



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0152822
(43) 공개일자 2024년10월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 333/20 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) A61K 31/4436 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07C 381/10 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01) C07D 239/26 (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 333/20 (2013.01)
A61K 31/381 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7022111
(22) 출원일자(국제) 2022년12월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/051616
(87) 국제공개번호 WO 2023/102162
국제공개일자 2023년06월08일
(30) 우선권주장
63/285,558 2021년12월03일 미국(US)

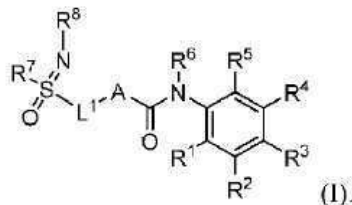
(71) 출원인
탱고 테라퓨틱스, 인크.
미국 02215 매사추세츠 보스턴 브루클린 애비뉴
201 스위트 901
(72) 발명자
맥스웰, 존 피.
미국 02215 매사추세츠 보스턴 브루클린 애비뉴
201 스위트 901 탱고 테라퓨틱스, 인크. 내
우, 신위안
미국 02215 매사추세츠 보스턴 브루클린 애비뉴
201 스위트 901 탱고 테라퓨틱스, 인크. 내
게랭, 다비드
미국 02215 매사추세츠 보스턴 브루클린 애비뉴
201 스위트 901 탱고 테라퓨틱스, 인크. 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 신규 HDAC 억제제 및 이의 치료적 용도

(57) 요약

신규 화합물, 조성물 및 방법을 사용하여 암을 포함하는 질환의 치료를 위한 이러한 화합물, 조성물, 및 방법이 본원에 기재된다. 화합물은 화학식 (I)의 것을 포함한다:



(52) CPC특허분류

A61K 31/4418 (2013.01)

A61K 31/4436 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07C 381/10 (2013.01)

C07D 213/40 (2013.01)

C07D 239/26 (2013.01)

C07D 277/28 (2013.01)

C07D 409/12 (2013.01)

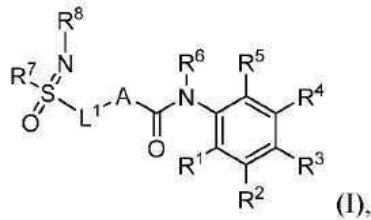
C07D 417/12 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

식중

A는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

L¹은 -CR'₂-, -CR'₂CR'₂-, 또는 결합이고;

각 R'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나; 2개의 R'는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 3-6-원 시클로알킬 고리를 형성하고;

각 R¹, R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 할로젠이고;

R²는 각각 임의로 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R⁵는 NH₂ 또는 OH이고;

R⁶은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R⁷은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, -(CH₂)₀₋₂-페닐, -(CH₂)₀₋₂-C₃-C₇ 시클로알킬, -(CH₂)₀₋₂-헤테로아릴 또는 -(CH₂)₀₋₂-헤테로시클릴이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 임의로 치환되고;

R⁸은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시아노, CO-R', 또는 CO₂-R'이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 임의로 치환되거나;

R⁷ 및 R⁸은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 임의로 치환됨.

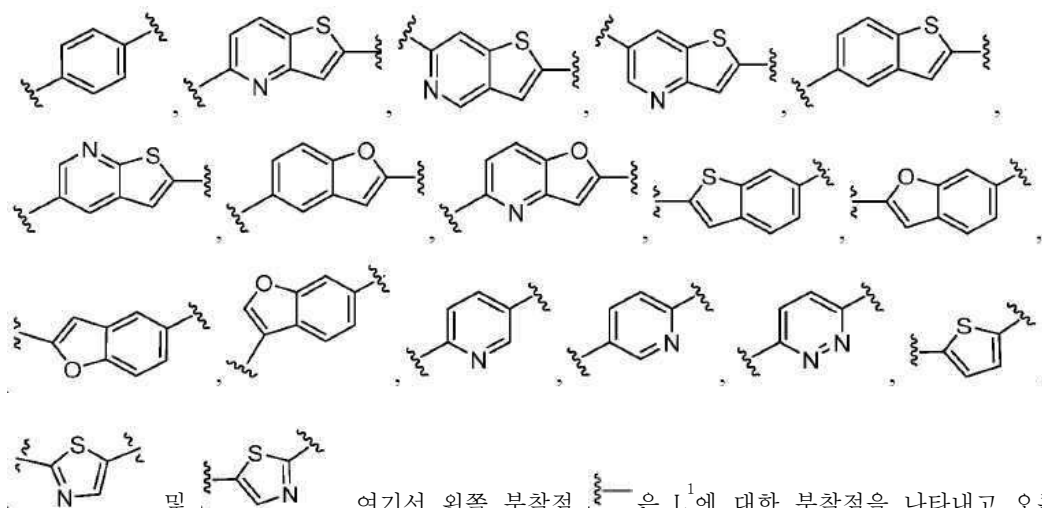
청구항 2

제 1 항에 있어서, A가 페닐 또는 헤테로아릴이고, 헤테로아릴이 5, 6 또는 9개의 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, A가 0-4개의 R⁹ 기로 치환되고,

각 R⁹가 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, 히드록시, 시아노, 또는 할로젠이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬이 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

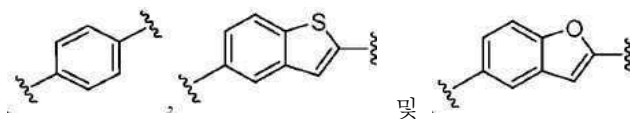
제 2 항에 있어서, A는 0-9개의 R^9 기로 각각 치환된, 다음으로부터 선택되고:



, 여기서 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 2 항에 있어서, A는 0-9개의 R^9 기로 각각 치환된, 다음으로부터 선택되고:



및 , 여기서 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제 2 항에 있어서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 여기서 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제 2 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, A는 임의의 R^9 기로 치환되지 않는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 결합, $-CH_2-$ 및 으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 결합인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 NH_2 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 페닐 또는 단환식 헤테로아릴이고, 헤테로아릴이 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고,

각 R^{10} 이 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, C_3-C_7 시클로알킬, 헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-페닐, C_1-C_6 알킬렌- C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌- 헤테로시클릴, 히드록시, 시아노, $CO-R^C$, NR_2^D , 또는 할로젠이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬이 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고, 여기서 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 1-4개의 R^E 로 임의로 치환되고;

각 R^C 가 독립적으로 H, OH, NR_2^{12} , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;

각 R^D 가 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $CO-C_1-C_6$ 알킬; $CO_2-C_1-C_6$ 알킬; $SO_w-C_1-C_6$ 알킬; C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되거나;

동일한 질소에 부착된 2개의 R^D 는 이들이 부착되는 질소와 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 3-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;

각 R^E 가 독립적으로 H, 할로, OH, $O-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬이고;

각 R^{12} 가 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

w는 0, 1, 또는 2인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제 14 항에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 치환된 페닐인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제 14 항에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 치환된 단환식 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제 14 항에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 각각 치환된, 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진, 티아졸 및 티오펜으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제 14 항에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 각각 치환된, 페닐 및 티오펜으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제 14 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{10} 이 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 및 $CO-R^C$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^C 는 $-NH_2$ 이고 알킬은 미치환되거나 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

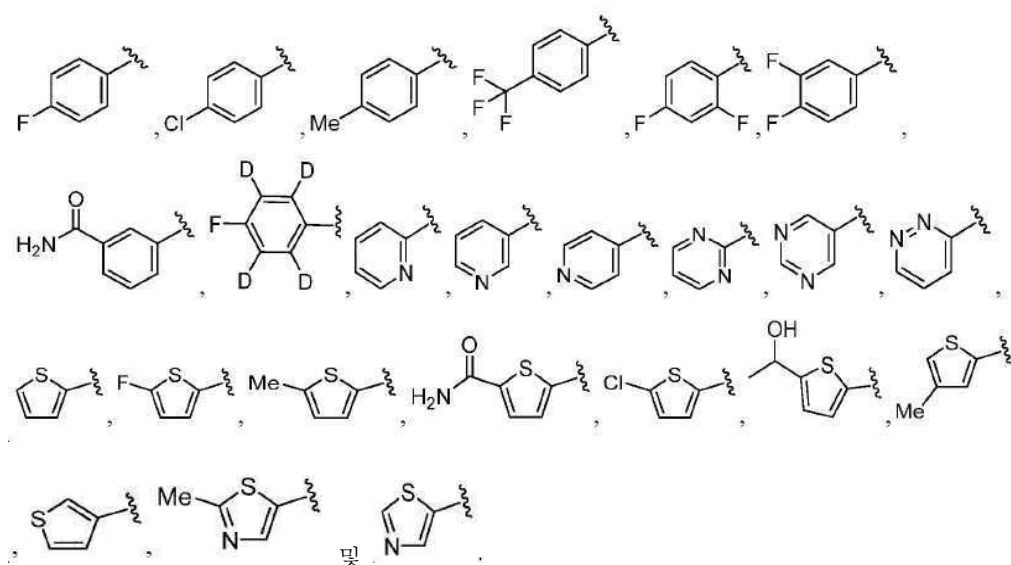
제 14 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{10} 이 $-F$, $-Cl$, $-Me$, $-CF_3$, $-CONH_2$ 및 $-CH(OH)CH_3$ 으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제 14 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{10} 이 $-F$, 및 $-Me$ 로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

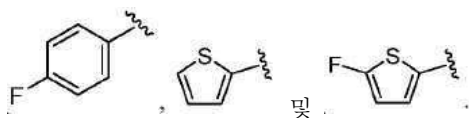
제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 23

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는

이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 24

제 1 항 내지 제 19 항, 제 22 항 및 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐 및 헤테로아릴은 0-4개의 R^{11} 기로 치환되거나;

R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고

각 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알케닐, C_1 - C_6 헤테로알킬, 페닐, C_3 - C_7 시클로알킬, 헤테로시클릴, C_1 - C_6 알킬렌-페닐, C_1 - C_6 알킬렌- C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_6 알킬렌- 헤테로시클릴, 히드록시, 시아노, $CO-R^C$, NR^D_2 , 또는 할로겐이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로겐 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고, 여기서 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 1-4개의 R^E 로 임의로 치환되고;

각 R^C 는 독립적으로 H, OH, NR^{12}_2 , C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로겐 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;

각 R^D 는 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, $CO-C_1$ - C_6 알킬; CO_2-C_1 - C_6 알킬; SO_w-C_1 - C_6 알킬; C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로겐 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되거나;

동일한 질소에 부착된 2개의 R^D 는 이들이 부착되는 질소와 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 3-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 할로겐, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;

각 R^E 는 독립적으로 H, 할로, OH, $O-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 할로알킬이고;

각 R^{12} 는 독립적으로 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

w는 0, 1, 또는 2인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제 24 항에 있어서, R^7 이 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N인 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬 및 헤테로아릴은 0-4개의 R^{11} 기로 치환되거나;

