



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0117902
(43) 공개일자 2009년11월13일

(51) Int. Cl.

C07D 409/14 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7020481

(22) 출원일자 2008년03월25일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년09월30일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/053460

(87) 국제공개번호 WO 2008/119689

국제공개일자 2008년10월09일

(30) 우선권주장

07105429.0 2007년04월02일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

에프. 호프만-라 로슈 아게

스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자

가티 맥아더 실비아

스위스 체하-4052 바젤 람스타이너스트라쎄 28

비호만 위르겐

독일 79585 슈타이넨 비르켄베그 25

블터링 토마스

독일 79639 그렌자흐-빌렌 인 덴 압츠마텐 6

(74) 대리인

김창세

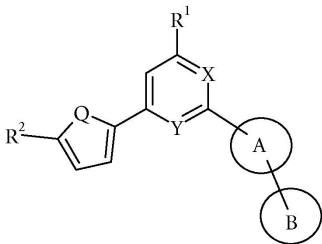
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) MGLUR2 길항물질로서의 피리딘 및 피리미딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 제조방법 및 그의 CNS 장애의 치료를 위한 약제 제조용 용도 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

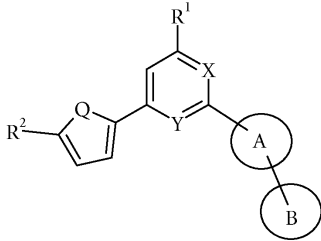
Q, A, B, X, Y, R¹ 및 R²는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

X 및 Y중 하나는 N이고, 다른 것은 CH이거나, 또는 X 및 Y 모두 N이고;

Q는 S, O, -CH=N- 또는 -N=CH-이고;

A는 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 이들 각각은 C₁₋₆-알킬에 의해 임의적으로 치환되고;

B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이때 치환체는 할로, 나이트로, 하이드록시에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₆-알킬, NR^aR^b(이때, R^a 및 R^b는 독립적으로 H, C₁₋₆-알킬 또는 -(CO)-C₁₋₆-알킬이다), -S-C₁₋₆-알킬, -(SO₂)-OH, -(SO₂)-C₁₋₆-알킬, -(SO₂)-NR^cR^d(이때, R^c 및 R^d는 독립적으로 H, 하이드록시로 임의적으로 치환된 C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-할로알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시에 의해 임의적으로 치환된 -(CO)-C₁₋₆-알킬, -(CH₂CH₂O)_nCHR^e(이때, R^e는 H 또는 CH₂OH이고 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다), -(CH₂)_m-아릴(이때, m은 1 또는 2이고 아릴은 할로 또는 C₁₋₆-알콕시에 의해 임의적으로 치환된다), -(CH₂)_p-C₃₋₆-사이클로알킬(이때, p는 0 또는 1이다), 또는 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬이다], -(SO₂)-NR^fR^g(이때, R^f 및 R^g는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 질소, 산소, 황 및 SO₂기로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의적으로 함유하는 4, 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고, 이때 상기 4, 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리는 하이드록시, C₁₋₆-알킬, 하이드록시에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₆-알콕시, 및 5 및 6원 헤테로아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체에 의해 임의적으로 치환된다], NHSO₂-C₁₋₆-알킬, NHSO₂-NR^hRⁱ(이때, R^h 및 Rⁱ는 독립적으로 H, C₁₋₆-알킬, -(CO)O-C₁₋₆-알킬이거나, 또는 R^h 및 Rⁱ는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의적으로 함유하는 4, 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고, 이때 상기 4, 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리는 C₁₋₆-알킬에 의해 임의적으로 치환된다]로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹은 H, 할로젠, 하이드록시에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-할로알킬 또는 C₃₋₆-사이클로알킬이고;

R²는 시아노, 할로젠, C₁₋₆-할로알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-할로알콕시, C₁₋₆-알킬 및 C₃₋₆-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 NR^jR^k이며, 이때, R^j 및 R^k는 H, C₃₋₈-사이클로알킬, 아릴, 5 내지 12원 헤테로아릴, 및 C₁₋₆-알킬(이는 할로젠, 하이드록시, C₃₋₈-사이클로알킬, 아릴, 5 내지 12원 헤테로아릴 및 -NR^lR^m(이때, R^l 및 R^m은 H 및 C₁₋₆-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^l 및 R^m은 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의적으로 함유하는 임의적으로 치환된 5 내지

12원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 할로젠, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체에 의해 임의적으로 치환된다)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의적으로 치환된다]로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

X 및 Y 모두가 N이거나, X는 N이고 Y는 CH이고;

Q는 S, -CH=N- 또는 -N=CH-이고;

A는 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이때 치환체는 NR^aR^b(이때, R^a 및 R^b는 독립적으로 H이다) 및 -(SO₂)-NR^cR^d[이때, R^c 및 R^d는 독립적으로 H, C₁₋₆-알킬 또는 -(CO)-C₁₋₆-알킬이다]로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹은 C₁₋₆-알킬 또는 C₁₋₆-할로알킬이고;

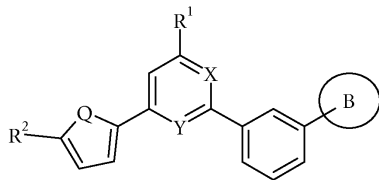
R²는 할로젠 및 C₁₋₆ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 Ia의 구조를 가진, 화합물:

화학식 Ia



상기 식에서,

X, Y, Q, B, R¹ 및 R²는 제 1 항 또는 제 2 항에 기재된 바와 같다.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 B가 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b(이때, R^a 및 R^b는 모두 H이다)인, 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

5-{3-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피리딘-2-일아민;

5-{3-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피리미딘-2-일아민;

5-{3-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-피리딘-2-일아민; 및

5-[3-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-페닐]-피리딘-2-일아민.

청구항 6

제 3 항에 있어서,

상기 B가 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b [이때, R^a 및 R^b 는 H 및 $-(SO_2)-NR^cR^d$ (이때, R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, C_{1-6} -알킬 또는 $-(CO)-C_{1-6}$ -알킬이다)이다] 인, 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

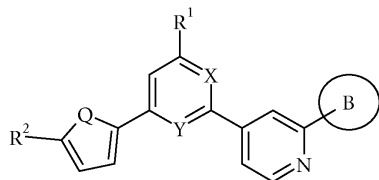
- 3'-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설포산 아마이드;
- 5-{3-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설포산 아마이드;
- 3'-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설포산 아마이드;
- 5-{3-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설포산 아마이드;
- 3'-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설포산 아마이드;
- 5-{3-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설포산 아마이드;
- 3'-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설포산 아마이드;
- 5-{3-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설포산 아마이드;
- 3'-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-바이페닐-3-설포산 3급-부틸아마이드;
- 5-[3-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-페닐]-피리딘-2-일아민;
- 3'-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-바이페닐-3-설포산 아마이드; 및
- 5-[3-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-페닐]-티오펜-2-설포산 아마이드.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 Ib의 구조를 가진, 화합물:

화학식 Ib



상기 식에서,

X, Y, Q, B, R¹ 및 R²는 제 1 항 또는 제 2 항에 기재된 바와 같다.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 B가 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b (이때, R^a 및 R^b 는 모두 H이다)인, 화합물.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 화합물이 4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-[2,3']바이피리딘일-6'-일아민인, 화합물.

청구항 11

제 8 항에 있어서,

상기 B가 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b [이때, R^a 및 R^b 는 H 및 $-(SO_2)-NR^cR^d$ (이때, R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, C_{1-6} -알킬 또는 $-(CO)-C_{1-6}$ -알킬이다)이다]인, 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

3-{4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;

5-{4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포산 아마이드;

N-프로피온일-3-{4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;

3-{4-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;

5-{4-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포산 아마이드;

3-{4-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드; 및

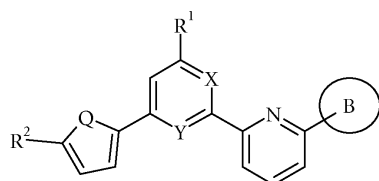
5-{4-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포산 아마이드.

청구항 13

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 Ic의 구조를 가진, 화합물:

화학식 Ic



상기 식에서,

X, Y, Q, B, R¹ 및 R²는 제 1 항 또는 제 2 항에 기재된 바와 같다.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 B가 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b [이때, R^a 및 R^b 는 H 및 $-(SO_2)-NR^cR^d$ (이때, R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, C_{1-6} -알킬 또는 $-(CO)-C_{1-6}$ -알킬이다)이다] 인, 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

N-3급-부틸-3-{6-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;

N-3급-부틸-3-{6-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;

3-{6-[4-메틸-6-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;

3-{6-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;

N-3급-부틸-3-(6'-메틸-6"-트라이플루오로메틸-[2,2';4',3'']터피리딘-6-일)-벤젠설포아마이드; 및

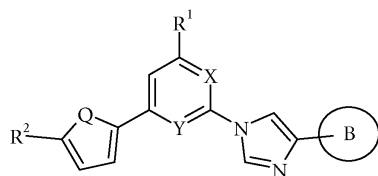
3-(6'-메틸-6"-트라이플루오로메틸-[2,2';4',3'']터피리딘-6-일)-벤젠설포아마이드.

청구항 16

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 Id의 구조를 가진, 화합물:

화학식 Id



상기 식에서,

X, Y, Q, B, R¹ 및 R²는 제 1 항 또는 제 2 항에 기재된 바와 같다.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

상기 B가 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b (이때, R^a 및 R^b 는 모두 H이다)인, 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

5-{1-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-피리딘-2-일아민;

5-{1-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-피리딘-2-일아민; 및

5-{1-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-피리딘-2-일아민.

청구항 19

제 16 항에 있어서,

상기 B가 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b [이때, R^a 및 R^b 는 H 및 $-(SO_2)-NR^cR^d$ (이때, R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, C_{1-6} -알킬 또는 $-(CO)-C_{1-6}$ -알킬이다)이다] 인, 화합물.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

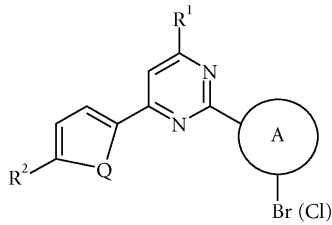
3-{1-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-벤젠설포나마이드; 및

5-{1-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-피리딘-2-일아민.

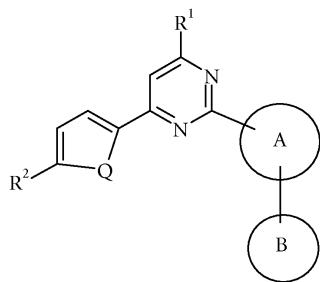
청구항 21

하기 화학식 X의 화합물을 기 B의 보론산 유도체 및 촉매와 반응시켜 화학식 XV의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 제 1 항 내지 제 20 항중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조방법:

화학식 X



화학식 XV



상기 식에서,

A, B, Q, R^1 및 R^2 는 제 1 항 내지 제 20 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 22

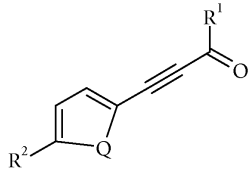
제 21 항에 있어서,

상기 촉매가 테트라키스(트라이페닐포스핀)-팔라듐인 제조방법.

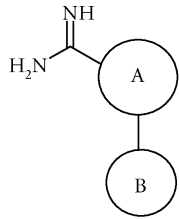
청구항 23

하기 화학식 XXVI의 화합물을 화학식 XXX의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 제 1 항 내지 제 20 항중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조방법:

화학식 XXVI



화학식 XXX



상기 식에서,

A, B, Q, R¹ 및 R²는 제 1 항 내지 제 20 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 24

제 21 항 내지 제 23 항중 어느 한 항에 따른 제조방법에 따라 제조된 화합물.

청구항 25

mGluR2 활성화가 역할을 하거나 관련되는 질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 제 1 항 내지 제 20 항중 어느 한 항에 따른 화합물을 함유하는 약학 조성물.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

정신병, 정신분열병, 알츠하이머병, 인지장애, 기억 결핍, 결장암, 수면장애, 일주기 리듬 장애 및 신경아교종과 같은 급성 및/또는 만성 신경학적 장애의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 27

mGluR2 활성화가 역할을 하거나 관련되는 질병 또는 질환의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 20 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

정신병, 정신분열병, 알츠하이머병, 인지장애, 기억 결핍, 결장암, 수면장애, 일주기 리듬 장애 및 신경아교종과 같은 급성 및/또는 만성 신경학적 장애의 치료 또는 예방을 위한, 용도.

청구항 29

본원에 기재된 발명.

명세서

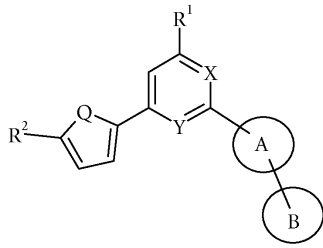
기술분야

<1> 본 발명은 화학식 I의 화합물, 그의 제조방법 및 그의 CNS 장애의 치료를 위한 약제 제조용 용도 및 이를 함유

하는 약학 조성물에 관한 것이다.

