. HATU (1.27 g, 3.35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반시켰다. DIPEA (1.31 mL, 7.61 mmol), 이어서 3-클로로-2-플루오로아닐린 (0.44 g, 3.05 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 그 후, 이 혼합물을 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 진공에서 농축시키고, 수득된 잔사를 MeOH/물에서 결정화하였다. 침전물을 유리 필터 상에 수집하고, 진공 오븐에서 55℃에서 24시간 동안 건조시켜 화합물 **173** (477 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B: Rt: 0.97분 m/z: 372.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 373.07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.21 - 3.30 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.44 (ddd, J=8.2, 6.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.50 (ddd, J=8.1, 6.8,

1.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H).

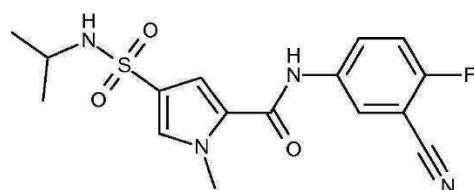
[0907] 화합물 174: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0908]

[0909] 3-클로로-2-플루오로아닐린 대신 3-클로로-4-플루오로아닐린 (0.44 g, 3.05 mmol)을 사용하여 화합물 173에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 174 (681 mg)를 제조하였으며, 이는 백색 분말을 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.02분 m/z: 372.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 373.07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.19 - 3.29 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.20 (br. s., 1 H), 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J=9.0, 4.2, 2.6 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 10.22 (br. s., 1 H).

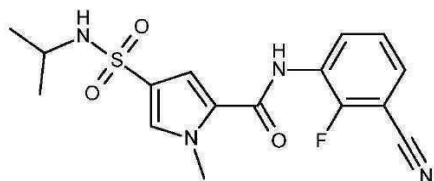
[0910] 화합물 175: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0911]

[0912] 3-클로로-2-플루오로아닐린 대신 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (0.41 g, 3.05 mmol)을 사용하여 화합물 173에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 175 (576 mg)를 제조하였으며, 이는 백색 분말을 생성하였다. 방법 B: Rt: 0.91분 m/z: 363.2(M-H)⁻ 정확한 질량: 364.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.18 - 3.29 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.22 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 1 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.89 - 8.10 (m, 1 H), 8.15 - 8.27 (m, 1 H), 10.37 (br. s., 1 H).

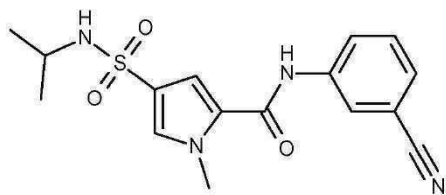
[0913] 화합물 176: N-(3-시아노-2-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0914]

[0915] 3-클로로-2-플루오로아닐린 대신 3-시아노-2-플루오로아닐린 (0.41 g, 3.05 mmol)을 사용하여 화합물 173에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 176 (294 mg)를 제조하였으며, 이는 백색 분말을 생성하였다. 방법 B: Rt: 0.85분 m/z: 363.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 364.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 3.18 - 3.30 (m, 1 H), 3.79 - 3.97 (m, 3 H), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 1 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.71 - 7.81 (m, 1 H), 7.83 - 7.98 (m, 1 H), 10.25 (br. s., 1 H).

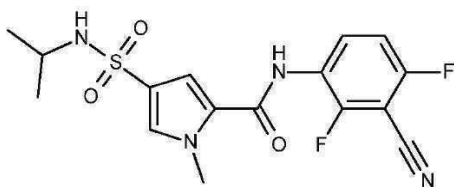
[0916] 화합물 177: N-(3-시아노페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0917]

[0918] 3-클로로-2-플루오로아닐린 대신 3-아미노벤조니트릴 (0.36 g, 3.05 mmol)을 사용하여 화합물 173에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 177 (629 mg)을 제조하였으며, 이는 백색 분말을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.49분 m/z: 345.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 346.11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 7.21 (br. s., 1 H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.61 (m, 3 H), 7.94 - 8.04 (m, 1 H), 8.11 - 8.26 (m, 1 H), 10.34 (br. s., 1 H).

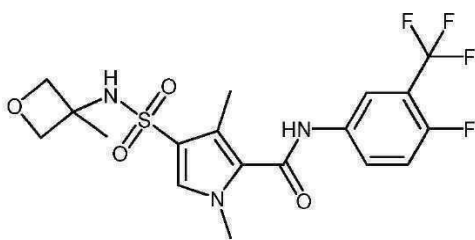
[0919] 화합물 178: N-(3-시아노-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0920]

[0921] 3-클로로-2-플루오로아닐린 대신 3-아미노-2,6-디플루오로벤조니트릴 (0.47 g, 3.05 mmol)을 사용하여 화합물 173에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 178 (244 mg)을 제조하였으며, 이는 백색 분말을 생성하였다. 방법 B: Rt: 0.89분 m/z: 381.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 382.09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.20 - 3.29 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.45 (td, J=8.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.94 (td, J=8.9, 6.2 Hz, 1 H), 10.25 (br. s., 1 H).

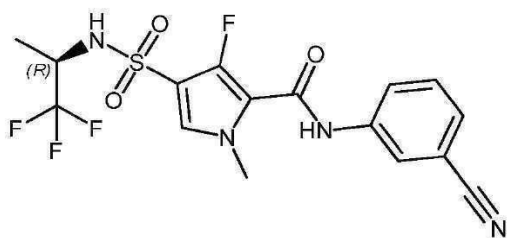
[0922] 화합물 179: N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0923]

[0924] 단계 2에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 3-메틸-3-옥세탄아민 (2.29 g, 26.3 mmol)을 사용하여 화합물 144에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 179를 제조하였으며, 단계 4에서, 1,3-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰모일]피롤-2-카르복실산 (155 mg, 0.54 mmol), 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.2 g, 1.08 mmol) 및 HATU (0.25g, 0.65 mmol)를 DIPEA (0.23 mL, 1.34 mmol)를 함유하는 DMF (0.72 mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 40℃에서 42시간 동안 교반시키고, 실온에 도달되게 하였다. 상기 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10%로부터 70%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 연한 황색의 오일을 수득하였다. 상기 황색 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (40%로부터 70%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 179 (93 mg)를 백색 분말로서 생성하고, 이를 진공 오븐에서 50℃에서 건조시켰다. 방법 B: Rt: 0.97분 m/z: 448.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 449.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.13 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.63 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.52 (t, J=9.8 Hz, 1 H), 7.89 - 8.00 (m, 2 H), 8.20 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 10.42 (br. s., 1 H).

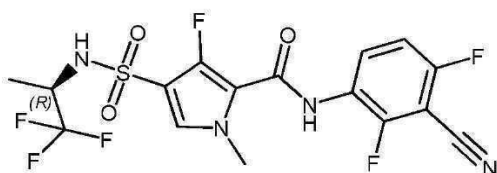
[0925] 화합물 180: N-(3-시아노페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아미드}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0926]

[0927] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-아미노벤조니트릴 (138 mg, 1.16 mmol)을 사용하여 화합물 170에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 180을 제조하였다. 컬럼 분획물을 농축시켰으며, 잔사는 물의 첨가시에 10 mL 가 온 메탄올에의 용해에 의해 결정화되었다. 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 백색 분말 (121 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.72 분. m/z: 417.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 418.07. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.91 - 4.05 (m, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 3 H), 7.89 - 7.96 (m, 1 H), 8.14 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 10.40 (s, 1 H).

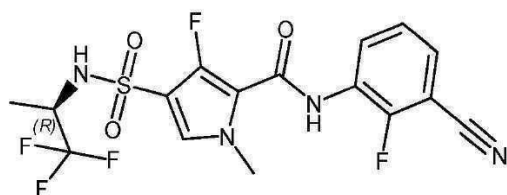
[0928] 화합물 181: N-(3-시아노-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아미드}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0929]

[0930] 3-아미노벤조니트릴 대신 3-아미노-2,6-디플루오로벤조니트릴 (143 mg, 0.928 mmol)을 사용하여 화합물 180에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 181을 제조하였으며, 이는 백색 분말 (79 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.77분 m/z: 453.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 454.05. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 1 H), 7.59 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.98 - 8.08 (m, 1 H), 8.66 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.06 (s, 1 H).

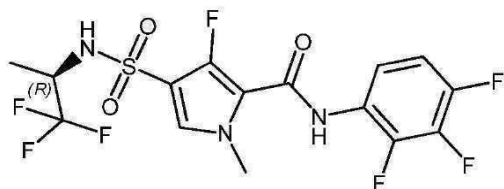
[0931] 화합물 182: N-(3-시아노-2-플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아미드}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0932]

[0933] 3-아미노벤조니트릴 대신 3-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (127.5 mg, 0.936 mmol)을 사용하여 화합물 180에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 182를 제조하였으며, 이는 백색 분말 (66 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.78분 m/z: 435.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 436.06. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 7.43 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.78 (ddd, J=7.8, 5.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.03 (td, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H), 8.66 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.06 (s, 1 H).

[0934] 화합물 183: 3-플루오로-1-메틸-4-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아미드}-N-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1H-피롤-2-카르복사미드



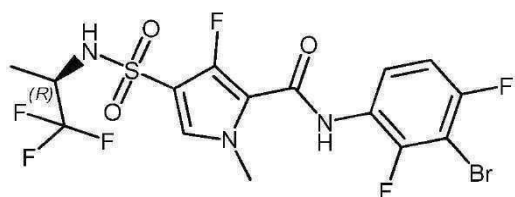
[0935]

[0936]

3-아미노벤조니트릴 대신 2,3,4-트리-플루오로아닐린 (136.8 mg, 0.911 mmol)을 사용하여 화합물 **180**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **183**을 제조하였으며, 이는 백색 분말 (79 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.89분 m/z: 446.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 447.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.91 - 4.04 (m, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 1 H), 7.56 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 9.93 (s, 1 H).

[0937]

화합물 **184**: N-(3-브로모-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰파모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



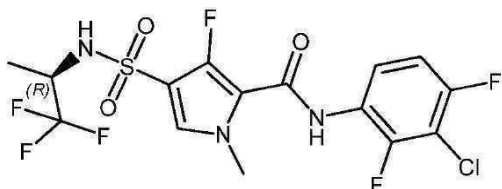
[0938]

[0939]

3-아미노벤젠 대신 3-브로모-2,4-디플루오로아닐린 (194.9 mg, 0.937 mmol)을 사용하여 화합물 **180**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **184**를 제조하였으며, 이는 백색 분말 (115 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.98분 m/z: 508.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 506.97. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.90 - 4.04 (m, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.56 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 8.61 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 9.86 (s, 1 H).

[0940]

화합물 **185**: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰파모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



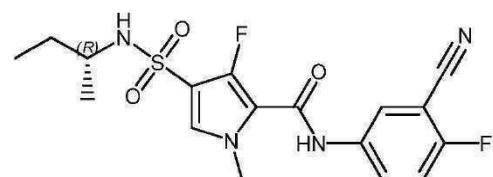
[0941]

[0942]

3-아미노벤젠 대신 3-클로로-2,4-디-플루오로아닐린 (150.9 mg, 0.923 mmol)을 사용하여 화합물 **180**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **185**를 제조하였으며, 이는 백색 분말 (115 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.97분 m/z: 462.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 463.02. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 7.35 (td, J=8.9, 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.65 (td, J=8.7, 5.8 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 9.88 (s, 1 H).

[0943]

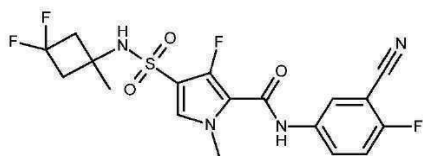
화합물 **186**: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-1-메틸-프로필]술폰파모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0944]

[0945] 5-에톡시카르보닐-4-플루오로-1-메틸-피롤-3-술폰산 (541.4 mg, 2.155 mmol)을 사용하고, 이것을 티오닐클로라이드를 이용하여 상응하는 술폰닐클로라이드로 전환시키고 (80℃에서 90' 동안 가열), 이것을 (R)-(-)-2-아미노부탄 (238.8 mg, 3.233 mmol)과 반응시켜서 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-1-메틸프로필]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (354 mg)를 백색 분말로서 생성하여, 화합물 **170**에 대하여 설명한 것과 유사하게 중간체 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-1-메틸프로필]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.76 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.31 - 1.40 (m, 2 H), 3.01 - 3.18 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.27 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H). 0℃에서 건조 THF (20 mL) 중 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-1-메틸프로필]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (354 mg, 1.156 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (201.7 mg, 1.483 mmol)에 THF 중 리튬비스(트리메틸실릴)아미드 (4.62 mL, 4.62 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 1시간 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 NH₄Cl 용액 (30 mL)으로 급랭시키고, EtOAc (50 mL)로 추출하고, 염수 (50 mL)로 희석시키고, 다시 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사 (1 mL DMF에 용해시킴)를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켰으며, 고형물 잔사는 물의 첨가에 50 mL의 가온 메탄올로부터 결정화되었다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **186** (306 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.83분 m/z: 395.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 396.11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.78 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.31 - 1.44 (m, 2 H), 3.06 - 3.20 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 7.47 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.31 (s, 1 H).

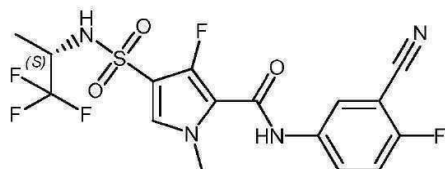
[0946] 화합물 **187**: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-4-[(3,3-디플루오로-1-메틸시클로부틸)술폰모일]-3-플루오로-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[0947]

[0948] (R)-(-)-2-아미노부탄 대신 3,3-디플루오로-1-메틸-시클로부탄아민 히드로클로라이드 (509.4 mg, 3.232 mmol)를 사용하여 화합물 **186**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **187** (290 mg)을 제조하였으며, 이는 백색 분말을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.84분 m/z: 443.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 444.09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 2.47 - 2.62 (m, 2 H), 2.80 - 2.97 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 10.33 (s, 1 H).

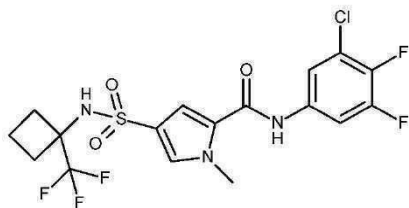
[0949] 화합물 **188**: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0950]

[0951] (R)-(-)-2-아미노부탄 대신 (2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민을 사용하여 화합물 **186**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **188** (409 mg)을 제조하였으며, 이는 백색 분말을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.89분 m/z: 435.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 436.06. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 - 4.05 (m, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 2 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.36 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 190.92℃에서 피크.

[0952] 화합물 **189**: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)-시클로부틸]술폰모일]-1H-피롤

-2-카르복사미드

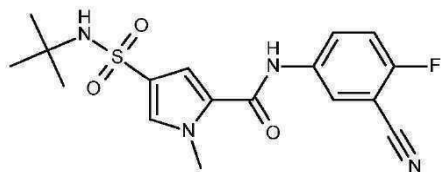
[0953]

[0954]

5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술폰일 클로라이드 (470.2 mg, 0.966 mmol), 1-트리플루오로메틸시클로부탄-1-아민 (268.7 mg, 1.932 mmol), DIPEA (0.518 mL, 2.99 mmol)를 CH₃CN에 용해시키고, 주말에 걸쳐 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 1 M HCl로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 베이지색 분말을 생성하였다. 이 분말을 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH₄HCO₃ 용액, CH₃CN)에 의해 재정제하여 백색 분말을 생성하고, 이를 진공에서 50°C에서 건조시켜 화합물 **189** (32.9 mg)를 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.18분 m/z: 470.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 471.04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.71 - 1.87 (m, 2 H), 2.24 - 2.36 (m, 2 H), 2.39 - 2.48 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.76 - 7.87 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 10.33 (s, 1 H).

[0955]

화합물 190: 4-(tert-부틸술폰파모일)-N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드

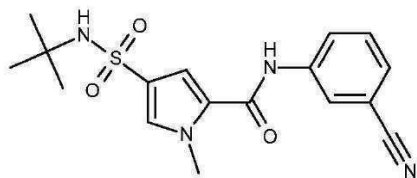


[0956]

[0957]

메틸 4-클로로술폰-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (5 g, 1.04 mmol)를 아세트니트릴 (100 mL)에 용해시켰다. 이것에 디이소프로필에틸아민 (9.06 mL, 52.6 mmol), 이어서 Tert-부틸아민 (3.23g, 44.2 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 디클로로메탄 (250 mL)에 용해시키고, HCl로 세척하였다 (2 x 150 mL). 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 메틸 4-(tert-부틸술폰파모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트의 분말을 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. (6.07g) 방법 B: Rt: 1.52분 m/z: 273.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 274.10. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (s, 9 H), 3.77 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H) 7.00 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1 H), 7.60 (d, J=2.2 Hz, 1 H). 메틸 4-(tert-부틸술폰파모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (11.269 g, 41.077 mmol)를 THF (120 mL)에 용해시켰다. 이것에 증류수 (16 mL) 중 수산화리튬 (1.476 g, 1.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 수득하였다. 그 후, MeOH (6 mL)를 첨가하였으며, 혼합물은 투명하게 되었다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반시켰다. 그 후, 물이 잔존할 때까지 이것을 농축시키고, 증류수 (30 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 정확한 양의 염산 (1 M / 수성 / 61.6 mL, 61.62 mmol)을 사용하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 2-메틸테트라히드로푸란을 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 4-(tert-부틸술폰파모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실산을 백색 분말로서 생성하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다 (10.62g). 방법 B: Rt: 0.83분 m/z: 258.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 260.08. 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (1348 mg, 9.604 mmol) 및 4-(tert-부틸술폰파모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실산을 사용하고 실온 대신 50°C에서 교반시켜 백색 고형물을 생성하여, 화합물 **158**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **190** (2140 mg)을 제조하였다. 방법 B: Rt: 0.96분 m/z: 377.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 378.12. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (s, 9 H) 3.91 (s, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 7.34 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.98 - 8.05 (m, 1 H) 8.22 (dd, J=5.83, 2.75 Hz, 1 H) 10.34 (s, 1 H).

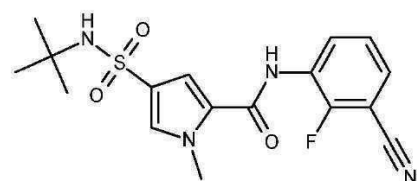
[0958] 화합물 191: 4-(tert-부틸술폰파모일)-N-(3-시아노페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[0959]

[0960] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-아미노벤조니트릴 (458.4 mg, 3.84 mmol)을 사용하여 화합물 190에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 191 (758 mg)을 제조하였으며, 이는 백색 고형물을 생성하였다. 방법 B: Rt: 0.92분 m/z: 359.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 360.13. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (s, 9 H) 3.92 (s, 3 H) 7.13 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 3 H) 7.99 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 10.31 (s, 1 H).

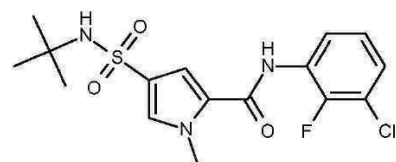
[0961] 화합물 192: 4-(tert-부틸술폰파모일)-N-(3-시아노-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[0962]

[0963] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (522.9 mg, 3.842 mmol)을 사용하여 화합물 190에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 192 (733 mg)를 제조하였으며, 이는 백색 고형물을 생성하였다. 방법 B: Rt: 0.90분 m/z: 377.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 378.12. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (s, 9 H) 3.89 (s, 3 H) 7.15 (s, 1 H) 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.77 (ddd, J=7.7, 5.9, 1.8 Hz, 1 H) 7.90 (td, J=7.90, 1.5 Hz, 1 H) 10.23 (s, 1 H).

[0964] 화합물 193: 4-(tert-부틸술폰파모일)-N-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[0965]

[0966] 3-클로로-2-플루오로아닐린 (0.435 mL, 3.84 mmol)을 사용하여 화합물 190에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 193 (787 mg)을 제조하였으며, 이는 백색 고형물을 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.02분 m/z: 386.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 387.08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (s, 9 H) 3.89 (s, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.32 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 10.10 (s, 1 H).

[0967] 화합물 194: 4-(tert-부틸술폰파모일)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드

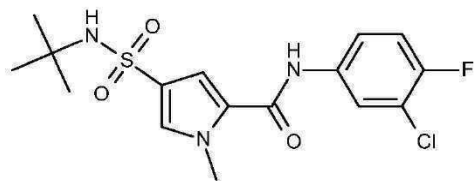


[0968]

[0969] 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린 (628.3, 3.84 mmol)을 사용하여 화합물 190에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 194 (708 mg)를 제조하였으며, 이는 백색 고형물을 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.03분 m/z: 404.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 405.07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (s, 9 H) 3.89 (s, 3 H) 7.15 (s, 1 H) 7.30 -

7.37 (m, 2 H) 7.48 - 7.58 (m, 2 H) 10.11 (s, 1 H).

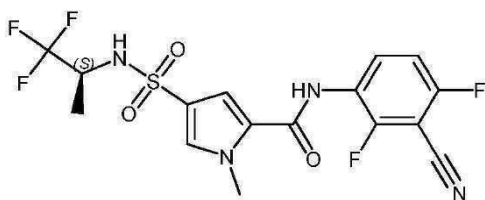
[0970] 화합물 195: 4-(tert-부틸술파모일)-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[0971]

[0972] 3-클로로-4-플루오로아닐린 (559.2 mg, 3.842 mmol)을 사용하여 화합물 190에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 195 (705 mg)를 제조하였으며, 이는 백색 고형물을 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.95분 m/z: 386.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 387.08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 3.91 (s, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 1 H), 8.02 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 10.19 (s, 1 H).

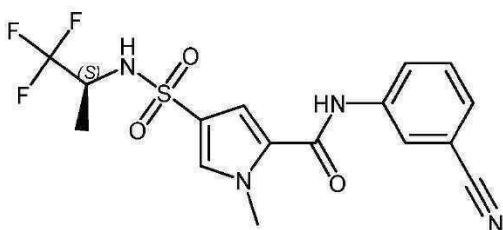
[0973] 화합물 196: N-(3-시아노-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술파모일-1H-피롤-2-카르복사미드



[0974]

[0975] 메틸 1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술파모일]피롤-2-카르복실레이트 (0.7 g, 2.23 mmol)를 질소 하에서 THF (10 mL)에 용해시켰다. 이것에 3-아미노-2,6-디플루오로벤조니트릴 (0.45 g, 2.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 교반하면서 빙수조에서 냉각시켰다. 이것에 톨루엔 (6.68 mL, 6.68 mmol) 중 1 M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드를 10분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 냉각을 계속하면서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 염화암모늄 (25 mL)으로 급랭시키고, 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 25 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고 (20 mL), Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔사를 2 mL 디클로로메탄에 용해시키고, 이를 건조 실리카 플러그 상에 로딩하였다. 이것을 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켜 분말을 생성하였다. 이 분말을 MeOH/물에서 재결정화하였다. 수득된 결정을 필터 상에 수집하고, 물, 이어서 디이소프로필에테르로 행구고, 진공에서 55℃에서 24시간 동안 건조시켜 N-(3-시아노-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술파모일-1H-피롤-2-카르복사미드 (563 mg)를 분말로서 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.75분 m/z: 435.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 436.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.80 - 4.06 (m, 4 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 1 H), 7.66 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.85 - 8.02 (m, 1 H), 8.54 (br. s, 1 H), 10.14 (br. s, 1 H).

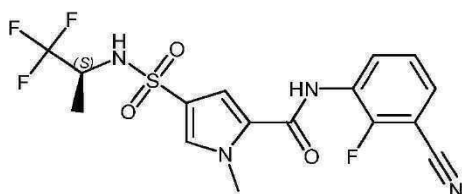
[0976] 화합물 197: N-(3-시아노페닐)-1-메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술파모일-1H-피롤-2-카르복사미드



[0977]

[0978] 3-아미노-2,6-디플루오로벤조니트릴 대신 3-아미노벤조니트릴 (342 mg, 2.895 mmol)을 사용하여 화합물 196에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 197 (697.6 mg)을 제조하였으며, 이는 N-(3-시아노페닐)-1-메틸-4-[[[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]-피롤-2-카르복사미드를 고형물로서 생성하였다. 방법 B: Rt: 0.93분 m/z: 399.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 400.08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 3.93 (s, 4 H) 7.39 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 2 H) 7.65 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 7.99 (dt, J=6.9, 2.3 Hz, 1 H) 8.20 (br. s, 1 H) 8.17 - 8.20 (m, 1 H) 10.35 (br. s., 1 H).