R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제 24 항에 있어서, R^7 이 -Me, -Et, $-\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, 페닐, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 및 피리디논-일로부터 선택되고; 이들의 각각은 0-4개의 R^{11} 기로 치환되거나;

R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 메틸 또는 페닐로 치환되거나 그 중 1개의 경우로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

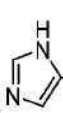
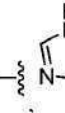
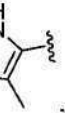
청구항 27

제 24 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{11} 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, 히드록시, 시아노, 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬 및 헤테로알킬은 할로겐 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

제 24 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{11} 이 -F, -Cl, -Me, $-\text{Pr}$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, -CN, -OH, -OMe, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 및 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 -Me, -Et, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, , , , , , , ,



R_7 및 R_8 이 이들이 부착되는 원자와 함께 또는 을 형성하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 -Me인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

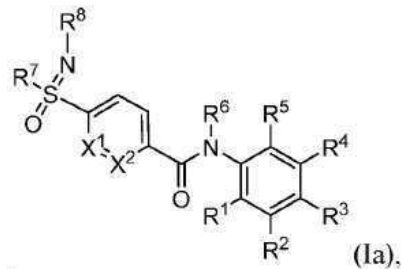
제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 H, Me, Et, CN, 시클로프로필, CO-t-부틸, 또는 -CO₂-t-부틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 이 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물



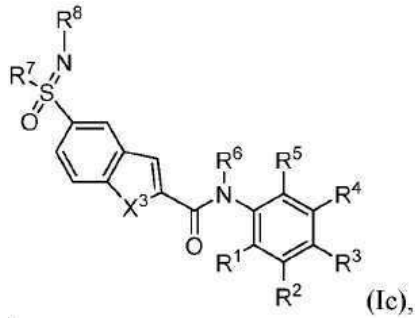
또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

식중:

X^1 은 N 또는 CH이고; X^2 은 N 또는 CH임.

청구항 34

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ic)의 화합물

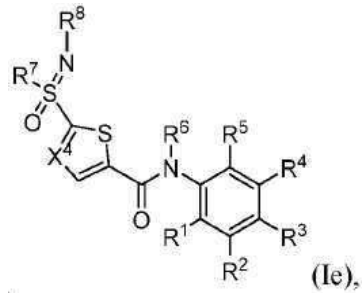


또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

식중 X^3 은 O 또는 S임.

청구항 35

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ie)의 화합물

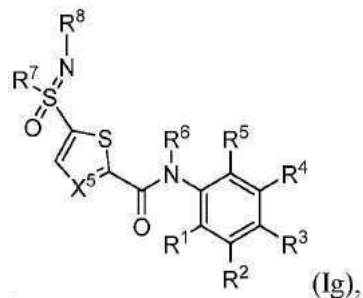


또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

식중 X^4 은 N 또는 CH임.

청구항 36

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ig)의 화합물

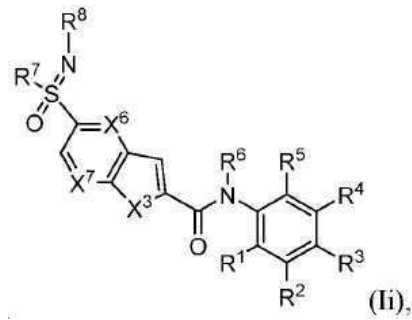


또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

식중 X^5 은 N 또는 CH임.

청구항 37

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ii)의 화합물



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

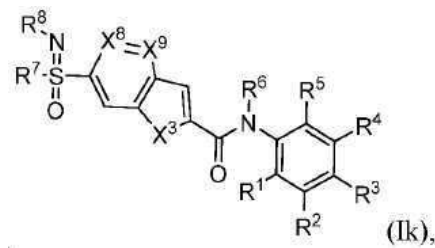
식중 X³은 O 또는 S이고;

X⁶은 N 또는 CH이고;

X⁷은 N 또는 CH임.

청구항 38

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ik)의 화합물



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

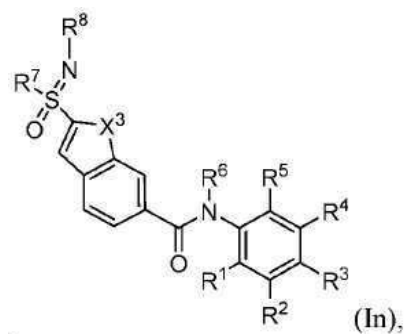
식중 X³은 O 또는 S이고;

X⁸은 N 또는 CH이고;

X⁹은 N 또는 CH임.

청구항 39

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (In)의 화합물

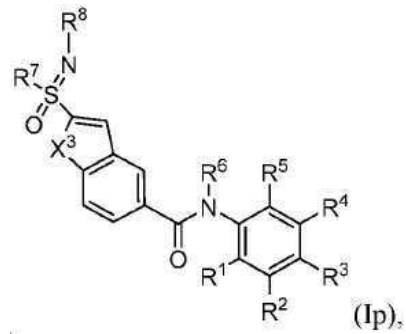


또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

식중 X^3 은 O 또는 S임.

청구항 40

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ip)의 화합물

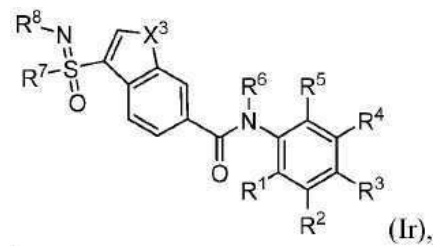


또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

식중 X^3 은 O 또는 S임.

청구항 41

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (Ir)의 화합물

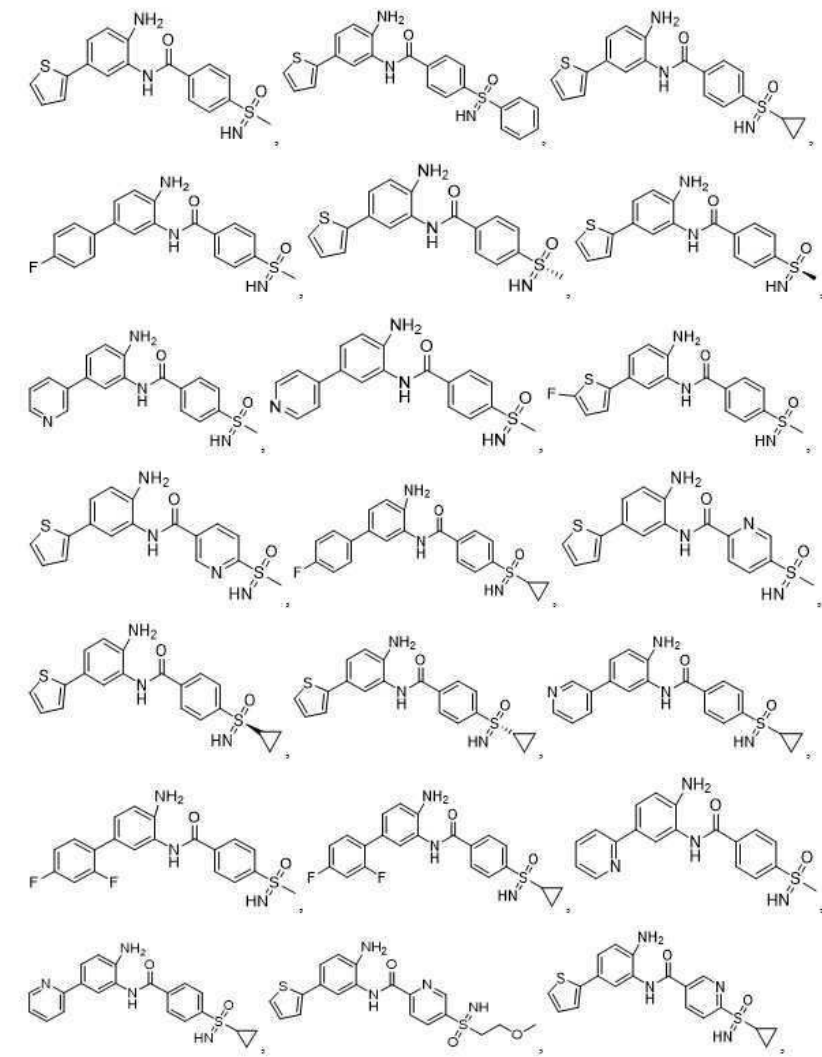


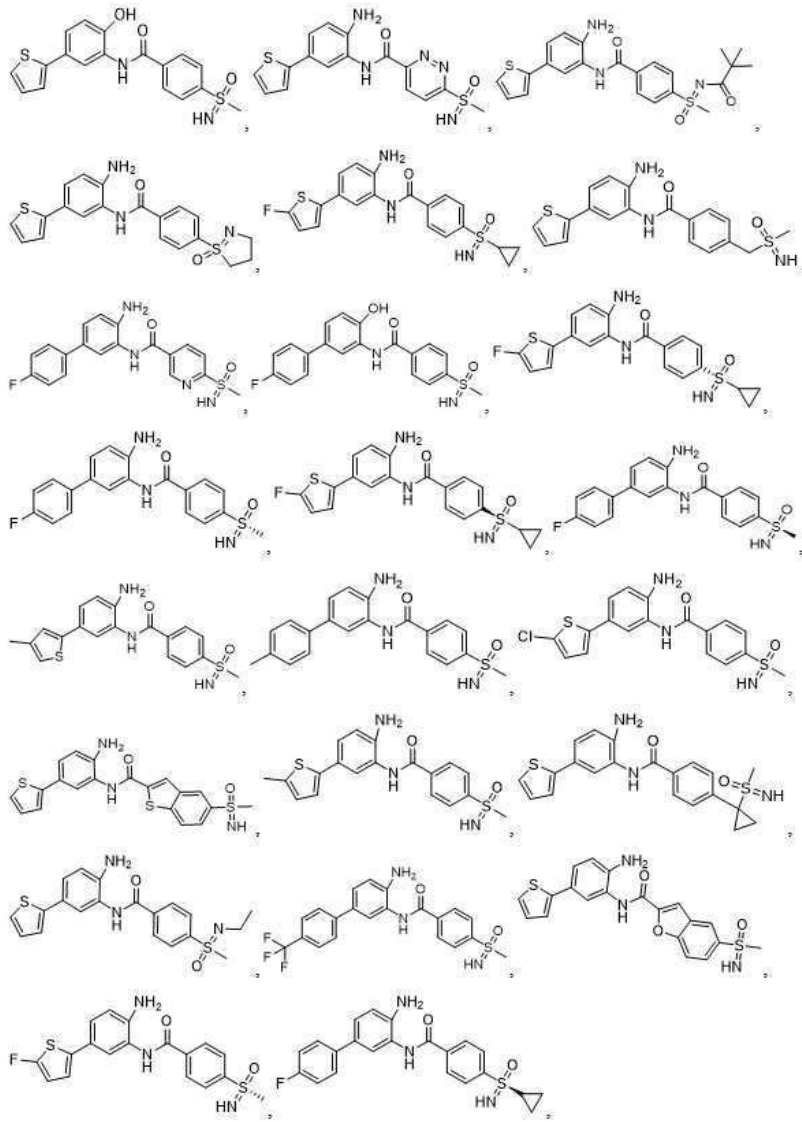
또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