<2> 특히, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



- <3>
- <4> 상기 식에서,
- <5> X 및 Y중 하나는 N이고, 다른 것은 CH이거나, 또는 X 및 Y 모두 N이고;
- <6> Q는 S, O, -CH=N- 또는 -N=CH-이고;
- <7> A는 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 이들 각각은 C₁₋₆-알킬에 의해 임의적으로 치환되고;
- <8> B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이때 치환체는 할로; 니트로; 하이드록시에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₆-알킬; NR^aR^b(이때, R^a 및 R^b는 독립적으로 H, C₁₋₆-알킬 또는 -(CO)-C₁₋₆-알킬이다); -S-C₁₋₆-알킬; -(SO₂)-OH; -(SO₂)-C₁₋₆-알킬; -(SO₂)-NR^cR^d[이때, R^c 및 R^d는 독립적으로 H, 하이드록시로 임의적으로 치환된 C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-할로알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알콕시에 의해 임의적으로 치환된 -(CO)-C₁₋₆-알킬, -(CH₂CH₂O)_nCHR^e(이때, R^e는 H 또는 CH₂OH이고 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다), -(CH₂)_m-아릴(이때, m은 1 또는 2이고 아릴은 할로 또는 C₁₋₆-알콕시에 의해 임의적으로 치환된다), -(CH₂)_p-C₃₋₆-사이클로알킬(이때, p는 0 또는 1이다), 또는 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬이다]; -(SO₂)-NR^fR^g[이때, R^f 및 R^g는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 질소, 산소, 황 및 SO₂기로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의적으로 함유하는 4, 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고, 이때 상기 4, 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리는 하이드록시, C₁₋₆-알킬, 하이드록시에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₆-알콕시, 및 5 및 6원 헤테로아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체에 의해 임의적으로 치환된다]; NHSO₂-C₁₋₆-알킬; NHSO₂-NR^hRⁱ[이때, R^h 및 Rⁱ는 독립적으로 H, C₁₋₆-알킬, -(CO)O-C₁₋₆-알킬이거나, 또는 R^h 및 Rⁱ는 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의적으로 함유하는 4, 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고, 이때 상기 4, 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리는 C₁₋₆-알킬에 의해 임의적으로 치환된다]로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <9> R¹은 H, 할로젠, 하이드록시에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-할로알킬 또는 C₃₋₆-사이클로알킬이고;
- <10> R²는 시아노, 할로젠, C₁₋₆-할로알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-할로알콕시, C₁₋₆-알킬 및 C₃₋₆-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 NR^jR^k이며, 이때, R^j 및 R^k는 H, C₃₋₈-사이클로알킬, 아릴, 5 내지 12원 헤테로아릴, 및 C₁₋₆-알킬[이는 할로젠, 하이드록시, C₃₋₈-사이클로알킬, 아릴, 5 내지 12원 헤테로아릴 및 -NR^lR^m(이때, R^l 및 R^m은 H 및 C₁₋₆-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^l 및 R^m은 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의적으로 함유하는 임의적으로 치환된 5 내지 12원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 할로젠, 하이드록시, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬로

이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체에 의해 임의적으로 치환된다)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의적으로 치환된다]로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

배경 기술

- <11> 화학식 I의 화합물이 대사성 글루타메이트 수용체 길항물질인 것이 놀랍게도 발견되었다. 화학식 I의 화합물은 가치있는 치료학적 성질에 의해 구별된다.
- <12> 중추 신경계(CNS)에서, 자극 전달은 뉴런에 의해 송출된 신경전달물질과 신경수용체의 상호작용에 의해 발생한다.
- <13> CNS에서 가장 통상적으로 발생하는 신경전달물질인 L-글루탐산은 수많은 생리학적 과정에서 중요한 역할을 한다. 글루타메이트-의존성 자극 수용체는 두가지 주요 그룹으로 나뉜다. 제 1 주요 그룹은 리간드-제어된 이온 채널을 형성한다. 대사성 글루타메이트 수용체(mGluR)는 제 2 주요 그룹을 형성하고, 또한 G-단백질-결합된 수용체의 부류에 속한다.
- <14> 현재, 이들 mGluR의 8개의 상이한 구성원이 공지되어 있으며, 이들중 일부는 서브-타입을 갖는다. 구조적 인자를 기본으로, 그 차이는 2차 대사산물의 합성 및 저분자량 화학적 화합물에 대한 상이한 친화력에 영향을 미치고, 이들 8개의 수용체는 다음 세개의 서브-그룹으로 나뉘어질 수 있다: 즉, mGluR1 및 mGluR5는 그룹 I에 속하고, mGluR2 및 mGluR3은 그룹 II에 속하고, mGluR4, mGluR6, mGluR7 및 mGluR8은 그룹 III에 속한다.
- <15> 그룹 II에 속하는 대사성 글루타메이트 수용체의 리간드는 정신병, 정신분열병, 알츠하이머병, 인지장애 및 기억 결핍과 같은 급성 및/또는 만성 신경학적 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- <16> 다른 치료할 수 있는 징후는 수술 또는 이식에 의한 제한된 뇌기능, 뇌로의 혈액 공급 부족, 척수 손상, 머리 손상, 임신에 의한 저산소혈증, 심장마비 및 저혈당증이다. mGluR2 길항물질이 사람 신경아교종 세포에서 세포 증식을 감소시키는 것으로 발견된 이후(문헌[J. Neurochem. March 2003, 84(6): 1288-95]), 추가의 치료가능한 징후는 만성 및 급성 통증, 헌팅톤 무도병, 근위축성 외측 경화증(ALS), AIDS에 의한 치매, 눈 손상, 망막증, 특발성 파킨슨증 또는 약제에 의한 파킨슨증 뿐만 아니라 글루타메이트 결핍 기능을 초래하는 질병, 예컨대 근육 경련, 전신경련, 편두통, 요실금, 니코틴 중독, 정신병, 아편제제 중독, 불안, 구토, 운동이상증, 우울, 결장암, 수면장애, 일주기 리듬 장애 및 신경아교종이 있다.

발명의 상세한 설명

- <17> 본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 자체 및 약학적으로 활성 물질로서 이들의 제조, 본 발명에 따른 화합물을 기본으로 한 약제 및 이들의 제조방법, 뿐만 아니라 상기한 종류의 질병의 조절 또는 예방에 사용되는 본 발명에 따른 화합물의 용도 및 상응하는 약제의 제조를 위한 용도 각각이다.
- <18> 화학식 I의 화합물은 또한 그의 전구약물 형태로 사용될 수 있다. 예는 에스터, N-옥사이드, 포스페이트 에스터, 글리코아마이드 에스터, 글리세라이드 공액체 등이다. 전구약물은 흡수, 분배시 약동학 및 뇌로의 수송에서 본 발명의 화합물의 장점을 증가시킬 수 있다.
- <19> 달리 언급되지 않으면, 본 발명의 명세서에 사용된 다음 용어는 다음에 주어진 정의를 갖는다. 용어 "알킬"이란 탄소수 1 내지 6(C₁₋₆ 알킬), 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 잔기, 예컨대 메틸, 에틸, N-프로필, i-프로필, i-부틸, t-부틸, 뿐만 아니라 본 발명의 예시적인 화합물과 함께 설명되는 기이다.
- <20> "C₁₋₆-할로알킬"이란 용어는 상기 정의된 바와 같은 C₁₋₆-알킬기로서, 하나 이상의 할로겐 원자, 특히 Cl, F 또는 I, 바람직하게는 3개의 Cl 또는 2개 또는 3개의 F에 의해 치환된 것, 즉 CC₁₃, CHF₂ 및 CF₃ 뿐만 아니라 본 발명의 예시된 화합물로 구체적으로 설명된 기들이다.
- <21> "C₁₋₆-알콕시"란 용어는 산소 원자를 통해 결합된 위의 정의의 의미에서 C₁₋₆-알킬 잔기이다. "C₁₋₆-알콕시"의 예는 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시 뿐만 아니라 본 발명의 예시된 화합물로 설명된 기이다.
- <22> "C₁₋₆-할로알콕시"란 용어는 상기 정의된 바와 같은 C₁₋₆-알콕시기로서, 하나 이상의 할로겐 기, 특히 Cl, F 또는 I, 바람직하게는 3개의 Cl 또는 2 또는 3개의 F에 의해 치환된 것, 즉 OCHF₂ 및 OCF₃, OCH₂CHF₂, OCH₂CF₃ 뿐만

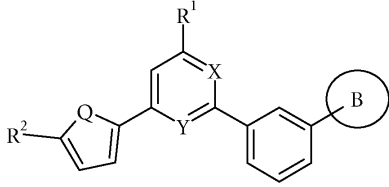
아니라 본 발명의 예시적인 화합물과 함께 구체적으로 설명하는 기이다.

- <23> "아릴"이란 용어는 1가 사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼, 예컨대 페닐, 나프틸, 바이페닐 또는 인단일이다.
- <24> "헤테로아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 고리 원자 5 내지 12개의 헤테로아릴"이란 용어는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 이상, 특히 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유하는 방향족을 말한다. 이러한 헤테로아릴기의 예는 티오펜, 이미다졸일, 옥사다이아졸일, 피롤일, 피라졸일, 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일 또는 피리다진일이고, 특히 [1,2,4]옥사다이아졸일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 티아졸-2-일 및 티오펜-2-일 뿐만 아니라 본 발명의 예시된 화합물로 설명된 기이다.
- <25> "헤테로아릴옥시"란 용어는 5 내지 6원 헤테로아릴 또는 산소 원자를 통해 연결된 상기 정의된 5 내지 12개의 고리원자를 갖는 헤테로아릴을 포함하는 헤테로아릴기를 정의한다.
- <26> "할로겐"이란 용어는 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 및 요오드(I)이다.
- <27> "C₃₋₆-사이클로알킬 또는 C₅₋₈-사이클로알킬"이란 용어는, 본 발명의 예시된 화합물로 설명되는 기로서 탄소 원자 수 3 내지 6개 또는 5개 내지 8개를 함유하는 사이클로알킬기, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.
- <28> "5 또는 6원 또는 5 내지 12원 헤테로사이클로알킬"이란 용어는 고리원자로서 2개 이상의 탄소 원자 및 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 부가적인 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릭 고리를 말하고, 나머지 고리 원소들은 탄소 원자이다. 5 또는 12 헤테로사이클로알킬 고리의 예는 비제한적으로 1H-테트라졸; 2H-테트라졸; 1,2,3- 및 1,2,4-트리아아졸; 이미다졸; 피롤; 1,2,3-, 1,3,4- 또는 1,2,5-티아다이아진; 1,4-옥사진; 1,2- 또는 1,4-티아진; 4-모폴린일; 1-피롤리딘일; 1-피페라진일, 바람직하게는 4-모폴린일; 1-피롤리딘일 또는 1-피페라진일 뿐만 아니라 본 발명의 예시된 화합물로 설명된 기를 포함한다. 5 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 위한 치환체는 비제한적으로 할로, 아미노, 나이트로, 시아노, 하이드록시, 하이드록시에 의해 임의적으로 치환된 C₁₋₆-알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알켄일, C₃₋₈-사이클로알킬, 또는 CF₃, 및 바람직하게는 C₁₋₆-알킬 또는 CF₃ 뿐만 아니라 본 발명의 예시된 화합물로 설명되는 기들을 포함한다.
- <29> "임의적으로 치환된"이란 관련 화학적 기가 이와 관련하여 언급된 1개 이상의 치환체, 예컨대 상기 화학적 기의 원자가 및 가능한 위치에 따라, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 치환체에 의해 치환될 수 있음을 의미한다.
- <30> "약학적으로 허용가능한 부가염"이란 무기 또는 유기산 또는 염기로부터 유도된 임의의 염을 말한다.
- <31> 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 대사성 글루타메이트 수용체 길항물질이고, 정신병, 정신분열병, 알츠하이머병, 인지장애 및 기억 결핍과 같은 급성 및/또는 만성 신경학적 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 다른 치료가능한 징후는 우회 수술 또는 이식에 의해 야기된 제한된 뇌기능, 뇌로의 혈액 공급 부족, 척수 손상, 머리 손상, 임신에 의한 저산소혈증, 심장마비 및 저혈당증이다. 추가의 치료가능한 징후는 만성 및 급성 통증, 헌팅톤 무도병, 근위축성 외측 경화증(ALS), AIDS에 의한 치매, 눈 손상, 망막증, 특발성 파킨슨증 또는 약제에 의한 파킨슨증 뿐만 아니라 글루타메이트 결핍 기능을 초래하는 질병, 예컨대 근육 경련, 전신경련, 편두통, 요실금, 니코틴 중독, 정신병, 아편제제 중독, 불안, 구토, 운동이상증, 우울, 결장암, 수면장애, 일주기 리듬 장애 및 신경아교종이 있다.
- <32> 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 또한,
- <33> X 및 Y 모두가 N이거나, X는 N이고 Y는 CH이고;
- <34> Q는 S, -CH=N- 또는 -N=CH-이고;
- <35> A는 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고;
- <36> B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이때 치환체는 NR^aR^b(이때, R^a 및 R^b는 독립적으로 H이다) 및 -(SO₂)-NR^cR^d[이때, R^c 및 R^d는 독립적으로 H, C₁₋₆-알킬 또는 -(CO)-C₁₋₆-알킬이다]로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <37> R¹은 C₁₋₆-알킬 또는 C₁₋₆-할로알킬이고;

<38> R²는 할로겐 및 C₁₋₆ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴린 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

<39> 또한 하기 화학식 Ia의 화합물도 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물에 포함된다:

화학식 Ia



<40>

<41> 상기 식에서,

<42> X, Y, Q, B, R¹ 및 R²는 화학식 I에 대해서 상기 기재된 바와 같다.