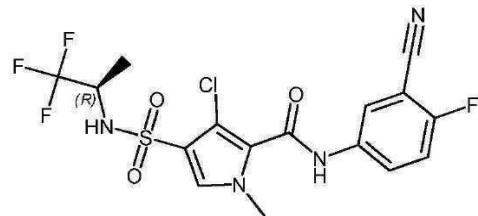
[0979] 화합물 198: N-(3-시아노-2-플루오로페닐)-1-메틸-4-{[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0980]

[0981] 3-아미노-2,6-디플루오로벤조니트릴 대신 3-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (394 mg, 2.895 mmol)을 사용하여 화합물 196에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 198 (691 mg)을 제조하였으며, 이는 고형물로서의 것을 생성하였다. 방법 B: Rt: 0.91분 m/z: 417.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 418.07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 - 1.18 (m, 3 H), 3.84 - 4.03 (m, 4 H), 7.38 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.77 (ddd, J=7.6, 6.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.91 (td, J=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.99 - 9.14 (m, 1 H), 10.26 (br. s., 1 H).

[0982] 화합물 199: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[0983]

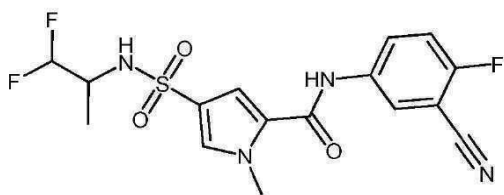
[0984] 수소화나트륨 (3.46 g, 90.2 mmol, 오일 중 60% 분산액)을 빙조에서 질소 하에서 0℃에서 메틸 3-클로로-1H-피롤-2-카르복실레이트 (12g, 75.2 mmol), 요오도메탄 (12.8 g, 90.2 mmol) 및 DMF (120 mL)의 용액에 10분의 기간에 걸쳐 부분씩 첨가하였다. 상기 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 수성 염산 (15.04 mL, 1 M)으로 산성화하고, 농축시켰다. 잔사를 물 (100 mL)/에틸 아세테이트 (300 mL)에 용해시켰다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 아세토니트릴 (150 mL)에 용해시키고, 헵탄 (100 mL)으로 세척하고, 70℃에서 농축시켜 메틸 3-클로로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (12.0 g)를 황색 액체로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.87 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.13 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=2.9 Hz, 1 H). 메틸 3-클로로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (5.0 g, 25.1 mmol)를 질소 분위기 하에 0℃에서 클로로술포산 (11 mL)에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반시켰다. 온도를 5℃로 유지하면서 교반되는, 온도 제어된 얼음-물 혼합물 (200 mL)에 상기 생성된 혼합물을 적가하였다. 백색 침전물이 형성되었다. 수득된 수성 현탁액을 디클로로메탄 (3 x 100 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 메틸 3-클로로-4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (5.56 g)를 연한 녹색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.94 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 7.46 (s, 1 H). 마이크로웨이브용 튜브에서, 메틸 3-클로로-4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1.5 g, 5.51 mmol)를 아세토니트릴 (10 mL)에 용해시켰다. 이것에 DIPEA (1.42 mL, 0.75 g/mL, 8.27 mmol), 이어서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (0.94 g, 8.27 mmol) 및 분자 체를 첨가하고, 상기 튜브를 닫고, 생성된 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 80℃에서 30분간 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축

시키고, 생성된 갈색 점착성 오일을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시키고, 이것을 HCl (1 N, 2 x 10 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 고형물을 여과 제거하고, 여과액을 진공에서 농축시켜 갈색 오일을 생성하였다. 상기 갈색 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%에서 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (660 mg)를 백색 분말로서 수득하고, 이를 그대로 사용하였다. 방법 B: Rt: 0.88분 m/z: 347 (M-H)⁻ 정확한 질량: 348.02. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.89 - 4.02 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H). 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (660 mg, 1.89 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (332 mg, 2.37 mmol)을 질소 하에서 건조 테트라히드로푸란 (30 mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 테트라히드로푸란 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (5.46 mL, 5.46 mmol, 1 M)를 2분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 냉각을 계속하면서 상기 생성된 혼합물을 2분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (15 mL)으로 급랭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)를 이용하여 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고 (10 mL), Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 적색 분말을 수득하였다. 수득된 잔사를 CH₂Cl₂/EtOAc/메탄올 (10/5/5 mL)의 환류 혼합물에 미분화하였다. 고형물을 여과하여 짙은 분홍색 분말을 수득하고, 이를 메탄올/물 (7/0.5 mL)로부터 재결정화하여 화합물 199를 분말로서 수득하였다 (325 mg). 방법 B: Rt: 0.99분 m/z: 451.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 452.03. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.91 - 4.05 (m, 1 H), 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.98 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.68 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 190.1°C에서 피크.

[0985] 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트의 대안적인 합성 절차

[0986] 메틸 3-클로로-4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1 g, 3.68 mmol)를 고온 아세트니트릴 (5 mL)에 용해시키고, 분자 체 (약 100 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 교반시켰다. 별도의 용기에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (623 mg, 5.51 mmol)을 아세트니트릴 (5 mL)에 용해시키고, 분자 체 (약 100 mg)를 첨가하였다. 이 현탁액을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 그 후 NaHCO₃ (926 mg, 11.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 용기를 닫고, 이것을 80°C에서 하룻밤 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 수득된 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (1.04 g)를 백색 분말로서 생성하였다.

[0987] 화합물 200: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-4-[[2,2-디플루오로-1-메틸에틸]술포모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드

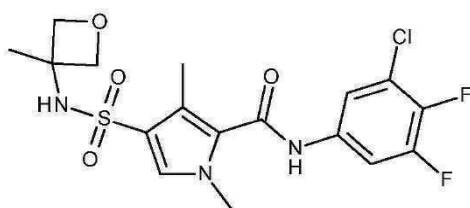


[0988]

[0989] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (5.62 g, 41.3 mmol)을 환류에서 4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르보닐 클로라이드 (화합물 3의 합성에서 설명함) (10 g, 41.3 mmol), 톨루엔 (300 mL)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 4시간 환류시키고, 가온인 상태로 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 건조시켜서 황색 분말을 수득하고, 이를 진공에서 주말에 걸쳐 건조시켰다. 상기 황색 분말을 가온 에틸 아세테이트 (50 mL)에 미분화하고, 여과시키고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 건조시키고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 5-[(3-시아노-4-플루오로-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (5.05 g)를 미색 분말로서 수득하였다. 5-[(3-시아노-4-플루오로-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (1.00 g, 2.93 mmol)를 분자 체에서 건조시킨 THF (17 mL) 중 1,1-디플루오로프로판-2-아민 (417 mg, 4.39 mmol, 국제특허 출원 2012049277호에 따라 합성함)의 용액에 용해시키고, 60°C에서 20시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 증발시켜 건조시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10%로부터 70%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 조 화합물

200을 백색 분말로서 수득하였다. 화합물 **200**을 예비 SFC (고정상: 키랄팩 다이셀 AD 20 x 250 mm), 이동상: CO₂, 0.2% iPrNH₂를 포함하는 메탄올)에 의해 정제하고, 요망되는 분획물을 수집하고, 증발시키고, 메탄올에 용해시키고, 다시 증발시켜 화합물 **200a** (192 mg)를 백색 분말로서 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.67분 m/z: 399.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 400.08 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.42 - 3.56 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 5.90 (td, J=56.1, 2.6 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H). 그리고 화합물 **200b** (190 mg)를 백색 분말로서 생성하였다. 방법 A: Rt: 1.67분 m/z: 399.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 400.08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.42 - 3.57 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 5.90 (td, J=56.1, 2.6 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 10.37 (br. s., 1 H).

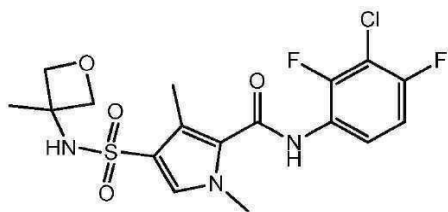
[0990] 화합물 201: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아미드]-1H-피롤-2-카르복사미드



[0991]

[0992] 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 (0.18 g, 1.08 mmol)을 사용하여 화합물 **179**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **201** (69 mg)을 백색 분말로서 제조하였다. 상기 반응물을 50 °C에서 92시간 동안 교반시켰다. 방법 B: Rt: 0.98분 m/z: 432.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 433.07. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.12 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.71 - 7.81 (m, 2 H), 7.93 (br. s., 1 H), 10.40 (br. s., 1 H).

[0993] 화합물 243: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아미드]-1H-피롤-2-카르복사미드

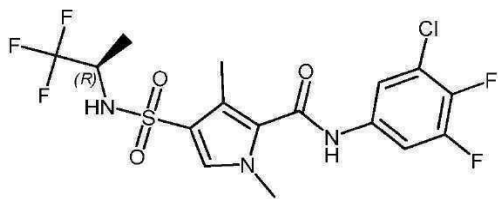


[0994]

[0995] 1,3-디메틸-4-(N-(3-메틸옥세탄-3-일)술폰아미드)-1H-피롤-2-카르복실산(500 mg, 1.73 mmol), 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린 (0.57 g, 3.47 mmol) 및 HATU (0.88 g, 2.31 mmol)를 DIPEA (0.69 mL, 3.98 mmol)를 함유하는 DMF (2 mL)에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 65°C에서 28시간 동안, 그리고 실온에서 60시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10%로부터 70%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 연갈색 오일을 수득하였으며, 이것은 정치 동안 고형화되었다. 상기 고형물을 에탄올 (5 mL)로부터 재결정화하여 백색 고형물을 수득하고, 이를 여과시키고, 에탄올 (1 mL)로 세척하였다. 백색 고형물을 진공에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **243** (318 mg)을 미색 고형물로서 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.73분 m/z: 432.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 433.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.11 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.35 (td, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.67 (td, J=8.7, 5.8 Hz, 1 H), 7.91 (br. s., 1 H), 10.03 (br. s., 1 H).

[0996] 화합물 202: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아미드]-1H-피롤-2-카르복사미드

1H-피롤-2-카르복사미드



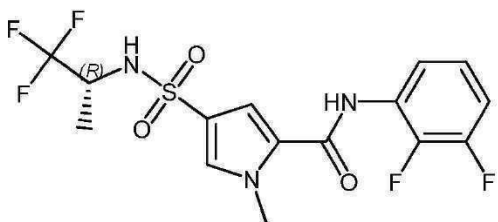
[0997]

[0998]

화합물 **202**를 화합물 **144**에 대하여 설명한 것과 유사하게 제조하였다. 단계 4에서, 1,3-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실산 (260 mg, 0.83 mmol)을 사용하고, 3,4-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 (0.27 g, 1.65 mmol)을 사용하였다. 이러한 반응을 50℃에서 92시간 동안 수행하였다. 요망되는 분획물을 합하고, 증발시켜 분말을 수득하고, 이를 CH₂Cl₂로부터 재결정화하였다. 백색 결정을 여과시키고, CH₂Cl₂로 세척하고, 진공 오븐에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 백색 고형물 (170 mg)을 수득하였다. 방법 B: Rt: 1.12분 m/z: 458.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 459.04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.78 - 3.90 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.66 - 7.84 (m, 2 H), 8.18 (br. s., 1 H), 10.39 (s, 1 H).

[0999]

화합물 **203**: N-(2,3-디플루오로페닐)-1-메틸-4-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



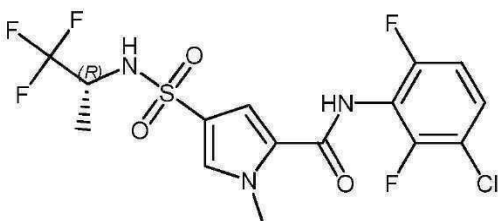
[1000]

[1001]

자기 교반 막대를 갖춘 100 mL 둥근 바닥 플라스크 내에 메틸 1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (0.9 g, 2.86 mmol), 무수 THF (40 mL), 및 2,3-디플루오로아닐린 (490 mg, 3.72 mmol)을 넣었다. 바이알을 밀봉하고, 빙수조 내에 넣고, 이것에 LHMDs (THF/에틸벤젠 중 1 M 용액 8.6 mL)를 시린지를 통하여 서서히 첨가하였다 (대략 2 mL/분의 속도). 0℃에서 30분 후 생성물로의 전환이 관찰되었다. 포화 수성 염화암모늄을 첨가하여 상기 반응을 급랭시켰다. 이것을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 분배시켰다. 유기층을 합하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 헵탄에서 에틸아세테이트까지의 구배를 이용하여 실리카 컬럼 크로마토그래피를 통하여 부분적으로 정제하였다. 최상의 분획물의 용매를 감압 하에 제거하고, 화합물을 에테르/헵탄으로부터 재결정화하여 화합물 **203**을 백색 고형물 (395 mg)로서 수득하였다. 방법 A: Rt: 1.75분 m/z: 410.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 411.07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.85 - 4.00 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 7.16 - 7.40 (m, 4 H), 7.65 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 157.94℃에서 피크.

[1002]

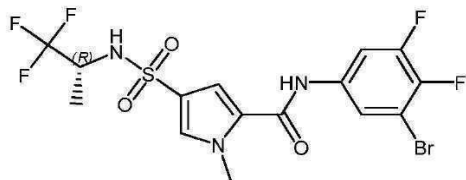
화합물 **204**: N-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-4-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[1003]

[1004] 3-클로로-2,6-디플루오로아닐린 (627.7 mg, 3.72 mmol)을 사용하여 화합물 **203**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **204**를 제조하고, 조 물질을 디이소프로필 에테르/헵탄에서 재결정화하여 백색 고형물 (423 mg)을 수득하였다. 방법 A: Rt: 1.79분 m/z: 444.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 445.03. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.84 - 4.01 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 7.31 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.21 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 10.17 (s, 1 H).

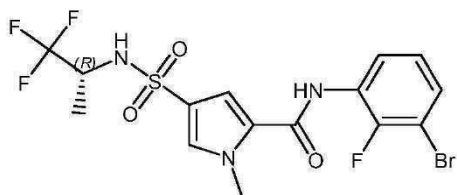
[1005] 화합물 205: N-(3-브로모-4,5-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[1006]

[1007] 3-아미노벤조니트릴 대신 3-브로모-4,5-디플루오로아닐린 (970 mg, 4.663 mmol)을 사용하고 60℃에서 18시간 동안 교반시켜, 화합물 **158**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **205** (893 mg)를 제조하였다. 수득된 잔사를 CH₂Cl₂/헵탄과 함께 가운하고, 백색 고형물을 여과에 의해 수집하였다. 방법 A: Rt: 1.79분 m/z: 489.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 488.98. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.84 - 3.99 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.80 - 7.93 (m, 2 H), 8.19 (br. s., 1 H), 10.30 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 196.72℃에서 피크.

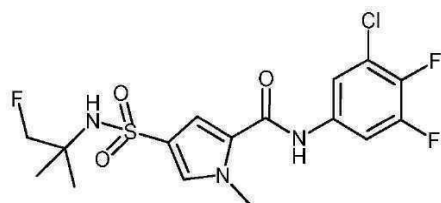
[1008] 화합물 206: N-(3-브로모-2-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[1009]

[1010] 3-아미노벤조니트릴 대신 3-브로모-2-플루오로아닐린 (886 mg, 4.663 mmol)을 사용하고 60℃에서 18시간 동안 교반시켜, 화합물 **158**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **206** (637 mg)을 제조하였다. 잔사를 헵탄과 함께 가운하고, 1 드롭의 EtOAc를 첨가하였으며, 침전이 일어났다. 백색 고형물을 여과 제거하고, 진공에서 건조시켰다. 방법 A: Rt: 1.88분 m/z: 470.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 470.99. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.85 - 4.00 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 7.18 (td, J=8.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.50 - 7.60 (m, 2 H), 7.65 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.17 (br. s., 1 H), 10.11 (br. s., 1 H) 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 216.73℃에서 피크.

[1011] 화합물 207: N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-[(2-플루오로-1,1-디메틸-에틸)술포모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드

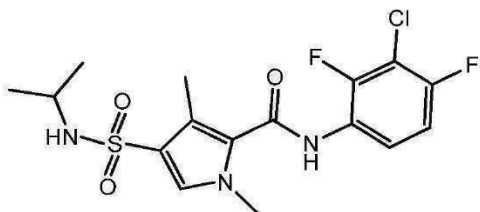


[1012]

[1013] 5-[(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (212.7 mg, 0.437 mmol) [112433-52-0], 1-플루오로-2-메틸-프로판-2-아민 히드로클로라이드 (69.7 mg, 0.546 mmol) 및 Et₃N (0.152 mL,

1.09 mmol)을 CH_3CN (35.4 mL, 678.73 mmol)에 용해시키고, 하룻밤 교반시키고, 농축시켰다. 잔사를 DMF (2 mL)에 용해시키고, 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켰다. 잔사는 물의 첨가시에 메탄올 (10 mL)로부터 결정화되었다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50°C에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **207** (93 mg)을 생성하였다. 방법 A: Rt: 2.02분 m/z : 422.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 423.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (d, J=1.8 Hz, 6 H), 3.91 (s, 3 H), 4.23 (d, J=1.0 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 2 H), 10.29 (s, 1 H).

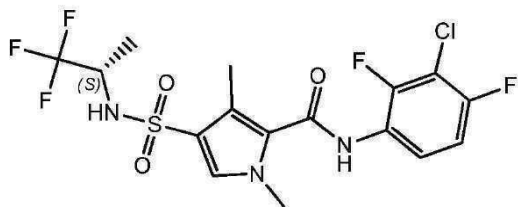
[1014] 화합물 208: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1015]

[1016] THF 중 LiHMDS를 사용하여, 이어서 iPrOH/CH₂Cl₂ 중 HCl을 이용한 처리에 의해 Boc-보호를 제거하여 에틸 4-[tert-부톡시카르보닐(이소프로필)술폰모일]-1,3-디메틸-피롤-2-카르복실레이트 및 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린으로부터 화합물 **208**을 제조하였으며, 이는 화합물 **208** (266 mg)을 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.02분 m/z : 404.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 405.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 3.14 - 3.25 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.35 (td, J=9.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.66 (td, J=8.7, 5.8 Hz, 1 H), 9.99 (s, 1 H).

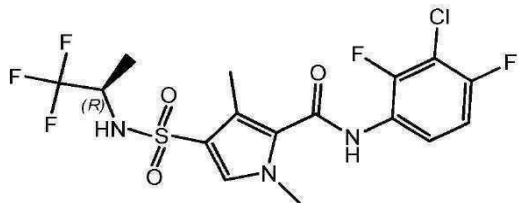
[1017] 화합물 209: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1018]

[1019] 3,4-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **146**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **209**를 제조하였다. 화합물 **209**를 EtOH로부터 재결정화하여 백색 분말 (211 mg)을 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.97분 m/z : 458.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 459.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.76 - 3.90 (m, 1 H), 7.36 (td, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.66 (td, J=8.7, 5.8 Hz, 1 H), 8.16 (br. d, J=7.3 Hz, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

[1020] 화합물 210: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1,3-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1021]

[1022] 3,4-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **144**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **210**을 제조하였다. 수득된 고형물을 에탄올 (5 mL)로부터 재결정화하여 화합물 **210** (206 mg)을 백색 고형물로서 수득하였다. 방법 D: Rt: 1.97분 m/z : 458.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 459.0. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.76 - 3.89 (m, 1 H), 7.36 (td, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.66 (td, J=8.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

[1023] 화합물 211: 4-(tert-부틸술폰파모일)-N-(3,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드

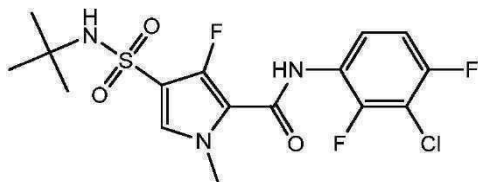


[1024]

[1025] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 214에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 211 (516 mg, 백색 결정)을 제조하였다.

[1026] 방법 D: Rt: 1.96분 m/z: 388.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 389.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (s, 9 H), 3.79 (s, 3 H), 7.35 - 7.48 (m, 4 H), 7.77 - 7.86 (m, 1 H), 10.19 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 184.9°C에서 피크.

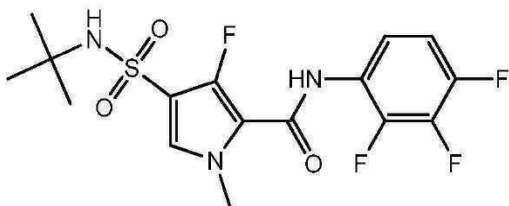
[1027] 화합물 212: 4-(tert-부틸술폰파모일)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[1028]

[1029] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 214에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 212 (396 mg, 백색 결정)를 제조하였다. 방법 D: Rt: 2.05분. m/z: 422.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 423.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (s, 9 H), 3.80 (s, 3 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.60 - 7.70 (m, 1 H), 9.80 (br. s., 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 230.3°C에서 피크.

[1030] 화합물 213: 4-(tert-부틸술폰파모일)-3-플루오로-1-메틸-N-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1H-피롤-2-카르복사미드

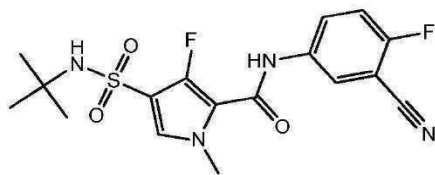


[1031]

[1032] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 2,3,4-트리플루오로아닐린을 사용하여 화합물 214에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 213 (25 mg, 백색 결정)을 제조하였다.

[1033] 방법 D: Rt: 1.97분 m/z: 406.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 407.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (s, 9 H), 3.80 (s, 3 H), 7.27 - 7.39 (m, 1 H), 7.41 - 7.51 (m, 3 H), 9.85 (br. s., 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 223.3°C에서 피크.

[1034] 화합물 214: 4-(tert-부틸술포닐)-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복사미드

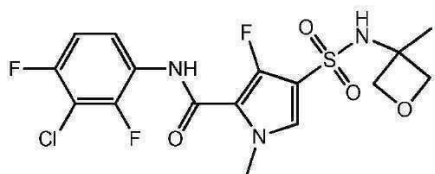


[1035]

[1036] 에틸 4-클로로술포닐-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (10%로부터 50%까지의 헵탄 중 EtOAc를 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제함, 1.50 g, 5.6 mmol), tert-부틸아민 (934 mg, 12.8 mmol) 및 아세트니트릴 (75 mL)의 혼합물을 2시간 동안 교반시키고, 그 후 농축시켰다. 잔사를 EtOAc (150 mL)에 용해시키고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 에틸 4-(tert-부틸술포닐)-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1.65 g)을 얻은 황색 결정으로서 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.51 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H). 방법 D: Rt: 1.79분 m/z : 305.1 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 306.1. 에틸 4-(tert-부틸술포닐)-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1.65 g, 5.4 mmol), 수산화리튬 (386 mg, 16.1 mmol), THF (20 mL) 및 물 (5 mL)의 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 수득된 잔사를 물 (50 mL)에 용해시키고, HCl (H $_2$ O 중 1 M)로 중화시켰다. 형성된 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50°C에서 4시간 동안 건조시켜 4-(tert-부틸술포닐)-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실산 (1.1 g)을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (s, 9 H), 3.81 (s, 3 H), 7.42 (s, 1 H), 7.46 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 13.02 (br. s, 1 H) 방법 B: Rt: 0.43분 m/z : 277.1 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 278.1.

[1037] DMF (1 mL) 중 4-(tert-부틸술포닐)-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실산 (100 mg, 0.359 mmol), HATU (170.781 mg, 0.449 mmol), Et $_3$ N (0.15 mL, 0.728 g/mL, 1.078 mmol), 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (97.8 mg, 0.72 mmol)을 65°C에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 그대로, 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 (120 g) 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 수득된 잔사를 가온 메탄올 (10 mL)에 용해시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50°C에서 하룻밤 건조시켜 화합물 214 (94 mg)를 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.87분 m/z : 395.1 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 396.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (s, 9 H), 3.80 (s, 3 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.53 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.92 - 8.00 (m, 1 H), 8.17 (dd, $J=5.7, 2.6$ Hz, 1 H), 10.29 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 198.3°C에서 피크.

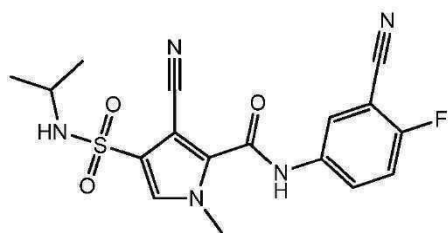
[1038] 화합물 215: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포닐]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1039]

[1040] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 및 4-(tert-부틸술포닐)-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실산으로부터의 화합물 214의 합성에 대하여 설명한 것과 유사하게 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린 및 3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포닐]피롤-2-카르복실산으로부터 화합물 215 (94 mg, 백색 고형물)를 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.80분 m/z : 436.1 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 437.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.18 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 4.65 (d, $J=6.2$ Hz, 2 H), 7.35 (td, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 7.64 (td, $J=8.7, 5.8$ Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H).