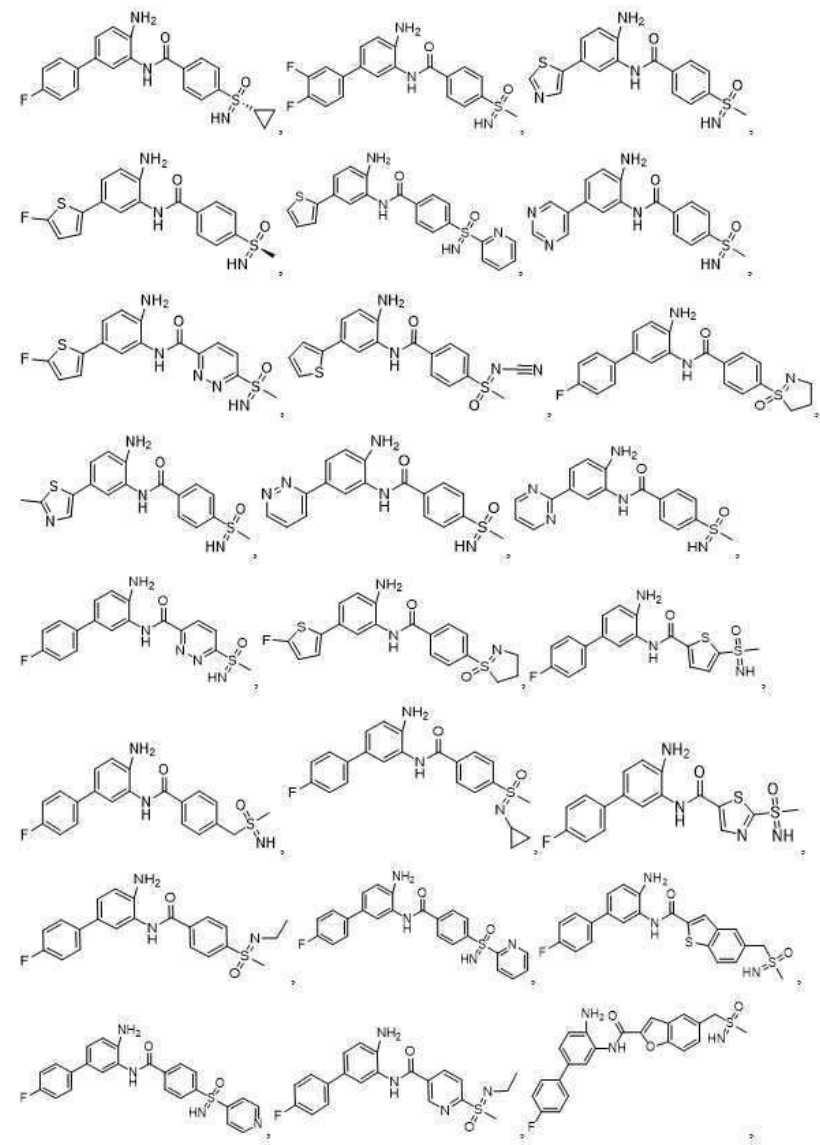
식중 X^3 은 O 또는 S임.

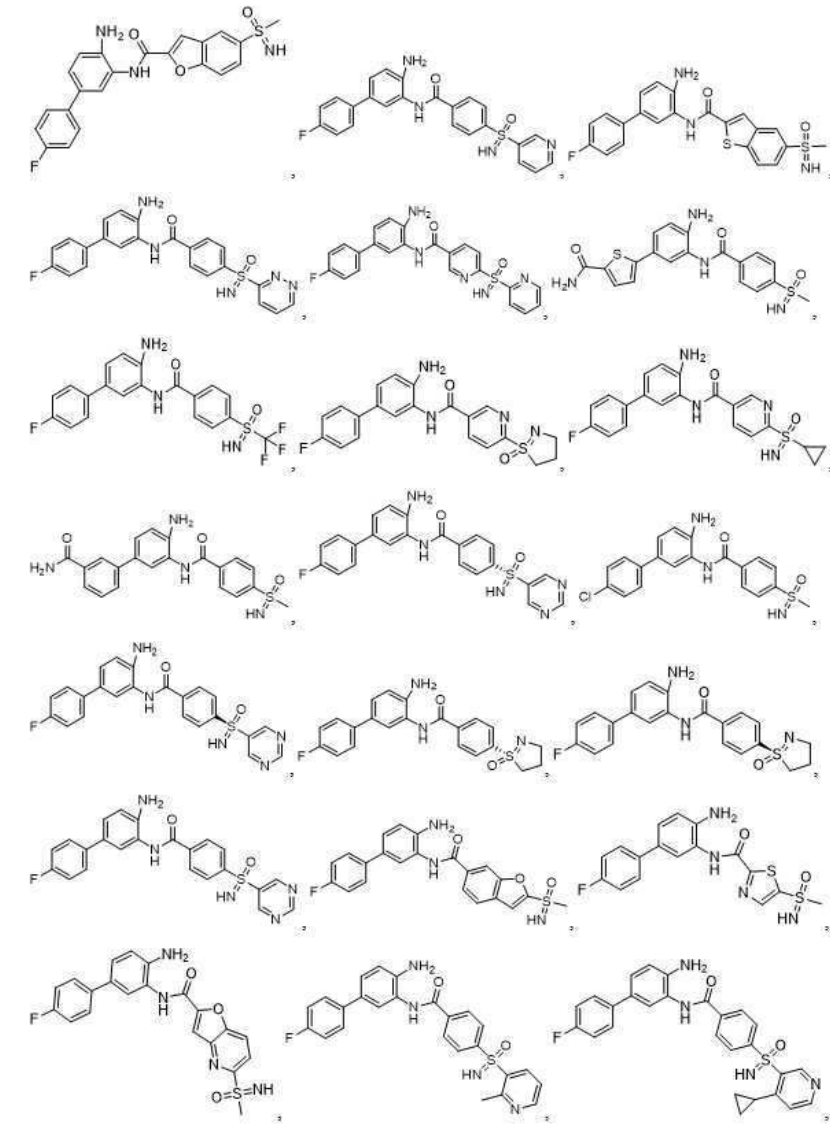
청구항 42

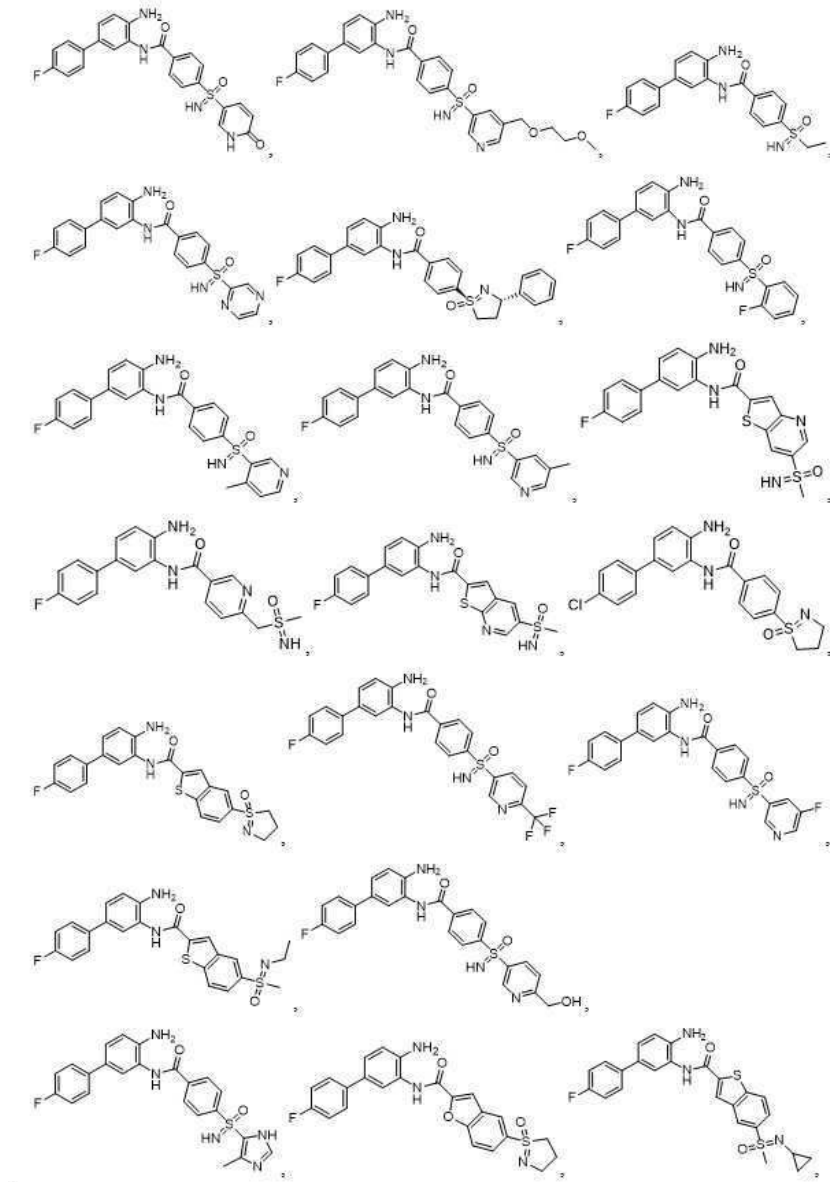
제 1 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 다음으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