<43> 화학식 Ia의 화합물의 특정 실시양태에서, 상기 B는 임의적으로 치환된 아틸 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아틸이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b(이때, R^a 및 R^b는 모두 H이다)이고, 예컨대 하기의 화합물들이 있다:

<44> 5-{3-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피리딘-2-일아민;

<45> 5-{3-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피리미딘-2-일아민;

<46> 5-{3-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-피리딘-2-일아민; 및

<47> 5-[3-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-페닐]-피리딘-2-일아민.

<48> 화학식 Ia의 화합물의 특정 실시양태에서, 상기 B는 임의적으로 치환된 아틸 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아틸이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b(이때, R^a 및 R^b는 H 및 -(SO₂)-NR^cR^d(이때, R^c 및 R^d는 독립적으로 H, C₁₋₆-알킬 또는 -(CO)-C₁₋₆-알킬이다)이다)이고, 예컨대 하기의 화합물들이 있다:

<49> 3'-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설폰산 아마이드;

<50> 5-{3-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설폰산 아마이드;

<51> 3'-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설폰산 아마이드;

<52> 5-{3-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설폰산 아마이드;

<53> 3'-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설폰산 아마이드;

<54> 5-{3-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설폰산 아마이드;

<55> 3'-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설폰산 아마이드;

<56> 5-{3-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설폰산 아마이드;

<57> 3'-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-바이페닐-3-설폰산 3급-부틸아마이드;

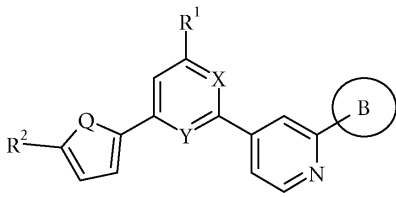
<58> 5-[3-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-페닐]-피리딘-2-일아민;

<59> 3'-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-바이페닐-3-설폰산 아마이드; 및

<60> 5-[3-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-페닐]-티오펜-2-설폰산 아마이드.

<61> 또한 하기 화학식 Ib의 화합물도 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물에 포함된다:

화학식 Ib



<62>

<63> 상기 식에서,

<64> X, Y, Q, B, R¹ 및 R²는 화학식 I에 대해서 상기 기재된 바와 같다.

<65> 화학식 Ib의 화합물의 특정 실시양태에서, 상기 B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6 원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b(이때, R^a 및 R^b는 모두 H이다)이고, 예컨대 4-[4-트리플루오로메틸-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-[2,3']바이피리딘일-6'-일아민이 있다.

<66> 화학식 Ib의 화합물의 특정 실시양태에서, 상기 B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6 원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b(이때, R^a 및 R^b는 H 및 -(SO₂)-NR^cR^d(이때, R^c 및 R^d는 독립적으로 H, C₁₋₆-알킬 또는 -(CO)-C₁₋₆-알킬이다)이다]이고, 예컨대 하기의 화합물들이 있다:

<67> 3-{4-[4-트리플루오로메틸-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;

<68> 5-{4-[4-트리플루오로메틸-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포산 아마이드;

<69> N-프로피온일-3-{4-[4-트리플루오로메틸-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;

<70> 3-{4-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;

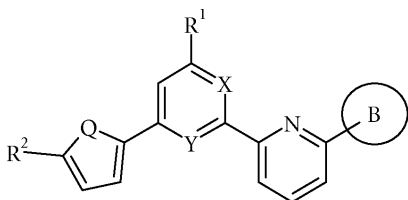
<71> 5-{4-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포산 아마이드;

<72> 3-{4-[4-메틸-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드; 및

<73> 5-{4-[4-메틸-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포산 아마이드.

<74> 또한 하기 화학식 Ic의 화합물도 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물에 포함된다:

화학식 Ic



<75>

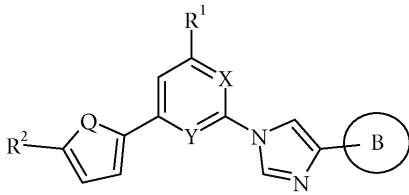
<76> 상기 식에서,

<77> X, Y, Q, B, R¹ 및 R²는 화학식 I에 대해서 상기 기재된 바와 같다.

<78> 화학식 Ic의 화합물의 특정 실시양태에서, 상기 B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6 원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b(이때, R^a 및 R^b는 H 및 -(SO₂)-NR^cR^d(이때, R^c 및 R^d는 독립적으로 H, C₁₋₆-알킬 또는 -(CO)-C₁₋₆-알킬이다)이다]이고, 예컨대 하기의 화합물들이 있다:

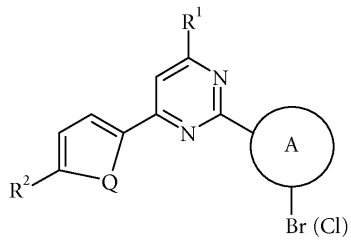
- <79> N-3급-부틸-3-{6-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;
- <80> N-3급-부틸-3-{6-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;
- <81> 3-{6-[4-메틸-6-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;
- <82> 3-{6-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드;
- <83> N-3급-부틸-3-(6'-메틸-6"-트라이플루오로메틸-[2,2';4',3"]터피리딘-6-일)-벤젠설포아마이드; 및
- <84> 3-(6'-메틸-6"-트라이플루오로메틸-[2,2';4',3"]터피리딘-6-일)-벤젠설포아마이드.
- <85> 또한 하기 화학식 Id의 화합물도 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물에 포함된다:

화학식 Id



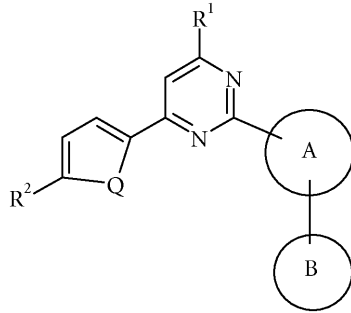
- <86>
- <87> 상기 식에서,
- <88> X, Y, Q, B, R¹ 및 R²는 화학식 I에 대해서 상기 기재된 바와 같다.
- <89> 화학식 Id의 화합물의 특정 실시양태에서, 상기 B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6 원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b(이때, R^a 및 R^b는 모두 H이다)이고, 예컨대 하기의 화합물들이 있다:
- <90> 5-{1-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-피리딘-2-일아민;
- <91> 5-{1-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-피리딘-2-일아민; 및
- <92> 5-{1-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-피리딘-2-일아민.
- <93> 화학식 Id의 화합물의 특정 실시양태에서, 상기 B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6 원 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 NR^aR^b[이때, R^a 및 R^b는 H 및 -(SO₂)-NR^cR^d(이때, R^c 및 R^d는 독립적으로 H, C₁₋₆-알킬 또는 -(CO)-C₁₋₆-알킬이다)이다]이고, 예컨대 하기의 화합물들이 있다:
- <94> 3-{1-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-벤젠설포아마이드; 및
- <95> 5-{1-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-피리딘-2-일아민.
- <96> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조방법을 포함한다.
- <97> 또한 본 발명의 화합물은 하기 화학식 X의 화합물을 기 B의 보론산 유도체 및 촉매와 반응시켜 화학식 XV의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

화학식 X



<98>

화학식 XV



<99>

<100> 상기 식에서,

<101> A, B, Q, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같다.

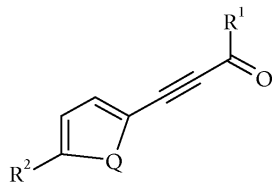
<102> 상기 촉매는 테트라키스(트라이페닐포스핀)-팔라듐일 수 있다.

<103> 상기 반응은 유기 용매 예컨대 다이옥세인 중에서 실시될 수 있다.

<104> 이 제조방법에서의 출발 물질, 중간 생성물 및 시약은 상업적으로 입수가능하거나, 이후 실시예에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

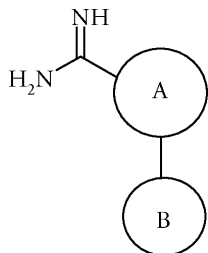
<105> 또한 본 발명의 화합물은 하기 화학식 XXVI의 화합물을 화학식 XXX의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

화학식 XXVI



<106>

화학식 XXX



<107>

<108> 상기 식에서,

<109> A, B, Q, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같다.

- <110> 이 제조방법에서의 출발 물질, 중간 생성물 및 시약은 상업적으로 입수가능하거나, 이후 실시예에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- <111> 개별적 화합물에 대한 모든 상세한 절차들은 실시예의 기재에서 찾을 수 있다.
- <112> 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 예컨대 약학적 제제 형태로 약제로서 사용될 수 있다. 약학적 제제는 경구적으로, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한 직장 투여, 예컨대 좌제 형태로 투여되거나 또는 비경구적으로 주사 용액 형태로 수행될 수 있다.
- <113> 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적 제제의 제조에 대해 약학적으로 불활성, 무기 또는 유기 담체로 가공될 수 있다. 락토오즈, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석, 스테아르산, 또는 그의 염 등이, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 담체로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐을 위한 적절한 담체는 예컨대 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고형물 및 액체 폴리올 등이다(그러나, 활성 물질의 속성에 따라 연질 젤라틴 캡슐의 경우 어떠한 담체도 통상적으로 요구되지 않는다). 용액 및 시럽의 제조를 위한 적절한 담체는 예컨대, 물, 폴리올, 수크로즈, 전화당, 글루코오스 등이다. 보조제, 예컨대 알콜, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이 화학식 I의 화합물의 수용성 염의 수성 주사 용액을 위해 사용될 수 있지만, 통상적으로 반드시 필요한 것은 아니다. 좌제를 위한 적절한 담체는 예컨대 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올 등이다.
- <114> 게다가, 약학적 제제는 방부제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충액, 차폐제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 다른 치료학적으로 가치있는 물질을 함유할 수 있다.
- <115> 앞서 언급한 바와 같이, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 치료학적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제는 또한 본 발명의 목적이고, 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염 및 경우에 따라 하나 이상의 다른 치료학적으로 가치있는 물질을 하나 이상의 치료학적으로 불활성인 담체와 함께 생약 투여 형태로 만드는 것을 포함하는, 이러한 약제의 제조방법 또한 그러하다.
- <116> 투여량은 넓은 범위 안에서 다양하고, 물론 각각의 특별한 경우에 개별적인 요건에 맞춰질 것이다. 일반적으로, 경구 또는 비경구 투여를 위한 효과적인 투여량은 0.01 내지 20 mg/kg/day이고, 0.1-10 mg/kg/day의 투여량이 설명된 징후 모두에 대해 바람직하다. 따라서 70 kg 나가는 성인에 대한 매일 투여량은 일일당 0.7 내지 1400 mg, 바람직하게는 매일 7 내지 700 mg이다.
- <117> 본 발명은 특히 상기 설명한 급성 및/또는 만성 신경학적 장애의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.
- <118> 본 발명의 화합물은 그룹 II mGlu 수용체 길항물질이다. 아래 설명한 시험에서 측정하는 바와 같이, 상기 화합물들은 0.250 μM 이하, 일반적으로 0.100 μM 이하, 이상적으로 0.010 μM 이하의 활성을 나타낸다. 몇몇 바람직한 화합물의 몇가지 구체적 K_i 값이 하기 표 1에 기술되어 있다.