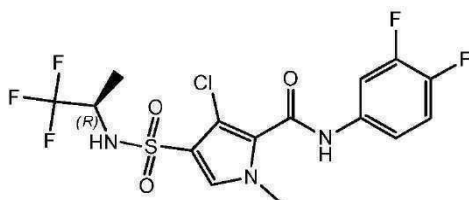
[1041] 화합물 216: 3-시아노-N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1042]

[1043] 화합물 171 (60 mg, 0.16 mmol) 및 시안화칼륨 (102 mg, 1.6 mmol)을 아세토니트릴 (2 mL, 38.3 mmol)에 용해시키고, 마이크로파 조사에 의해 130℃에서 8.5시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 데칼라이트(decalite)를 여과액에 첨가하고, 현탁액을 증발시켜 건조시켰다. 고형물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10%로부터 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 216을 황색 분말로서 수득하였다. 방법 B: Rt: 0.90분 m/z: 388.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 389.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 7.58 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.94 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 11.15 (br. s., 1 H).

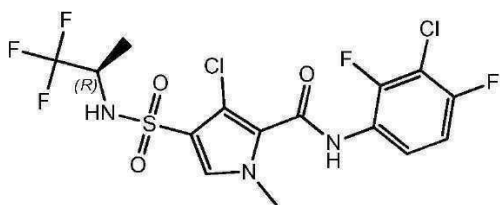
[1044] 화합물 217: 3-클로로-N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1045]

[1046] 메틸 3-클로로-4-클로로술폰포일-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (4 g, 14.7 mmol)를 아세토니트릴 (20 mL) 내에 분배하고, (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (2493 mg, 22.1 mmol), 후니히 염기 (3.8 mL, 22.1 mmol) 및 분자 체 (100 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시키고, 증발시켜 건조시켰다. 수득된 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (1.76 g)를 백색 분말로서 생성하였다. 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (590 mg, 1.69 mmol) 및 3,4-디플루오로아닐린 (286 mg, 2.2 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M), 5.08 mL, 1 M, 5.08 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에 도달되게 하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 +/- 5 mL을 유지하였다. 잔사를 CH₂Cl₂와 물 사이에 분배하였다. 수층을 수성 염산 (1 M)을 사용하여 중화시켜 백색 침전물을 형성하였다. 백색 고형물을 여과시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 실리카 겔 카트리지 상에 로딩하고, 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 적용하였다. 요망되는 분획물을 증발시켜 +/- 50 mL을 유지하였다. 백색 침전물이 형성되었다. 백색 고형물을 여과시키고, 헵탄으로 세척하여 제2 고형물 분획물을 수득하였다. 두 고형물을 합하고, 메탄올 (5 mL)로부터 재결정화하여 화합물 217 (255 mg)을 백색 분말로서 수득하였다. 여과액을 농축시켜 건조시키고, 에틸 아세테이트 (6 mL), 헵탄 (20 mL)으로부터 재결정화하여 추가의 화합물 217 (185 mg)을 백색 분말로서 수득하고, 이를 진공에서 건조시켰다. 방법 B: Rt: 1.06분 m/z: 444.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 445.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.89 - 4.06 (m, 1 H), 7.38 - 7.50 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.78 - 7.91 (m, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 10.56 (br. s., 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 203.9℃에서 피크 (EtOAc/헵탄).

[1047] 화합물 218: 3-클로로-N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



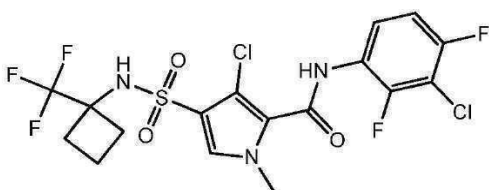
[1048]

[1049]

3,4-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **217**의 합성에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **218**을 제조하였다. CH_2Cl_2 와 물 사이에 분배시킨 후, 수층을 수성 염산 (1 M)을 사용하여 중화시켜 백색 침전물을 형성하였다. 수층을 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) 및 EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜 건조시켰다. 수득된 갈색 분말을 에틸아세테이트 (20 mL)로부터 재결정화하여 화합물 **218** (576 mg)을 분말로서 생성하고, 이를 진공에서 건조시켰다. 방법 B: Rt: 1.13분 m/z: 478.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 479.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.90 - 4.05 (m, 1 H), 7.37 (td, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 10.24 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 213.0°C에서 피크.

[1050]

화합물 **219**: 3-클로로-N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-{[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술폰파모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



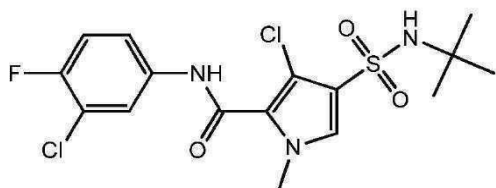
[1051]

[1052]

5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **221**의 합성에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **219** (136 mg)를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.75 - 1.87 (m, 2 H), 2.24 - 2.35 (m, 2 H), 2.41 - 2.47 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 7.37 (td, J=9.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 8.60 (br. s., 1 H), 10.22 (s, 1 H). 방법 D: Rt: 2.14분 m/z: 504.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 505.0. 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 237.3°C에서 피크.

[1053]

화합물 **220**: 4-(tert-부틸술폰파모일)-3-클로로-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



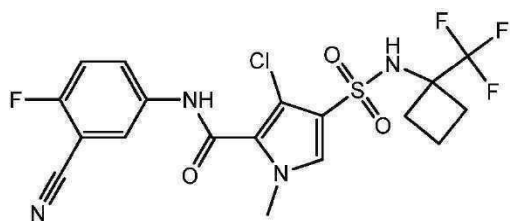
[1054]

[1055]

5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **226**의 합성에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **220** (614 mg)을 제조하였다. 방법 D: Rt: 2.07분. m/z: 420.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 421.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.18 (s, 9 H), 3.76 (s, 3 H), 7.34 (s, 1 H), 7.42 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 1 H), 7.98 (dd, J=6.7, 2.5 Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 195.9°C에서 피크.

[1056]

화합물 **221**: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-{[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술폰파모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



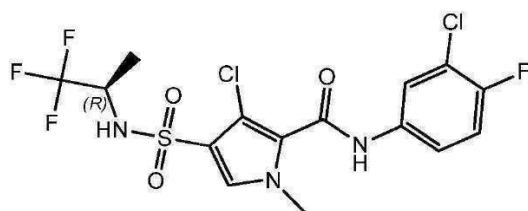
[1057]

[1058]

마이크로웨이브용 튜브에서 메틸 3-클로로-4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (2000 mg, 7.35 mmol)를 아세트니트릴 (15 mL) 내에 분배하고, 1-(트리플루오로메틸)-시클로부탄-1-아민 (1.53 mg, 11.0 mmol) 및 후니히 염기 (1.9 mL, 11.03 mmol)를 첨가하고, 상기 튜브를 밀봉하고, 85℃에서 8시간 동안 가열하였다. 고형물을 여과 제거하고, 여과액을 증발시켜 건조시켰다. 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 이용하여 실리카 겔에서 정제하여 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트를 미색 분말로서 생성하였다 (382 mg). 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.4 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (0.52 mmol)을 건조 THF에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.24 mL, THF 중 1 M, 1.24 mmol)를 적가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에 도달되게 하였다. 1시간 후, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.5 mL, THF 중 1 M, 0.5 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 이용하여 실리카 겔에서 정제하였다. 수집한 분획물을 증발시켜 건조시키고, 잔사를 헵탄/EtOAc 혼합물로부터 결정화하여 화합물 **221** (91 mg)을 미색 분말로서 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.95분. m/z: 477.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 478.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 2.25 - 2.37 (m, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.99 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 10.67 (s, 1 H).

[1059]

화합물 **222**: 3-클로로-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



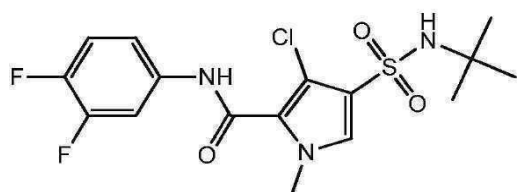
[1060]

[1061]

3,4-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **217**의 합성에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **222**를 제조하였다. CH₂Cl₂와 물 사이에 분배시킨 후, 수층을 수성 염산 (1 M)을 사용하여 중화시켜 백색 침전물을 형성하였다. 수층을 CH₂Cl₂ (4 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 유지하였다 (15 mL). 백색 고형물을 여과시키고, 헵탄으로 세척하여 화합물 **222** (632 mg)를 미색 분말로서 수득하였다. 방법 B: Rt: 1.12분 m/z: 460.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 461.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.92-4.04 (m, 1 H), 7.43 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 7.63 (ddd, J=9.0, 4.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.99 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.14 (br. s., 1 H), 10.56 (br. s., 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 218.8℃에서 피크.

[1062]

화합물 **223**: 4-(tert-부틸술포모일)-3-클로로-N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



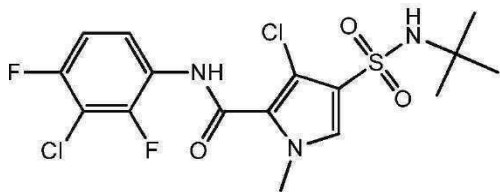
[1063]

[1064]

5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **226**의 합성에 대하여 설명한 것

과 유사하게 화합물 **223** (579 mg)을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (s, 9 H), 3.76 (s, 3 H), 7.34 (s, 1 H), 7.39 – 7.50 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.78 – 7.91 (m, 1 H), 10.50 (Br. s., 1 H). 방법 D: Rt: 1.99분 m/z: 404.1 (M-H)⁺ 정확한 질량: 405.1.

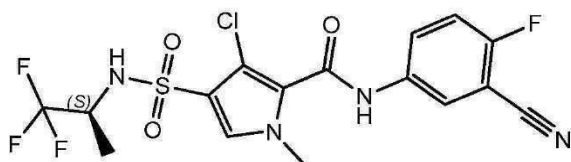
[1065] 화합물 224: 4-(tert-부틸술폰파모일)-3-클로로-N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[1066]

[1067] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **226**의 합성에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **224** (405 mg)를 제조하였다. 방법 B: Rt :1.16분 m/z: 438.1 (M-H)⁺ 정확한 질량: 439.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (s, 9 H), 3.78 (s, 3 H), 7.31 – 7.40 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.65 – 7.75 (m, 1 H), 10.16 (br. s., 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 241.6°C에서 피크.

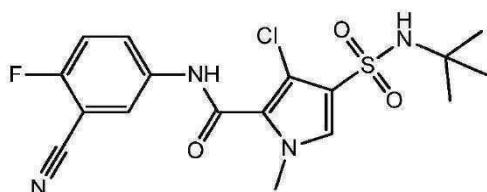
[1068] 화합물 225: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-([(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰파모일)-1H-피롤-2-카르복사미드



[1069]

[1070] (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민을 사용하여 화합물 **199**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **225**를 제조하였다. 방법 D: Rt :1.86분 m/z: 451.0 (M-H)⁺ 정확한 질량: 452.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.92 – 4.05 (m, 1 H), 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.98 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.51 (br. s., 1 H), 10.67 (s, 1 H).

[1071] 화합물 226: 4-(tert-부틸술폰파모일)-3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



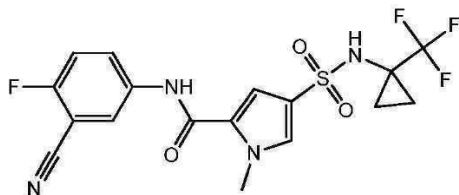
[1072]

[1073] 메틸 3-클로로-4-클로로술폰파모일-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (4 g, 14.7 mmol)를 아세트니트릴 (25 mL) 내에 분배하고, tert-부틸아민 (4388 mg, 58.8 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 고형물을 여과 제거하고, 여과액을 증발시켜 건조시켰다. 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 이용하여 실리카에서 정제하고, CH_2Cl_2 및 디이소프로필에테르에서 미분화한 후 메틸 4-(tert-부틸술폰파모일)-3-클로로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (3.57 g)를 백색 분말로서 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (s, 9 H), 3.82 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 7.35 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H). 메틸 4-(tert-부틸술폰파모일)-3-클로로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (500 mg, 1.619 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (295.4 mg, 2.11 mmol)을 THF (10 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (5 mL, 톨루엔 중 1 M, 5 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에 도달되게 하였다. 추가의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1

mL, THF 중 1 M, 1 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 더 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 CH_2Cl_2 와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 실리카 카트리지에 로딩하고, 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 적용하였다. 요망되는 분획물을 증발시켜 건조시키고, 잔사를 EtOAc/헵탄 혼합물로부터 결정화하였다. 침전물을 여과 제거하고, 디이소프로필에테르로 미분화하고, 건조시켜 화합물 **226** (513 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.01분 m/z: 411.2 (M-H^-) 정확한 질량: 412.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (s, 9 H), 3.77 (s, 3 H), 7.36 (s, 1 H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.99 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.61 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 207.0°C에서 피크.

[1074]

화합물 227: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-{[1-(트리플루오로메틸)시클로-프로필]술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[1075]

[1076]

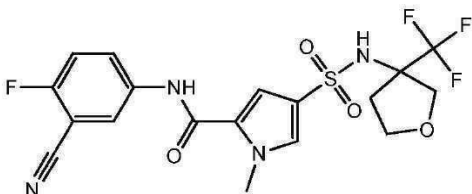
5-[(3-시아노-4-플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (600 mg, 1.76 mmol)를 마이크로웨이브용 바이알 (20 mL)에서 1-트리플루오로메틸-1-시클로프로필아민 (329 mg, 2.63 mmol), 아세트ونی트릴 (10 mL), 분자 체 및 후니히 염기 (0.91 mL, 0.75 g/mL, 5.27 mmol)와 혼합하고, MW-조사 하에 100°C에서 1시간 동안, 다음, 110°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 건조시켰다. 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10%로부터 70%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여, 그리고 추가로, 예비 HPLC (고정상: 업티스피어 C18 ODB - 10 μm , 200 g, 5 cm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, CH_3CN)에 의해 정제하고, 농축시키고, 진공에서 50°C에서 건조시킨 후 화합물 **227** (63 mg)을 생성하였다.

[1077]

방법 B: Rt: 0.98분 m/z: 429.1 (M-H^-) 정확한 질량: 430.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 - 1.21 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.56 - 7.58 (m, 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.74 (br. s., 1 H), 10.36 (br. s., 1 H).

[1078]

화합물 228: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-{[3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3-일]술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[1079]

[1080]

1-트리플루오로메틸-1-시클로프로필아민 대신 3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3-아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 **227**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **228** (153 mg)을 제조하였다. 라세미 화합물 **228**을 예비 SFC (고정상: 키랄팩 다이셀 IC 20 x 250 mm, 이동상: CO_2 , 0.4% $i\text{PrNH}_2$ 를 포함하는 12-50% MeOH)에 의해 거울상 이성질체로 분리하여 화합물 **228a** (첫 번째로 용출됨) 및 **228b** (두 번째로 용출됨, 41 mg)를 생성하였다. 화합물 **228a**를 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μm , 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, CH_3CN)에 의해 추가로 정제하여 화합물 **228a** (28 mg)를 백색 고형물로서 생성하였다. 화합물

228a: 방법 D: Rt: 1.79분 m/z: 459.0 (M-H^-) 정확한 질량: 460.1.

[1081]

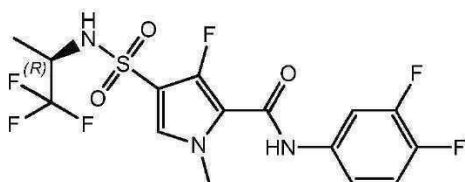
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (dt, J=13.8, 8.1 Hz, 1 H), 2.42 - 2.49 (m, 1 H), 3.60 (q, J=7.8

Hz, 1 H), 3.83 (td, J=8.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.91 - 3.96 (m, 1 H), 4.04 - 4.10 (m, 1 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 10.39 (s, 1 H). 화합물 **228b**: 방법 D: Rt: 1.79분 m/z: 459.0 (M-H)⁺ 정확한 질량: 460.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.20 (dt, J=13.8, 8.1 Hz, 1 H), 2.43 - 2.49 (m, 1 H), 3.60 (q, J=7.7 Hz, 1 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.91 - 3.96 (m, 1 H), 4.04 - 4.10 (m, 1 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.01 (ddd, J=9.3, 4.9, 2.8 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.46 (br. s., 1 H), 10.38 (s, 1 H).

[1082] 3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3-아민 히드로클로라이드의 합성:

[1083] 3-옥소테트라히드로푸란 (30 g, 348.5 mmol), 벤질아민 (39.2 g, 365.8 mmol), MgSO₄ (21 g, 174.5 mmol) 및 CH₂Cl₂(200 mL)의 혼합물을 28℃에서 24시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 수득된 잔사 (63.1 g)를 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다. 수득된 잔사 (63 g)를 아세트니트릴 (600 mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (45 g, 394 mmol), 플루오르화수소칼륨 (22.5 g, 288 mmol) 및 DMF (60 mL)를 0℃에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반시켰다. (트리플루오로메틸)트리메틸실란 (77 g, 541 mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반시켰다. 포화 수성 Na₂CO₃ (200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물 (500 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 300 mL). 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 수득된 잔사를 2 M HCl/MeOH에 용해시키고, 용매를 증발시켰다. 생성된 히드로클로라이드 염을 CH₃CN으로부터 결정화하여 N-벤질-3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3-아민 (30.5 g)을 제공하였다. N-벤질-3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3-아민 (30.5 g), 알루미늄 상의 팔라듐 (1.5 g) 및 MeOH의 혼합물을 H₂ (20 psi) 분위기 하에 28℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공에서 농축시켜 3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3-아민 히드로클로라이드 (20.5 g)을 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21 - 2.43 (m, 2 H) 3.83 - 4.16 (m, 4 H) 9.68 (br. s., 3 H).

[1084] 화합물 **229**: N-(3,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰아모이드 1H-피롤-2-카르복사미드

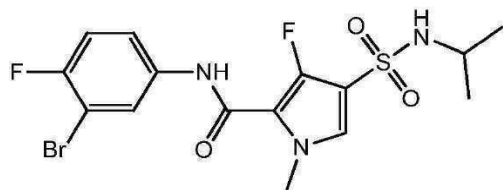


[1085]

[1086] 0℃에서 질소 분위기 하에 THF (47 mL)에 용해시킨 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모이드 (1.10 g, 3.18 mmol) 및 3,4-디플루오로아닐린 (534 mg, 4.14 mmol)에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (12.7 mL, 톨루엔 중 1 M, 12.72 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 1시간, 그리고 추가로, 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 NH₄Cl (30 mL) 용액으로 급랭시키고, EtOAc (50 mL)로 추출하고, 염수 (50 mL)로 희석시키고, 다시 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사 (1 mL DMF에 용해시킴)를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 (120 g)에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켰으며, 고형물 잔사는 물의 첨가시에 가온 메탄올 (20 mL)로부터 결정화되었다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **229** (945 mg)를 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.93분 m/z: 428.1 (M-H)⁺ 정확한 질량: 429.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.91 - 4.04 (m, 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 2 H), 7.54 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 1 H), 8.59 (d, J=8.6 Hz, 1 H),

10.26 (s, 1 H).

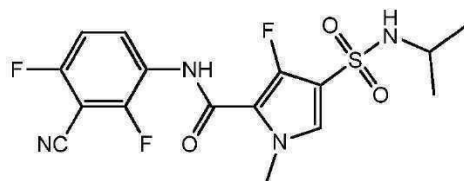
[1087] 화합물 230: N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1088]

[1089] 3-플루오로-4-(이소프로필술폰아모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실산 (153 mg, 0.579 mmol), HATU (275 mg, 0.724 mmol), Et₃N (0.242 mL, 1.74 mmol), 3-브로모-4-플루오로아닐린 (220 mg, 1.16 mmol) 및 DMF (1.1 mL)를 65°C에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 용액을 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 120g 리벨레리스 실리카 겔 카트리지에서 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시켰다. 잔사를 가온 메탄올 (50 mL)에 용해시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50°C에서 하룻밤 건조시켰다. 방법 D: Rt: 2.04분 m/z: 436.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 437.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.31 - 3.40 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 7.37 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.64 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1 H), 10.18 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 200.9°C에서 피크.

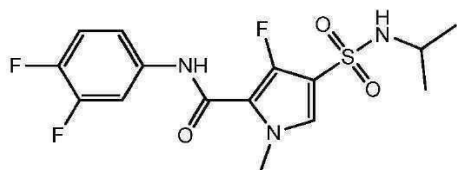
[1090] 화합물 231: N-(3-시아노-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1091]

[1092] 3-브로모-4-플루오로아닐린 대신 3-아미노-2,6-디플루오로벤조니트릴을 사용하여 화합물 230에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 231 (88 mg)을 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.86분 m/z: 399.3 (M-H)⁻ 정확한 질량: 400.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 3.31 - 3.40 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H), 7.61 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 8.03 (td, J=8.9, 6.2 Hz, 1 H), 9.96 (s, 1 H).

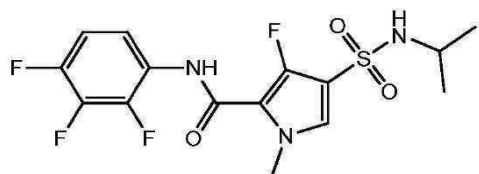
[1093] 화합물 232: N-(3,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1094]

[1095] 3-브로모-4-플루오로아닐린 대신 3,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 230에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 232 (144 mg)를 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.95분 m/z: 374.3(M-H)⁻ 정확한 질량: 375.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.31 - 3.41 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 7.35 - 7.49 (m, 3 H), 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.76 - 7.87 (m, 1 H), 10.22 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 195.8°C에서 피크.

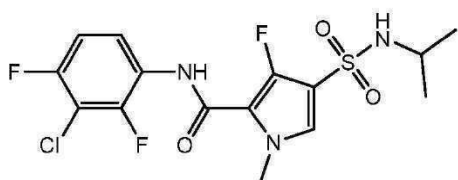
[1096] 화합물 233: 3-플루오로-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-N-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1H-피롤-2-카르복사미드



[1097]

[1098] 3-브로모-4-플루오로아닐린 대신 2,3,4-트리플루오로아닐린을 사용하여 화합물 230에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 233 (89 mg)을 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.95분 m/z: 392.3(M-H)⁻ 정확한 질량: 393.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.31 - 3.40 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 7.28 - 7.39 (m, 1 H), 7.41 - 7.51 (m, 2 H), 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 214.3℃에서 피크.

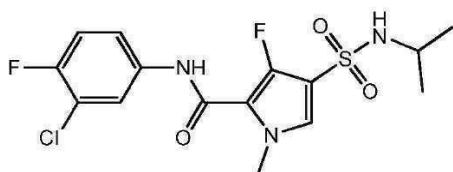
[1099] 화합물 234: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1100]

[1101] 3-브로모-4-플루오로아닐린 대신 3-클로로-2,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 230에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 234 (95 mg)를 제조하였다. 방법 D: Rt: 2.03분 m/z: 408.3(M-H)⁻ 정확한 질량: 409.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 3.31 - 3.40 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.35 (td, J=9.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.65 (td, J=8.7, 5.8 Hz, 1 H), 9.83 (s, 1 H).

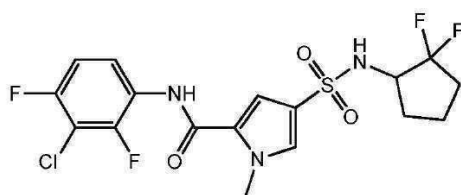
[1102] 화합물 235: N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1103]

[1104] 3-브로모-4-플루오로아닐린 대신 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 230에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 235 (156 mg)를 제조하였다. 방법 D: Rt: 2.03분 m/z: 390.3(M-H)⁻ 정확한 질량: 391.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.31 - 3.40 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 7.40 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 2 H), 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1 H), 10.19 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 201.9℃에서 피크.

[1105] 화합물 236: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-4-[(2,2-디플루오로시클로펜틸)술폰아모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[1106]

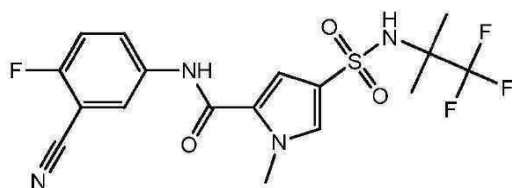
[1107] 아세트니트릴 (50 mL) 중 5-[(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (532.5 mg, 1.442 mmol), 2,2-디플루오로시클로헥탄-1-아민 히드로클로라이드 (261 mg, 1.66 mmol) 및 Et₃N (0.501 mL, 3.61 mmol)을 교반시키고, 2시간 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 수득된 잔사를 EtOAc (50 mL)에 용해시키고, 1 M HCl로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 화합물 **236** (518 mg)을 백색 고형물로서 생성하였다.