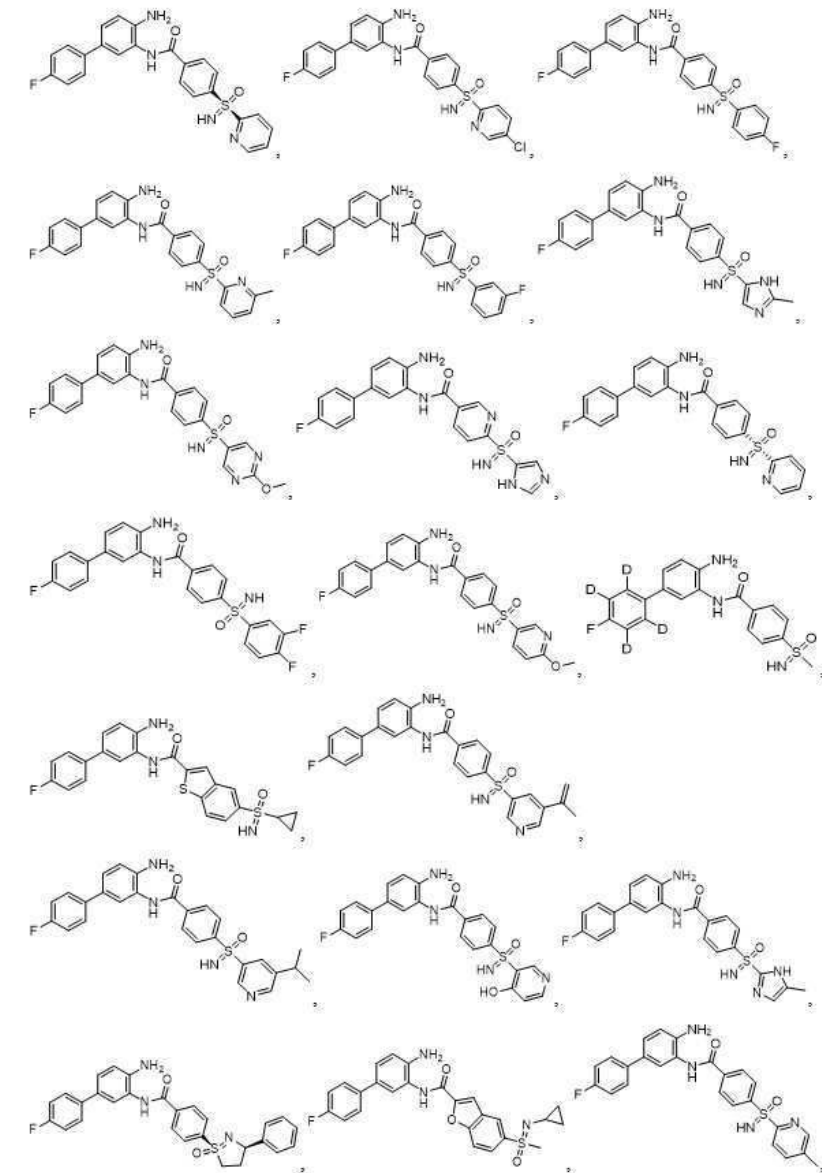


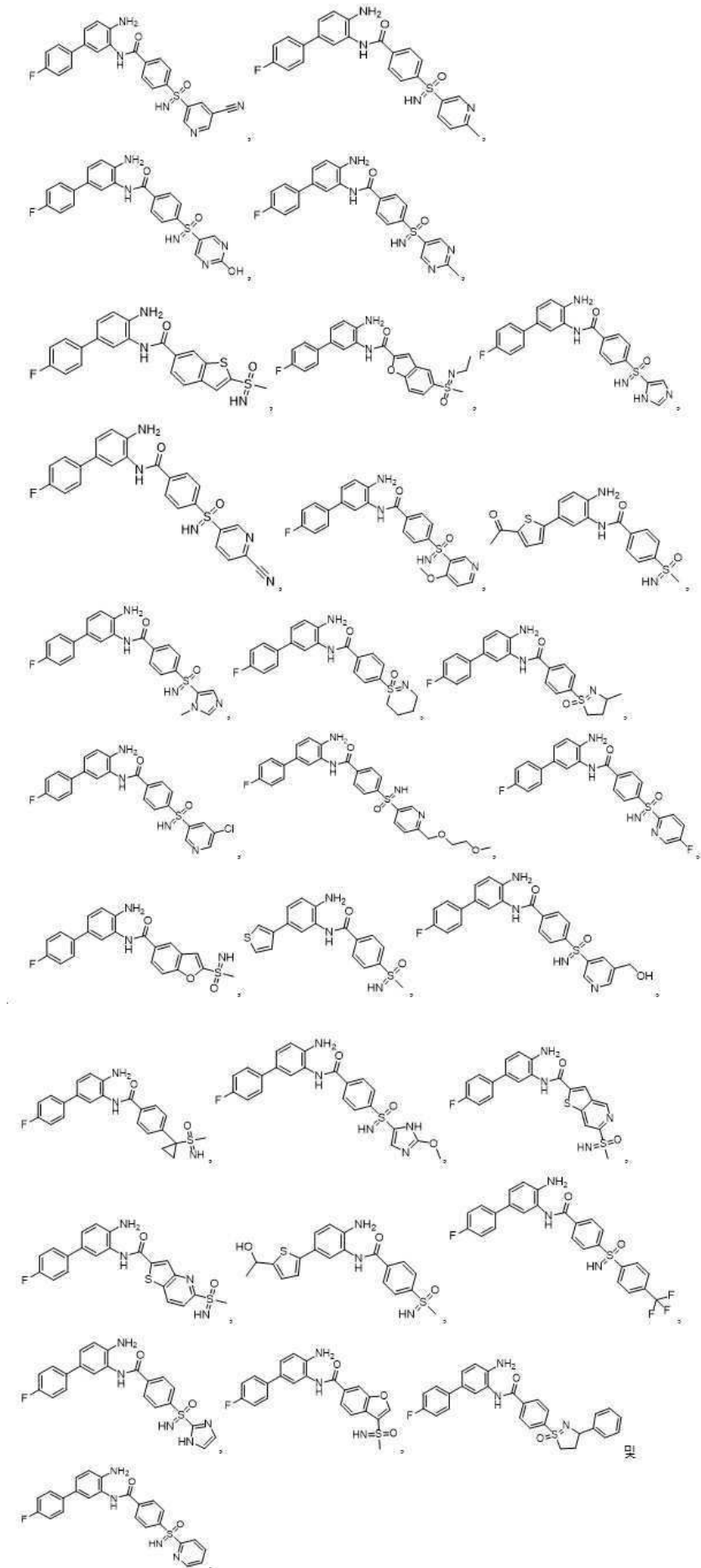












청구항 43

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 44

히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제 43 항의 조성물로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제 43 항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 조성물.

청구항 45

제 44 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 암인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.

청구항 46

제 45 항에 있어서, 상기 암이 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 식도암 (예를 들면, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암 (예를 들면, 방광 요로상피 암종), 췌장암 (예를 들면, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화된 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 및 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.

청구항 47

제 45 항에 있어서, 상기 암이 흑색종, 방광암, 결장직장암, 두경부암, 식도암, 간암, 폐암, 췌장암, 및 위암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.

청구항 48

제 45 항에 있어서, 상기 암이 기원 불명 원발 암종 (CUP), 결장직장암, 자궁경부암 또는 비-소 세포 폐암 (NSCLC)인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.

청구항 49

제 44 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 제제의 사용을 추가로 포함하는, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.

청구항 50

제 49 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가의 치료적 제제가 화학요법 또는 방사선인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.

청구항 51

제 49 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가의 치료적 제제가 면역치료적 제제인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.

청구항 52

제 51 항에 있어서, 상기 면역치료적 제제가 항-PD-1 항체인, 화합물 또는 조성물.

청구항 53

제 51 항에 있어서, 상기 면역치료적 제제가 항-PD-L1 항체 또는 항-PD-L1 소분자인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련된 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2021년 12월 3일 출원된 미국 가출원 번호 63/285,558의 이익 및 우선권을 주장하고, 이의 전체 개시 내용은 이로써 모든 목적을 위하여 그 전체가 본원에 참조로 편입된다.

[0003] 분야

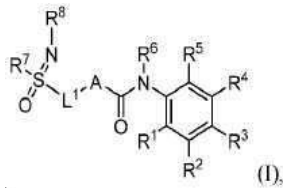
[0004] 화합물, 및 조성물 및 이의 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)를 억제하기 위한 화합물이 제공된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애, 예컨대 암의 치료를 위한 방법이 제공된다.

배경 기술

[0005] 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)는 암을 포함하는 다양한 질환에 연루된 후성유전적 단백질의 한 부류이고, 특정 환자에서 특이적 HDAC의 억제는 이러한 질환을 치료할 수 있거나 달리 호전시킬 수 있다. 18개 HDAC 아이소폼을 포괄하는 HDAC의 4개 계열이 있다. Jenke, R., et al. Anticancer Therapy with HDAC Inhibitors: Mechanism-Based Combination Strategies and Future Perspectives. Cancers 13: 634 (2021). 일부 HDAC 억제제는 미국 식품의약국 (FDA)에 의해 승인되었지만, 현재 승인된 HDAC 요법은 단지 몇 가지 HDAC 아이소폼에만 특이적인 것으로 알려지지 않아서, 광범위한 억제성 특성으로 인해 역효과에 대한 가능성을 증가시킨다. 그래서, 질환 또는 장애, 예컨대 암을 치료하기 위한 선택적 HDAC 억제제가 필요하다.

발명의 내용

[0006] 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물



[0007]

[0008] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되고,

[0009] 식중

[0010] A는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0011] L¹은 -CR'₂-, -CR'₂CR'₂-, 또는 결합이고;

[0012] 각 R'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나; 2개의 R'는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 3-6-원 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0013] 각 R¹, R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 할로젠이고;

[0014] R²는 각각 임의로 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0015] R⁵는 NH₂ 또는 OH이고;

[0016] R⁶은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0017] R⁷은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, -(CH₂)₀₋₂-페닐, -(CH₂)₀₋₂-C₃-C₇ 시클로알킬, -(CH₂)₀₋₂-헤테로아릴 또는 -(CH₂)₀₋₂-헤테로시클릴이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 임의로 치환되고;

- [0018] R^8 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시아노, $CO-R'$, 또는 CO_2-R' 이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 임의로 치환되거나;
- [0019] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 임의로 치환된다.
- [0020] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 대로 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0021] 일부 구현예에서, HDAC의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 화합물 또는 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.
- [0022] 일부 구현예에서, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 본원에 개시된 화합물의 용도가 제공된다. 일부 구현예에서, 암의 치료를 위한 약제의 제조에서 본원에 개시된 화합물의 용도가 제공된다.
- [0023] 일 구현예에서, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애 치료하기에서 본원에 기재된 대로 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에 기재된 대로 조성물의 용도가 제공된다.
- [0024] 일 구현예에서, 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 대로 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에 기재된 대로 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법인, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에서 사용을 위한 본원에 기재된 대로 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에 기재된 대로 조성물이 제공된다.
- [0025] 본 발명의 더욱 다른 목적 및 이점은, 단순히 실례적이고 제한적이지 않은, 본원에 본 개시내용으로부터 당업자에 명백해질 것이다. 그래서, 다른 구현예는 본 발명의 정신 및 범위로부터 이탈 없이 숙련가에 의해 인식될 것이다.

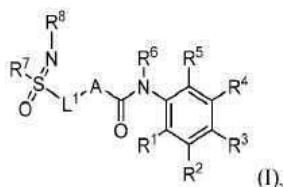
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 일부 구현예에서, HDAC의 억제와 연관된 질환 또는 장애 (예를 들면, 암) 치료하기에 유용한 화합물 (예를 들면, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), 및 (If)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)이 본원에 제공된다.

화합물

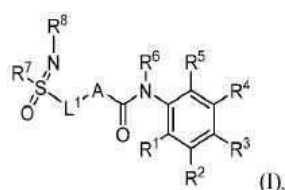
- [0028] 화학식 (I)의 화합물이 본원에 제공된다. 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 본 명세서 전체에서 "화학식 (I)의 화합물" 또는 "화학식 (I)의 화합물들" 지칭은, 예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), 및 (If)의 화합물, 뿐만 아니라 표 1의 화합물을 포함하여, 화학식 (I)의 모든 구현예를 지칭한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염으로서 제공된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 상응하는 유리 염기로서 제공된다 (즉, 염이 아니다).