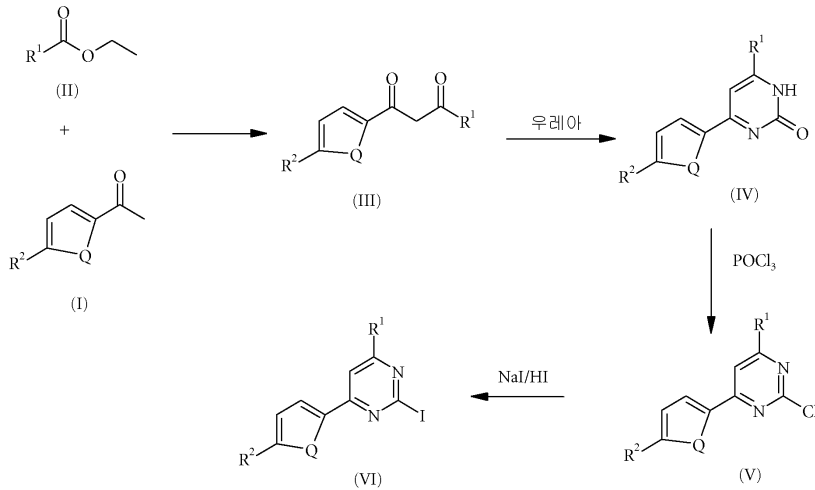
표 1

실시예 번호	1	2	3	4	5	8	9
K_i mGlu2 (μM)	0.0116	0.0018	0.012	0.0143	0.139	0.0156	0.0053
실시예 번호	10	12	13	17	19	20	25
K_i mGlu2 (μM)	0.0066	0.0033	0.033	0.0035	0.015	0.062	0.105
실시예 번호	29	30	33				
K_i mGlu2 (μM)	0.026	0.002	0.042				

<119>

- <120> mGlu2 트랜스펙션된 CHO 세포막상의 [³H]-LY354740 결합
- <121> 트랜스펙션(transfection) 및 세포 배양액
- <122> p블루스크립트(pBluescript) II에서 래트 mGlu2 수용체 단백질을 인코딩하는 cDNA를 진핵 발현 벡터 pcDNA1-amp(Invitrogen Ltd.(영국, 페슬리)로부터 입수) 안으로 서브클로닝한다. 이러한 벡터 구조물(pcDNA1mGR2)은 네오마이신 내성을 위한 유전자를 문헌[Chen & Okayama(1988)]에 개시된 변형된 칼슘 포스페이트 방법에 의해 CHO 세포로 인코딩하는 psvNeo 플라스미드로 동시-트랜스펙션시켰다. 세포를 환원된 L-글루타민(1 mM 최종농도), 36mg/L L-프롤린 및 10 % 투석된 소태아혈청(집코-인비트로젠(Gibco-Invitrogen))을 포함하는 돌베코의 변형된 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle medium) 안에서 유지하였다. 배지에 500 마이크로M α-메틸-4-카복시페닐글라이신(MCPG)을 보충하였다. G-418(300 μg/mL 최종 농도)의 존재하에 선택을 한다. 5 μg 총 RNA의 역전사에 의해 클론을 식별하고, 이어서 60 mM Tris HCl(pH 10)중 mGlu2 수용체 특이적 프라이머 5'-atcactgcttgggtttctggcactg-3' 및 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3', 15 mM (NH₄)₂SO₄, 2 mM MgCl₂, 25 유닛/mL Taq 폴리머라아제를 사용하여 PCR에 의해 식별, 1분 동안 60°C에서 30 사이클 어닐링하고 30초 동안 72°C에서 인스텐션, 및 1분 95°C에서 변성을 수행하였다.
- <123> 막 제조
- <124> 상기 배양된 바와 같은 세포를 수확하고 차가운 PBS로 3회 세척하고 -80°C에서 냉동시킨다. 펠렛을 10 mM EDTA(pH 7.4)을 함유하는 차가운 20mM HEPES-NaOH 완충액중 재현탁하고, 10000rpm에서 10초 동안 폴리트론으로 균일화하였다(스위스 리타우 소재 Kinematica, AG). 4°C에서 30분 동안 원심분리한 후, 펠렛을 0.1 mM EDTA을 함유하는 차가운 20 mM HEPES-NaOH 완충액(pH 7.4)로 1회 세척하였다. 4°C에서 30분 동안 2차 원심분리한 후, 펠렛을 0.1 mM EDTA을 함유하는 차가운 20 mM HEPES-NaOH 완충액(pH 7.4)중에 재현탁하였다. 단백질 함량을 표준물질로서 소 혈청 알부민을 사용하여 피어스-퍼비오(Pierce-Perbio; 미국 일리노이즈주 락포드 소재)로부터 마이크로 BCA 방법을 사용하여 측정하였다.
- <125> [³H]-LY354740 결합
- <126> 해동 후, 막을 2 mM MgCl₂ 를 함유하는 차가운 50mM Tris-HCl 완충액(결합 완충액)(pH 7.4)중 재현탁하였다. 시험에서 막의 최종 농도는 25 μg 단백질/mL이었다. 억제 실험을 1시간 동안 실온에서 시험될 다양한 농도의 화합물의 존재하에 10 nM [³H]-LY354740으로 배양된 막으로 수행하였다. 배양 후, 막을 와트만(Whatmann) GF/B 유리 섬유 필터상에서 또는 GF/B 유니필터(Unifilter) 플레이트상에서 여과하고 차가운 결합 완충액으로 5회 세척하였다. 비특이적 결합을 10 μM (2S,2'R,3'R)-2-(2'3'-다이카복시사이클로프로필) 글라이신(미국 미주리주 엘리스빌 토크리스로부터 DCG IV)의 존재하에 측정하였다. 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer; 미국 매사추세츠주 보스턴 소재)로부터 울티마-골드 신틸레이션 유체 10 mL을 함유하는 플라스틱 바이알로 여과물을 옮긴 후, 방사활성을 Tri-Carb 2500 TR 카운터(스위스 취리히 소재의 팩카드(Packard))중 액체 신틸레이션에 의해 측정하였다. 96-유니필터 플레이트에 대해 방사활성을 탐카운트 NXT(TopCount NXT; 팩카드)을 사용하여 마이크로신틸(Microscint) 40 신틸레이션 유체(미국 매사추세츠주 보스턴 소재의 퍼킨-엘머)를 첨가한 후 측정하였다.
- <127> 데이터 분석
- <128> 4개 변수 기호식으로 억제 곡선을 도시하여 IC₅₀값 및 힐 계수값(Hill coefficient)을 구한다.
- <129> 2-클로로- 및 2-요오도-피리미딘의 합성
- <130> 하기의 반응식에서 그리고 다르게 구체적으로 언급되지 않는 한, A, B, Q, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같다.

<131> 일반 절차 I



<132>

<133> 단계 1:

<134> 유기 용매(예컨대 3급-부틸-메틸-에터)중 화학식 I의 화합물의 교반된 용액에 실온에서 메탄올중 나트륨 메탄올레이트의 용액을 첨가하고 유기 용매(예컨대 3급-부틸-메틸-에터)중 화학식 II의 화합물의 용액을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 약 19시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 산성화하고 추출하였다(예컨대 디에틸 에터를 사용함). 결합된 유기 층을 세척하고 건조하고(예컨대 MgSO₄), 증발시켜 화학식 III의 조질 화합물을 수득하고 이는 추가의 정제없이 사용할 수 있다.

<135> 단계 2:

<136> 유기 용매(예컨대 MeOH)중 화학식 III의 화합물(1당량) 및 우레아(2당량)의 교반된 용액에 진한 HCl(예컨대 MeOH/HCl 10:1)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40시간 동안 환류 조건하에 가열하고, 물을 첨가하고 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한다. 침전물을 여과에 의해 수거하고 물로 세척하고 재결정화하여(예컨대 디에틸 에터/헥세인) 화학식 IV의 화합물을 수득하였다.

<137> 단계 3:

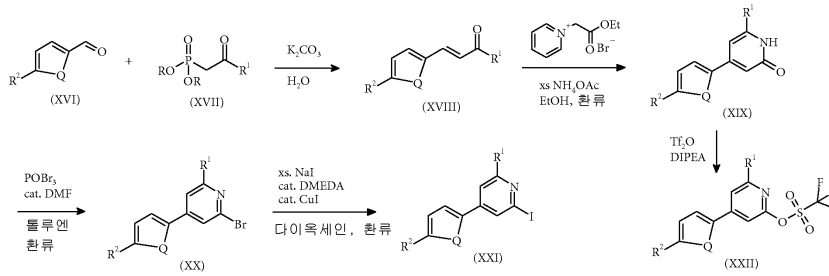
<138> 포스포록시클로라이드중 화학식 IV의 화합물의 교반된 용액에 DMF(5 - 10 방울)을 첨가하고 반응 혼합물을 약 16시간 동안 115°C에서 교반하고 증발시키고 빙수를 첨가한다. 수성층을 2회 추출하고(예컨대 디에틸 에터로), 결합된 유기 층을 세척하고(물, 이어서 염수로), 건조시키고(예컨대 MgSO₄) 증발시켜 화학식 V의 화합물을 수득하였다.

<139> 단계 4:

<140> 유기 용매(예컨대 2-부탄온)중 화학식 V의 화합물(1 당량)의 교반된 용액에 나트륨 요오다이드(3.5 당량) 및 요오드화수소산(물중 57%, 1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 16시간 동안 환류 조건하에 가열하고, 냉각시키고 얼음/포화 중탄산나트륨 용액에 부어 넣었다. 수 층을 2회 추출하고(예컨대 디에틸 에터로), 결합된 유기 층을 세척하고(물, 이어서 염수로), 건조시키고(예컨대 MgSO₄) 증발시켰다. 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피(예컨대 톨루엔)에 의해 추가로 정제하고 화학식 VI의 화합물을 수득하였다.

<141> 2-브로모-, 2-요오도- 및 2-트라이플루오로메테인설폰일옥시-4-아릴-피리딘의 합성:

<142> 일반 절차 Ia 및 Ib



<143>

<144> 일반 절차 Ia(브로마이드(XX) 및 요오다이드(XXI)인 경우):

<145> 단계 1: 23°C에서(수욕) 화학식 XVI의 카복살데하이드 화합물(1.0 당량) 및 화학식 XVII의 R1-함유 포스페이트 화합물(1.2 당량) (및 임의적으로 부가적 THF(20 ml/50 mmol 알데하이드)의 강하게 교반된 혼합물에 물중 (25 ml/50 mmol 알데하이드) 탄산 칼륨(2.0 당량)의 용액을 5분간 첨가하고, 23°C에서 1.5시간 동안 교반을 계속하였다. EtOAc, THF 및 물로 희석하고, 상들을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 합친 유기 층을 EtOAc로 1회 재추출하고, 합친 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 진공에서 용매를 제거하여 화학식 XVIII의 3-아릴-프로프-2-엔-1엔-1온-화합물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

<146> 단계 2: 양성자성 용매(예컨대 에탄올)중 화학식 XVIII의 3-아릴-프로프-2-엔-1엔-1온-화합물(1.0 당량), 시판되는 1-에톡시카보닐메틸-피리디늄 브로마이드[CAS-No.17282-40-5](1.1 당량) 및 암모늄 아세테이트(5 당량)의 교반된 혼합물을 약 16 내지 48시간 동안 환류 조건에서 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 그 혼합물을 1M 수성 HCl(pH 1이 달성될 때까지) 및 물로 희석시키고, 30분 동안 교반하고, 침전물을 여거하고, 물로 세척하고 공기중에서 60°C에서 밤새 건조시키고 조질 생성물을 수득하고, 이를 다이에틸 에터/헵테인으로 트리튜레이션(trituration)에 의해 정제하여 순수한 화학식 XIX의 4-아릴-2-피리돈을 수득하였다.

<147> 단계 3: 톨루엔중 화학식 XIX의 4-아릴-2-피리돈(1.0 당량) 및 포스포릴 브로마이드(1.0 내지 3.0 당량)의 교반된 혼합물에 DMF(0.3 내지 0.4 당량)을 첨가하고 반응 혼합물을 약 2 내지 24시간 동안 105 내지 115°C에서 교반하고, 증발시키고 얼음-물을 첨가한다. 침전된 고형물을 여거하고, 유기 용매(예컨대 3급-부틸 메틸 에터 또는 에틸 아세테이트)중 용해하고, 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ -용액으로 세척하고, 염수로 세척하고 최종적으로 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 진공중 용매를 여과 및 제거하여 조질 물질을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하거나 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(이어서 후속적인 n-헵테인을 사용한 트리튜레이션)에 의해 정제하여 순수한 화학식 XX의 4-아릴-2-브로모피리딘을 수득하였다.

<148> 단계 4: 1,4-다이옥세인중 화학식 XX의 4-아릴-2-브로모피리딘(1.0 당량), 나트륨 요오다이드(2.0 당량), 구리(I) 요오다이드(0.05 당량) 및 N,N'-다이메틸에틸렌디아민(0.1 당량)의 교반된 혼합물을 문헌[J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(50), 14844]에서 절차에 따라 약 1 내지 2시간 동안 110°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, TBME 또는 에틸 아세테이트로 희석하고, 묽은 암모니아 용액 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 담황색 고체를 수득하고, 이를 직접 사용할 수 있거나, 또는 n-헵테인으로 트리튜레이션하여 순수한 화학식 XXI의 4-아릴-2-요오도피리딘을 수득할 수 있다.

<149> 일반 절차 Ib(트리플레이트(XXII)의 경우):

<150> 단계 1 및 2는 일반 절차 Ia에서와 동일하다.

<151> 단계 3: 피리딘 또는 에틸다이아이소프로필 아민/메틸렌 클로라이드중 화학식 XIX의 화합물의 교반된 혼합물에 -15 내지 0°C에서 트라이플루오로메탄설포산 무수물(1.0 내지 2.0 당량)을 첨가하고 교반을 0°C에서 0.5 내지 16시간 동안 계속하였다. 얼음-물로 부어넣고 에틸 아세테이트로 추출하고, 빙냉 1M 황산으로 세척하고, 포화 $NaHCO_3$ -용액 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 조질 생성물을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 헵테인/EtOAc를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 화학식 XXII의 트리플레이트를 수득하였다.