[1108] 라세미 화합물 **236**을 예비 SFC (고정상: 키랄팩 다이셀 AD 20 x 250 mm, 이동상: CO₂, 0.2% iPrNH₂를 포함하는 30% EtOH-iPrOH (50-50))를 통하여 그의 거울상 이성질체 **236a** (첫 번째로 용출됨) 및 **236b** (두 번째로 용출됨)로 분리하였다.

[1109] 화합물 **236a**: 방법 D: Rt: 1.98분 m/z: 452.3 (M-H)⁻ 정확한 질량: 453.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 - 1.72 (m, 3 H), 1.76 - 1.87 (m, 1 H), 1.90 - 2.18 (m, 2 H), 3.61 - 3.78 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.53 (td, J=8.7, 5.9 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H).

[1110] 화합물 **236b**: 방법 D: Rt: 1.98분 m/z: 452.3 (M-H)⁻ 정확한 질량: 453.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 - 1.74 (m, 3 H), 1.75 - 1.89 (m, 1 H), 1.90 - 2.18 (m, 2 H), 3.62 - 3.78 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 7.48 - 7.61 (m, 2 H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H).

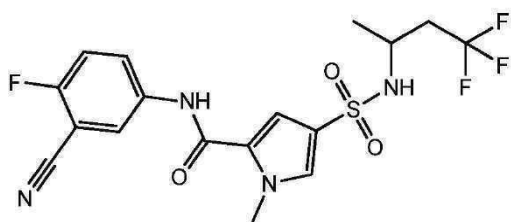
[1111] 화합물 **237**: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸에틸)술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1112]

[1113] 압력 튜브에서 5-[(3-시아노-4-플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (0.25 g, 0.73 mmol)를 아세트니트릴 (6 mL)에 용해시키고, 30분의 기간에 걸쳐 분자 체 4A 분말로 건조시켰다. 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 (139 mg, 1.1 mmol) 및 중탄산나트륨 (307.3 mg, 3.66 mmol)을 아세트니트릴 (2 mL)에 분산시키고, 30분의 기간에 걸쳐 분자 체 4A 분말로 건조시키고, 생성된 혼합물을 상기 압력 튜브에 첨가하고, 이를 질소로 플러시하고, 뚜껑을 닫고, 히팅 블록(heating block)에서 80℃에서 24시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 디클로로메탄 (50 mL)을 이용하여 행구었다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (구배 용출: 0:100에서 100:0까지의 EtOAc-헵탄)를 사용하여 정제하였다. 요망되는 분획물을 감압 하에 농축시키고, 수득된 분말을 진공 오븐에서 55℃에서 24시간 동안 건조시켜 화합물 **237** (213 mg)을 생성하였다. 방법 D: Rt:1.89분 m/z:431.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 432.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 6 H), 3.93 (s, 3 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.84 - 8.15 (m, 2 H), 8.21 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 10.38 (br. s., 1 H).

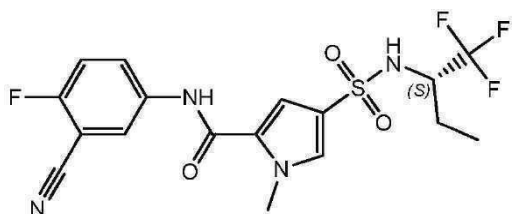
[1114] 화합물 **238**: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3,3,3-트리플루오로-1-메틸-프로필)술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1115]

[1116] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 4,4,4-트리플루오로부탄-2-아민을 사용하고 24시간 대신 48시간의 반응 시간을 사용하여 화합물 **237**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **238** (206 mg)을 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.86분 m/z: 431.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 432.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.29 - 2.47 (m, 2 H), 3.50 (sxt, J=6.6 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.40 - 7.88 (m, 3 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.38 (br. s., 1 H).

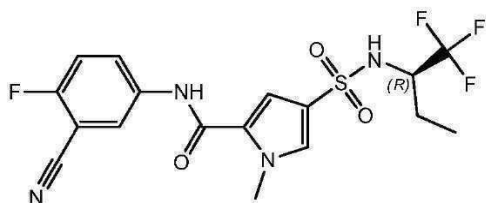
[1117] 화합물 239: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-{[(1S)-1-(트리플루오로메틸)-프로필]술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[1118]

[1119] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 (S)-1-트리플루오로메틸-프로필아민을 사용하여 화합물 **237**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **239** (236 mg)를 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.89분 m/z: 431.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 432.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.70 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.32 - 1.51 (m, 1 H), 1.56 - 1.74 (m, 1 H), 3.68 - 3.85 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.06 - 8.33 (m, 2 H), 10.37 (br. s., 1 H).

[1120] 화합물 240: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-{[(1R)-1-(트리플루오로메틸)-프로필]술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드

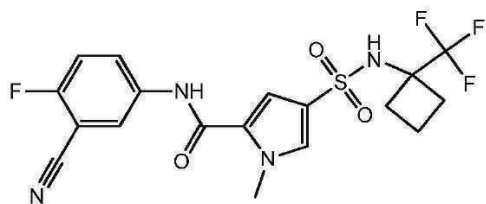


[1121]

[1122] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 (R)-1-트리플루오로메틸-프로필아민을 사용하여 화합물 **237**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **240** (244 mg)을 제조하였다.

[1123] 방법 D: Rt: 1.89분 m/z: 431.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 432.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.70 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.35 - 1.53 (m, 1 H), 1.55 - 1.73 (m, 1 H), 3.62 - 3.83 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.37 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.06 - 8.51 (m, 2 H), 10.37 (br. s., 1 H).

[1124] 화합물 241: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-{[1-(트리플루오로메틸)시클로-부틸]술포모일}-1H-피롤-2-카르복사미드

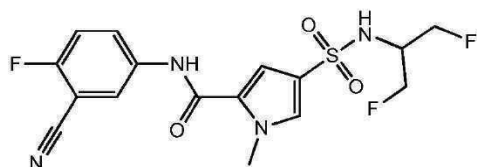


[1125]

[1126] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 1-트리플루오로메틸-시클로부틸아민을 사용하고 24시간 대신 48시간의 반응 시간을 사용하여 화합물 **237**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **241** (119 mg)을 제조하였다.

방법 D: Rt: 1.91분 m/z: 443.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 444.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.67 - 1.90 (m, 2 H), 2.23 - 2.36 (m, 2 H), 2.39 - 2.48 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 7.39 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.37 (br. s., 1 H), 10.39 (br. s., 1 H).

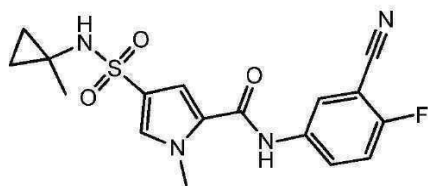
[1127] 화합물 242: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-4-{[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에틸]술폰아모일}-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[1128]

[1129] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 1,3-디플루오로프로판-2-아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 237에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 242 (162 mg)를 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.70분 m/z: 399.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 400.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.50 - 3.76 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.26-4.54 (m, 4 H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.73 - 8.17 (m, 2 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.38 (br. s., 1 H).

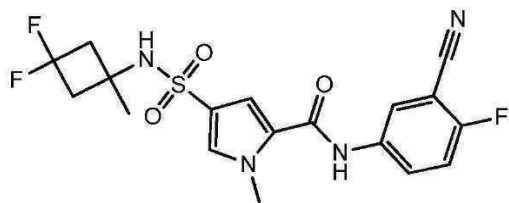
[1130] 화합물 244: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸시클로프로필)술폰아모일]피롤-2-카르복사미드



[1131]

[1132] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 (1-메틸시클로프로필)아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 237에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 244 (144 mg)를 제조하였다. 방법 B: Rt: 0.93분 m/z: 375.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 376.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.30 - 0.47 (m, 2 H), 0.63 - 0.73 (m, 2 H), 1.18 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

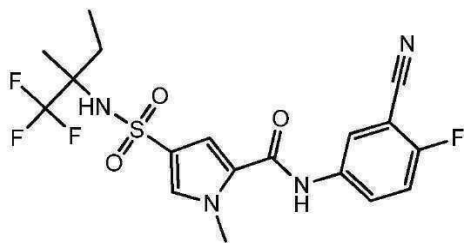
[1133] 화합물 245: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-4-[(3,3-디플루오로-1-메틸시클로부틸)술폰아모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[1134]

[1135] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 3,3-디플루오로-1-메틸시클로부탄아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 237에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 245 (243 mg)를 제조하였다. 방법 B: Rt: 0.99분 m/z: 425.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 426.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (s, 3 H), 2.40 - 2.57 (m, 2 H), 2.74 - 2.95 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.87 (br. s., 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.37 (br. s., 1 H).

[1136] 화합물 246: N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-{[1-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]술폰아모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



[1137]

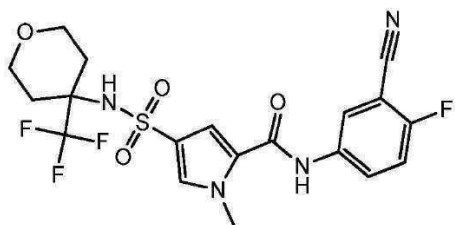
[1138] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 1,1,1-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드로클로라이드를 사용하고 24시간 대신 48시간의 반응 시간을 사용하여 화합물 **237**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **246** (130 mg)을 제조하였다.

[1139]

방법 B: Rt: 1.05분 m/z: 445.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 446.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.46-1.58 (m, 1 H), 1.73 - 1.89 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.89 (br. s., 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H).

[1140]

화합물 **247**: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-{[4-(트리플루오로메틸)테트라히드로피란-4-일]술폰모일}-1H-피롤-2-카르복사미드



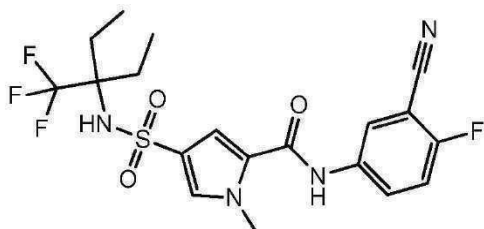
[1141]

[1142] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 4-(트리플루오로메틸)옥산-4-아민 히드로클로라이드를 사용하고 24시간 대신 48시간의 반응 시간을 사용하여 화합물 **237**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **247** (23 mg)을 제조하였다. 가외의 정제를 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프렉 C18 OBD-10 μm, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH₄HCO₃ 용액, MeOH)를 통하여 수행하였다. 방법 B: Rt: 0.96분 m/z: 473.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 474.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.64 - 1.79 (m, 2 H), 2.11 (d, J=13.4 Hz, 2 H), 3.50 (t, J=11.4 Hz, 2 H), 3.70-3.81 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.92 (br. s., 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.41 (br. s., 1 H).

[1143]

화합물 **248**: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-4-{[1-에틸-1-(트리플루오로메틸)프로필]술폰모일}-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[1144]

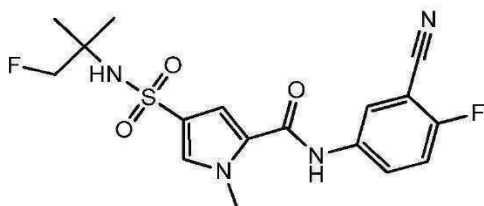
[1145] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 3-(트리플루오로메틸)펜탄-3-아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 **237**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **248** (40 mg)을 제조하였다. 방법 B: Rt: 1.11분 m/z: 459.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 460.1

[1146]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.82 (t, J=7.4 Hz, 6 H), 1.70-1.83 (m, 2 H), 1.84 - 1.97 (m, 2 H),

3.92 (s, 3 H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.47 - 7.61 (m, 2 H), 7.73 (br. s., 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.38 (br. s., 1 H).

[1147] 화합물 249: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-4-[(2-플루오로-1,1-디메틸-에틸)술폰모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드

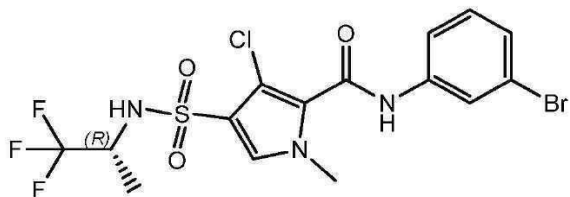


[1148]

[1149] 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 1-플루오로-2-메틸프로판-2-아민을 사용하여 화합물 237에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 249 (178 mg)를 제조하였다.

[1150] 방법 B: Rt: 0.94분 m/z: 395.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 396.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 - 1.20 (m, 6 H), 3.92 (s, 3 H), 4.24 (d, J=47.5 Hz, 2 H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.41 (br. s., 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 10.36 (br. s., 1 H).

[1151] 화합물 250: N-(3-브로모페닐)-3-클로로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1152]

[1153] 3-브로모아닐린 (92 mg, 0.53 mmol) 및 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (143 mg, 0.41 mmol)를 THF (10 mL)에 용해시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M) (1.23 mL, 1 M, 1.23 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (수성) (5 mL)로 급랭시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하였다 (2 x 5 mL). 합한 유기층을 증발시켜 건조시키고, 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 이용하여 실리카에서 정제하였다. 수득된 생성물을 CH₂Cl₂로부터 결정화하고, 디이소프로필에테르로 미분화하고, 건조시켜 화합물 250 (156 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 D: Rt: 2.05분 m/z: 487.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 489.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.61 - 7.69 (m, 2 H), 7.97 - 8.04 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 197.9°C에서 피크.

[1154] 화합물 251: N-(3-브로모페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)-술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드

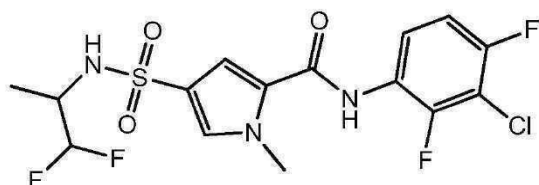


[1155]

[1156] DMF (4 mL) 중 3-플루오로-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술폰모일]피롤-2-카르복실산 (250 mg, 0.855 mmol), HATU (407 mg, 1.07 mmol), Et₃N (0.36 mL, 2.57 mmol) 및 3-브로모아닐린 (294 mg, 1.71 mmol)을 65°C에서 4시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 120g 실리카 겔 리벨레리스 카트리지에서 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시켰으며, 화합물 251은 물의 침

가시에 메탄올 (30 mL)에의 상기 수득된 액체 잔사의 용해에 의해 결정화되었다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다. 방법 D: Rt: 1.81분 m/z: 446.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 447.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.17 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.65 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.26 - 7.35 (m, 2 H), 7.50 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.62 (dt, J=6.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.96 - 8.01 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 10.19 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 193.4℃에서 피크.

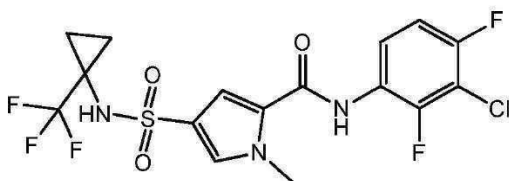
[1157] 화합물 252: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-4-[(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸)술포모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



[1158]

[1159] 압력 튜브에서 5-[(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (0.25 g, 0.68 mmol)를 아세트ونی트릴 (6 mL)에 용해시키고, 이것을 30분의 기간에 걸쳐 분말형 분자 체 (4Å)로 건조시켰다. 또 다른 튜브에 1,1-디플루오로프로판-2-아민 (1.0 mmol) 및 중탄산나트륨 (284 mg, 3.39 mmol)을 로딩하고, 이것을 아세트ونی트릴 (2 mL)에 분산시키고, 30분의 기간에 걸쳐 분말형 분자 체 (4Å)로 건조시켰다. 이것을 상기 압력 튜브에 첨가하고, 이를 질소로 플러시하고, 뚜껑을 닫고, 히팅 블록에서 80℃에서 24시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 디클로로메탄 (50 mL)을 사용하여 행구었다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (구배 용출: 0:100에서 100:0까지의 EtOAc-헵탄)를 사용하여 정제하였다. 수득된 분말을 진공 오븐에서 55℃에서 24시간 동안 건조시켜 화합물 252 (204 mg)를 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B: Rt:1.00분 m/z: 426.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 427.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.39 - 3.59 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 5.91 (td, J=55.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 7.46 - 7.58 (m, 1 H), 7.63 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 10.14 (br. s., 1 H).

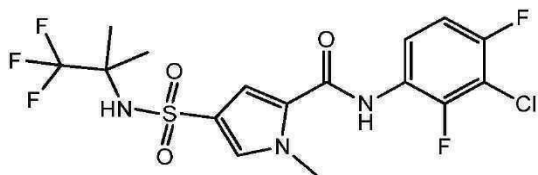
[1160] 화합물 253: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)-시클로프로필]술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1161]

[1162] 1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 1-트리플루오로메틸-1-시클로프로필아민을 사용하고 24시간 대신 48시간의 반응 시간을 사용하여 화합물 252에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 253 (104 mg)을 제조하였다. 가외의 정제를 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μm, 30 x 150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH₄HCO₃ 용액, MeOH)를 통하여 수행하였다. 방법 B: Rt: 1.05분 m/z: 456.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 457.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 - 1.24 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 7.29 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.35 (td, J=9.0, 1.9 Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 1 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.65 (br. s., 1 H), 10.13 (br. s., 1 H).

[1163] 화합물 254: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



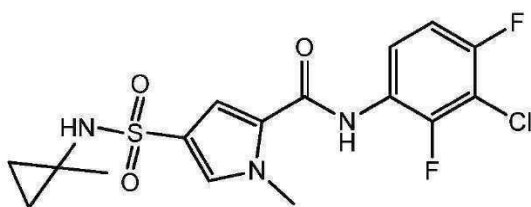
[1164]

[1165]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민을 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **254** (75 mg)를 제조하였다. 가외의 정제를 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프 랩 C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, MeOH)를 통하여 수행하였다. 방법 B: Rt: 1.09분 m/z: 458.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 459.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 6 H), 3.90 (s, 3 H), 7.28 - 7.42 (m, 2 H), 7.47 - 7.57 (m, 1 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.08 (br. s., 1 H), 10.16 (br. s., 1 H).

[1166]

화합물 255: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸시클로프로필)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



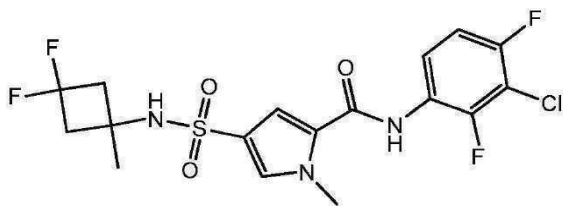
[1167]

[1168]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 (1-메틸시클로프로필)아민 히드록로라이드를 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **255** (211 mg)를 제조하였다. 방법 B: Rt: 1.00분 m/z: 402.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 403.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.36 - 0.44 (m, 2 H), 0.66 - 0.75 (m, 2 H), 1.20 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.34 (td, J=8.9, 2.0 Hz, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 10.13 (br. s., 1 H).

[1169]

화합물 256: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-4-[(3,3-디플루오로-1-메틸-시클로-부틸)술폰아모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



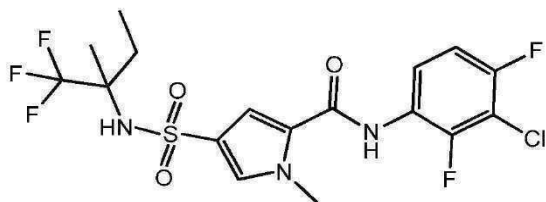
[1170]

[1171]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 3,3-디플루오로-1-메틸시클로부탄아민을 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **256** (258 mg)를 제조하였다. 방법 B: Rt: 1.05분 m/z: 452.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 453.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (s, 3 H), 2.43 - 2.57 (m, 2 H), 2.73 - 2.94 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.48 - 7.57 (m, 1 H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.87 (br. s., 1 H), 10.14 (br. s., 1 H).

[1172]

화합물 257: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸-1-(트리플루오로메틸)프로필)술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



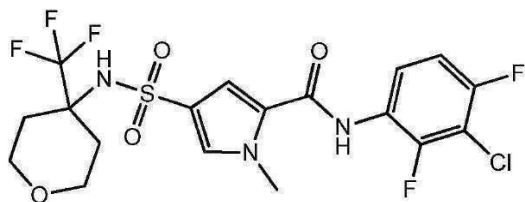
[1173]

[1174]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 1,1,1-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드로클로라이드를 사용하고 24시간 대신 48시간의 반응 시간을 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **257** (71 mg)을 제조하였다. 가외의 정제를 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, MeOH)를 통하여 수행하였다. 방법 B: Rt: 1.13분 m/z: 472.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 473.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.81 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.53 (dq, J=14.0, 7.2 Hz, 1 H), 1.73 - 1.89 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.89 (br. s., 1 H), 10.14 (br. s., 1 H).

[1175]

화합물 **258**: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[4-(트리플루오로메틸)테트라히드로피란-4-일]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



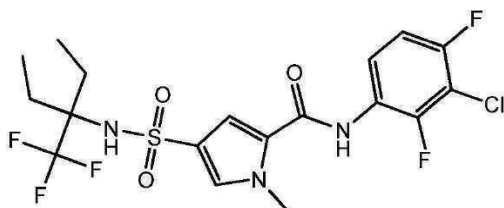
[1176]

[1177]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 4-(트리플루오로메틸)옥산-4-아민 히드로클로라이드를 사용하여 그리고 24시간 대신 48시간의 반응 시간을 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **258** (29 mg)을 제조하였다. 가외의 정제를 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, MeOH)를 통하여 수행하였다. 방법 B: Rt: 1.03분 m/z: 500.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 501.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.64 - 1.78 (m, 2 H), 2.06 - 2.18 (m, 2 H), 3.51 (t, J=11.4 Hz, 2 H), 3.71 - 3.82 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.27 - 7.41 (m, 2 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.91 (br. s., 1 H), 10.17 (br. s., 1 H).

[1178]

화합물 **259**: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-4-[[1-에틸-1-(트리플루오로메틸)-프로필]술폰모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



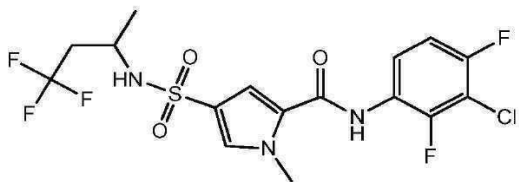
[1179]

[1180]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 3-(트리플루오로메틸)펜탄-3-아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **259** (114 mg)를 제조하였다. 방법 B: Rt: 1.16분 m/z: 486.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 487.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.84 (t, J=7.4 Hz, 6 H), 1.68 - 2.02 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.62 - 7.94 (m, 1 H), 10.14 (br. s., 1 H).

[1181]

화합물 **260**: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(3,3,3-트리플루오로-1-메틸프로필)술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



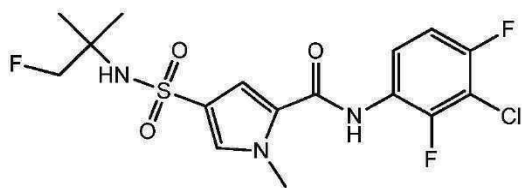
[1182]

[1183]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 4,4,4-트리플루오로부탄-2-아민을 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **260** (252 mg)을 제조하였다. 방법 B: Rt: 1.06분 m/z: 458.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 459.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.24 - 2.49 (m, 2 H), 3.50 (sxt, J=6.5 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.20 - 7.41 (m, 2 H), 7.42 - 7.81 (m, 3 H), 10.13 (br. s., 1 H).

[1184]

화합물 261: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-4-[(2-플루오로-1,1-디메틸-에틸)술폰모일]-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



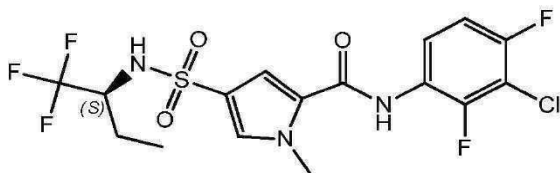
[1185]

[1186]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 1-플루오로-2-메틸프로판-2-아민을 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **261** (143 mg)을 제조하였다. 요망되는 분획물을 감압 하에 농축시켜 분말을 생성하였다. 가외의 정제를 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μm, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH₄HCO₃ 용액, MeOH)를 통하여 수행하였다. 방법 B: Rt: 1.03분 m/z: 422.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 423.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13-1.22 (m, 6 H), 3.90 (s, 3 H), 4.24 (d, J=47.3 Hz, 2 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.41 (br. s., 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 10.13 (br. s., 1 H).

[1187]

화합물 262: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1S)-1-(트리플루오로메틸)프로필]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1188]

[1189]

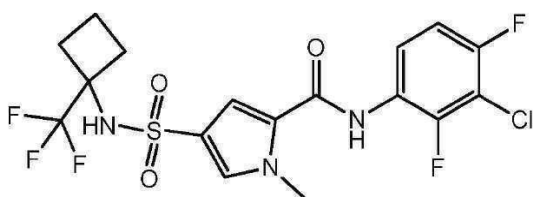
1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 (S)-1-트리플루오로메틸-프로필아민을 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **262** (227 mg)를 제조하였다.