- [0029] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물



- [0030] .
- [0031] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공되고,
- [0032] 식중
- [0033] A는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

- [0034] L^1 은 $-CR'_2-$, $-CR'_2CR'_2-$, 또는 결합이고;
- [0035] 각 R' 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 2개의 R' 는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 3-6-원 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0036] 각 R^1 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 할로젠이고;
- [0037] R^2 는 각각 임의로 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0038] R^5 는 NH_2 또는 OH이고;
- [0039] R^6 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0040] R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -페닐, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로시클릴이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 임의로 치환되고;
- [0041] R^8 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시아노, $CO-R'$, 또는 CO_2-R' 이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 임의로 치환되거나;
- [0042] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 임의로 치환된다.
- [0043] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물



- [0044] .
- [0045] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공되고,
- [0046] 식중
- [0047] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5-10개 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, 여기서 A는 0-4개의 R^9 기로 치환되고;
- [0048] L^1 은 $-CR'_2-$, $-CR'_2CR'_2-$, 또는 결합이고;
- [0049] 각 R' 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 2개의 R' 는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 3-6-원 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0050] 각 R^1 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 할로젠이고;
- [0051] R^2 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5-10개 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, R^2 는 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고;
- [0052] R^5 는 NH_2 또는 OH이고;
- [0053] R^6 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0054] R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -페닐, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로시클릴이고; 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 5-10개 고리 원자를 갖고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 0-4개의 R^{11} 기로 치환되고;

[0055] R^8 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시아노, $CO-R'$, 또는 CO_2-R' 이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-4개 기로 치환되고, 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되거나;

[0056] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고;

[0057] 각 R^9 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 히드록시, 시아노, 또는 할로젠이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고;

[0058] 각 R^{10} 또는 R^{11} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, C_3-C_7 시클로알킬, 헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-페닐, C_1-C_6 알킬렌- C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클릴, 히드록시, 시아노, $CO-R^C$, NR^D_2 , 또는 할로젠이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고, 여기서 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 1-4개의 R^E 로 임의로 치환되고;

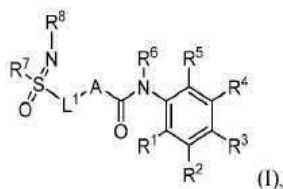
[0059] 각 R^C 은 독립적으로 H, OH, NR^{12}_2 , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;

[0060] 각 R^D 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $CO-C_1-C_6$ 알킬; $CO_2-C_1-C_6$ 알킬; $SO_w-C_1-C_6$ 알킬; C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되거나;

[0061] 동일한 질소에 부착된 2개의 R^D 은 이들이 부착되는 질소와 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 3-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;

[0062] w는 0, 1, 또는 2이다.

[0063] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물



[0064]

[0065] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되고,

[0066] 식중

[0067] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5-10개 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, 여기서 A는 0-4개의 R^9 기로 치환되고;

- [0068] L^1 은 $-CR'_2-$, $-CR'_2CR'_2-$, 또는 결합이고;
- [0069] 각 R' 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 2개의 R' 는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 3-6-원 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0070] 각 R^1 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 할로젠이고;
- [0071] R^2 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5-10개 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, R^2 는 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고;
- [0072] R^5 는 NH_2 또는 OH이고;
- [0073] R^6 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0074] R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -페닐, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로시클릴이고; 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 5-10개 고리 원자를 갖고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 0-4개의 R^{11} 기로 치환되고;
- [0075] R^8 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시아노, $CO-R'$, 또는 CO_2-R' 이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-4개 기로 치환되고, 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되거나;
- [0076] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고;
- [0077] 각 R^9 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 히드록시, 시아노, 또는 할로젠이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고;
- [0078] 각 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, C_3-C_7 시클로알킬, 헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-페닐, C_1-C_6 알킬렌- C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌- 헤테로시클릴, 히드록시, 시아노, $CO-R^C$, NR^D_2 , 또는 할로젠이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고, 여기서 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 1-4개의 R^E 로 임의로 치환되고;
- [0079] 각 R^C 는 독립적으로 H, OH, NR^{12}_2 , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;
- [0080] 각 R^D 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $CO-C_1-C_6$ 알킬; $CO_2-C_1-C_6$ 알킬; $SO_2-C_1-C_6$ 알킬; C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되거나;
- [0081] 동일한 질소에 부착된 2개의 R^D 는 이들이 부착되는 질소와 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 3-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;

[0082] 각 R^E 는 독립적으로 H, 할로, OH, $O-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬이고;

[0083] 각 R^{12} 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0084] w는 0, 1, 또는 2이다.

[0085] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, A는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5-10개 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, 여기서 A는 0-4개의 R^9 기로 치환되고, 여기서 R^9 는 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, A는 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5, 6 또는 9개의 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, 여기서 A는 0-4개의 R^9 기로 치환된다.

[0086] 일부 구현예에서, A는, 0-9개의 R^9 기로 각각 치환된, 페닐, 티아졸, 티오펜, 피리딘, 피리다진, 벤조푸란, 벤즈티오펜, 티에노피리딘 (예를 들면, 티에노[3,2-b]피리딘, 티에노[3,2-c]피리딘, 티에노[2,3-b]피리딘) 또는 푸로피리딘 (예를 들면, 푸로[3,2-b]피리딘, 푸로[3,2-c]피리딘, 푸로[2,3-b]피리딘)이다.

[0087] 일부 구현예에서, A는, 0-9개의 R^9 기로 각각 치환된, 페닐, 벤조푸란, 또는 벤즈티오펜이다.

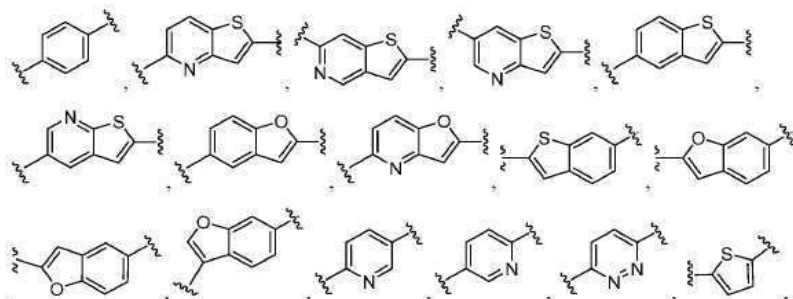
[0088] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된 페닐이다.

[0089] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된 벤조푸란이다.

[0090] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된 벤즈티오펜이다.

[0091] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된 티아졸이다. 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된 티오펜이다. 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된 피리딘이다. 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된 피리다진이다. 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된 티에노피리딘 (예를 들면, 티에노[3,2-b]피리딘, 티에노[3,2-c]피리딘, 티에노[2,3-b]피리딘)이다. 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된 푸로피리딘 (예를 들면, 푸로[3,2-b]피리딘, 푸로[3,2-c]피리딘, 푸로[2,3-b]피리딘)이다.

[0092] 일부 구현예에서, A는, 0-9개의 R^9 기로 각각 치환된, 다음으로부터 선택되고:



[0093]

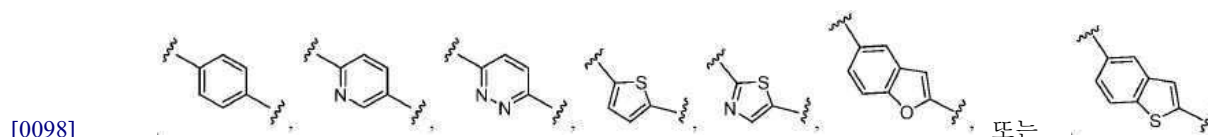
[0094] 및 , 여기서 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

[0095] 일부 구현예에서, A는, 0-9개의 R^9 기로 각각 치환된, 다음으로부터 선택되고: 및

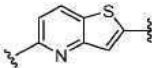
, 여기서 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

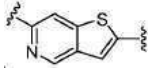
[0096] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, A는 페닐, 티아졸, 티오펜, 피리딘, 피리다진, 벤조푸란, 또는 벤즈티오펜이고;

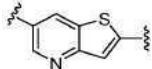
[0097] 예를 들면, 여기서 A는

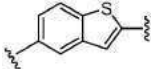


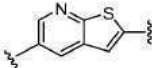
[0099] 이고; A는 0-4개의 R^9 기로 치환된다.

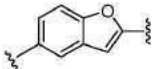
[0100] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

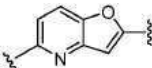
[0101] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

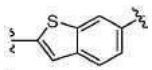
[0102] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

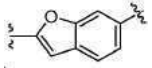
[0103] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

[0104] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

[0105] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

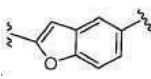
[0106] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

[0107] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

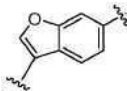
[0108] 일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타낸다.

점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

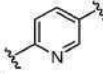
[0109]

일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

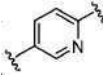
[0110]

일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

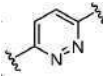
[0111]

일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

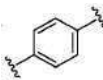
[0112]

일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

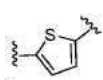
[0113]

일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

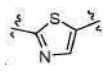
[0114]

일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

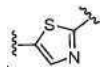
[0115]

일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

[0116]

일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

[0117]

일부 구현예에서, A는 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 여기서 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타낸다.

[0118]

화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, A는 임의의 R^9 기로 치환되지 않는다.

[0119]

본원에 일반적으로 정의된 경우에, L^1 은 $-CR'_2-$, $-CR'_2CR'_2-$, 또는 결합이고, 여기서 R' 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0120]

화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, L^1 은 결합이다.

- [0121] 일부 구현예에서, L^1 은 $-CR'_2-$ 이다. 일부 구현예에서, L^1 은 $-CR'_2CR'_2-$ 이다. 일부 구현예에서, L^1 은 결합, $-CH_2-$ 및  으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, L^1 은 결합 및 $-CH_2-$ 로부터 선택된다. 일부 구현예에서, L^1 은 결합 및  으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, L^1 은 $-CH_2-$ 이다. 일부 구현예에서, L^1 은  이다.
- [0122] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, 각 R^1 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 할로젠이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 H이다. 일부 구현예에서, R^1 은 H, $-Me$, $-CF_3$, $-Cl$ 및 $-F$ 로부터 선택된다.
- [0123] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, 각 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 할로젠이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 H이다. 일부 구현예에서, R^3 은 H, $-Me$, $-CF_3$, $-Cl$ 및 $-F$ 로부터 선택된다.
- [0124] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, 각 R^4 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 할로젠이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^4 은 H이다. 일부 구현예에서, R^4 은 H, $-Me$, $-CF_3$, $-Cl$ 및 $-F$ 로부터 선택된다.
- [0125] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^1 은 H이거나, R^3 은 H이거나, R^4 은 H이거나, R^1 , R^3 및 R^4 의 각각은 H이다.
- [0126] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, R^5 는 $-NH_2$ 또는 $-OH$ 이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^5 는 $-NH_2$ 이다. 일부 구현예에서, R^5 는 $-OH$ 이다.
- [0127] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, R^6 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^6 은 H이다. 일부 구현예에서, R^6 은 H 및 $-Me$ 로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^6 은 Me 이다.
- [0128] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, 각 R^2 는 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5-10개 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, R^2 는 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0129] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는 페닐 또는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고, R^2 는 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^2 는 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 치환된 페닐이고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^2 는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고, R^2 는 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진, 티아졸, 또는 티오펜이고, (예를 들면, 여기서 R^2 는 2-티오펜일임), 각 R^2 는 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^2 는, 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 각각 치환된, 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진, 티아졸 및 티오펜으로부터 선택된다.