실시예

<152> 실시예 A.1

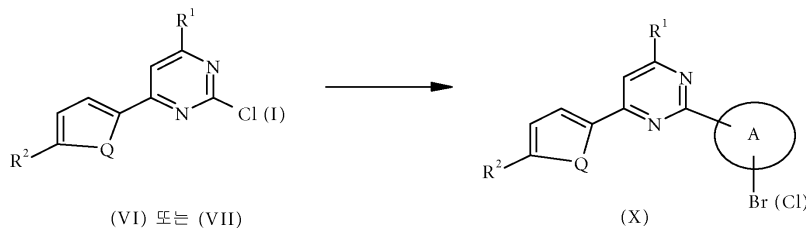
- <153> 2-클로로-4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘
- <154> 1) 4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-1H-피리미딘-2-온: 상업적으로 입수가 가능한 에틸 아세테이트, 상업적으로 입수가 가능한 5-아세틸-2-클로로-티오펜(10.0 g, 0.06 mol) 및 우레아로부터 일반 절차 I에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 수득하였다(10.6 g, 61%). MS (ISP) 281.0 [(M+H)⁺]; mp 191°C.
- <155> 2) 4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-1H-피리미딘-2-온(10.0 g, 35.6 mmol) 및 포스포옥시클로라이드(50 ml)로부터 일반 절차 I에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 오일로서 수득하였다(10.4 g, 98%). MS (EI) 298.0, 299.9 [(M)⁺].
- <156> 실시예 A.2
- <157> 2-클로로-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <158> 1) 4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-6-트라이플루오로메틸-1H-피리미딘-2-온: 상업적으로 입수가 가능한 에틸 트라이플루오로아세테이트, 상업적으로 입수가 가능한 1-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]에탄논[CAS-No. 358780-14-0] 및 우레아로부터 일반 절차 I에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 담갈색 고체로서 수득하였다(6.98 g, 85%). MS (ISP) 310.2 [(M+H)⁺]; mp 221°C.
- <159> 2) 4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-6-트라이플루오로메틸-1H-피리미딘-2-온(6.87 g, 0.022 mol) 및 포스포옥시클로라이드(35 ml)로부터 일반 절차 I에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 담갈색 고체로서 수득하였다(7.18 g, 99%). MS (ISP) 329.2 [(M+H)⁺]; mp 87°C.
- <160> 실시예 A.3
- <161> 2-클로로-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <162> 1) 6-다이플루오로메틸-4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-1H-피리미딘-2-온: 상업적으로 입수가 가능한 에틸 다이플루오로아세테이트, 상업적으로 입수가 가능한 1-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]에탄논[CAS-No. 358780-14-0] 및 우레아로부터 일반 절차 I에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 담갈색 고체로서 수득하였다(6.37 g, 84%). MS (ISP) 292.1 [(M+H)⁺]; mp 205.5°C.
- <163> 2) 6-다이플루오로메틸-4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-1H-피리미딘-2-온(6.37 g, 0.022 mol) 및 포스포옥시클로라이드(34 ml)로부터 일반 절차 I에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(6.65 g, 98%). MS (ISP) 310.2 [(M+H)⁺].
- <164> 실시예 A.4
- <165> 2-클로로-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <166> 1) 6-메틸-4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-1H-피리미딘-2-온: 상업적으로 입수가 가능한 에틸 아세테이트, 상업적으로 입수가 가능한 1-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]에탄논[CAS-No. 358780-14-0] 및 우레아로부터 일반 절차 I에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 수득하였다(2.0 g, 31%). MS (ISP) 256.2 [(M+H)⁺]; mp 250.5°C.
- <167> 2) 6-메틸-4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-1H-피리미딘-2-온(2.0 g, 7.84 mmol) 및 포스포옥시클로라이드(12 ml)로부터 일반 절차 I에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(1.33 g, 62%). MS (ISP) 274.1 [(M+H)⁺]; mp 123.5°C.
- <168> 실시예 A.5
- <169> 트라이플루오로-메테인설폰산 6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리디닐-2'-일 에스터
- <170> 1) (E)-4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-부트-3-엔-2-온: 물(60 ml) 중의 상업적으로 입수가 가능한 6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-카복살데하이드[CAS-No. 386704-12-7](5 g, 29 mmol), 상업적으로 입수가 가능한 다이메틸-2-옥소프로필포스포네이트(4.8 ml, 35 mmol) 및 K₂CO₃(7.97 g, 58 mmol)로부터 일반 절차 Ia 단계 1에 따

라 상기 화합물을 제조하였다. MS (ISP) 216.1 [(M+H)⁺].

<171> 2) 6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-1'H-[3,4']바이피리디닐-2'-온: EtOH(45 ml) 중의 상기 기재된 (E)-4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-부트-3-엔-2-온(6.6 g, 28 mmol, 91% 순도), 상업적으로 입수가 가능한 1-에톡시카보닐메틸-피리디늄 보로마이드[CAS-No. 17282-40-5](7.58 g, 31 mmol) 및 암모늄 아세테이트(10.8 g, 140 mmol)로부터 일반 절차 Ia 단계 2에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 수득하였다(2.0 g, 29%). MS (ISP) 255.1 [(M+H)⁺].

<172> 3) 상기 기재된 6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-1'H-[3,4']바이피리디닐-2'-온(2.0 g, 8 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(5.4 ml, 32 mmol) 및 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(3.2 ml, 19 mmol)로부터 일반 절차 Ib 단계 3에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 담갈색 고체로서 수득하였다(1.75 g, 58%). MS (ISP) 387.1 [(M+H)⁺].

<173> 브로모- 및 클로로 유도체(커플링 파트너)의 합성



<174>

<175> 일반 절차 IIa (C,N 연결)

<176> 유기 용매(예컨대, DMF) 중에 화학식 VI의 화합물(1 당량), 이미다졸 유도체(1.5 당량) 및 칼륨 카보네이트(1 당량)의 교반된 혼합물을 130℃에서 약 45분간 교반하고, 냉각하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 합쳐진 유기층을 염수로 2회 세척하고, 건조하고(예컨대, MgSO₄), 증발시킨다. 조질 생성물을 실리카겔(에틸 아세테이트/헥세인) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 추가 정제하고 결정화하여(예컨대, 에틸 아세테이트/헥세인) 화학식 X의 화합물을 수득한다.

<177> 일반 절차 IIb (C,C 연결 A)

<178> 유기 용매(예컨대, 1,2-다이메톡시-에테인) 중에 화학식 VI 또는 VII의 화합물(1 당량), 보론산 유도체(1.1 당량) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0.03 당량)의 교반된 혼합물에 1 M 나트륨 카보네이트 용액(2.5 당량)를 실온에서 첨가하고, 그 반응 혼합물을 80℃에서 약 23시간 가열하고, 냉각하고, 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 합쳐진 유기층을 염수로 2회 세척하고, 건조하고(예컨대, MgSO₄), 증발시킨다. 조질 생성물을 실리카겔(에틸 아세테이트/헥세인) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 추가 정제하고 결정화하여(예컨대, 다이클로로메테인/헥세인) 화학식 X의 화합물을 수득한다.

<179> 일반 절차 IIc (C,C 연결 B)

<180> 유기 용매(예컨대, THF) 중에 상업적으로 입수가 가능한 2-클로로-4-요오도-피리딘[CAS No. 153034-86-7](1 당량)의 교반된 용액에 아이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중의 2 M, 1 당량)를 -65℃에서 첨가하고, 그 혼합물을 -45℃에서 약 45분간 가열하고, 아연 클로라이드(THF 중의 1 M, 1.1 당량)를 첨가한다. 그 반응 혼합물을 실온에서 약 45분간 교반하고, 화학식 VI 또는 VII의 화합물을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 50℃에서 약 16시간 교반하고, 냉각하고, 얼음-포화된 NaHCO₃ 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고(예컨대, MgSO₄), 증발시킨다. 조질 생성물을 실리카겔(톨루엔) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 추가 정제하여 화학식 X의 화합물을 수득한다.

<181> 실시예 B.1

<182> 4-(5-클로로-티오펜-2-일)-2-(4-요오도-이미다졸-1일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘

<183> 2-클로로-4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘(실시예 A.1)(1.2 g, 4.0 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 4-요오도-이미다졸(0.85 g, 4.4 mmol)로부터 일반 절차 IIa에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였

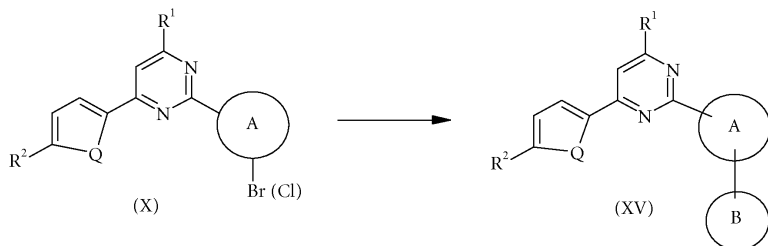
다. 회백색(off-white) 고체로서 수득하였다(1.78 g, 97%). MS (ISP) 457.0 [(M+H)⁺]; mp 251°C.

- <184> 실시예 B.2
- <185> 2-(3-브로모-페닐)-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <186> 2-클로로-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 A.2)(1.50 g, 4.38 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 3-브로모-벤젠-보론산(1.01 g, 5.03 mmol)로부터 일반 절차 IIb에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다(1.15 g, 56%). MS (EI) 448.0, 450.0 [(M)⁺]; mp 160°C.
- <187> 실시예 B.3
- <188> 2-(3-브로모-페닐)-4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘
- <189> 2-클로로-4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘(실시예 A.1)(1.2 g, 4.0 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 3-브로모-벤젠-보론산(0.88 g, 4.38 mmol)로부터 일반 절차 IIb에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다(0.73 g, 43%). MS (EI) 419.9 [(M)⁺]; mp 124°C.
- <190> 실시예 B.4
- <191> 2-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <192> 2-클로로-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 A.2)(2.0 g, 6.1 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 2-클로로-피리딘-4-보론산(1.06 g, 6.74 mmol)로부터 일반 절차 IIb에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 담갈색 고체로서 수득하였다(0.94 g, 38%). MS (ISN) 405.2 [(M-H)⁻]; mp 148.5°C.
- <193> 실시예 B.5
- <194> 2-(4-요오도-이미다졸-1-일)-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <195> 2-클로로-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 A.2)(1.31 g, 4.0 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 4-요오도-이미다졸(0.85 g, 4.4 mmol)로부터 일반 절차 IIa에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 담갈색 고체로서 수득하였다(1.84 g, 95%). MS (ISP) 486.9 [(M+H)⁺]; mp 179°C.
- <196> 실시예 B.6
- <197> 2-(3-브로모-페닐)-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <198> 2-클로로-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 A.3)(2.0 g, 6.46 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 3-브로모-벤젠-보론산(1.43 g, 7.12 mmol)로부터 일반 절차 IIb에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다(0.89 g, 32%). MS (ISP) 430.1 [(M+H)⁺]; mp 148.5°C.
- <199> 실시예 B.7
- <200> 2-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <201> 2-클로로-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 A.3)(2.0 g, 6.46 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 2-클로로-피리딘-4-보론산(1.12 g, 7.12 mmol)로부터 일반 절차 IIb에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 회백색 고체로서 수득하였다(0.6 g, 24%). MS (ISP) 387.1 [(M+H)⁺]; mp 185°C.
- <202> 실시예 B.8
- <203> 4-다이플루오로메틸-2-(4-요오도-이미다졸-1-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <204> 2-클로로-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 A.3)(1.24 g, 4.0 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 4-요오도-이미다졸(0.85 g, 4.4 mmol)로부터 일반 절차 IIa에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 담갈색 고체로서 수득하였다(1.77 g, 95%). MS (ISP) 486.0 [(M+H)⁺]; mp 173°C.
- <205> 실시예 B.9