[1190]

방법 B: Rt: 1.08분 m/z: 458.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 459.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.38-1.52 (m, 1 H), 1.58 - 1.73 (m, 1 H), 3.62 - 3.84 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.45 - 7.58 (m, 1 H), 7.63 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.15 (br. s., 1 H), 10.12 (br. s., 1 H).

[1191]

화합물 263: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)-시클로부틸]술폰모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



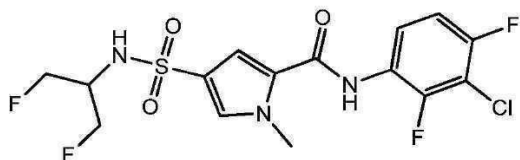
[1192]

[1193]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 1-트리플루오로메틸-시클로부틸아민을 사용하여, 그리고 24시간 대신 48시간의 반응 시간을 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **263** (154 mg)을 제조하였다. 가외의 정제를 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, MeOH)를 통하여 수행하였다. 방법 B: Rt: 1.10분 m/z: 470.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 471.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.71 - 1.92 (m, 2 H), 2.21 - 2.37 (m, 2 H), 2.39 - 2.49 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 7.25 - 7.43 (m, 2 H), 7.46 - 7.58 (m, 1 H), 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.38 (br. s., 1 H), 10.16 (br. s., 1 H).

[1194]

화합물 264: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-4-([2-플루오로-1-(플루오로메틸)-에틸]술폰아모일)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미드



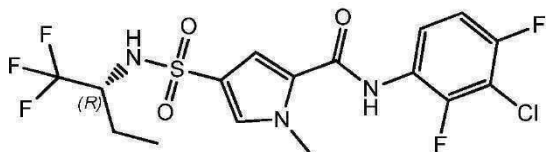
[1195]

[1196]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 1,3-디플루오로프로판-2-아민 히드록로라이드를 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **264** (231 mg)를 제조하였다. 방법 B: Rt: 0.96분 m/z: 426.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 427.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.53 - 3.75 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.28 - 4.53 (m, 4 H), 7.24 - 7.41 (m, 2 H), 7.45 - 7.58 (m, 1 H), 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.04 (br. s., 1 H), 10.02 (br. s., 1 H).

[1197]

화합물 265: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-([(1R)-1-(트리플루오로메틸)프로필]술폰아모일)-1H-피롤-2-카르복사미드



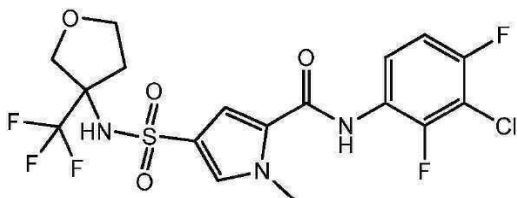
[1198]

[1199]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-부틸아민을 사용하여, 그리고 24시간 대신 48시간의 반응 시간을 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **265** (241 mg)를 제조하였다. 방법 B: Rt: 1.09분 m/z: 458.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 459.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.38-1.52 (m, 1 H), 1.58 - 1.73 (m, 1 H), 3.67 - 3.83 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 7.45 - 7.58 (m, 1 H), 7.63 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 10.13 (br. s., 1 H).

[1200]

화합물 266: N-(3-클로로-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-([3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3-일]술폰아모일)-1H-피롤-2-카르복사미드



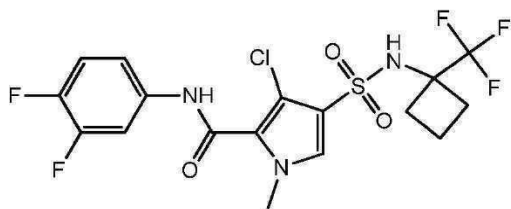
[1201]

[1202]

1,1-디플루오로프로판-2-아민 대신 3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3-아민 히드록로라이드를 사용하여 화합물 **252**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **266** (140 mg)을 제조하였다. 가외의 정제를 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, MeOH)를 통하여 수행하였다. 방법 B: Rt: 1.03분 m/z: 486.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 487.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.19 (dt, J=13.8, 8.1 Hz, 1 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 3.62 (q, J=7.8 Hz, 1 H), 3.79-3.87 (m, 1 H), 3.89 (s,

3 H), 3.95 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 4.01 - 4.11 (m, 1 H), 7.27 - 7.41 (m, 2 H), 7.49-7.57 (m, 1 H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.52 (br. s., 1 H), 10.15 (br. s., 1 H).

[1203] 화합물 267: 3-클로로-N-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-{[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술폰아모일}-1H-피롤-2-카르복사미드

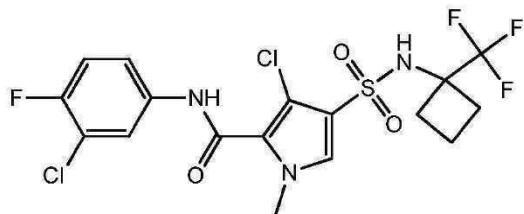


[1204]

[1205] 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술폰아모일]피롤-2-카르복실레이트 (83 mg, 0.22 mmol) 및 3,4-디플루오로아닐린 (37 mg, 0.29 mmol)을 건조 THF (10 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M) (0.66 mL, 1 M, 0.66 mmol)을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에 도달되게 하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 실리카에서 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 이용하여, 그리고 추가로 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, CH_3CN)에 의해 정제하여 화합물 267 (60 mg)을 생성하였다. 방법 B: Rt:1.11분 m/z: 470.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 471.0.

[1206] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.74 - 1.91 (m, 2 H), 2.24 - 2.36 (m, 2 H), 2.41 - 2.50 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 7.38 - 7.51 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.80 - 7.90 (m, 1 H), 8.59 (br. s., 1 H), 10.55 (s, 1 H).

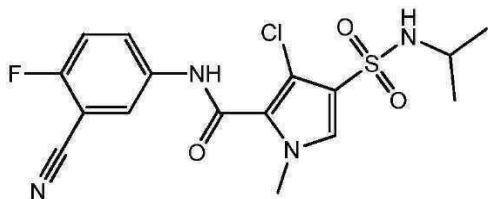
[1207] 화합물 268: 3-클로로-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술폰아모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1208]

[1209] 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술폰아모일]피롤-2-카르복실레이트 (155 mg, 0.2 mmol) 및 3-클로로-4-플루오로아닐린 (38 mg, 0.26 mmol)을 건조 THF (10 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M) (0.6 mL, 1 M, 0.6 mmol)를 적가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에 도달되게 하였다. 1시간 후, 추가의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M) (0.6 mL, 1 M, 0.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔사를 실리카에서 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 이용하여, 그리고 추가로 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, CH_3CN)를 사용하여 정제하여 화합물 268 (23 mg)을 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.17분 m/z:486.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 487.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.72 - 1.88 (m, 2 H), 2.20 - 2.36 (m, 2 H), 2.41 - 2.53 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 7.43 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H), 7.99 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1 H), 8.61 (br. s., 1 H), 10.53 (s, 1 H).

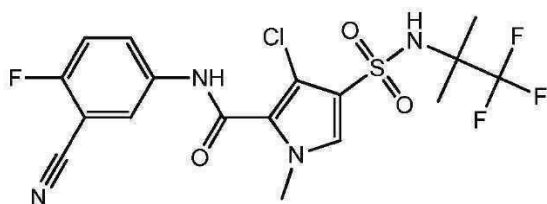
[1210] 화합물 269: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-메틸에틸)술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1211]

[1212] 메틸 3-클로로-4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1.5 g, 5.51 mmol)를 아세트니트릴 (8 mL)에 용해시키고, 분자 체에서 건조시켰다. NaHCO₃ (1389 mg, 16.54 mmol)을 첨가하였다. 이소프로필아민 (493.71 mg, 8.27 mmol)을 아세트니트릴 (2 mL)에 용해시키고, 분자 체에서 건조시켰다. 두 현탁액을 합하고, 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 아세트니트릴로 세척하고, 증발시켜 건조시켜서 조 잔사 (1.68 g)를 수득하였다. 상기 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 메틸 3-클로로-4-(이소프로필술포모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1.62 g)를 수득하였다. 방법 D: Rt:1.62분 m/z: 293.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 294.0. 메틸 3-클로로-4-(이소프로필술포모일)-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트(500 mg, 1.7 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (0.26 g, 1.86 mmol)을 질소 블랭킷 하에서 건조 THF에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (톨루엔 중 1 M) (5.09 mL, 1 M, 5.09 mmol)를 2분의 시간에 걸쳐 첨가하였다. 냉각을 계속하면서 상기 생성된 혼합물을 2분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 염화암모늄 (50 mL)으로 급랭시키고, EtOAc를 사용하여 추출하였다 (2 X 100 mL). 합한 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 짙은 갈색 분말을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여, 그리고 추가로 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μm, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH₄HCO₃ 용액, CH₃CN)를 통하여 정제하여 화합물 269 (449 mg)를 생성하였다. 방법 B: Rt:0.94분 m/z: 397.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 398.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.24 - 3.38 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 7.49 (br. d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.99 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.67 (br. s., 1 H).

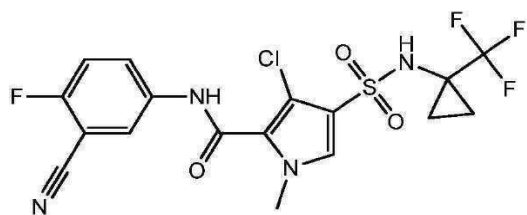
[1213] 화합물 270: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸에틸)술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



[1214]

[1215] 1.5 당량의 이소프로필아민 대신 3 당량의 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민을 사용하여 화합물 269에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 270을 제조하였다 (70℃에서 2시간 대신 80℃에서 44시간 초과 시간 동안 가열을 계속하였다). 방법 B: Rt:1.04분 m/z: 465.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 466.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38 (s, 6 H), 3.78 (s, 3 H), 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.99 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.34 (br. s., 1 H), 10.64 (br. s., 1 H).

[1216] 화합물 271: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)술포모일]-1H-피롤-2-카르복사미드



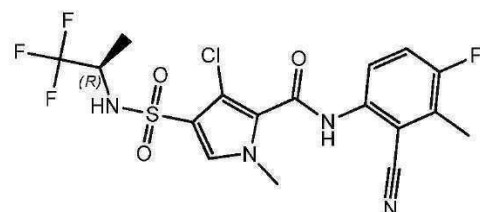
[1217]

[1218]

2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸아민 대신 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민을 사용하여 화합물 270에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 271을 제조하였다. 방법 B: Rt:1.01분 m/z: 463.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 464.1. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 209.5℃에서 피크. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10-1.25 (m, 4 H), 3.78 (s, 3 H), 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.98 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 9.01 (br. s., 1 H), 10.67 (br. s., 1 H).

[1219]

화합물 272: 3-클로로-N-(2-시아노-4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모임]피롤-2-카르복사미드:



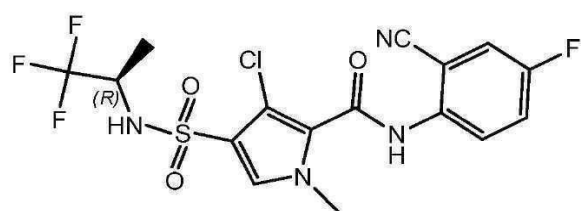
[1220]

[1221]

3-브로모아닐린 대신 6-아미노-3-플루오로-2-메틸-벤조니트릴을 사용하여 화합물 250에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 272를 제조하였다. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 235.1℃에서 피크. 방법 B: Rt:1.05분. m/z: 465.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 466.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.43 (d, J=2.2 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.91 - 4.05 (m, 1 H), 7.50 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 1 H), 7.59 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.49 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 10.44 (br. s., 1 H).

[1222]

화합물 273: 3-클로로-N-(2-시아노-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모임]피롤-2-카르복사미드



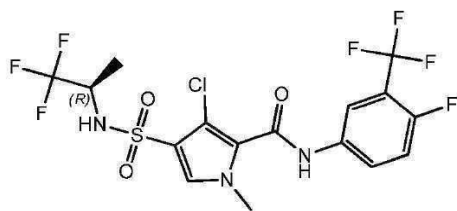
[1223]

[1224]

3-브로모아닐린 대신 2-아미노-5-플루오로벤조니트릴을 사용하여 화합물 250에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 273을 제조하였다. 방법 D: Rt:1.82분 m/z: 451.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 452.0. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 200.7℃에서 피크. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.87 - 7.95 (m, 1 H), 8.50 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.49 (s, 1 H).

[1225]

화합물 274: 3-클로로-N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모임]피롤-2-카르복사미드



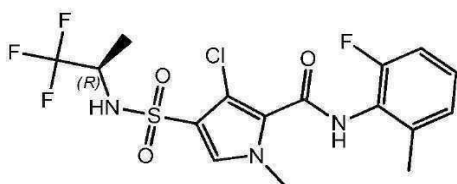
[1226]

[1227]

3-브로모아닐린 대신 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 사용하여 화합물 **250**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **274**를 제조하였다. 방법 B: Rt:1.15분 m/z: 494.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 495.0. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 189.8℃에서 피크. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.91 - 4.04 (m, 1 H), 7.54 (t, J=9.8 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.91 - 8.02 (m, 1 H), 8.19 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 10.67 (s, 1 H).

[1228]

화합물 **275**: 3-클로로-N-(2-플루오로-6-메틸-페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



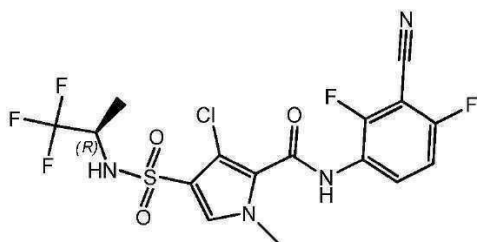
[1229]

[1230]

3-브로모아닐린 대신 2-플루오로-6-메틸아닐린을 사용하여 화합물 **250**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **275**를 제조하였다. 방법 B: Rt:0.99분 m/z: 440.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 441.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 - 1.29 (m, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.91 - 4.03 (m, 1 H), 7.08 - 7.18 (m, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.45 (br. s., 1 H), 9.85 (s, 1 H).

[1231]

화합물 **276**: 3-클로로-N-(3-시아노-2,4-디플루오로페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



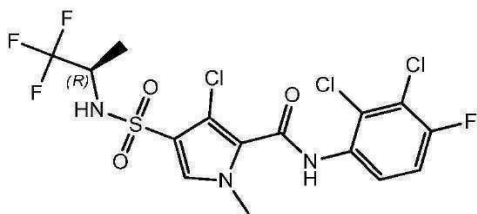
[1232]

[1233]

3-브로모아닐린 대신 3-아미노-2,6-디플루오로벤조니트릴을 사용하여 화합물 **250**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **276**를 제조하였다. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 217.6℃에서 피크. 방법 B: Rt:1.03분. m/z: 469.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 470.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.91 - 4.04 (m, 1 H), 7.47 (dt, J=8.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.09 (td, J=9.0, 6.2 Hz, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 10.36 (br. s., 1 H).

[1234]

화합물 **277**: 3-클로로-N-(2,3-디클로로-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



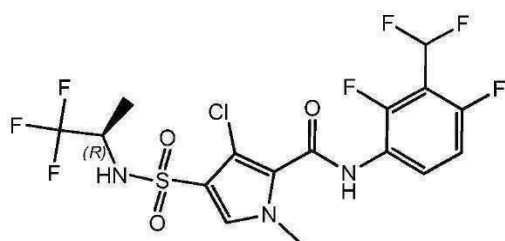
[1235]

[1236]

3-브로모아닐린 대신 2,3-디클로로-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **250**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **277**을 제조하였다. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 206.0℃에서 피크. 방법 B: Rt:1.20분. m/z: 496.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 495.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.91 - 4.03 (m, 1 H), 7.52 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.76 (dd, J=9.1, 5.4 Hz, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 10.08 (br. s., 1 H).

[1237]

화합물 278: 3-클로로-N-[3-(디플루오로메틸)-2,4-디플루오로페닐]-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일]피롤-2-카르복사미드



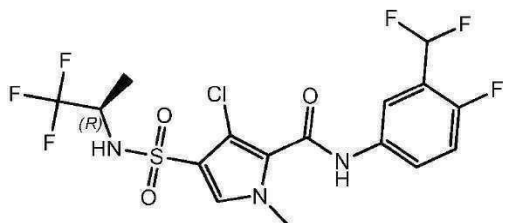
[1238]

[1239]

N₂ 분위기 하에서 -78℃에서 디클로로메탄 (180 mL) 중 2,6-디플루오로-3-니트로-벤즈알데히드 (18 g, 96.21 mmol)의 용액에 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (23.4 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 그 후 4시간 동안 25℃로 가온하였다. 상기 혼합물을 수성 NaHCO₃/얼음 내에 붓고, 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 2-(디플루오로메틸)-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 (15 g)을 생성하였다. 2-(디플루오로메틸)-1,3-디플루오로-4-니트로-벤젠 (10 g, 47.8 mmol)을 물 (100 mL) 및 에탄올 (100 mL)에서 교반시켰다. 0℃에서 Fe (16.0 g, 286.8 mmol) 및 염화암모늄 (15.34 g, 286.8 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반시키고, 여과 제거하고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 물 (20 mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 50 mL). 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 수득된 잔사를 에틸 아세테이트 (5 mL)에 용해시키고, 그 후 HCl/에틸아세테이트 (2 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 20℃에서 20분 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 3-(디플루오로메틸)-2,4-디플루오로아닐린 히드로클로라이드 (5.1 g)를 생성하였다. 3-브로모아닐린 대신 3-(디플루오로메틸)-2,4-디플루오로아닐린 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 **250**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **278**을 제조하였다. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 189.5℃에서 피크. 방법 B: Rt:1.07분. m/z: 494.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 495.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.97 (br. s., 1 H), 7.32 (t, J=9.8 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=52.0 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.87 - 7.98 (m, 1 H), 8.48 (br. s., 1 H), 10.19 (br. s., 1 H).

[1240]

화합물 279: 3-클로로-N-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일]피롤-2-카르복사미드



[1241]

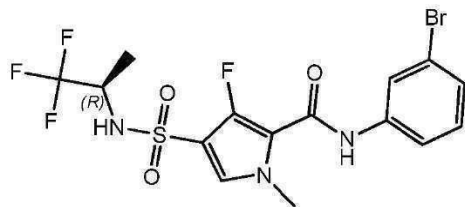
[1242]

3-브로모아닐린 대신 3-(디플루오로메틸)-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **250**에 대하여 설명한 것과 유사

하게 화합물 **279**를 제조하였다. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 190.4℃에서 피크. 방법 B: Rt:1.06분. m/z: 476.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 477.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.90 - 4.06 (m, 1 H), 7.24 (t, J=54.4 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=9.7 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 1 H), 8.01 - 8.08 (m, 1 H), 8.49 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

[1243]

화합물 280: N-(3-브로모페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[[1-(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



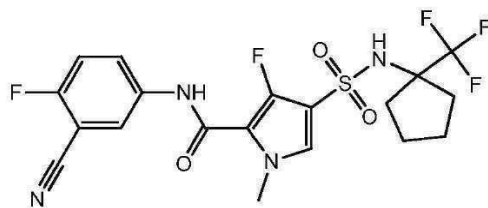
[1244]

[1245]

3,4-디플루오로아닐린 대신 3-브로모아닐린을 사용하여 화합물 **229**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **280** (344 mg)을 제조하였다. 방법 D: Rt:2.02분. m/z: 472.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 473.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.91 - 4.04 (m, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 2 H), 7.54 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 1 H), 7.96 - 8.01 (m, 1 H), 8.59 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.21 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 216.8℃에서 피크.

[1246]

화합물 281: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로펜틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



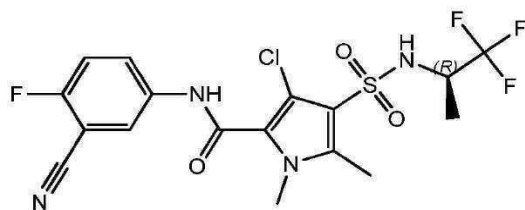
[1247]

[1248]

에틸 4-클로로술포닐-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (302 mg, 1.04 mmol), 1-(트리플루오로메틸)시클로펜탄아민 (216 mg, 1.4 mmol), NaHCO₃ (261 mg, 3.1 mmol), 아세트ونی트릴 (20 mL) 및 분자 체 4A (1000 mg)의 혼합물을 하룻밤 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로펜틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (60.5 mg)을 얻은 황색 분말로서 생성하였다. 톨루엔 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.59 mL, 1 M, 0.59 mmol)를 질소 하에 실온에서 THF (10 mL) 중 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로펜틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (57 mg, 0.148 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (26.1 mg, 0.19 mmol)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 교반시키고, NH₄Cl (25 mL) 용액으로 급랭시키고, 염수 (25 mL)로 희석시키고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켰다. 잔사를 고온 메탄올 (10 mL)에 용해시켰다. 생성물은 물의 첨가에 결정화되었다. 화합물 **281** (30.5 mg)을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다. 방법 D: Rt:2.02 분. m/z: 475.3 (M-H)⁻ 정확한 질량: 476.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 1.58 - 1.71 (m, 2 H), 1.72 - 1.85 (m, 2 H), 2.21 - 2.32 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.97 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 10.33 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 187.0℃에서 피크.

[1249]

화합물 282: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1,5-디메틸-4-[[1-(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



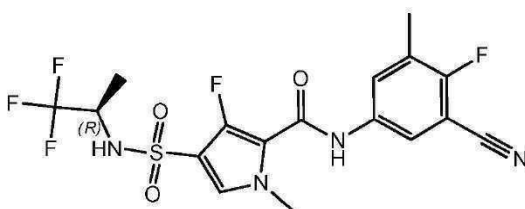
[1250]

[1251]

에틸 4-클로로술포닐-1,5-디메틸-피롤-2-카르복실레이트 (600 mg, 2.26 mmol)를 아세트니트릴 (4 mL)에 용해시키고, 분자 체에서 건조시키고, NaHCO_3 (569 mg, 6.77 mmol)를 첨가하였다. (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (766 mg, 6.77 mmol)을 아세트니트릴 (1 mL)에 용해시키고, 분자 체에서 건조시켰다. 두 현탁액을 합하고, 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 아세트니트릴로 세척하고, 증발시켜 건조시켜 황색 점착성 분말 (730 mg)을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 에틸 1,5-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (600 mg)를 무색 점착성 분말로서 생성하였다. 에틸 1,5-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (402 mg, 1.17 mmol)를 HOAc (10 mL)에 용해시키고, N-클로로숙신이미드 (156.8 mg, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 40℃에서 주말에 걸쳐 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (먼저 0%로부터 100%까지의 헵탄 중 에틸아세테이트, 그 후, 다시 0.1%로부터 0.5%까지의 CH_2Cl_2 중 메탄올을 사용함)를 사용하여 정제하여 에틸 3-클로로-1,5-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (177 mg)를 수득하였다. 방법 D: Rt: 1.89분 m/z: 375.3 (M^-) 정확한 질량: 376.0. 톨루엔 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.934 mL, 1 M, 0.934 mmol)를 THF (5 mL)에 용해시킨 에틸 3-클로로-1,5-디메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (88 mg, 0.234 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (41.3 mg, 0.30 mmol)에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액 (5 mL)으로 급랭시키고, 염수 (5 mL)로 희석시키고, 그 후 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 DMF (1 mL)에 용해시키고, 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 잔사를 고온 메탄올 (10 mL)에 용해시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 화합물 **282** (44 mg)를 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다. 방법 D: Rt: 1.89분 m/z: 465.0 (M^-) 정확한 질량: 466.0. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.87 - 4.00 (m, 1 H), 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.98 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 10.71 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 240.0℃에서 피크.