[0130] 일부 구현예에서, R^2 는, 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 각각 치환된, 페닐, 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 2-피리미딘, 4-피리딘, 3-피리다진, 피라진, 2-티아졸, 5-티아졸, 2-티오펜 및 3-티오펜으로부터 선택되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0131] 일부 구현예에서, R^2 는, 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 각각 치환된, 페닐, 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 2-피리미딘, 4-피리딘, 3-피리다진, 5-티아졸, 2-티오펜 및 3-티오펜으로부터 선택되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0132] 일부 구현예에서, R^2 는, 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 각각 치환된, 페닐 및 티오펜으로부터 선택되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다.

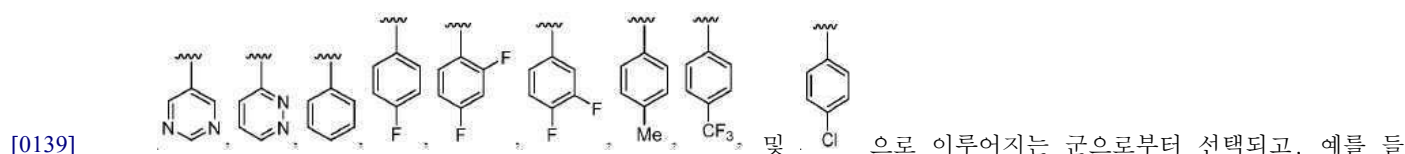
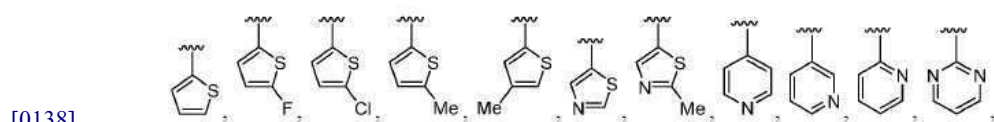
[0133] 일부 구현예에서, R^2 는, 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 각각 치환된, 페닐 및 2-티오펜으로부터 선택되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0134] 일부 구현예에서, R^2 는 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 치환된 티오펜이고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0135] 일부 구현예에서, R^2 는 0-4개의 R^{10} 기 (예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{10} 기)로 치환된 2-티오펜이고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다.

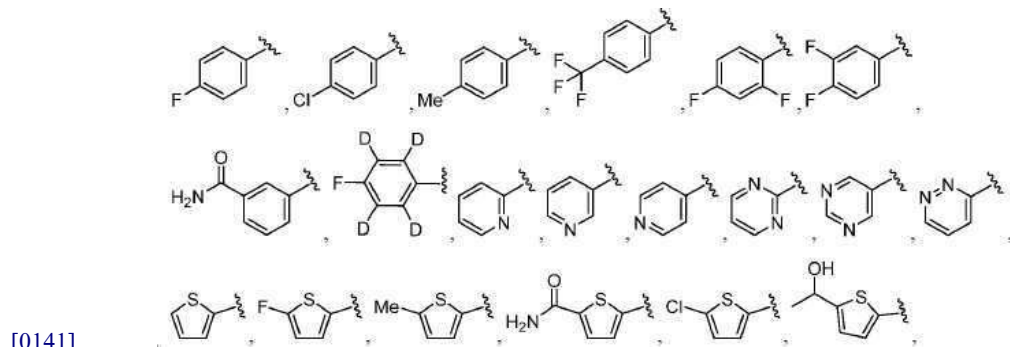
[0136] 일부 구현예에서, R^2 는 미치환된다. 일부 구현예에서, R^2 는 1개 R^{10} 으로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^2 는 2개 R^{10} 으로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^2 는 3개 R^{10} 으로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^2 는 4개 R^{10} 으로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0137] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는

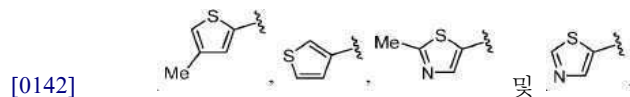


면, 여기서 R^2 는  이다.

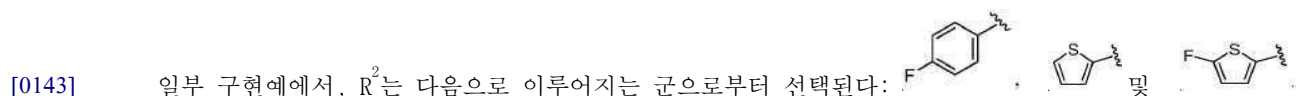
[0140] 일부 구현예에서, R^2 는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다:



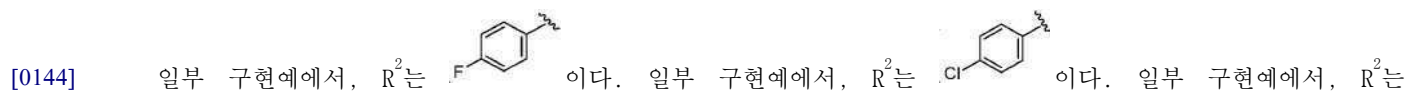
[0141]



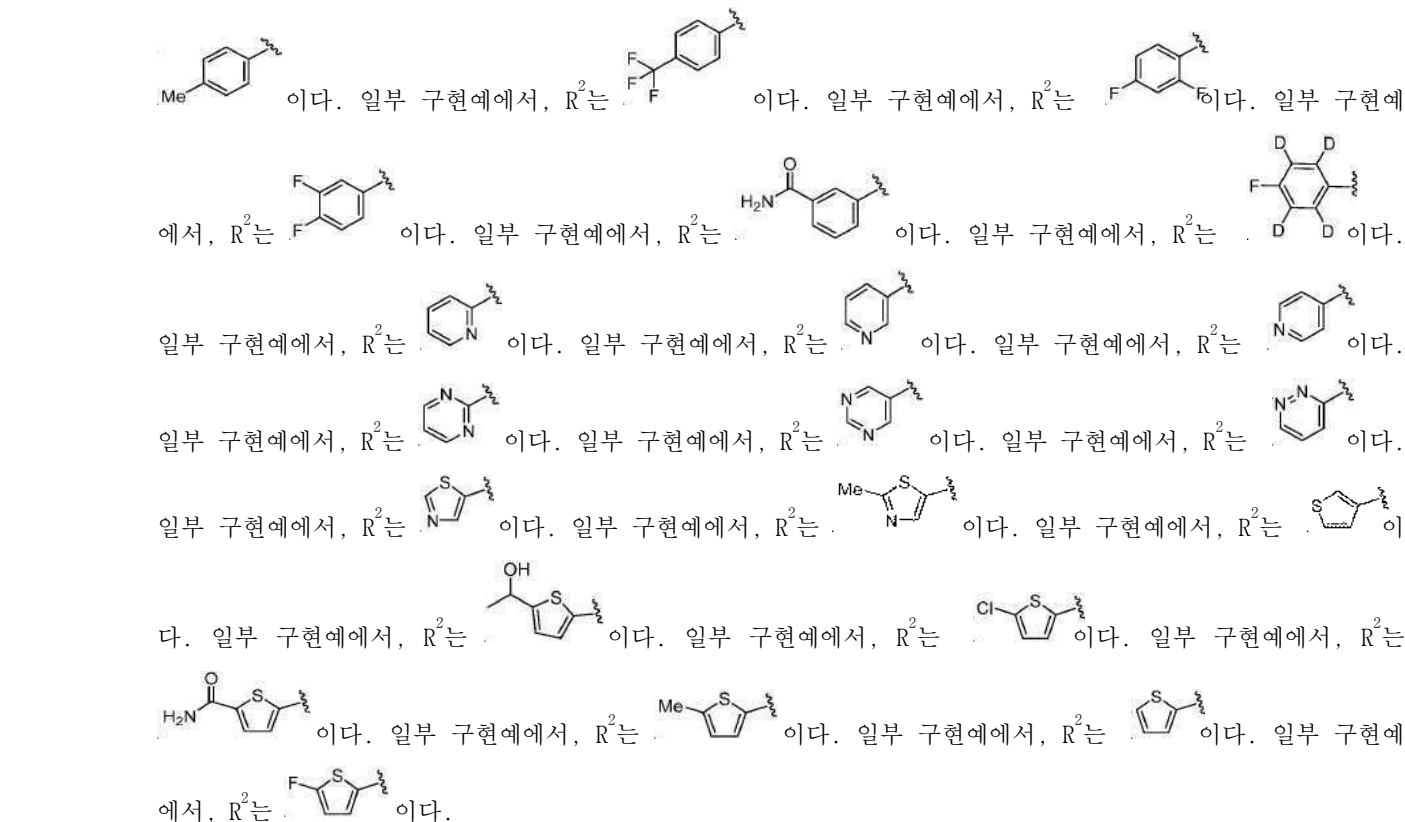
[0142]



[0143] 일부 구현예에서, R^2 는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다:



[0144]



[0145] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -페닐, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로시클릴이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 임의로 치환되거나 R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 임의로 치환된다.

- [0146] 일부 구현예에서, R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -페닐, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로시클릴이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 임의로 치환된다.
- [0147] 일부 구현예에서, R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -페닐, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로시클릴이고; 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 5-10개 고리 원자를 갖고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되거나 R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0148] 일부 구현예에서, R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -페닐, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로시클릴이고; 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 5-10개 고리 원자를 갖고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되고, 여기서 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0149] 일부 구현예에서, R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬 및 헤테로아릴은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되거나; R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0150] 일부 구현예에서, R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬 및 헤테로아릴은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되고; 여기서 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0151] 일부 구현예에서, R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N인 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬 및 헤테로아릴은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되거나; R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0152] 일부 구현예에서, R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N인 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬 및 헤테로아릴은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되고, 여기서 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0153] 일부 구현예에서, R^7 은 -Me, -Et, -CF₃, CH₂CH₂OMe, 페닐, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리

다지닐 및 피리디논-일로부터 선택되고; 이들의 각각은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되거나; R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 메틸 또는 페닐로 치환되거나 그 중 1개의 경우로 치환되고, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0154] 일부 구현예에서, R^7 은 -Me, -Et, -CF₃, CH₂CH₂OMe, 페닐, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 및 피리디논-일로부터 선택되고; 이들의 각각은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되고; 여기서 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0155] 일부 구현예에서, R^7 은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, 페닐, 또는 헤테로아릴이 1 또는 2개 질소 고리 원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이거나; R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고; R^7 은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되고, 여기서 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0156] 일부 구현예에서, R^7 은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, 페닐, 또는 헤테로아릴이 1 또는 2개 질소 고리 원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이고, R^7 은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되고, 여기서 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.