- <206> 2-(4-요오도-이미다졸-1-일)-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <207> 2-클로로-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 A.4)(0.27 g, 1.0 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 4-요오도-이미다졸(0.21 g, 1.1 mmol)로부터 일반 절차 IIa에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 담갈색 고체로서 수득하였다(0.35 g, 81%). MS (ISP) 432.1 [(M+H)⁺]; mp 193.5°C.
- <208> 실시예 B.10
- <209> 2-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <210> 2-클로로-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 A.4)(0.63 g, 2.3 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 2-클로로-피리딘-4-보론산(0.4 g, 2.53 mmol)로부터 일반 절차 IIb에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 수득하였다(0.53 g, 65%). MS (ISP) 351.1 [(M+H)⁺]; mp 183.5°C.
- <211> 실시예 B.11
- <212> 2-(3-브로모-페닐)-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘
- <213> 2-클로로-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 A.4)(0.41 g, 1.5 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 3-브로모-벤젠-보론산(0.33 g, 1.64 mmol)로부터 일반 절차 IIb에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 수득하였다(0.30 g, 51%). MS (ISP) 394.0 [(M+H)⁺]; mp 130°C.
- <214> 실시예 B.12
- <215> 6'-(3-브로모-페닐)-2'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리디닐
- <216> 6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리디닐-2'-일 에스터(실시예 A.5)(0.773 g, 2.0 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 3-브로모-벤젠-보론산(0.43 g, 2.1 mmol)로부터 일반 절차 IIb에 따라 상기 표제 화합물을 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다(0.69 g, 88%). MS (ISP) 393.1 [(M+H)⁺] 및 395.1 [(M+2+H)⁺].
- <217> 실시예 C.1
- <218> N-3급-부틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-설폰아마이드
- <219> THF(500 ml) 중에 상업적으로 입수가 가능한 5-브로모-N-3급-부틸-티오펜-2-설폰아마이드(16.9 g, 56.7 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 트리아이소프로필 보레이트(39.4 g, 0.21 mol)의 교반된 용액에 n-부틸리튬(헥세인 중의 1.6 M, 131 ml, 0.21 mol)을 그 온도가 -65°C를 초과하지 않는 방식으로 -78°C에서 적가하였다. 그 혼합물을 -78°C에서 3시간 교반하고, 그 후 물(500 ml)을 -20°C에서 적가하였다. 층들을 분리하고, 수성 상을 디에틸에테르로 추출하고(4×200 ml), 그 후 2N HCl(120 ml)을 첨가하였다. 산성 물 층을 에틸 아세테이트로 추출하고(3×200 ml), 합쳐진 유기 층을 건조하고(MgSO₄), 증발시켜 담갈색 검을 수득하였고(12.3 g, 83%), 이를 톨루엔(400 ml)에 용해시켰다. 피나콜(Pinakol)(16.6 g, 0.14 mol) 및 p-톨루엔설폰산(0.27 g, 1.41 mmol)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 환류 조건 하에 3시간 가열하고, 증발시켜 담갈색 오일을 수득하였다. 헥세인(50 ml)을 첨가하고 그 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 헥세인으로 세척하고, 건조하여 상기 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(9.3 g, 57%). MS (EI) 345.2 [(M)+]; mp 127°C.
- <220> 실시예 C.2
- <221> N-3급-부틸-3-(6-트라이부틸스타나닐-피리딘-2-일)-벤젠설폰아마이드
- <222> 단계 1) 3-(6-브로모-피리딘-2-일)-N-3급-부틸-벤젠설폰아마이드: DME(80 ml) 및 수성 나트륨 카보네이트(1 M, 40 ml, 40 mmol) 중에 상업적으로 입수가 가능한 3-(3급-부틸설폰아미드)-벤젠보론산(5.142 g, 20 mmol), 상업적으로 입수가 가능한 2,6-다이브로모피리딘(14.2 g, 60 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(1.156 g, 5 mol%)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90°C에서 18시간 교반하였다. 그 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조질 생성물을 n-헵테인/에틸 아세테이트 하에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3-(6-브로모-피리딘-2-일)-N-3급-부틸-벤젠설폰아마이드를 황색 고체로서 수득하였다(6.60 g, 89%). MS (ISP) 369.1 [(M+H)⁺] 및 371.0 [(M+2+H)⁺].
- <223> 단계 2) 톨루엔(135 ml) 중에 상기 기재된 3-(6-브로모-피리딘-2-일)-N-3급-부틸-벤젠설폰아마이드(4.6 g, 12

mmol), 헥사부틸다이스타네인(9.9 ml, 19 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(144 mg, 1 mol%)의 혼합물을 80°C에서 18시간 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조질 생성물을 n-헵테인/에틸 아세테이트 하에서 플래쉬 크로마토그래피로 직접 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다(1.66 g, 23%). MS (ISP) 580.7 [(M+H)⁺].

<224> 일반 절차 III



<225>

<226> 유기 용매(예컨대, 다이옥세인) 중의 화학식 X의 화합물(1 당량), 보론산 유도체(1 당량) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0.1 당량)의 교반된 혼합물에 1 M 나트륨 카보네이트 용액(2 당량)을 실온에서 첨가하고, 그 반응 혼합물을 환류 조건 하에 18시간 가열하고, 냉각하고, 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 합쳐진 유기층을 염수로 2회 세척하고, 건조하고(예컨대, MgSO₄), 증발시킨다. 조질 생성물을 실리카겔(예컨대, MeCl₂/MeOH/NH₄OH 20:1:0.1) 상의 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하고 결정화하여(예컨대, 다이클로 메테인/MeOH/헥세인) 화학식 XV의 화합물을 수득한다.

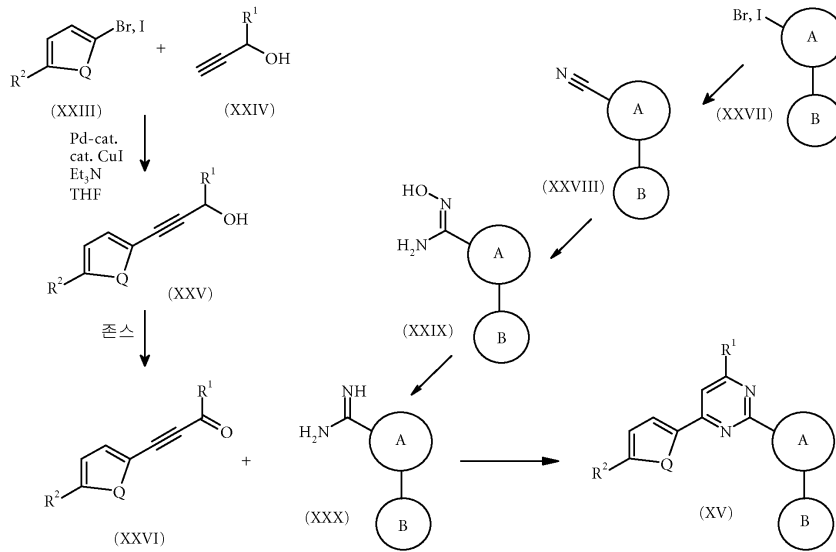
<227> 일반 절차 IV

<228> 일반 절차 IV는, 문헌[*Synlett* 2003, (2), 259-261]에 기재된 바와 같이, 화학식 XXVI의 3-아릴-2-알킨-1-온 및 화학식 XXX의 아미딘으로부터 화학식 XV의 피리미딘의 합성을 가능하게 한다.

<229> 화학식 XXIII의 화합물(여기서, 할라이드는 바람직하게는 브로마이드 또는 요오다이드이다)은 화학식 XXIV의 2-알킨-1-올과, 예를 들어 문헌[*Journal of Organic Chemistry* 1998, 63(23), 8551-8553]에 기재된 바와 같이, 소위 소노가시라(Sonogashira) 조건 하에 반응할 수 있다. 그 생성되는 화학식 XXV의 3-아릴-2-알킨-1-올을 그 상응하는 화학식 XXVI의 3-아릴-2-알킨-1-온으로 산화시킬 수 있으며, 이는 예를 들어 수성 황산과 아세트산의 혼합물 중의 크롬(VI) 산화물(CrO₃)에 의한 소위 존스(Jones) 산화; 메틸렌 클로라이드 중의 데스-마틴 퍼요오딘 안(DMP); 옥살릴 클로라이드, 다이메틸 설폭사이드, 메틸렌 클로라이드 중의 트라이에틸아민, 메틸렌 클로라이드 중의 피리디늄 클로로크로메이트(PCC) 또는 피리디늄 다이크로메이트(PDC), 메틸렌 클로라이드 또는 아세트산 중의 마그네슘(IV) 옥사이드(MnO₂)에 의한 스웬(Swern) 산화에 의해 당해 분야 숙련자에게 공지되어 있는 여러 방법에 의한다.

<230> 화학식 XXVIII의 나이트릴은 아연 또는 칼륨 시아나이드와의 팔라듐-촉매 반응, 또는 구리(I) 시아나이드(CuCN)와의 반응에 의해 그 상응하는 화학식 XXVII의 브로마이드 또는 요오다이드로부터 당해 분야 숙련자에 의해 제조될 수 있다. 화학식 XXIX의 아마이드옥심은 23 내지 80°C의 온도에서 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 카보네이트와 같은 염기의 존재 하에 수성 메탄올 또는 에탄올에서 화학식 XXVIII의 나이트릴과 하이드록실아민 하이드로클로라이드의 반응에 의해 당해 분야 숙련자에 의해 제조될 수 있다. 화학식 XXX의 아미딘은 화학식 XXIX의 아마이드 옥심의 환원에 의해 제조될 수 있으며, 이는 예를 들어 (바람직하게는 문헌[*Synthetic Communications* 1998, 28(23), 4419-4429]에 기재된 바와 같은 아세트산 무수물의 존재 하에) 양성자성 용매 예컨대 에탄올, 메탄올 또는 아세트산 중의 예를 들어 팔라듐-촉매 예컨대 탄소상 팔라듐, 또는 로듐-촉매 예컨대 알루미늄상 로듐, 또는 니켈-촉매 예컨대 라니-니켈의 존재 하에서의 촉매 수소화 반응과 같이 당해 분야 숙련자에게 공지된 방법에 의한다.

<231> 각각의 화합물들에 대한 상세한 절차는 모두 그 실시예의 기재에서 확인될 수 있다.



<232>

<233> 실시예 1

<234> 3-{1-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-벤젠설포아마이드

<235> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 4-(5-클로로-티오펜-2-일)-2-(4-요오도-이미다졸-1-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘(실시예 B.1)(0.46 g, 1.0 mmol) 및 상업적으로 구입가능한 3-(3급-부틸설포아모일)-페닐보론산(0.28 g, 1.1 mmol)으로부터 N-3급-부틸-3-{1-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-벤젠설포아마이드를 제조하였다. 담황색 고체(0.3 g)가 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.

<236> 2) 다이클로로메테인(6 ml) 중의 N-3급-부틸-3-{1-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-벤젠설포아마이드(0.3 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(6 ml)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N NaHCO₃ 용액(20 ml)에 부어 에틸 아세테이트(2 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 실리카 겔상 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헵테인)로 추가로 정제하고 결정화(다이클로로메테인/MeOH/헥세인)하여 희백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(0.08 g, 16%). MS(ISP) 485.9 [(M+H)⁺]; 융점 189 °C.

<237> 실시예 2

<238> 3'-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설포산 아마이드

<239> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(3-브로모-페닐)-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.2)(0.448 g, 1.0 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 3-(3급-부틸설포아모일)-페닐보론산(0.31 g, 1.2 mmol)로부터 3'-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설포산 3급-부틸아마이드를 제조하였다. 담황색 고체(0.56 g)가 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.

<240> 2) 다이클로로메테인(6 ml) 중의 3'-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설포산 3급-부틸아마이드(0.56 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(6 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(25 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 결정화(에틸 아세테이트/헵테인)로 추가 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.39 g, 74%). MS(ISP) 525.2 [(M+H)⁺]; 융점 211 °C.

<241> 실시예 3

<242> 5-{3-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설포산 아마이드

- <243> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(3-브로모-페닐)-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.2)(0.448 g, 1.0 mmol) 및 N-3급-부틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-설피온아마이드(실시예 C.1)(0.414 g, 1.2 mmol)로부터 N-3급-부틸-5-{3-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설피온산 아마이드를 제조하였다. 회백색 고체(0.45 g)가 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.
- <244> 2) 다이클로로메테인(6 ml) 중의 N-3급-부틸-5-{3-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설피온산 아마이드(0.45 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(6 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(25 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 실리카겔상 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헵테인)로 추가 정제하고 결정화(에틸 아세테이트/헵테인)하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.2 g, 38%). MS(ISP) 531.0 [(M+H)⁺]; 융점 250.5 °C.
- <245> 실시예 4
- <246> 3'-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설피온산 아마이드
- <247> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(3-브로모-페닐)-4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘(실시예 B.3)(0.42 g, 1.0 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 3-(3급-부틸설피오모일)-페닐보론산(0.334 g, 1.3 mmol)로부터 3'-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설피온산 3급-부틸 아마이드를 제조하였다. 회백색 고체(0.22 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.
- <248> 2) 다이클로로메테인(5 ml) 중의 3'-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설피온산 3급-부틸아마이드(0.22 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(5 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발시켜 포화 NaHCO₃ 용액(20 ml)에 부어 에틸 아세테이트(2 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 실리카겔상 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헵테인)로 추가 정제하고 결정화(MeOH)하여 표제 화합물을 담황색 고체(0.13 g, 27%)로서 수득하였다. MS(ISN) 494.3 [(M-H)⁻]; 융점 226.5 °C.
- <249> 실시예 5
- <250> 5-{3-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피리딘-2-일아민
- <251> 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(3-브로모-페닐)-4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘(실시예 B.3)(0.25 g, 0.6 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(0.157 g, 0.71 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체로서 수득되었다(0.083 g, 32%). MS(ISP) 433.2 [(M+H)⁺]; 융점 99 °C.
- <252> 실시예 6
- <253> 5-{3-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-피리딘-2-일아민
- <254> 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(3-브로모-페닐)-4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘(실시예 B.3)(0.31 g, 0.74 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(0.18 g, 0.81 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 수득되었다(0.075 g, 23%). MS(ISP) 434.2 [(M+H)⁺]; 융점 228 °C.
- <255> 실시예 7
- <256> 5-{3-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설피온산 아마이드
- <257> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(3-브로모-페닐)-4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘(실시예 B.3)(0.31 g, 0.74 mmol) 및 N-3급-부틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-설피온아마이드(실시예 C.1)(0.28 g, 0.81 mmol)로부터 5-{3-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸

-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설펜산 3급-부틸아마이드를 제조하였다. 담황색 오일(0.23 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.