[1252]

화합물 283: N-(3-시아노-4-플루오로-5-메틸-페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



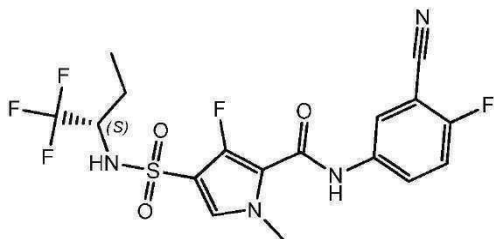
[1253]

[1254]

2-플루오로-3-메틸벤조니트릴 (18 g, 133 mmol)을 0℃로 냉각시킨 황산 (250 mL) 중 질산칼륨 (13.5 g, 133 mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 빙수 내에 붓고, 담황색 침전물을 여과 제거하고, 진공 오븐에서 건조시켜 조 2-플루오로-3-메틸-5-니트로-벤조니트릴 (18 g)을 생성하였다. 조 2-플루오로-3-메틸-5-니트로-벤조니트릴 (18 g)을 MeOH (210 mL) 및 물 (70 mL)에서 교반시켰다. Fe 분말 (16.7 g) 및 HCl (36 mL, 5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시키고, 유기 용매의 제거 후, 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액으로 pH 9로 조정하고, CH_2Cl_2 로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜 건조시켜 황색 오일을 제공하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-아미노-2-플루오로-3-메틸-벤조니트릴 (5.1 g)을 담황색 고형물로서 제공하였다. 3,4-디플루오로아닐린 대신 5-아미노-2-플루오로-3-메틸-벤

조니트릴을 사용하여 화합물 **229**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **283** (123 mg)을 제조하였다. 방법 D: Rt:1.95분. m/z: 449.3 (M-H)⁻ 정확한 질량: 450.1. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.30 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.98 (dq, J=15.2, 7.6 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=6.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J=5.2, 2.6 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 10.31 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 214.8℃에서 피크.

[1255] 화합물 284: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1S)-1-(트리플루오로메틸)프로필]술폰모임]피롤-2-카르복사미드



[1256]

[1257] 1-(트리플루오로메틸)시클로펜탄아민 대신 (S)-1-트리플루오로메틸-프로필아민을 사용하여 화합물 **281**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **284**를 제조하였다. 방법 D: Rt:1.92분. m/z: 449.3 (M-H)⁻ 정확한 질량: 450.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.43 - 1.56 (m, 1 H), 1.62 - 1.74 (m, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.94 - 7.99 (m, 1 H), 8.17 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.33 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 177.3℃에서 피크.

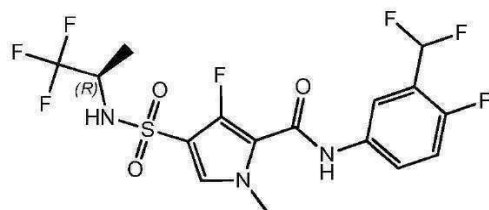
[1258] 화합물 285: 3-플루오로-N-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모임]피롤-2-카르복사미드



[1259]

[1260] 3,4-디플루오로아닐린 대신 4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **229**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **285** (105 mg)를 제조하였다. 방법 D: Rt:1.87분 m/z: 410.3 (M-H)⁻ 정확한 질량: 411.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.91 - 4.03 (m, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 7.51 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H), 8.57 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 212.9℃에서 피크.

[1261] 화합물 286: N-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모임]피롤-2-카르복사미드

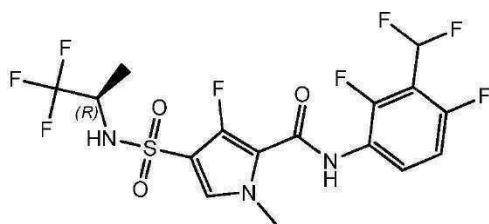


[1262]

[1263] 3,4-디플루오로아닐린 대신 3-(디플루오로메틸)-4-플루오로아닐린을 사용하여 화합물 **229**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **286** (130 mg)을 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.93분. m/z: 460.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 461.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 - 4.03 (m, 1 H), 7.07 - 7.41

(m, 2 H), 7.54 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 8.01 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.28 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 198.8℃에서 피크.

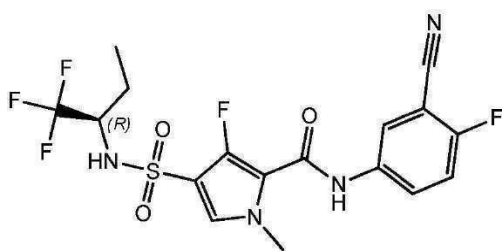
[1264] 화합물 287: N-[3-(디플루오로메틸)-2,4-디플루오로페닐]-3-플루오로-1-메틸-4-[[1-(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



[1265]

[1266] 3,4-디플루오로아닐린 대신 3-(디플루오로메틸)-2,4-디플루오로아닐린을 사용하여 화합물 229에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 287 (80 mg)을 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.95분 m/z: 478.3 (M-H)⁺ 정확한 질량: 479.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 7.19 - 7.48 (m, 2 H), 7.56 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 1 H), 8.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 9.84 (s, 1 H).

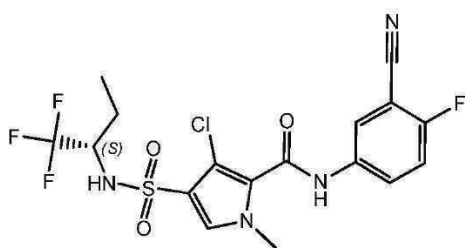
[1267] 화합물 288: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[[1-(1R)-1-(트리플루오로메틸)프로필]술포모일]피롤-2-카르복사미드



[1268]

[1269] 1-(트리플루오로메틸)시클로펜타아민 대신 (R)-1-트리플루오로메틸-프로필아민을 사용하여 화합물 281에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 288을 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.92분 m/z: 449.0 (M-H)⁺ 정확한 질량: 450.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.43 - 1.56 (m, 1 H), 1.62 - 1.74 (m, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.97 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.34 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 175.7℃에서 피크.

[1270] 화합물 289: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[[1-(1S)-1-(트리플루오로메틸)프로필]술포모일]피롤-2-카르복사미드

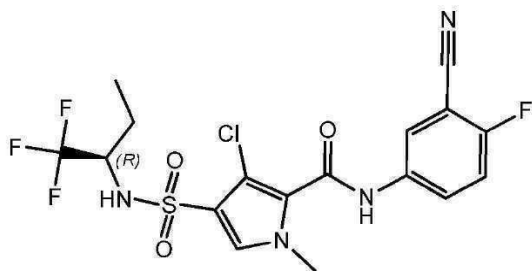


[1271]

[1272] 압력 튜브에서 메틸 3-클로로-4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (1000 mg, 3.68 mmol)를 CH₃CN (18 mL)에 용해시키고, 이것을 30분의 기간에 걸쳐 분말형 분자 체 (4Å)로 건조시켰다. 또 다른 (S)-1-트리플루오로메틸-프로필아민 (700.7 mg, 5.51 mmol) 및 NaHCO₃ (926 mg, 11.03 mmol)을 로딩하고, 이것을 아세트니트릴 (2 mL)에 분산시키고, 30분의 기간에 걸쳐 분말형 분자 체 (4Å)로 건조시켰다. 이것을 상기 압력 튜브에 첨가하고, 이를 질소로 플러시하고, 뚜껑을 닫고, 히팅 블록에서 80℃에서 48시간 동안, 다음, 마이크로파 조사에

의해 125℃에서 1시간 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2 (5 mL)에 용해시키고, 여과시키고, 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[[(1S)-1-(트리플루오로메틸)프로필]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (829 mg)를 백색의 고형화 수지로서 생성하였다. 톨루엔 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.844 mL, 1 M, 1.84 mmol)를 THF (2 mL)에 용해시킨 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[[(1S)-1-(트리플루오로메틸)프로필]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (167.2 mg, 0.461 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (81.6 mg, 0.599 mmol)에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액 (5 mL)으로 급랭시키고, 염수 (5 mL)로 희석시키고, EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 잔사를 메탄올 (10 mL)에 용해시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 화합물 **289** (160 mg)를 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다. 방법 D: Rt: 1.92분 m/z: 465.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 466.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.46 - 1.59 (m, 1 H), 1.61 - 1.73 (m, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 4 H), 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.99 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.65 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 184.8℃에서 피크.

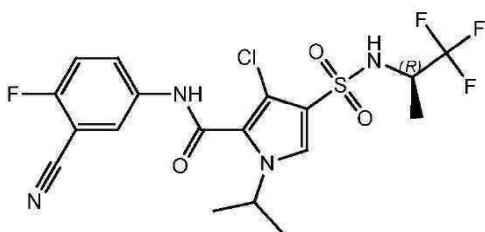
[1273] 화합물 290: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-1-(트리플루오로메틸)프로필]술폰모일]피롤-2-카르복사미드



[1274]

[1275] (S)-1-트리플루오로메틸-프로필아민 대신 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-부틸아민을 사용하여 화합물 **289**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **290** (133 mg)을 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.95분 m/z: 465.3 (M-H)⁻ 정확한 질량: 466.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.45 - 1.59 (m, 1 H), 1.61 - 1.73 (m, 1 H), 3.71 - 3.82 (m, 4 H), 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.99 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.65 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 183.8℃에서 피크.

[1276] 화합물 291: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-이소프로필-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복사미드



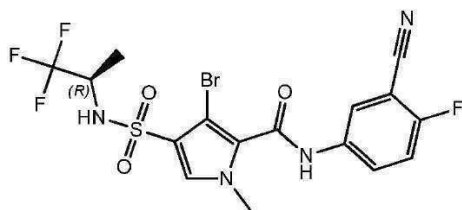
[1277]

[1278] N_2 분위기 하에서 메틸 3-클로로-1H-피롤-2-카르복실레이트 (2 g, 12.5 mmol)를 DMF (20 mL)에 용해시켰다. NaH (광유 중 60% 분산액) (601.6 mg, 15.0 mmol)를 부분씩 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 2-요오도프로판 (1.5 mL, 15.0 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 급랭시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 100-0 → 50-50의 헵탄-EtOAc의 구배 용출제를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켜 메틸 3-클로로-1-이소프로필-피롤-2-

카르복실레이트 (1.2 g)를 오일로써 생성하였다. 질소 분위기 하에 0℃에서 메틸 3-클로로-1-이소프로필-피롤-2-카르복실레이트 (1.2 g, 5.95 mmol)를 클로로술폰산 (1.99 mL, 29.9 mmol)에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반시켰다. 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 교반되는, 온도 제어된 얼음-물 혼합물 (100 mL)에 상기 생성된 혼합물을 적가하였다. 백색 현탁액이 형성되었다. 수득된 수성 현탁액을 Me-THF를 사용하여 추출하였다 (2 x 50 mL). 합한 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 메틸 3-클로로-4-클로로술폰닐-1-이소프로필-피롤-2-카르복실레이트 (1.7 g)를 생성하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다. 메틸 3-클로로-4-클로로술폰닐-1-이소프로필-피롤-2-카르복실레이트 (1.7 g, 5.66 mmol)를 고온 아세트니트릴 (3 mL)에 용해시키고, 분자 체 (~ 0.7 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 교반시켰다. 별도의 용기에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (960.7 mg, 8.5 mmol)을 아세트니트릴 (2 mL)에 용해시키고, 분자 체 (대략 0.7 g)를 첨가하였다. 이러한 현탁액을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 그 후, NaHCO₃ (1.43 g, 17.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 용기를 닫고, 이것을 80℃에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 고형물을 아세트니트릴로 세척하였다 (2 x 50 mL). 유기 분획물을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 혼합물을 농축시키고, 100-0 → 50-50의 헵탄-EtOAc의 구배 용출제를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 합하고, 진공에서 농축시켜 메틸 3-클로로-1-이소프로필-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (907 mg)를 숄틸 같은 고형물로서 생성하였다. 메틸 3-클로로-1-이소프로필-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (450 mg, 1.194 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (201 mg, 1.43 mmol)을 THF (분자 체에서 건조시킴) (10.1 mL, 124.7 mmol)에 용해시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M) (3.58 mL, 1 M, 3.583 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 급랭시켰다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 100-0 → 50-50의 헵탄-EtOAc의 구배 용출제를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 2-프로판올로부터 결정화하고, 여과시키고, 진공 하에 건조시켜 화합물 **291** (58 mg)을 담황색 고형물로서 생성하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 예비 HPLC에 의해 추가로 정제하여 추가의 화합물 **291** (247 mg)을 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.10분. m/z: 479.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 480.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.42 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 4.00 - 4.09 (m, 1 H) 4.71 (quin, J=6.7 Hz, 1 H) 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.95 - 8.00 (m, 1 H) 8.20 (dd, J=5.6, 2.5 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 10.91 (s, 1 H).

[1279]

화합물 292: 3-브로모-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복사미드



[1280]

[1281]

0℃에서 메틸 3-브로모-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (5 g, 22.93 mmol)를 클로로술폰산 (13.4 g, 114.7 mmol)에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반시켰다. 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 교반되는 얼음-물 혼합물 (300 mL)에 상기 생성된 혼합물을 적가하였다. 미색 침전물이 형성되었다. 고형물을 여과시키고, 물 (20 mL)로 세척하고, 디이소프로필에테르로 미분화하고, 진공 오븐에서 하룻밤 건조시켜 메틸 3-브로모-4-클로로술폰닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (3.9 g)를 생성하였다.

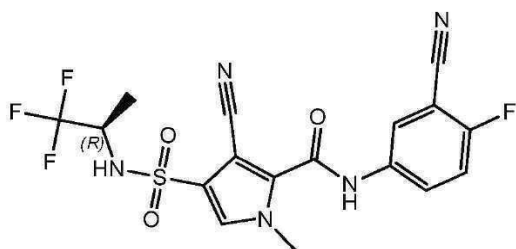
[1282]

메틸 3-브로모-4-클로로술폰닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (3.9 g, 12.32 mmol)를 압력 용기 (100 mL)에서 고온 아세트니트릴 (20 mL)에 용해시키고, 분자 체 (10 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 교반시켰다. 별도의 용기에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (2.09 g, 18.5 mmol)을 아세트니트릴 (20 mL)에 용해시키고, 분자 체 (5 g)를 첨가하였다. 이러한 현탁액을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 그 후, NaHCO₃ (3.1 g, 36.96 mmol)을 첨가하였다. 상기 용기를 닫고, 이것을 80℃에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 이용하여 실리카에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물을 증발시켜 건조시켜서 메틸 3-브로모-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에

틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (4.24 g)를 백색 분말로서 생성하였다. 메틸 3-브로모-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.38 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (69.6 mg, 0.5 mmol)을 건조 THF (5 mL)에 용해시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M) (1.14 mL, 1 M, 1.14 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (5 mL)로 급랭시켰다. 유기층을 제거하고, 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하였다 (2 x 5 mL). 합한 유기층을 증발시켜 건조시키고, 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 구배를 이용하여 실리카에서 정제하고, CH₂Cl₂/다이소프로필에테르에서의 미분화 후 화합물 **292** (146 mg)를 연한 분홍색 분말로서 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.00분 m/z: 496.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 498.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.01 (br. s., 1 H), 7.57 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.98 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.44 (br. s., 1 H), 10.74 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 189.2℃에서 피크.

[1283]

화합물 293: 3-시아노-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



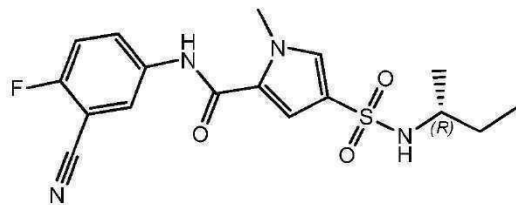
[1284]

[1285]

마이크로웨이브용 바이알에 DMF (0.8 mL) 중 화합물 **292** (94 mg, 0.189 mmol) 및 시안화아연 (13.6 mg, 0.113 mmol)을 충전시켰다. 상기 혼합물을 N₂로 5분 동안 퍼지하였다(purged). 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (10.9 mg, 0.00945 mmol)을 첨가하고, 상기 바이알의 뚜껑을 닫았다. 상기 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 160℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 정제를 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μm, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH₄HCO₃ 용액, CH₃CN)를 통하여 수행하였다. 생성물 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 다시 농축시켜 화합물 **293** (8.3 mg)을 백색 고형물로서 생성하였다. 방법 B: Rt: 0.97분 m/z: 442.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 443.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 4.01 - 4.12 (m, 1 H) 7.60 (t, J=9.0 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.95 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H) 8.19 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 8.80 (br. s., 1 H) 11.18 (br. s., 1 H).

[1286]

화합물 294: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[(1R)-1-메틸프로필]술포모일]피롤-2-카르복사미드



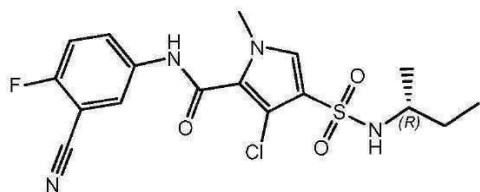
[1287]

[1288]

압력 튜브에서 5-[(3-시아노-4-플루오로-페닐)카르바모일]-1-메틸-피롤-3-술포닐 클로라이드 (200 mg, 0.59 mmol)를 아세트니트릴 (6 mL)에 용해시키고, 이것을 30분의 기간에 걸쳐 분말형 분자 체 (4Å)로 건조시켰다. 또 다른 튜브에 (R)-(-)-2-아미노부탄 (64.2 mg, 0.88 mmol) 및 NaHCO₃ (245.81 mg, 2.93 mmol)을 로딩하고, 이것을 아세트니트릴 (4 mL)에 분산시키고, 30분의 기간에 걸쳐 분말형 분자 체 (4Å)로 건조시켰다. 이것을 상기 압력 튜브에 첨가하고, 이를 질소로 플러시하고, 뚜껑을 닫고, 히팅 블록에서 80℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 작은 경로의 디칼라이트에서 여과시키고, 디클로로메탄 (50 mL)을 사용하여 행구었다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (구배 용출: 0:100에서 100:0까지의 EtOAc-헵탄)를 사용하여 정제하여 화합물 **294** (136 mg)를 생성하였다.

[1289] 방법 B: Rt: 1.00분 m/z: 377.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 378.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.76 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.91 - 0.99 (m, 3 H), 1.29 - 1.41 (m, 2 H), 3.01 - 3.15 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.17 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 2 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.19 - 8.25 (m, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

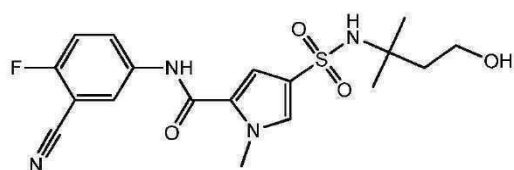
[1290] 화합물 295: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-1-메틸-프로필]술폰아미드]피롤-2-카르복사미드



[1291]

[1292] (S)-1-트리플루오로메틸-프로필아민 대신 (S)-(+)-2-아미노부탄을 사용하여, 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[[(1S)-1-(트리플루오로메틸)프로필]술폰아미드]피롤-2-카르복실레이트에 대하여 설명한 바와 같은 80℃에서의 48시간 대신 메틸 3-클로로-1-메틸-4-[[[(1R)-1-메틸프로필]술폰아미드]피롤-2-카르복실레이트의 형성을 위하여 70℃에서 2시간 동안 교반시켜 화합물 289에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 295 (515 mg)를 제조하였다. 방법 B: Rt: 1.01분 m/z: 411.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 412.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.31 - 1.45 (m, 2 H), 3.03-3.18 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.98 (ddd, J=9.1, 4.9, 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.64 (br. s., 1 H).

[1293] 화합물 296: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-4-[(3-히드록시-1,1-디메틸-프로필)술폰아미드]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[1294]

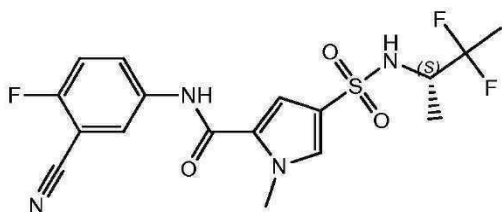
[1295] (R)-(-)-2-아미노부탄 대신 3-아미노-3-메틸부탄-1-올을 사용하여 화합물 294에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 296을 제조하였다. 방법 B: Rt: 0.85분 m/z: 407.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 408.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 - 1.20 (m, 6 H), 1.67 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.48 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.45 (br. s., 1 H), 7.07 (br. s., 1 H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 2 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.25 - 10.51 (m, 1 H).

[1296] (2S)-3,3-디플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드의 합성

[1297] (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (39 g, 206 mmol), N,O-디메틸-히드록실아민 히드로클로라이드 (24 g, 246 mmol), HATU (117 g, 308 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (66.3 g, 513 mmol)을 DMF (500 mL)에 용해시키고, 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 물 (500 mL) 내에 붓고, 형성된 침전물을 여과 제거하였다. 필터 케이크를 물 (1 L)로 세척하고, 건조시켜 tert-부틸 N-[(1S)-2-[메톡시(메틸)아미노]-1-메틸-2-옥소-에틸]카르바메이트 (36 g)를 백색 분말로서 제공하였다. tert-부틸 N-[(1S)-2-[메톡시(메틸)아미노]-1-메틸-2-옥소-에틸]카르바메이트 (35 g, 151 mmol)를 THF (500 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 메틸마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중 3.0 M, 140 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (100 mL) 내에 붓고, 증발시켜 건조시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 건조시켜서 tert-부틸 N-[(1S)-1-메틸-2-옥소-프로필]카르바메이트 (22 g)를 백색 분말로서 생성하였다. CH₂Cl₂ (200 mL) 중 tert-부틸 N-[(1S)-1-메틸-2-옥소-프로필]카르바메이트 (12 g, 64.1 mmol)의 냉각 (-78℃) 용액에 비스(2-메톡시에틸)-아미노설퍼 트리플루오라이드 (18.9 g, 117.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 하룻밤 교반시

졌다. 상기 반응 혼합물을 물 내에 붓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 건조시켰다. 수득된 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(1S)-2,2-디플루오로-1-메틸-프로필]카르바메이트 (5.8 g)를 담황색 고형물로서 생성하였다. Tert-부틸 N-[(1S)-2,2-디플루오로-1-메틸-프로필]카르바메이트 (5.8 g, 27.7 mmol)를 EtOAc (100 mL)에 용해시켰다. HCl (g)을 30분 동안 버블링시키고, 그 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 (2S)-3,3-디플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 (3.8 g)를 생성하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.69 (br. s., 3H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 1.72 (t, $J=19.7$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[1298] 화합물 297: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-4-[[[(1S)-2,2-디플루오로-1-메틸-프로필]술폰모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[1299]

[1300] (R)-(-)-2-아미노부탄 대신 (2S)-3,3-디플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 294에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 297을 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.79분 m/z: 413.0 (M-H)⁺ 정확한 질량: 414.1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.57 (t, $J=19.1$ Hz, 3 H), 3.42 - 3.56 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 7.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.53 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 8.01 (ddd, $J=9.2$, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.22 (dd, $J=5.8$, 2.8 Hz, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

[1301]

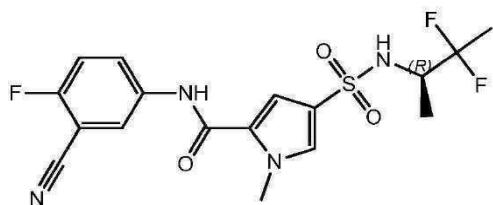
(2R)-3,3-디플루오로부탄-2-아민의 합성

[1302]

(R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (30 g, 159 mmol), N,O-디메틸-히드록실아민 히드로클로라이드 (17.5 g, 178 mmol), HATU (74 g, 195 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (30 g, 232 mmol)을 DMF (300 mL)에 용해시키고, 실온에서 15시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 CH_2Cl_2 (500 mL)에 용해시키고, 염수로 세척하였다 (3 x 200 mL). 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 용출제로서 2:1의 석유 에테르:EtOAc를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피를 통하여 정제하여 tert-부틸 N-[(1R)-2-[(메톡시(메틸)아미노]-1-메틸-2-옥소-에틸]카르바메이트 (28.9 g)를 생성하였다. Tert-부틸 N-[(1R)-2-[(메톡시(메틸)아미노]-1-메틸-2-옥소-에틸]카르바메이트를 THF (300 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 디에틸 에테르 (85 mL, 255 mmol) 중 메틸마그네슘 브로마이드 3.0 m을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 급랭시키고, CH_2Cl_2 로 추출하였다 (3 x 100 mL). 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 건조시켰다. 수득된 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피를 통하여 정제하여 tert-부틸 N-[(1R)-1-메틸-2-옥소-프로필]카르바메이트 (18.9 g)를 생성하였다. CH_2Cl_2 (200 mL) 중 tert-부틸 N-[(1R)-1-메틸-2-옥소-프로필]카르바메이트 (10 g, 53.4 mmol)의 냉각 (-78°C) 용액에 비스(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드 (18.9 g, 117.5 mmol)를 적가하고, -78°C에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 으로 급랭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 건조시켰다. 잔사를 석유 에테르로부터 1:1의 석유 에테르: EtOAc까지의 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(1R)-2,2-디플루오로-1-메틸-프로필]카르바메이트 (6.77 g)를 생성하였다. Tert-부틸 N-[(1R)-2,2-디플루오로-1-메틸-프로필]카르바메이트 (6.77 g)를 EtOAc (50 mL)에 용해시켰다. 0°C에서 EtOAc 중 HCl을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 형성된 침전물을 여과 제거하고, 고진공 하에서 건조시켜 (2R)-3,3-디플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 (3.5 g)를 생성하였다.