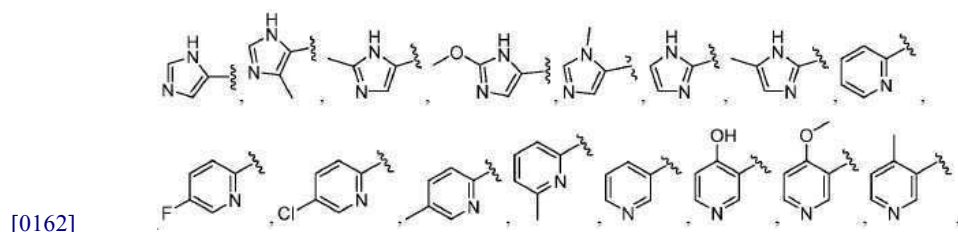
[0157] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, 페닐, 또는 헤테로아릴이 1 또는 2개 질소 고리 원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이거나;

[0158] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고; R^7 은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되고, 여기서 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0159] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, 페닐, 또는 헤테로아릴이 1 또는 2개 질소 고리 원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이고; R^7 은 0-4개의 R^{11} 기 (즉, 0, 1, 2, 3 또는 4개 R^{11} 기)로 치환되고, 여기서 R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0160] 일부 구현예에서, R^7 은 치환되지 않는다 (즉, 0개 R^{11} 기로 치환된다). 일부 구현예에서, R^7 은 1개 R^{11} 기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^7 은 2개 R^{11} 기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^7 은 3개 R^{11} 기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^7 은 4개 R^{11} 기로 치환된다. R^{11} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0161] 일부 구현예에서, R^7 은 -Me, -Et, -CF₃, -CH₂CH₂OMe, ,



[0163]

[0164]

[0165]

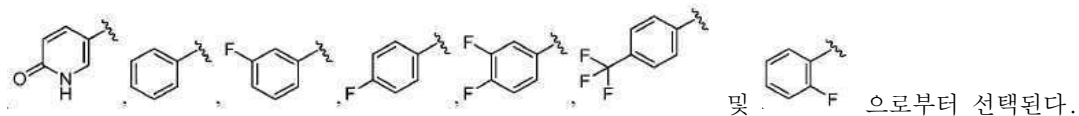
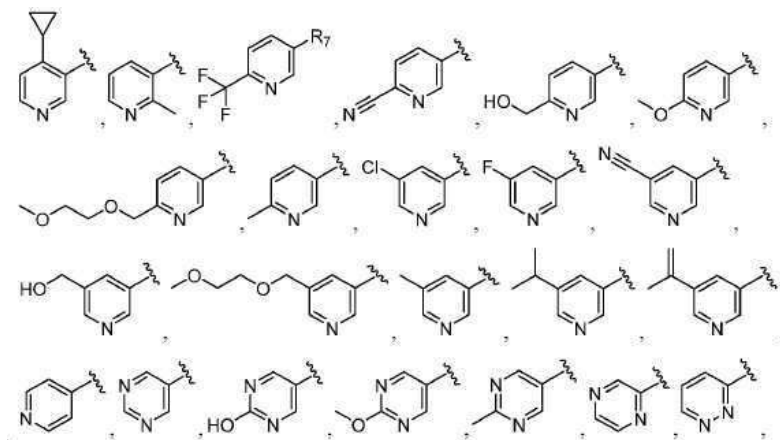
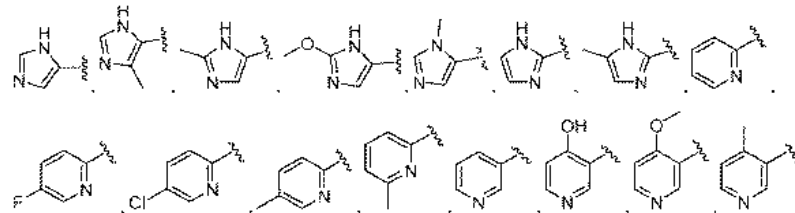
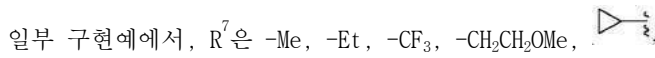
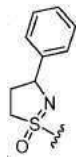
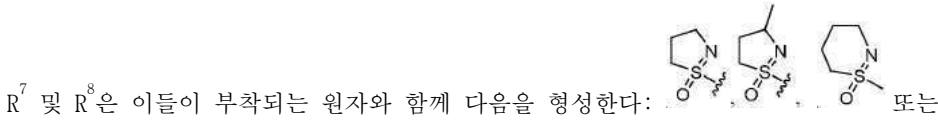
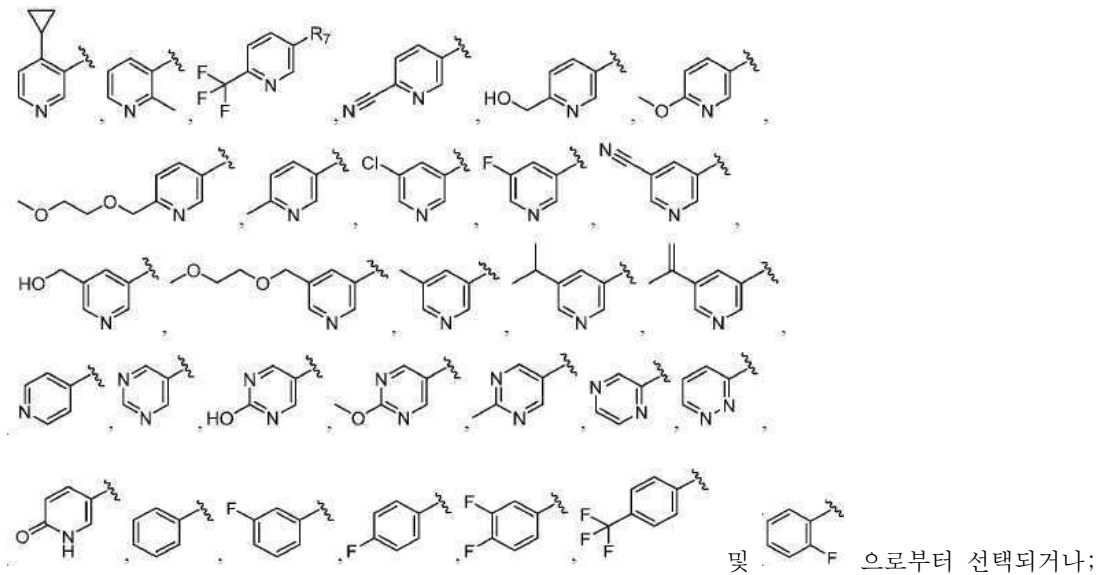
[0166]

[0167]

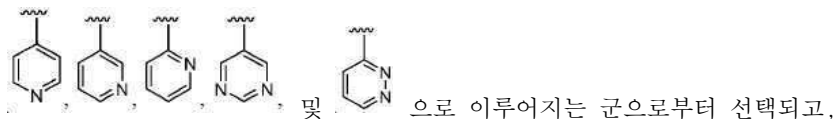
[0168]

[0169]

[0170]



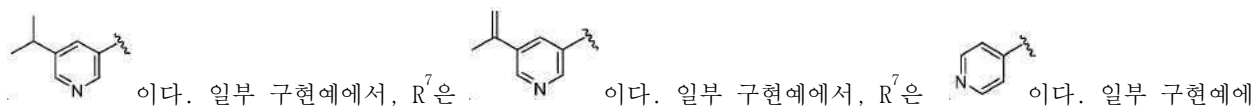
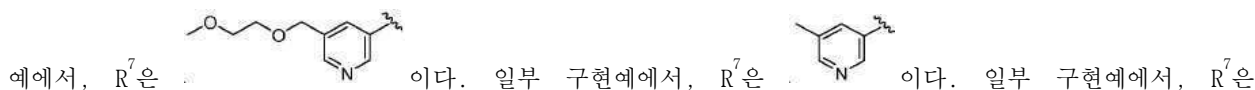
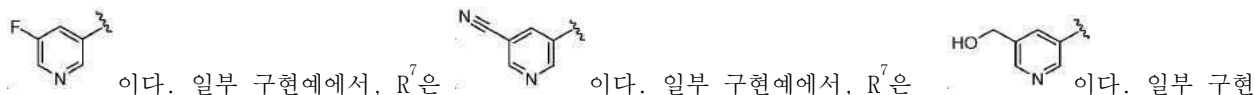
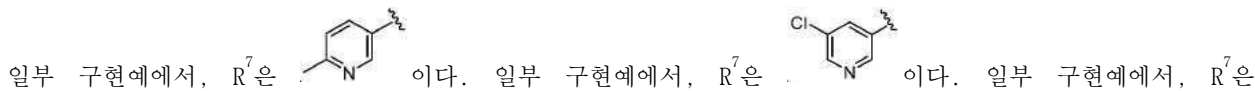
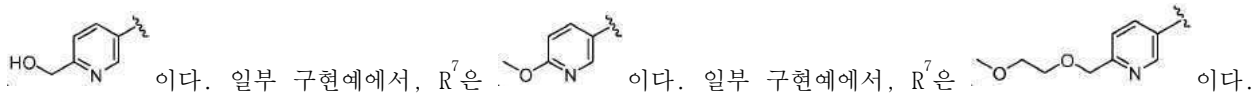
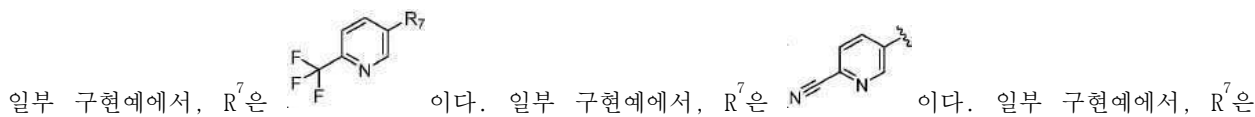
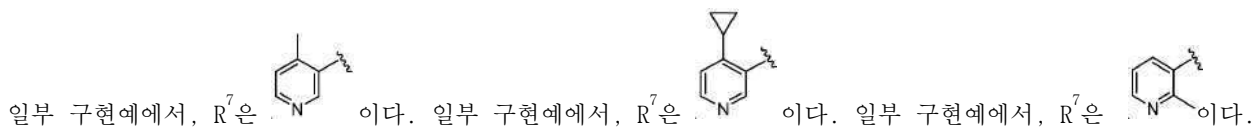
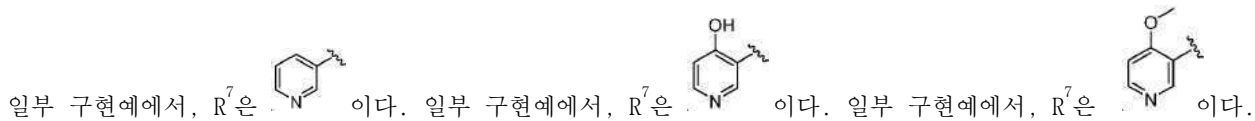
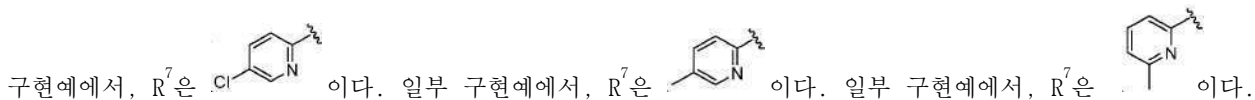
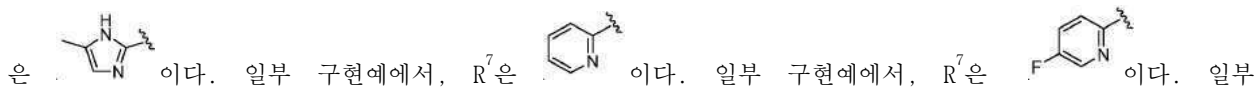
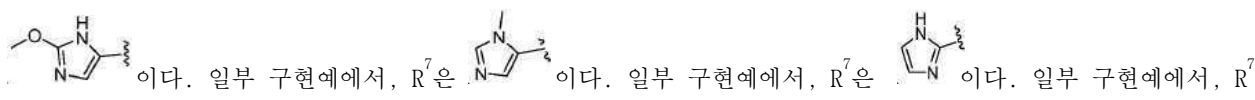
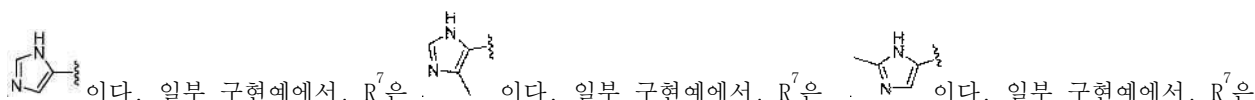
[0171] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 은 Me, Ph, CF_3 , $-CH_2CH_2OCH_3$, 시클로프로필,