<258> 2) 다이클로로메테인(5 ml) 중의 5-{3-[4-(5-클로로-티오펜-2-일)-6-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설펜산 3급-부틸아마이드(0.23 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(5 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발시키고, 실리카겔 상 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헵테인)로 정제하고 결정화(MeOH, 다이클로로메테인, 헥세인)하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.084 g, 23%). MS(ISP) 502.0 [(M+H)⁺]; 융점 233 °C.

<259> 실시예 8

<260> 4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-[2,3']바이피리딘일-6'-일아민

<261> 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.4)(0.2 g, 0.5 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(0.13 g, 0.6 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체로서 수득되었다(0.1 g, 43%). MS(ISP) 463.1 [(M+H)⁺]; 융점 261.5 °C.

<262> 실시예 9

<263> 3-{4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설펜아마이드

<264> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.4)(0.81 g, 2.0 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 3-(3급-부틸설펜아모일)-페닐보론산(0.62 g, 2.4 mmol)으로부터 3-{4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설펜산 3급-부틸아마이드를 제조하였다. 회백색 고체(0.71 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.

<265> 2) 다이클로로메테인(12 ml) 중의 3-{4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설펜산 3급-부틸아마이드(0.71 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(12 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(25 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 결정화(에틸 아세테이트/헵테인)로 추가 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.51 g, 49%). MS(ISP) 526.2 [(M+H)⁺]; 융점 258 °C.

<266> 실시예 10

<267> 5-{4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설펜산 아마이드

<268> 1) 상기 일반공정 III에 따라, 2-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.4)(0.405 g, 1.0 mmol) 및 N-3급-부틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-설펜아마이드(실시예 C.1)(0.414 g, 1.2 mmol)로부터 5-{4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설펜산 3급-부틸아마이드를 제조하였다. 회백색 고체(0.44 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.

<269> 2) 다이클로로메테인(6 ml) 중의 5-{4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설펜산 3급-부틸아마이드(0.44 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(6 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(25 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 실리카겔상 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헵테인)로 추가 정제하고 결정화(MeOH, 다이클로로메테인)하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.11 g, 21%). MS(ISP) 532.0 [(M+H)⁺]; 융점 262.5 °C.

<270> 실시예 11

- <271> N-프로피오닐-3-{4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드
- <272> 3-{4-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드(실시예 9)(0.3 g, 0.57 mmol) 및 프로피온산 무수물(0.75 ml)의 혼합물을 160℃에서 29시간 동안 교반하였다. 80℃에서 상기 혼합물에 헥세인(15 ml)을 적가하여 생성물을 침전시켰다. 에틸 아세테이트(2 ml)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 침전물을 수집한 후 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.23 g, 69%). MS(ISP) 582.1 [(M+H)⁺]; 융점 242 ℃.
- <273> 실시예 12
- <274> 5-{3-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-피리딘-2-일아민
- <275> 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(3-브로모-페닐)-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.2)(0.22 g, 0.5 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(0.13 g, 0.6 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체로서 수득되었다(0.2 g, 87%). MS(ISP) 462.2 [(M+H)⁺]; 융점 244 ℃.
- <276> 실시예 13
- <277> 5-{1-[4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-피리딘-2-일아민
- <278> 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(4-요오도-이미다졸-1-일)-4-트라이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.5)(0.485 g, 1.0 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(0.264 g, 1.2 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체로서 수득되었다(0.03 g, 7%). MS(ISP) 452.1 [(M+H)⁺]; 융점 259 ℃.
- <279> 실시예 14
- <280> 5-{1-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-피리딘-2-일아민
- <281> 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(4-요오도-이미다졸-1-일)-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.8)(0.47 g, 1.0 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(0.264 g, 1.2 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체로서 수득되었다(0.066 g, 15%). MS(ISP) 434.2 [(M+H)⁺]; 융점 258 ℃.
- <282> 실시예 15
- <283> 3'-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설포산 아마이드
- <284> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(3-브로모-페닐)-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.6)(0.43 g, 1.0 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 3-(3급-부틸설포아마이드)-페닐보론산(0.31 g, 1.2 mmol)으로부터 3'-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설포산 3급-부틸아마이드를 제조하였다. 담황색 고체(0.62 g)가 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.
- <285> 2)

다이클로로메테인(7	ml)	중의
------------	-----	----

3'-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설포산 3급-부틸아마이드(0.56 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(7 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(25 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 결정화(에틸 아세테이트/헵테인)로 추가 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.41 g, 81%). MS(ISP) 507.2 [(M+H)⁺]; 융점 222 ℃.
- <286> 실시예 16
- <287> 3-{4-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마

이드

- <288> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.7)(0.19 g, 0.5 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 3-(3급-부틸설포모일)-페닐보론산(0.15 g, 0.6 mmol)으로부터 3-{4-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포산 3급-부틸아마이드를 제조하였다. 회백색 고체(0.16 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.
- <289> 2) 다이클로로메테인(4 ml) 중의 3-{4-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포산 3급-부틸아마이드(0.16 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(4 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(25 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메테인/MeOH/NH₄OH 16:1:0.1)로 추가 정제하고 연마(trituration)(다이에틸에터)하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.056 g, 22%). MS(ISP) 508.1 [(M+H)⁺]; 융점 264.5 °C.
- <290> 실시예 17
- <291> 5-{4-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포산 아마이드
- <292> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.7)(0.39 g, 1.0 mmol) 및 N-3급-부틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-설포아마이드(실시예 C.1)(0.414 g, 1.2 mmol)로부터 5-{4-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포산 3급-부틸아마이드를 제조하였다. 회백색 고체(0.36 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.
- <293> 2) 다이클로로메테인(6 ml) 중의 5-{4-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포산 3급-부틸아마이드(0.36 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(6 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(25 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 실리카겔상 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헵테인)로 추가 정제하고 결정화(MeOH, 다이클로로메테인)하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.11 g, 21%). MS(ISP) 514.2 [(M+H)⁺]; 융점 269.5 °C.
- <294> 실시예 18
- <295> 5-{3-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설포산 아마이드
- <296> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(3-브로모-페닐)-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.6)(0.43 g, 1.0 mmol) 및 N-3급-부틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-설포아마이드(실시예 C.1)(0.414 g, 1.2 mmol)로부터 N-3급-부틸-5-{3-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설포산 아마이드를 제조하였다. 회백색 고체(0.46 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.
- <297> 2) 다이클로로메테인(7 ml) 중의 N-3급-부틸-5-{3-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설포산 아마이드(0.46 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(7 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(25 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 실리카겔상 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헵테인)로 추가 정제하고 결정화(다이클로로메테인/MeOH)하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.16 g, 31%). MS(ISP) 513.2 [(M+H)⁺]; 융점 245.5 °C.
- <298> 실시예 19
- <299> 3-{1-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-벤젠설포

아마이드

- <300> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(4-요오도-이미다졸-1-일)-4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.8)(0.47 g, 1.0 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 3-(3급-부틸설포나이드)-페닐보론산(0.31 g, 1.2 mmol)으로부터 3-{1-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-벤젠설포나이드 3급-부틸아마이드를 제조하였다. 담황색 고체(0.06 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.
- <301> 2) 다이클로로메테인(2 ml) 중의 3-{1-[4-다이플루오로메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-벤젠설포나이드(0.06 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(2 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(25 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메테인/MeOH/NH₄OH 16:1:0.1)로 추가 정제하고 결정화(다이에틸 에터)하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.022 g, 4%). MS(ISP) 497.2 [(M+H)⁺]; 융점 219.5 °C.
- <302> 실시예 20
- <303> 5-{1-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-피리딘-2-일아민
- <304> 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(4-요오도-이미다졸-1-일)-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.9)(0.35 g, 0.81 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(0.214 g, 0.97 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체로서 수득되었다(0.19 g, 59%). MS(ISP) 398.2 [(M+H)⁺]; 융점 220 °C.
- <305> 실시예 21
- <306> 3-{4-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포나이드
- <307> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.10)(0.175 g, 0.5 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 3-(3급-부틸설포나이드)-페닐보론산(0.15 g, 0.6 mmol)으로부터 3-{4-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포나이드 3급-부틸아마이드를 제조하였다. 회백색 고체(0.08 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.
- <308> 2) 다이클로로메테인(2 ml) 중의 3-{4-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포나이드(0.08 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(2 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(20 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 결정화(에틸 아세테이트/헵테인)로 추가 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.036 g, 15%). MS(ISP) 472.2 [(M+H)⁺]; 융점 255 °C.
- <309> 실시예 22
- <310> 5-{4-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포나이드
- <311> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.10)(0.175 g, 0.5 mmol) 및 N-3급-부틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-설포나이드(실시예 C.1)(0.21 g, 0.6 mmol)로부터 5-{4-[4-다이플루오로메틸-6-(6-메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포나이드 3급-부틸아마이드를 제조하였다. 회백색 고체(0.11 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.
- <312> 2) 다이클로로메테인(3 ml) 중의 5-{4-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-티오펜-2-설포나이드(0.11 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(3 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(20 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 실리카겔

상 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메테인/MeOH/NH₄OH 16:1:0.1)로 추가 정제하고 결정화(MeOH, 디에틸 에터)하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.016 g, 7%). MS(ISP) 478.1 [(M+H)⁺]; 융점 289 °C.

<313> 실시예 23

<314> 3'-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설폰산 아마이드

<315> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(3-브로모-페닐)-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.11)(0.197 g, 0.5 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 3-(3급-부틸설폰아미드)-페닐보론산(0.15 g, 0.6 mmol)으로부터 3'-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설폰산 3급-부틸 아마이드를 제조하였다. 담황색 고체(0.24 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.

<316> 2) 다이클로로메테인(6 ml) 중의 3'-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-바이페닐-3-설폰산 3급-부틸아מיד(0.24 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(6 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(25 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 결정화(에틸 아세테이트/헵테인)로 추가 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.081 g, 34%). MS(ISP) 471.2 [(M+H)⁺]; 융점 220 °C.

<317> 실시예 24

<318> 5-{3-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설폰산 아마이드

<319> 1) 상기 일반 절차 III에 따라, 2-(3-브로모-페닐)-4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘(실시예 B.11)(0.197 g, 0.5 mmol) 및 N-3급-부틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-설폰아מיד(실시예 C.1)(0.21 g, 0.6 mmol)로부터 N-3급-부틸-5-{3-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설폰산 아마이드를 제조하였다. 회백색 고체(0.1 g)로서 수득되었으며, 이어서 이를 탈보호시켰다.

<320> 2) 다이클로로메테인(4 ml) 중의 N-3급-부틸-5-{3-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-페닐}-티오펜-2-설폰산 아마이드(0.1 g)의 냉각교반된 용액에 TFA(4 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발건고시키고, 2N Na₂CO₃ 용액(25 ml)에 부어 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 증발시켰다. 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메테인/MeOH/NH₄OH 16:1:0.1)로 추가 정제하고 결정화(디에틸 에터/MeOH)하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(6 mg, 3%). MS(ISP) 477.1 [(M+H)⁺]; 융점 237.5 °C.

<321> 실시예 25

<322> N-3급-부틸-3-{6-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설폰아מיד

<323> 상기 일반공정 IV에 따라 제조하였다.

<324> 3-아릴-2-알킨-1-온 부분:

<325> 1) 4-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-부트-3-인-2-올: 상업적으로 입수가 가능한 5-브로모-2-(트라이플루오로메틸)피리딘[CAS-no. 436799-32-5](1.0 g, 4.44 mmol), 상업적으로 입수가 가능한 3-부틴-2-올[CAS 제 2028-63-9호](0.49 ml, 6.66 mmol), 트리에틸아민(1.23 ml, 8.88 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(31 mg, 1 mol%) 및 트라이페닐포스핀(23 mg, 2 mol%)을 THF(15 ml)에 용해시키고, 현탁액에 아르곤을 20분 동안 버블링시킨 다음, 요오드화 구리(I)(8 mg, 1 mol%)을 가하고, 혼합물을 80°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 부어 에틸 아세테이트로 3회 추출한 다음, 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 여과한 후 용매를 증발시켜 조 생성물(4 g)을 갈색 액체로서 수득하고, 이를 n-헵테인 및 에틸 아세테이트를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 4-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-부트-3-인-2-올을 갈색 액체로서 수득하였다(0.915 g, 96%). MS(ISP) 216.2 [(M+H)⁺].