[1303]

화합물 298: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-4-[[[(1R)-2,2-디플루오로-1-메틸-프로필]술폰모일]-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



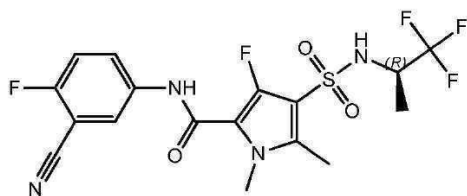
[1304]

[1305]

(R)-(-)-2-아미노부탄 대신 (2R)-3,3-디플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드를 사용하여 화합물 **294**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **298**을 제조하였다. 방법 D: Rt: 1.79분 m/z: 413.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 414.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.57 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.43 - 3.57 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

[1306]

화합물 **299**: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3-플루오로-1,5-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복사미드



[1307]

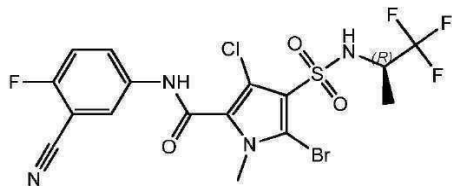
[1308]

HOAc (20 mL)에 용해시킨 Br₂ (510 mg, 3.191 mmol)를 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (1050 mg, 3.03 mmol)에 첨가하고, 상기 용액을 1시간 동안 환류시켰다. 추가의 Br₂ (0.25 당량)를 첨가하고, 상기 용액을 1시간 더 환류시켰다. 추가의 Br₂ (0.3 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 실온에 도달하게 하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 수득된 잔사를 EtOAc (50 mL)에 용해시키고, NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 에틸 5-브로모-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (1.19 g)를 백색 분말로서 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.92분 m/z: 423.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 424.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.94 - 4.07 (m, 1 H), 4.28 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 8.88 (d, J=8.8 Hz, 1 H). DMF (7 mL) 중 에틸 5-브로모-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (963 mg, 2.265 mmol), 테트라메틸주석 (852.8 mg, 4.53 mmol)의 용액을 5분 동안 질소로 플러시하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (261.7 mg, 0.226 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 140℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 수득된 잔사를 헵탄 중 10 내지 100%의 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 에틸 3-플루오로-1,5-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (769 mg)를 백색의 솜털 같은 분말로서 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.89분 m/z: 359.3 (M-H)⁻ 정확한 질량: 360.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.86 - 3.98 (m, 1 H), 4.26 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 8.54 (d, J=8.8 Hz, 1 H). 톨루엔 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.66 mL, 1 M, 1.66 mmol)를 THF (2 mL)에 용해시킨 에틸 3-플루오로-1,5-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (149.6 mg, 0.415 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (73.5 mg, 0.54 mmol)에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 NH₄Cl 용액 (5 mL)으로 급랭시키고, 염수 (5 mL)로 희석시키고, 그 후 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 DMF (1 mL)에 용해시키고 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 잔사를 메탄올 (2 mL)에 용해시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **299** (76 mg)를 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.88분 m/z: 449.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 450.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.17 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.85 - 3.99 (m, 1 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.95 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.35 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 177.5℃에서 피크.

[1309]

화합물 300: 5-브로모-3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술파모일]피롤-2-카르복사미드



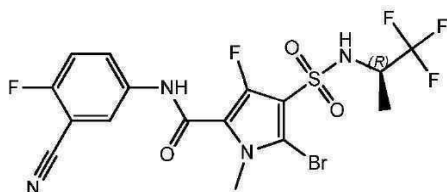
[1310]

[1311]

화합물 199 (1100 mg, 2.43 mmol), DMF (15 mL), N-브로모숙신이미드 (449.8 mg, 2.5 mmol)를 실온에서 64시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 물 (150 mL) 내에 부었다. 분홍색 고형물을 여과시키고, 물로 세척하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0%로부터 40%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 300 (348 mg)을 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.07분 m/z: 530.9 (M-H)⁻ 정확한 질량: 531.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.89 - 4.09 (m, 1 H), 7.57 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.97 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.77 (br. s., 1 H), 10.88 (br. s., 1 H).

[1312]

화합물 301: 5-브로모-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술파모일]피롤-2-카르복사미드



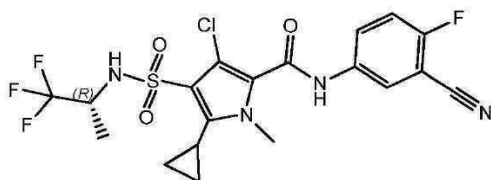
[1313]

[1314]

에틸 5-브로모-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술파모일]피롤-2-카르복실레이트 (174 mg, 0.409 mmol), 수산화리튬 (29.4 mg, 1.23 mmol), THF (20 mL) 및 물 (증류됨, 20 mL)의 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 추가의 LiOH를 첨가하고 (3 당량), 반응 혼합물을 4시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 수득된 잔사를 물 (50 mL)에 용해시키고, 상기 용액을 HCl (H₂O 중 1 M)로 중화시켰다. 형성된 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 5-브로모-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술파모일]피롤-2-카르복실산 (111 mg)을 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.05분 m/z: 397.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 397.9. 5-브로모-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술파모일]피롤-2-카르복실산 (106.9 mg, 0.269 mmol), HATU (127.9 mg, 0.336 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (73.3 mg, 0.538 mmol)을 DMF (1 mL)에 용해시키고, Et₃N (0.112 mL, 0.808 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 55℃에서 주말에 걸쳐 교반시켰다. 상기 용액을 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시켰다. 잔사를 메탄올 (2 mL)에 용해시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 301 (54 mg)을 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.99분 m/z: 515.2 (M-H)⁻ 정확한 질량: 516.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.95 - 4.07 (m, 1 H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.95 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.91 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.55 (s, 1 H).

[1315]

화합물 302: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-5-시클로프로필-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술파모일]피롤-2-카르복사미드



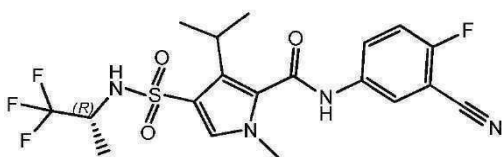
[1316]

[1317]

화합물 **300** (130 mg, 0.24 mmol) 및 포타슘 시클로프로필트리플루오로보레이트 (54.3 mg, 0.37 mmol)를 디메톡시에탄(1.5 mL) 및 증류수 (0.4 mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 N_2 로 5분 동안 탈기시켰다. Cs_2CO_3 (239 mg, 0.73 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N_2 로 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (28.3 mg, 0.024 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N_2 로 탈기시켰다. 바이알의 뚜껑을 닫고, 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 90℃에서 30분 동안, 다음, 마이크로파 조사 하에서 120℃에서 30분 동안, 그리고 마이크로파 조사 하에서 MW에서 140℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하였다. 수층을 HCl (1 M)을 이용하여 산성으로 만들고, 에틸 아세테이트 (5 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 100-0 → 0-50의 헵탄-EtOAc의 구배 용출제를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 사용하여, 그리고 추가로, 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μm , 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, CH_3CN)를 통하여 정제하여 화합물 **302** (10 mg)를 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.10분 m/z: 491.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 492.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.73 - 0.91 (m, 2 H), 1.03-1.15 (m, 2 H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.72-1.83 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.93 - 4.09 (m, 1 H), 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.97 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.29 (br. s., 1 H), 10.73 (br. s., 1 H).

[1318]

화합물 303: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3-이소프로필-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]숄파모일]피롤-2-카르복사미드



[1319]

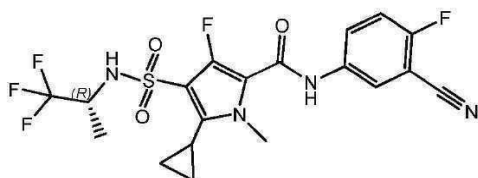
[1320]

마이크로웨이브용 바이알에 메틸 3-브로모-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]숄파모일]피롤-2-카르복실레이트 (500 mg, 1.27 mmol) 및 포타슘 이소프로페닐트리플루오로보레이트 (291 mg, 1.9 mmol)를 충전시켰다. 톨루엔 (6.5 mL) 및 증류수 (0.65 mL)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 로 5분 동안 퍼지하였다. $Pd(OAc)_2$ (57.1 mg, 0.254 mmol) 및 부틸디-1-아다만틸포스핀 (137 mg, 0.382 mmol)을 N_2 하에서 첨가하고, 그 후 Cs_2CO_3 (1243 mg, 3.82 mmol)을 첨가하였다. 바이알의 뚜껑을 닫고, 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고, Me-THF를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 100-0에서 70-30까지의 헵탄-EtOAc의 구배 용출제를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켜 메틸 3-이소프로페닐-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]숄파모일]피롤-2-카르복실레이트 (350 mg)를 반고체로서 생성하였다. 메틸 3-이소프로페닐-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]숄파모일]피롤-2-카르복실레이트 (350 mg, 0.988 mmol)를 THF (50 mL)에 용해시키고, Pd/C (10%) (158 mg)를 N_2 -분위기 하에 첨가하고, 1 당량의 H_2 가 흡수될 때까지 H_2 -분위기 하에서 상기 반응 혼합물을 교반시켰다. 촉매를 질소 분위기 하에서 디칼라이트에서의 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공에서 제거하여 조 메틸 3-이소프로페닐-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]숄파모일]피롤-2-카르복실레이트 (352 mg)를 생성하였다. 메틸 3-이소프로페닐-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]숄파모일]피롤-2-카르복실레이트 (175 mg, 0.491 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (89.61 mg, 0.638 mmol)을 분자 체에서 건조시킨 THF (3.9 mL)에 용해시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M, 1.5 mL, 1.5 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 급랭시켰다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 100-0에서 50-50까지의 헵탄-EtOAc의 구배 용출제를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에

의해, 그리고 추가로 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μm , 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, CH_3CN)에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 다시 진공에서 농축시켜 화합물 **303** (77 mg)을 얻은 황색 고형물로서 생성하였다. 방법 B: Rt: 1.06분 m/z: 459.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 460.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.16 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.18-1.30 (m, 6 H) 3.32 - 3.41 (m, 1 H) 3.64 (s, 3 H) 3.75 - 3.90 (m, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 1 H) 8.12 - 8.25 (m, 2 H) 10.81 (s, 1 H).

[1321]

화합물 304: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-5-시클로프로필-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰과모일]피롤-2-카르복사미드



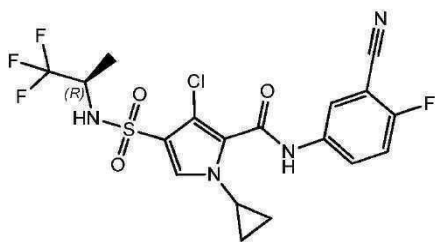
[1322]

[1323]

디메톡시에탄 (2 mL) 및 증류수 (0.2 mL) 중 화합물 **301** (44.4 mg, 0.086 mmol) 포타슘 시클로프로필트리플루오로보레이트 (38.3 mg, 0.26 mmol), Cs₂CO₃ (84 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 플러시하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (19.9 mg, 0.0172 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 140°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc (10 mL) 및 물 (5 mL)에 용해시키고, 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 잔사를 메탄올 (2 mL)에 용해시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50°C에서 건조시켜 화합물 **304** (21 mg)를 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.98분 m/z: 475.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 476.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.82 - 0.91 (m, 2 H), 1.04 - 1.10 (m, 2 H), 1.23 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.71 - 1.81 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.90 - 4.03 (m, 1 H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.95 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H). 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 161.4°C에서 피크.

[1324]

화합물 305: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-시클로프로필-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰과모일]피롤-2-카르복사미드



[1325]

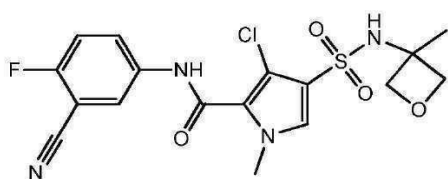
[1326]

플라스크 (250 mL)를 디클로로에탄 (50 mL) 중 메틸 3-클로로-1H-피롤-2-카르복실레이트 (2 g, 12.53 mmol), 시클로프로필보론산 (2.153 g, 25.07 mmol), Na₂CO₃ (2.66 g, 25.07 mmol)으로 충전시켰다. 2,2'-비피리딘 (1.98 g, 12.53 mmol) 및 아세트산구리 (II) (2.3 g, 12.53 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 공기 중에서 격렬하게 교반시키고, 70°C에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고, 물/NH₄OH로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 100-0 -> 70-30의 헵탄-EtOAc의 구배 용출제를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켜 메틸 3-클로로-1-시클로프로필-피롤-2-카르복실레이트 (1.15 g)를 황색 오일로서 생성하였다. 디클로로메탄 (1 mL)에 용해시킨 클로로술폰산 (0.46 mL, 6.91 mmol)을 빙조에서 CH₂Cl₂ (17.7 mL, 275.9 mmol) 중 메틸 3-클로로-1-시클로프로필-피롤-2-카르복실레이트 (1.15 g, 5.76 mmol)에 첨가하고, 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 실온에서 1시간 동안 추가로 교반시키고, 침전물을 여과 제거하고, 디이소프로필에테르로 세척하고, 다

음 단계에서 그대로 사용하였다 (진공에서의 건조 후 0.7 g). 침전물 (0.7 g)을 SOCl_2 (0.7 g, 2.503 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 30분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 냉각시키고, 실온에서 16시간 동안 교반시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사에 얼음을 첨가하고, 혼합물을 Me-THF로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 100-0 → 70-30의 헵탄-EtOAc의 구배 용출제를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켜 메틸 3-클로로-4-클로로술포닐-1-시클로프로필-피롤-2-카르복실레이트 (359 mg)를 오일로서 생성하였으며, 이는 정치시에 고화되었다. 메틸 3-클로로-4-클로로술포닐-1-시클로프로필-피롤-2-카르복실레이트 (359 mg, 1.20 mmol)를 고온 아세트니트릴 (3 mL)에 용해시키고, 분자 체 (약 0.7 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 교반시켰다. 별도의 용기에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (204.2 mg, 1.81 mmol)을 아세트니트릴 (2 mL)에 용해시키고, 분자 체 (약 0.7 g)를 첨가하였다. 이러한 현탁액을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 그 후 NaHCO_3 (303.5 mg, 3.61 mmol)을 첨가하였다. 용기를 닫고, 이것을 80℃에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 고형물을 아세트니트릴로 세척하였다 (2 x 50 mL). 유기 분획물을 합하고, 진공에서 농축시켰다. 상기 혼합물을 농축시키고, 100-0 → 50-50의 헵탄-EtOAc의 구배 용출제를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피 (고상, 40 g)에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 합하고, 진공에서 농축시켜 메틸 3-클로로-1-시클로프로필-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (281 mg)를 오일로서 생성하였으며, 이는 정치시에 고화되었다.

[1327] 메틸 3-클로로-1-시클로프로필-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.267 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (48.681 mg, 0.347 mmol)을 THF (2.1 mL, 25.8 mmol)에 용해시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M) (0.8 mL, 1 M, 0.8 mmol)를 실온에서 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 급랭시켰다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 정제를 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μm , 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH_4HCO_3 용액, CH_3CN)를 통하여 수행하였다. 생성물 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 진공에서 다시 농축시켜 화합물 **305** (80 mg)를 백색 고형물로서 수득하였다. 방법 B: Rt: 1.06분 m/z: 477.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 478.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.85 - 1.05 (m, 4 H), 1.17 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.61 - 3.76 (m, 1 H), 3.93 - 4.12 (m, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.95 - 8.01 (m, 1 H), 8.17 - 8.23 (m, 1 H), 8.49 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.86 (s, 1 H).

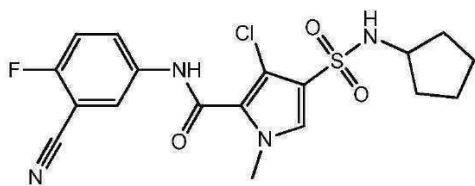
[1328] 화합물 306: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-메틸-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)술포모일]피롤-2-카르복사미드



[1329]

[1330] 제1 단계에서 1.5 당량의 이소프로필아민 대신 3 당량의 3-메틸-3-옥세탄아민을 사용하여 화합물 **269**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **306** (179 mg)을 메틸 3-클로로-4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트로부터 두 단계로 제조하였다. 방법 B: Rt: 0.86분 m/z: 425.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 426.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.15 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.66 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.78 - 8.76 (m, 1 H), 7.98 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.65 (br. s., 1 H).

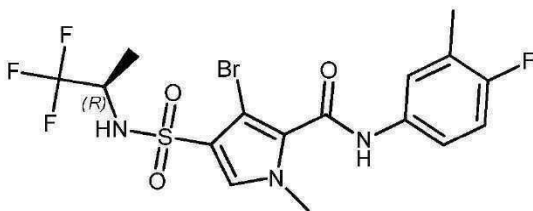
[1331] 화합물 307: 3-클로로-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-4-(시클로펜틸술포닐)-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[1332]

[1333] 제1 단계에서 1.5 당량의 이소프로필아민 대신 3 당량의 시클로펜틸아민을 사용하여 화합물 269에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 307 (241 mg)을 메틸 3-클로로-4-클로로술포닐-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트로부터 두 단계로 제조하였다. 방법 B: Rt: 1.05분 m/z: 423.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 424.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 - 1.51 (m, 4 H), 1.51 - 1.77 (m, 4 H), 3.41 - 3.52 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 7.52 - 7.59 (m, 2 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.91 - 8.07 (m, 1 H), 8.14 - 8.27 (m, 1 H), 10.65 (br. s., 1 H).

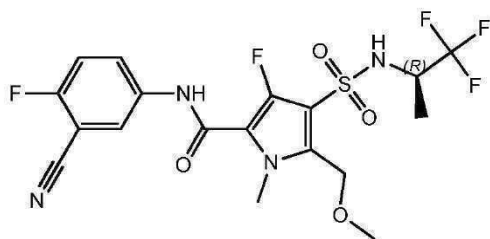
[1334] 화합물 308: 3-브로모-N-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포닐]피롤-2-카르복사미드



[1335]

[1336] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 4-플루오로-3-메틸-아닐린을 사용하여 화합물 292에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 308을 제조할 수 있다. 방법 B: Rt: 1.07분 m/z: 486.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 487.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.93 - 4.07 (m, 1 H), 7.13 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.39 (br. s., 1 H), 10.36 (s, 1 H).

[1337] 화합물 309: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3-플루오로-5-(메톡시메틸)-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포닐]피롤-2-카르복사미드



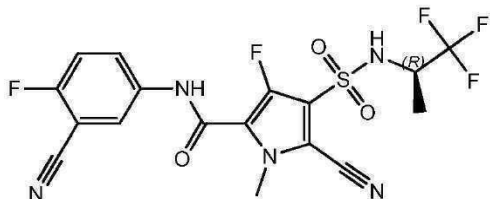
[1338]

[1339] 화합물 301 (더 큰 규모인 것을 제외하고는 화합물 301의 합성에서 설명한 것과 유사하게 제조함, 100.1 mg, 0.194 mmol), 포타슘 트리플루오로(메톡시메틸)보레이트 (88.6 mg, 0.58 mmol), Cs₂CO₃ (189.9 mg, 0.58 mmol), DME (3 mL, 29.0 mmol), 물 (증류됨, 0.25 mL)의 혼합물을 질소로 5분 동안 버블링시켰다. 그 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (44.9 mg, 0.039 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 140℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 160℃에서 60분 동안 추가로 가열하고, 다음, 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL)에 용해시키고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 생성물 분획물을 농축시키고, 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 ODB- 5 μm, 30x250 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH₄HCO₃ 용액, CH₃CN)에 의해 추가로 정제하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시킨 후 화합물 309 (20 mg)를 백색 분말로서 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.91 분. m/z: 479.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 480.1. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 180.7℃에

서 피크. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.90 - 4.02 (m, 1 H), 4.64 - 4.73 (m, 2 H), 7.55 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.96 (ddd, $J=9.2, 4.9, 2.6$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J=5.7, 2.6$ Hz, 1 H), 8.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 10.54 (s, 1 H).

[1340]

화합물 310: 5-시아노-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일]피롤-2-카르복사미드



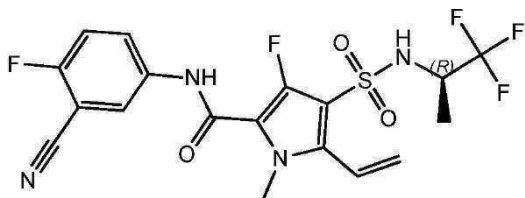
[1341]

[1342]

화합물 **301** (더 큰 규모라는 것을 제외하고는 화합물 **301**의 합성에서 설명한 것과 유사하게 제조함, 185.6 mg, 0.346 mmol), 시안화구리 (I) (93.04 mg, 1.04 mmol), DMF (2 mL, 25.8 mmol)를 마이크로파 조사 하에서 160°C에서 110분 가열하였다. 이것을 EtOAc (50 mL)로 희석시키고, 암모니아로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 50%까지의 EtOAc/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켰다. 잔사를 메탄올 (5 mL)에 용해시켰으며, 생성물은 물의 첨가시에 결정화되었다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50°C에서 하룻밤 건조시켜 화합물 310 (45 mg)을 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.91분 m/z : 460.3 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 461.1. 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 211.4°C에서 피크. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.04 - 4.15 (m, 1 H), 7.57 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H), 8.17 (dd, $J=5.7, 2.6$ Hz, 1 H), 9.32 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 10.87 (s, 1 H).

[1343]

화합물 311: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일]-5-비닐-피롤-2-카르복사미드



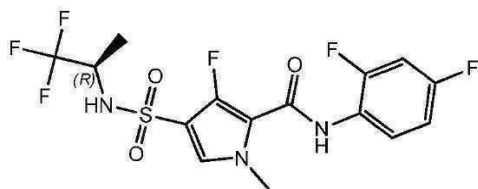
[1344]

[1345]

화합물 **301** (더 큰 규모라는 것을 제외하고는 화합물 **301**의 합성에서 설명한 것과 유사하게 제조함, 446 mg, 0.87 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (348.0 mg, 2.60 mmol), Cs_2CO_3 (846.5 mg, 2.60 mmol), DME (7 mL), 물 (1 mL)의 혼합물을 질소로 5분 동안 플러시하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (200.1 mg, 0.17 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 140°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc (50 mL) 및 물 (25 mL)에 용해시켰다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 10%로부터 100%까지의 헥산 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 수득된 잔사를 메탄올 (10 mL)에 용해시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50°C에서 건조시켜 화합물 **311** (297 mg)을 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.94분 m/z : 461.1 (M-H) $^-$ 정확한 질량: 462.1. 시차 주사 열량법: 10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지: 195.8°C에서 피크. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 1 H), 5.78 - 5.82 (m, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 6.80 - 6.91 (m, 1 H), 7.55 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.96 (ddd, $J=9.2, 4.8, 2.6$ Hz, 1 H), 8.19 (dd, $J=5.7, 2.6$ Hz, 1 H), 8.66 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H).

[1346]

화합물 312: N-(2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일]피롤-2-카르복사미드



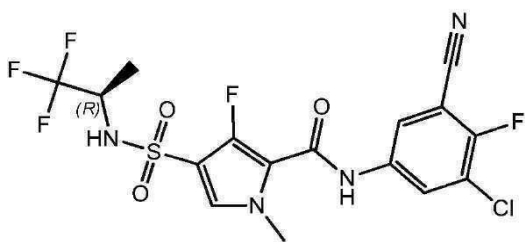
[1347]

[1348]

Et₃N (0.19 mL, 1.35 mmol)을 DMF (1 mL, 12.92 mmol) 중 3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실산 (146 mg, 0.46 mmol), HATU (218 mg, 0.57 mmol), 2,4-디플루오로아닐린 (119.8 mg, 0.92 mmol)에 첨가하고, 65℃에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 용액을 실리카 겔 컬럼에 직접적으로 충전시키고, 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켰으며, 잔사는 물의 첨가시에 메탄을 (10 mL)로부터 결정화되었다. 백색 결정을 여과 제거하고, 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **312** (105 mg)를 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.88분 m/z: 428.0 (M-H)⁺ 정확한 질량: 429.1. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 179.4℃에서 피크. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.91 - 4.03 (m, 1 H), 7.07 - 7.14 (m, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 7.54 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.63 - 7.72 (m, 1 H), 8.59 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 9.69 (s, 1 H).

[1349]

화합물 313: N-(3-클로로-5-시아노-4-플루오로-페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



[1350]

[1351]

DMF (150 mL) 중 3-클로로-2-플루오로-5-니트로-벤조산 (9 g, 40.99 mmol)의 용액에 HATU (31.17 g, 82.0 mmol) 및 DIPEA (15.89 g, 123.0 mmol)를 첨가하였다.