- <326> 2) 4-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-부트-3-인-2-온: 상술한 4-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-부트-3-인-2-올(0.885 g, 4.1 mmol)을 메틸렌 클로라이드(20 ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, 데스-마틴 퍼요오딘안(1.88 g, 4.32 mmol)을 가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 다이에틸 에터를 가하고, 침전물을 여거해 낸 다음 다이에틸 에터로 세척하고, 여액을 다이에틸 에터 및 포화된 NaHCO₃ 용액으로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 여과하고 용매를 증발시켜 4-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-부트-3-인-2-온을 갈색 고체로서 수득하였으며(0.888 g, 100%), 이를 추가의 정제없이 사용하였다. MS(EI) 213.1 [M]⁺.
- <327> 아미딘 부분:
- <328> 1) 3-(6-브로모-피리딘-2-일)-N-3급-부틸-벤젠설포아마이드: DME(80 ml) 및 수성 탄산 나트륨(1 M, 40 ml, 40 mmol) 중의 상업적으로 입수가능한 3-(3급-부틸설포모일)-벤젠보론산[CAS-no. 221290-14-8](5.142 g, 20 mmol), 상업적으로 입수가능한 2,6-다이브로모피리딘(14.2 g, 60 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(1.156 g, 5 mol%)의 혼합물을 아르곤 대기 하에서 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO₄상에서 건조하고 여과하고 용매를 증발시켰다. 조 생성물을, n-헵테인/에틸 아세테이트를 사용한 플래쉬 크로마토 그래피로 정제하여, 3-(6-브로모-피리딘-2-일)-N-3급-부틸-벤젠설포아마이드(6.60 g, 89%)를 황색 고체로서 수득하였다. MS(ISP) 369.1 [(M+H)⁺] 및 371.0 [(M+2+H)⁺].
- <329> 2) N-3급-부틸-3-(6-시아노-피리딘-2-일)-벤젠설포아마이드: NMP(15 ml) 중의 상술한 3-(6-브로모-피리딘-2-일)-N-3급-부틸-벤젠설포아마이드(3.12 g, 8 mmol) 및 시안화 구리(I)(1.6 g, 18 mmol)의 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 수성 암모니아 및 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 여과한 후 용매를 증발시켰다. 조 생성물을, n-헵테인 및 에틸 아세테이트를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, N-3급-부틸-3-(6-시아노-피리딘-2-일)-벤젠설포아마이드(1.05 g, 39%)를 담갈색 오일로서 수득하였다. MS(ISP) 316.1 [(M+H)⁺].
- <330> 3) 6-(3-3급-부틸설포모일-페닐)-N-하이드록시-피리딘-2-카복스아미딘: EtOH(20 ml) 및 물(20 ml) 중의 상술한 N-3급-부틸-3-(6-시아노-피리딘-2-일)-벤젠설포아마이드(1.03 g, 3.27 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(794 mg, 11.4 mmol) 및 탄산 나트륨(692 mg, 6.53 mmol)의 혼합물을 아르곤 대기하에서 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. EtOH을 증발시키고, 상기 혼합물을 물로 희석하여 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 여과하고 HV에서 건조하여 순수한 6-(3-3급-부틸설포모일-페닐)-N-하이드록시-피리딘-2-카복스아미딘을 백색 고체로서 수득하였다(850 mg, 75%). MS(ISP) 349.3 [(M+H)⁺].
- <331> 4) 6-(3-3급-부틸설포모일-페닐)-피리딘-2-카복스아미디늄 아세테이트: 23 ℃에서 아세트산(10 ml) 중의 상술한 6-(3-3급-부틸설포모일-페닐)-N-하이드록시-피리딘-2-카복스아미딘(실시예 C.7)(830 mg, 2.38 mmol)의 혼합물에, 무수 아세트산(0.34 ml, 3.57 mmol)을 가하고, 혼합물을 23 ℃에서 10분 동안 교반한 다음 목탄상 10% Pd(84 mg, 0.79 mmol)을 가하고, 혼합물을 23 ℃에서 24시간 동안 수소화하였다(1 바(bar) 수소). 상기 촉매를 여거해 낸 다음, 아세트산으로 세척하고, 용매를 증발시켜 6-(3-3급-부틸설포모일-페닐)-피리딘-2-카복스아미디늄 아세테이트(1.38 g, 148%, 과량의 아세트산 함유)를 담황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다(참조문헌[Synth. Commun. 1996, 26(23), 4351]. MS(ISP) 333.1 [(M+H)⁺].
- <332> 축합 반응: 상술한 4-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-부트-3-인-2-온(53 mg, 0.25 mmol), 상술한 6-(3-3급-부틸설포모일-페닐)-피리딘-2-카복스아미디늄 아세테이트(118 mg, 0.3 mmol) 및 탄산 나트륨(64 mg, 0.6 mmol)을 아세트니트릴(2 ml)에 용해시키고, 120 ℃에서 60분 동안 마이크로파 조사 처리하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출하고, 유기층을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조한 후 여과하고, 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 n-헵테인 및 에틸 아세테이트를 사용한 플래쉬 크로마토 그래피로 정제하여, 표제 화합물을 담갈색 거품으로서 수득하였다(63 mg, 48%). MS(ISP) 528.2 [(M+H)⁺].
- <333> 실시예 26
- <334> N-3급-부틸-3-{6-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아미딘

- <335> 상기 일반 절차 IV에 따라 제조하였다:
- <336> 3-아틸-2-알킨-1-온 부분:
- <337> 1) 4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-부트-3-인-2-올: 상업적으로 입수가 가능한 2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피리딘[CAS 제 50488-42-1 호](3.33 g, 14.7 mmol), 상업적으로 입수가 가능한 3-부틴-2-올[CAS 제 2028-63-9 호](1.63 ml, 22.2 mmol), 트라이에틸아민(6.2 ml, 29.5 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(104 mg, 1 mol%) 및 트라이페닐포스핀(77 mg, 2 mol%)을 THF(50 ml)에 용해시키고, 현탁액에 아르곤을 20분 동안 버블링시킨 다음 요오드화 구리(I)(28 mg, 1 mol%)를 가하고, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 부어 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조하고 여과한 다음 용매를 증발시켜 조 생성물(4 g)을 갈색 액체로서 수득하고, 이를 n-헵테인 및 에틸 아세테이트를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-부트-3-인-2-올을 갈색 액체로서 수득하였다(1.60 g, 50%). MS(ISP) 216.3 [(M+H)⁺].
- <338> 2) 4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-부트-3-인-2-온: 상기에서 제조한 4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-부트-3-인-2-올(1.60 g, 7 mmol)을 메틸렌 클로라이드(40 ml)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시킨 다음, 데스-마틴 퍼요오딘안(3.41 g, 8 mmol)을 가하고, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 다이에틸 에터를 가하고, 침전물을 여거해 낸 다음, 여액을 다이에틸 에터 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 여과한 후 용매를 증발시켜 4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-부트-3-인-2-올을 갈색 고체로서 수득하고(1.59 g, 100%), 이를 추가의 정제없이 사용하였다. MS(EI) 213.1 [M⁺].
- <339> 축합 반응: 상술한 4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-부트-3-인-2-온(53 mg, 0.25 mmol), 6-(3-3급-부틸 설과모일-페닐)-피리딘-2-카복사미디늄 아세테이트(실시예 26, 아미딘 부분, 단계 1 내지 4)(118 mg, 0.3 mmol) 및 탄산 나트륨(64 mg, 0.6 mmol)을 아세트니트릴(2 ml)에 용해시키고, 120 °C에서 60분 동안 마이크로파 조사 처리하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출하고, 유기층을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조하고 여과한 후 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 n-헵테인 및 에틸 아세테이트를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 담갈색 거품으로서 수득하였다(100 mg, 76%). MS(ISP) 528.2 [(M+H)⁺].
- <340> 실시예 27
- <341> 3-{6-[4-메틸-6-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드
- <342> N-3급-부틸-3-{6-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드(실시예 25)(0.056 g, 0.106 mmol)에 TFA(2 mL)를 가하고, 반응 혼합물을 23 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc와 포화된 NaHCO₃ 용액 사이에 분배시키고, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 조 생성물을 남기고, 이를 다이에틸 에터로 연마하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.050 g, 100%). MS(ISP) 471.9 [(M+H)⁺]; 융점 246-252 °C.
- <343> 실시예 28
- <344> 3-{6-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드
- <345> N-3급-부틸-3-{6-[4-메틸-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-2-일}-벤젠설포아마이드(실시예 26)(0.092 g, 0.174 mmol)에 TFA(2 mL)를 가하고, 반응 혼합물을 23 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc와 포화된 NaHCO₃ 용액 사이에 분배시키고, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 조 생성물을 남기고, 이를 다이에틸 에터로 연마하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.080 g, 98%). MS(ISP) 472.0 [(M+H)⁺]; 융점 254 °C.
- <346> 실시예 29
- <347> N-3급-부틸-3-(6'-메틸-6"-트라이플루오로메틸-[2,2';4',3"]터피리딘-6-일)-벤젠설포아마이드
- <348> 톨루엔(5 mL) 중의 트라이플루오로-메테인설포산 6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일 에스터(실시예 A.5)(0.193 g, 0.5 mmol), N-3급-부틸-3-(6-트라이부틸스테네일-피리딘-2-일)-벤젠설포아마이드(실시

예 C.2)(0.264 g, 0.455 mmol), 테트라키스(트라이페닐-포스핀)팔라듐(0.029 g, 5 mol%)의 교반된 혼합물을 18 시간 동안 환류 조건하에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후 에틸 아세테이트 및 물로 추출하고, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 조 생성물을 남기고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헵테인/에틸아세테이트)로 정제하고 다이에틸 에터로 연마하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(110 mg, 42%). MS(ISP) 527.0 [(M+H)⁺]; 융점 187-188 °C.

<349> 실시예 30

<350> 3-(6'-메틸-6"-트라이플루오로메틸-[2,2';4',3"]터피리딘-6-일)-벤젠설포아마이드

<351> N-3급-부틸-3-(6'-메틸-6"-트라이플루오로메틸-[2,2';4',3"]터피리딘-6-일)-벤젠설포아마이드(실시예 29)(0.075 g, 0.142 mmol)에 TFA(2 mL)을 가하고, 반응 혼합물을 23 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc와 포화된 NaHCO₃ 용액 사이에 분배시키고, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 조 생성물을 남기고, 이를 다이에틸 에터로 연마하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.032 g, 48%). MS(ISP) 471.0 [(M+H)⁺]; 융점 233-234 °C.

<352> 실시예 31

<353> 3'-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-바이페닐-3-설포산 3급-부틸아마이드

<354> 상기 일반 절차 III에 따라 6'-(3-브로모-페닐)-2'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일(실시예 B.12)(0.197 g, 0.5 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 3-(3급-부틸설포아미드)-벤젠보론산(0.142 g, 0.55 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품으로서 수득되었다(0.245 g, 93%). MS(ISP) 526.7 [(M+H)⁺].

<355> 실시예 32

<356> 5-[3-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-페닐]-피리딘-2-일아민

<357> 상기 일반 절차 III에 따라 6'-(3-브로모-페닐)-2'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일(실시예 B.12)(0.197 g, 0.5 mmol) 및 N-3급-부틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-티오펜-2-설포아마이드(실시예 C.1)(0.190 g, 0.55 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 백색 거품으로서 수득되었다(0.130 g, 49%). MS(ISP) 532.6 [(M+H)⁺].

<358> 실시예 33

<359> 5-[3-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-페닐]-피리딘-2-일아민

<360> 상기 일반 절차 III에 따라 6'-(3-브로모-페닐)-2'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일(실시예 B.12)(0.098 g, 0.25 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(0.61 g, 0.275 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 회백색 고체로서 수득하였다(0.031 g, 31%). MS(ISP) 407.3 [(M+H)⁺]; 융점 124-125 °C.

<361> 실시예 34

<362> 3'-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-바이페닐-3-설포산 아마이드

<363> 3'-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-바이페닐-3-설포산 3급-부틸아마이드(실시예 31)(0.150 g, 0.285 mmol)에 TFA(2 mL)를 가하고, 반응 혼합물을 23 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc와 포화된 NaHCO₃ 용액 사이에 분배시키고, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 조 생성물을 남기고, 이를 다이에틸 에터로 연마하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.090 g, 75%). MS(ISP) 470.1 [(M+H)⁺]; 융점 227-232 °C.

<364> 실시예 35

<365> 5-[3-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-페닐]-티오펜-2-설포산 아마이드

<366> 5-[3-(6'-메틸-6-트라이플루오로메틸-[3,4']바이피리딘일-2'-일)-페닐]-피리딘-2-일아민(실시예 32)(0.100 g, 0.188 mmol)에 TFA(2 mL)를 가하고, 반응 혼합물을 23 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc와

포화된 NaHCO_3 용액 사이에 분배시키고, 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 조 생성물을 남기고, 이를 디에틸 에터로 연마하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.090 g, 100%). MS(ISP) 476.8 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; 융점 231-233 $^\circ\text{C}$.