[1352]

상기 반응물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. NH₄Cl (3.29 g, 61.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 조 물질을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 (석유 에테르/에틸 아세테이트=1/1) 정제하여 3-클로로-2-플루오로-5-니트로-벤즈아미드 (3 g)를 생성하였다. CH₃CN (50 mL) 중 3-클로로-2-플루오로-5-니트로-벤즈아미드 (3 g)의 용액에 POCl₃ (6.86 g, 44.74 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 80℃에서 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 증발시키고, NaHCO₃ 용액을 첨가하여 pH를 7-8로 조정하였다. CH₂Cl₂를 첨가하고, 유기층을 수집하고, 건조시키고 증발시켜 3-클로로-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴 (1.6 g)을 생성하였다. 에틸 아세테이트 (40 mL) 중 3-클로로-2-플루오로-5-니트로-벤조니트릴 (1.5 g, 7.48 mmol)의 혼합물을 Pd/C (0.3 g)를 촉매로 이용하여 실온에서 수소화하였다. H₂의 흡수 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 증발시켰다. 조 화합물을 고성능 액체 크로마토그래피 (컬럼: 아디크마 다이아몬실(ADIKMA Diamonsil)(2) C₁₈, 150*25*5 μm, 유량: 35 mL/분, 이동상 A: 정제수 (0.5% HCl을 함유함), 이동상 B: CH₃CN, 구배: 53-83% (%B))에 의해 정제하였다. NaHCO₃ 용액을 첨가하여 pH를 8로 조정하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 용매를 진공에서 농축시켜 5-아미노-3-클로로-2-플루오로벤조니트릴 (253 mg)을 생성하였다.

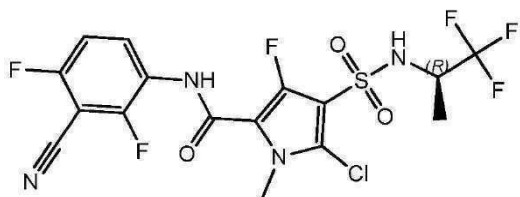
[1353]

2,4-디플루오로아닐린 대신 5-아미노-3-클로로-2-플루오로벤조니트릴을 사용하여 화합물 **312**에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 **313** (118 mg)을 제조하였다. 방법 D: Rt: 2.01 분. m/z: 469.0 (M-H)⁺ 정확한 질량: 470.0. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 205.4℃에서 피크. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 7.58 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.08

(dd, J=5.1, 2.6 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=6.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 10.40 (s, 1 H).

[1354]

화합물 314: 5-클로로-N-(3-시아노-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



[1355]

[1356]

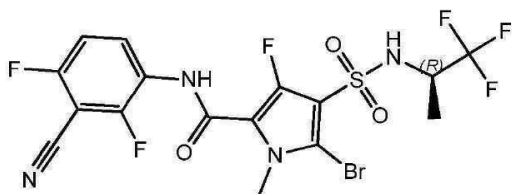
NCS (20.0 mg, 0.15 mmol)를 화합물 **181** (더 큰 규모라는 것을 제외하고는 화합물 **181**에 대하여 설명한 것과 유사하게 합성함, 68 mg, 0.15 mmol), 아세트니트릴 (1 mL, 19.15 mmol), DMF (1 mL)에 첨가하고, 주말에 걸쳐 교반시켰다. 추가의 NCS (0.75 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 직접적으로 실리카 겔 컬럼 상에 충전시키고, 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켰다. 수득된 잔사를 메탄올 (5 mL)에 용해시켰으며, 생성물은 물의 첨가에 결정화되었다. 백색 분말을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **314** (9.6 mg)를 생성하였다. 방법 B: Rt:1.05분. m/z: 486.9(M-H)⁻ 정확한 질량: 488.0.

[1357]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.95-4.15 (m, 1 H), 7.47 (td, J=9.0, 1.4 Hz, 1 H), 8.03 (td, J=8.9, 6.2 Hz, 1 H), 8.96 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.22 (s, 1 H).

[1358]

화합물 315: 5-브로모-N-(3-시아노-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



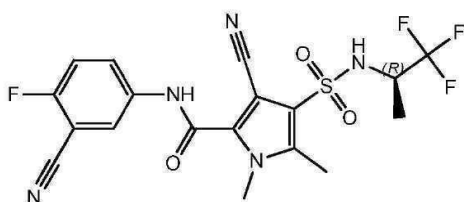
[1359]

[1360]

화합물 **181** (더 큰 규모라는 것을 제외하고는 화합물 **181**에 대하여 설명한 것과 유사하게 합성함, 221 mg, 0.486 mmol) 및 NBS (129.9 mg, 0.73 mmol)를 DMF (1.5 mL) 및 아세트니트릴 (1.5 mL)에 용해시키고, 하룻밤 교반시켰다. 가외의 NBS (50 mg)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 시스템에서 직접적으로 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 농축시켰다. 잔사는 물의 첨가에 메탄올 (10 mL)로부터 결정화되었다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 **315** (125 mg)를 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.93분 m/z: 533.0(M-H)⁻ 정확한 질량: 534.0. 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 197.6℃에서 피크. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.95 - 4.08 (m, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 1 H), 8.95 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.28 (s, 1 H).

[1361]

화합물 316: 3-시아노-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1,5-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복사미드



[1362]

[1363]

에틸 3-플루오로-1,5-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술포모일]피롤-2-카르복실레이트 (211

mg, 0.59 mmol), 시안화칼륨 (190.9 mg, 2.93 mmol), DMA (5 mL, 54.0 mmol), 18-크라운-6 (156.6 mg, 0.59 mmol)을 165℃에서 6시간 동안, 그리고 추가로, 150℃에서 하룻밤 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔사를 물/EtOAc (10/20 mL)에 용해시켰다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시켜 에틸 3-시아노-1,5-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일]피롤-2-카르복실레이트 (27 mg)를 투명 오일로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 방법 D: Rt: 1.74분 m/z: 366.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 367.1. 톨루엔 중 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.296 mL, 1 M, 0.296 mmol)를 THF (2 mL) 중 에틸 3-시아노-1,5-디메틸-4-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]술폰아모일]피롤-2-카르복실레이트 (27 mg, 0.07 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (13.1 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 하룻밤 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 NH₄Cl 용액 (5 mL)으로 급랭시키고, 염수 (5 mL)로 희석시키고, 그 후 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔사를 DMF (1 mL)에 용해시키고, 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 농축시키고, 잔사를 메탄올 (2 mL)에 용해시켰다. 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 화합물 **316** (8 mg)을 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.78분 m/z: 456.1(M-H)⁻ 정확한 질량: 457.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3 H), CH₃ 중첩 DMSO 신호, 3.72 (s, 3 H), 3.93 - 4.05 (m, 1 H), 7.59 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.94 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.75 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 11.16 (s, 1 H).

[1364]

화합물 317: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-4-[[[(1R)-2,2-디플루오로-1-메틸-프로필]술폰아모일]-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[1365]

[1366]

압력 튜브에서 에틸 4-클로로술폰일-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (725 mg, 2.54 mmol), (2R)-3,3-디플루오로부탄-2-아민히드로클로라이드 (415.7 mg), NaHCO₃ (853 mg, 10.2 mmol), 아세트니트릴 (10 mL) 및 분자 체 4A (3000 mg)를 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 필터 상의 고형물을 아세트니트릴로 세척하였다 (2 x 10 mL). 여과액을 농축시켰다. 잔사 (1 g)를 0%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 생성물 분획물을 50℃에서 진공에서 농축시켜 에틸 4-[[[(1R)-2,2-디플루오로-1-메틸-프로필]술폰아모일]-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (882 mg)를 백색 분말로서 생성하였다. 에틸 4-[[[(1R)-2,2-디플루오로-1-메틸-프로필]술폰아모일]-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.42 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (75.9 mg, 0.54 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.67 mL, 1 M, 1.67 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (수성, 5 mL)로 급랭시켰다. 유기층을 제거하고, 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하였다 (2 x 5 mL). 합한 유기층을 증발시켜 건조시키고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피 (0%에서 100%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트, 그리고 다시 0%에서 60%까지의 헵탄 중 에틸 아세테이트를 이용)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 증발시켜 건조시키고, 생성된 잔사를 환류 이소프로판올 (7 mL)에 용해시키고, 초음파 처리하여 현탁액을 수득하였다. 백색 고형물을 여과시키고, 이소프로판올 (1 mL)로 세척하여 화합물 **317** (115 mg)을 미색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.45 - 3.61 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.54 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.04 - 8.37 (m, 1 H), 8.17 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.32 (br. s., 1 H). 방법 B: Rt: 0.98분 m/z: 431.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 432.1.

[1367]

화합물 318: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-4-[[[(1S)-2,2-디플루오로-1-메틸-프로필]술폰아모일]-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복사미드



[1368]

[1369]

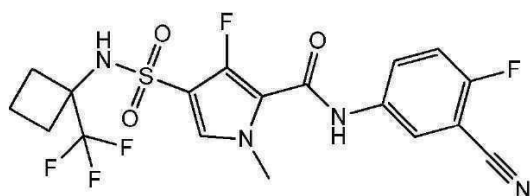
(2R)-3,3-디플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 대신 (2S)-3,3-디플루오로부탄-2-아민히드로클로라이드를 사용하여 화합물 317에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 318 (111 mg)을 제조하였다. 방법 B: Rt: 0.98분 m/z: 431.1 (M-H)⁻ 정확한 질량: 432.1.

[1370]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.48 - 3.61 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.52 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.10 - 8.28 (m, 1 H), 8.17 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.34 (br. s., 1 H). 시차 주사 열량법: 10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지: 167.9℃에서 피크.

[1371]

화합물 319: N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-3-플루오로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술폰모일]피롤-2-카르복사미드



[1372]

[1373]

에틸 4-클로로술폰닐-3-플루오로-1-메틸-피롤-2-카르복실레이트 (640 mg, 2.20 mmol), 1-(트리플루오로메틸)시클로부탄-1-아민 (1710 mg, 12.29 mmol), NaHCO₃ (553 mg, 6.58 mmol), 아세트니트릴 (12.8 mL, 245.1 mmol) 및 분자 체 4A (250 mg)의 혼합물을 교반시키고, 총 5일 동안 환류시켰다 (2일 후, 추가의 4 당량의 1-(트리플루오로메틸)시클로부탄-1-아민을 첨가하였다). 상기 반응 혼합물을 여전히 고온인 동안 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 수득된 잔사를 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획물을 진공에서 50℃에서 농축시켜 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (631 mg)를 백색 결정으로서 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.90분 m/z: 371.3 (M-H)⁻ 정확한 질량: 372.1. THF (10 mL) 및 물 (증류됨, 10 mL) 중 에틸 3-플루오로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술폰모일]피롤-2-카르복실레이트 (624 mg, 1.68 mmol), LiOH (120.4 mg, 5.03 mmol)의 용액을 하룻밤 교반시켰다. HCl (H₂O 중 1 M) (5.03 mL, 1 M, 5.03 mmol)을 첨가하고, THF를 증류 제거하였다. 백색 침전물을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 3-플루오로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술폰모일]피롤-2-카르복실산 (412 mg)을 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.04분 m/z: 343.0 (M-H)⁻ 정확한 질량: 344.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.82 (quin, J=8.1 Hz, 2 H), 2.26 - 2.35 (m, 2 H), 2.39 - 2.48 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 7.53 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 13.12 (br. s., 1 H). Et₃N (0.23 mL, 1.62 mmol)을 DMF (2 mL) 중 3-플루오로-1-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]술폰모일]피롤-2-카르복실산 (186 mg, 0.54 mmol), HATU (257. mg, 0.676 mmol) 및 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (147.323 mg, 1.082 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 4시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 10%로부터 100%까지의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 직접적으로 정제하였다. 생성물 분획물을 진공에서 농축시켜 백색 분말을 생성하고, 이를 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켰다. 이 분말을 가온 메탄올 (25 mL)에 용해시키고, 결정화가 시작될 때까지 물을 첨가하였다. 백색 결정을 여과 제거하고, 진공에서 50℃에서 하룻밤 건조시켜 화합물 319 (157 mg)를 생성하였다. 방법 D: Rt: 1.96분 m/z: 461.3 (M-H)⁻ 정확한 질량: 462.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.78 - 1.91 (m, 2 H), 2.28 - 2.37 (m, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 7.97 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

[1374] **생물학적 실시예 - 화학식 ID의 화합물의 항-HBV 활성**

[1375] 안정한 형질감염된 세포주, HepG2.2.15를 사용하여 항-HBV 활성을 측정하였다. 이 세포주는 상대적으로 일관된 고 수준의 HBV 비리온 입자를 분비하는 것으로 기술되었는데, 이는 침팬지에서 급성 및 만성 둘 모두의 감염 및 질환을 야기하는 것으로 밝혀졌다.

[1376] 항바이러스제에 있어서, 분석 세포를 이중의 96웰 플레이트에서 연속 희석 화합물을 이용하여 3일 동안 2회 처리하였다. 6일의 처리 후, 실시간 PCR 및 HBV 특이적 프라이머 세트 및 프로브를 사용하여 분비된 비리온으로부터의 정제된 HBV DNA의 정량화에 의해 항바이러스 활성을 결정하였다.

[1377] 또한, 독시사이클린의 부재 하에 (Tet-오프(off) 시스템) HBV를 복제하는 안정한 유도가능 HBV 생산 세포주인 HepG2.117 세포주를 이용하여 항 HBV 활성을 측정하였다. 항바이러스 분석에 있어서, HBV 복제를 유도하고, 이어서 이중의 96웰 플레이트에서의 연속 희석 화합물을 이용한 처리를 하였다. 3일의 처리 후, 실시간 PCR 및 HBV 특이적 프라이머 세트 및 프로브를 사용하여 세포내 HBV DNA의 정량화에 의해 항바이러스 활성을 결정하였다.

[1378] 화합물의 세포독성을 화합물의 존재 하에 4일 동안 인큐베이션한 HepG2 세포를 이용하여 검정하였다. 세포의 생존성을 레사주린(Resazurin) 분석법을 이용하여 평가하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

화합물 번호	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4일 CC ₅₀ (μM)	화합물 번호	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4일 CC ₅₀ (μM)
1	0.42	3.10	>25	33	0.03	0.04	>25
2	0.03	0.06	>25	34	0.03	<0.02	>25
3	0.07	0.10	>25	35	0.03	0.02	>25
4	0.10	0.06	>25	36	0.08	0.04	>25
5	0.03	0.02	>25	37	0.73	0.38	>25
6	0.02	0.02	>25	38	0.05	0.02	>25
7	0.12	0.10	>25	39	0.05	0.04	>25
8	0.02	0.02	>25	40	0.20	0.12	>25
9	0.01	0.03	>25	41	0.52	0.33	>25
10	0.11	0.08	>25	42	0.54	0.72	>25
11	0.03	0.02	>25	43	0.11	0.13	>25
12	0.12	0.06	>25	44	0.37	0.26	>25
13	0.46	0.14	>25	45	0.32	0.34	>25
13a	0.35	0.20	>25	46	0.12	0.17	>25
13b	1.01	0.46	>25	47	0.10	0.10	>25
14	0.04	0.02	>25	48	0.05	0.06	>25
15	0.16	0.13	>25	49	0.07	0.02	>25
16	0.06	0.03	>25	50	0.07	0.05	>25
17	0.03	0.02	>25	51	>1	>1	>25
18	<0.02	0.03	>25	52	0.26	0.33	>25
19	0.06	0.08	>25	53	0.26	0.18	>25
20	0.07	0.06	>25	54	0.20	0.25	>25
21	0.22	0.84	>25	55	0.21	0.11	>25
22	0.08	0.07	>25	56	0.02	<0.02	>25
23	0.02	0.13	>25	57	0.06	0.05	>25
24	0.20	0.30	>25	58	0.09	0.06	>25
25	0.34	0.23	>25	59	0.03	0.03	>25
26	0.14	0.26	>25	60	0.02	0.03	24.1
27	0.04	0.06	>25	61		>1	>25
28	0.10	0.14	>25	62	0.27	0.14	>25
29	0.15	0.21	>25	63	0.06	0.04	>25
30	0.45	0.33	>25	64	0.13	0.05	>25
31	0.13	0.39	>25	65	0.01	0.01	>25
32	0.18	0.34	>25	66	0.03	0.03	>25

[1379]

화합물 번호	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4일 CC ₅₀ (μM)
67	0.02	0.03	>25
68	0.07	0.07	>25
69	0.03	0.07	>25
70	0.02	0.04	>25
71	0.10	0.13	>25
72	0.01	0.01	>25
73		0.10	14.1
74	0.02	0.02	>25
75	0.18	0.18	>25
76	0.18	0.13	>25
77	0.07	0.18	>25
78	0.02	0.03	>25
79	0.53	0.46	>25
80	0.04	0.09	>25
81	0.01	0.05	>25
82	0.17	0.49	>25
83	>1	1.35	>25
84	0.46	0.61	>25
85	0.03	0.05	>25
86	0.37	0.35	>25
87	0.96	>1	>25
88	0.02	0.03	>25
89	0.02	0.02	>25
90	0.05	0.03	>25
91	0.06	0.04	>25
92	0.04	0.03	>25
93	0.03	0.03	>25
94	0.009	0.01	>25
95	0.13	0.06	>25
96	0.01	0.03	23.7
97	0.03	0.03	>25
98	0.81	0.54	>25
99	0.13	0.10	>25
100	0.06	0.05	12.2

화합물 번호	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4일 CC ₅₀ (μM)
101	0.03	0.03	>25
102	0.06	0.06	>25
103	0.05	0.02	>25
104	0.02	0.02	>25
105	0.03	0.02	>25
106	0.01	0.01	>25
107	0.01	0.01	>25
108		0.01	>25
109	0.24	0.10	>25
110	0.02	0.03	>25
111	0.007	0.007	>25
112	0.06	0.09	>25
113	0.03	0.02	>25
114	0.10	0.05	>25
115	0.30	0.11	>25
116	0.03	0.02	>25
117	0.007	0.01	>25
118	0.05	0.02	>25
119	0.03	0.01	>25
120	0.03	0.03	>25
121	0.05	0.04	>25
122	0.07	>1	13.1
123	0.04	0.04	>25
124	0.04	0.04	>25
125	0.19	0.08	16.7
126	0.59	0.23	>25
127	0.05	0.19	>25
128	0.15	0.09	>25
129	0.17	0.08	>25
130	0.09	0.15	>25
131	0.01	0.01	>25
132	0.08	0.07	>25
133	0.04	0.08	>25
134	0.18	0.13	>25

[1380]

화합물 번호	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4일 CC ₅₀ (μM)
135	0.02	0.26	>25
136	0.06	0.06	>25
137	0.03	0.04	16.5
138	0.10	0.03	>25
139	0.05	0.03	>25
140	0.10	0.06	>25
141	0.04	0.15	>25
142	0.15	0.42	>25
143	0.05	0.15	>25
144	0.05	0.07	>25
145	0.04	0.03	>25
146	0.07	0.04	>25
147	0.08	0.04	>25
148	0.11	0.07	>25
149	0.04	0.03	>25
150	0.09	0.06	>25
151	0.08	0.07	>25
152	0.24	0.08	>25
153	0.27	0.15	>25
154	0.13	0.08	>25
155	0.03	0.05	>25
156	0.04	0.03	>25
157	0.08	0.05	>25
158	0.12	0.36	>25
159	0.09	0.81	>25
160	0.16	0.13	>25
161	>1	0.91	>25
162	>1	0.89	>25
163	0.18	0.11	14.3
164	0.13	0.13	>25
165a	0.15	0.04	9.3
165b	0.12	0.02	4.8
166	0.14	0.12	>25
166a	0.14	0.10	17.9

화합물 번호	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4일 CC ₅₀ (μM)
166b	0.31	0.17	21.3
167	0.12	0.31	>25
168	0.12	0.32	>25
169	0.12	0.07	11.2
169a	0.14	0.05	16.1
169b	0.04	0.03	17.1
170	<0.005	0.005	>100
171	0.02	0.02	>25
172	0.10	0.08	>25
173	0.21	0.32	>25
174	0.08	0.04	>25
175	0.07	0.13	>25
176	0.50	0.37	>25
177	0.33	0.26	>25
178	0.04	0.09	>25
179	0.30	0.27	>25
180	0.01	0.02	>25
181	0.008	0.006	>25
182	0.01	0.03	>25
183	0.02	0.01	>25
184	0.008	0.006	>25
185	0.006	0.005	>25
186	0.008	0.005	>25
187	0.008	0.006	>25
188	0.04	0.03	>25
189	0.007	0.007	11.3
190	0.09	0.10	>25
191	0.18	0.16	>25
192	0.57	0.19	>25
193	0.14	0.11	>25
194	0.09	0.05	>25
195	0.04	0.04	>25
196	0.10	0.08	>25
197	0.12	0.09	>25

[1381]

화합물 번호	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4일 CC ₅₀ (μM)
198	0.15	0.08	>25
199	0.006	0.008	>25
200a	0.10	0.05	>25
200b	0.09	0.10	>25
201	0.07	0.02	>25
202	0.03	0.02	>25
203	0.38	0.47	>25
204	0.65	0.62	>25
205	0.08	0.03	13.0
206	0.03	0.09	>25
207	0.05	0.14	>25
208	0.20	0.66	>25
209	0.09	0.09	>25
210	0.05	0.05	>25
211	0.04	0.04	>25
212	0.09	0.04	>25
213	0.21	0.31	>25
214	0.06	0.02	>25
215	0.02	0.010	>25
216	0.18	0.46	>25
217	0.005	0.005	>25
218	0.009	0.007	>25
219	0.01	0.009	>25
220	0.10	0.04	>25
221	0.007	0.006	>25
222	0.004	0.009	>25
223	0.12	0.09	>25
224	0.22	0.26	>25
225	0.07	0.07	>25
226	0.19	0.21	>25
227	0.02	0.04	>25
228a	0.03	0.03	>25
228b	0.03	0.03	>25
229	0.004	0.004	>25

화합물 번호	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4일 CC ₅₀ (μM)
230	0.008	0.03	>25
231	0.04	0.03	>25
232	0.02	0.02	>25
233	0.09	0.16	>25
234	0.02	0.03	>25
235	0.01	0.01	>25
236a	0.02	0.05	>25
236b	0.06	0.05	>25
237	0.08	0.10	>25
238	0.10	0.11	>25
239	0.02	0.01	>25
240	0.02	0.05	>25
241	0.01	0.01	>25
242	0.20	0.30	>25
243	0.11	0.10	>25
244	0.14	0.53	>25
245	0.04	0.04	>25
246	0.05	0.06	>25
247	0.03	0.03	>25
248	0.03	0.07	>25
249	0.07	0.18	1.7
250	0.007	0.40	20.0
251	0.01	0.06	>25
252	0.05	0.08	>25
253	0.01	0.01	>25
254	0.05	0.05	>25
255	0.09	0.10	>25
256	0.02	0.03	>25
257	0.08	0.09	>25
258	0.03	0.02	>25
259	0.05	0.05	>25
260	0.07	0.09	>25
261	0.04	0.13	>25
262	0.02	0.02	>25

[1382]

화합물 번호	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4일 CC ₅₀ (μM)
263	0.005	0.008	>25
264	0.09	0.13	>25
265	0.01	0.03	>25
266	0.02	0.03	>25
267	0.006	0.009	>25
268	0.005	0.006	>25
269	0.05	0.07	>25
270	0.06	0.11	>25
271	0.009	0.02	>25
272	0.30	0.76	>25
273	0.42	0.70	>25
274	0.02	0.04	19.4
275	0.60	0.70	>25
276	0.01	0.01	>25
277	0.03	0.04	>25
278	0.006	0.01	>25
279	<0.004	0.005	>25
280	0.005	0.06	>25
281	<0.004	0.007	>25
282	<0.005	0.005	>25
283	0.02	0.03	>25
284		0.009	>25
285		0.007	>25
286		0.005	21.9
287	0.004	0.005	>25
288	0.007	0.01	>25
289	0.04	0.05	>25
290		0.02	>25
291	0.42	0.39	>25

화합물 번호	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4일 CC ₅₀ (μM)
292		0.03	15.5
293	0.02	0.05	>25
294	0.04	0.10	>25
295	0.02	0.03	>25
296	0.10	0.23	>25
297	0.04	0.09	22.6
298	0.02	0.05	23.7
299		0.009	>25
300		0.008	14.2
301		0.007	>25
302		0.03	>25
303		>12.5	>25
304		0.01	>25
305	0.17	0.35	>25
306	0.03	0.06	>25
307		0.03	>25
308		0.01	>25
309	0.53	0.32	>25
310	0.07	0.16	>25
311		0.06	>25
312		0.06	>25
313	0.02	0.05	>25
314		0.007	>25
315		0.007	>25
316	0.05	0.05	>25
317		0.006	>25
318		0.019	>25
319		<0.004	>25

[1383]