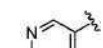
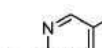
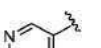
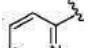
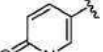
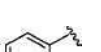
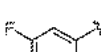
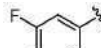
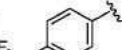


[0172] 예를 들면, 여기서 R^7 은 Me이다.

[0173] 일부 구현예에서, R^7 은 Me 또는 시클로프로필이다.

[0174] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 은 Me이다. 일부 구현예에서, R^7 은 -Et이다. 일부 구현예에서, R^7 은 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^7 은 $-CH_2CH_2OMe$ 이다. 일부 구현예에서, R^7 은  이다. 일부 구현예에서, R^7 은



서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다. 일부 구현예에서, R⁷은  이다.

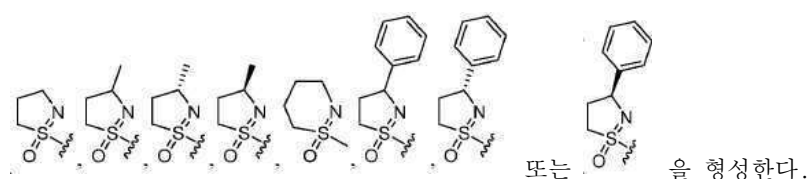
[0175] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, R^8 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시아노, $CO-R'$, 또는 CO_2-R' 이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 임의로 치환되거나; R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 임의로 치환되고 여기서 R' 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0176] 일부 구현예에서, R⁸은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시아노, CO-R', 또는 CO₂-R'이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-4개 기로 치환되고, 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 0-4개의 R¹⁰ 기로 치환되거나; R⁷ 및 R⁸은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R¹⁰ 기로 치환되고, 여기서 R' 및 R¹⁰은 본원에 정의된 바와 같다.

[0177] 일부 구현예에서, R⁸은 H, C₁-C₆ 알킬, 시클로알킬, 시아노, CO-R', 또는 CO₂-R'이거나, R⁷ 및 R⁸은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R¹⁰ 기로 치환되고, 여기서 R' 및 R¹⁰은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, R⁸은 H, C₁-C₆ 알킬, 시클로알킬, 시아노, CO-C₁-C₆ 알킬, 또는 CO₂-C₁-C₆ 알킬이거나 R⁷ 및 R⁸은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0 또는 1개 R¹⁰ 기로 치환되고, 여기서 R¹⁰은 본원에 정의된 바와 같다.

[0178] 일부 구현예에서, R⁸은 H, Me, Et, CN, 시클로프로필, CO-t-부틸, 또는 -CO₂-t-부틸이거나 R⁷ 및 R⁸은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 메틸 또는 페닐 중 0 또는 1개의 경우로 치환된다.

[0179] 일부 구현예에서, R⁸은 H, Me, Et, CN, 시클로프로필, CO-t-부틸, 또는 -CO₂-t-부틸이거나 R⁷ 및 R⁸은 이들이 부
 참되는 직소 및 화과 함께



[0181] 일부 구현예에서, R^8 은 H, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 시아노, $CO-R'$, 또는 CO_2-R' 이고, 여기서 R' 는 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^8 은 H, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 시아노, $CO-C_1-C_6$ 알킬, 또는 $CO_2-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0182] 일부 구현예에서, R^8 은 H, Me, Et, CN, 시클로프로필, $CO-t$ -부틸, 또는 $-CO_2-t$ -부틸이다.

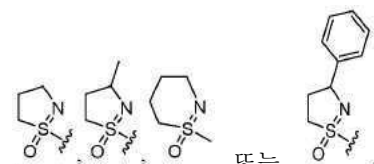
[0183] 일부 구현예에서, R^8 은 H이다. 일부 구현예에서, R^8 은 Me이다. 일부 구현예에서, R^8 은 Et이다. 일부 구현예에서, R^8 은 CN이다. 일부 구현예에서, R^8 은 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^8 은 $CO-t$ -부틸이다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-CO_2-t$ -부틸이다.

[0184] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^8 은 H, Me, Et, CN, 시클로프로필, 또는 $-CO_2-t$ -부틸이고, 예를 들면, 여기서 R^8 은 H이다.

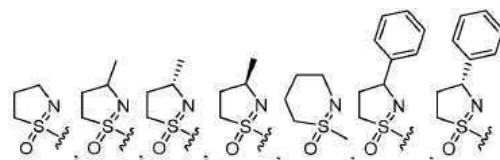
[0185] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^8 은 H이다.

[0186] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 함께 결합되어 프로필렌 ($-CH_2-CH_2-CH_2-$)을 형성한다. 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 함께 결합되어 에틸렌 ($-CH_2-CH_2-$)을 형성한다.

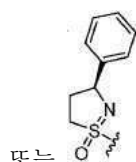
[0187] 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께 다음을 형성한다:



또는



일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께



또는 을 형성한다.

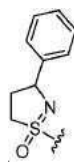
[0188] 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께 다음을 형성한다:



[0189] 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께 (예를 들면, 이의 개별 거울상이성질체 포함) 을 형성한다.



[0190] 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께 을 형성한다.



[0191] 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께 (예를 들면, 이의 개별 거울상이성질체 포함)을 형성한다.

[0192] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, 각 R^9 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, 히드록시, 시아노, 또는 할로젠이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각 R^9 는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, 히드록시, 시아노, 또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^9 는 -Me, -Et, -iPr, -tBu, -CF₃, -OMe, 시클로프로필, 히드록시, 시아노, -F 또는 -Cl로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^9 는 -Me 및 -F로부터 독립적으로 선택된다.

[0193] 본원에 일반적으로 정의된 경우에 각 R^{10} 은 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알케닐, C_1 - C_6 헤테로알킬, 페닐, C_3 - C_7 시클로알킬, 헤테로시클릴, C_1 - C_6 알킬렌-페닐, C_1 - C_6 알킬렌- C_3 - C_7 시클로알킬, C_1 - C_6 알킬렌- 헤테로시클릴, 히드록시, 시아노, CO- R^C , NR^D₂, 또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고, 여기서 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 1-4개의 R^E 로 임의로 치환되고, 여기서 R^C , R^D , R^E 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0194] 일부 구현예에서, 각 R^{10} 은 페닐, 시아노, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, 및 CO- R^C 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^C 는 본원에 정의된 바와 같고 여기서 알킬은 미치환되거나 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 치환된다.

[0195] 일부 구현예에서, 각 R^{10} 은 페닐, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 및 CO- R^C 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^C 는 -NH₂이고 여기서 알킬은 미치환되거나 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 치환된다.

[0196] 일부 구현예에서, 각 R^{10} 은 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 및 CO- R^C 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^C 는 -NH₂이고 여기서 알킬은 미치환되거나 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 치환된다. 일부 구현예에서, 각 R^{10} 은 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 및 CO- R^C 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^C 는 -NH₂이고 여기서 알킬은 미치환되거나 F 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 치환된다.

[0197] 일부 구현예에서, 각 R^{10} 은 할로젠 및 C_1 - C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 미치환되거나 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 치환된다. 일부 구현예에서, 각 R^{10} 은 할로젠 및 C_1 - C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 미치환되거나 F 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 치환된다. 일부 구현예에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 일부 구현예에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 할로젠 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 할로젠이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 C_1 - C_6 알킬이다.

[0198] 일부 구현예에서, 각 R^{10} 은 페닐, -F, -Cl, -Me, CF₃, -CONH₂ 및 -CH(OH)CH₃으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각 R^{10} 은 -F, -Cl, -Me, CF₃, -CONH₂ 및 -CH(OH)CH₃으로부터 독립적으로 선택된다.

- [0199] 일부 구현예에서, 각 R^{10} 은 -F 및 -Me로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 -F이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 -Me이다.
- [0200] 일부 구현예에서, R^{10} 은 페닐이다.
- [0201] 본원에 일반적으로 정의된 경우에 각 R^{11} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, C_3-C_7 시클로알킬, 헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-페닐, C_1-C_6 알킬렌- C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌- 헤테로시클릴, 히드록시, 시아노, $CO-R^C$, NR^D_2 , 또는 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로겐 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고, 여기서 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 1-4개의 R^E 로 임의로 치환되고, 여기서 R^C , R^D , R^E 는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0202] 일부 구현예에서, 각 R^{11} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 히드록시, 시아노, 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬 및 헤테로알킬은 할로겐 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환된다.
- [0203] 일부 구현예에서, 각 R^{11} 은 -F, -Cl, -Me, $-iPr$, $-C(=CH_2)CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, -OMe, $-CH_2OCH_2CH_2OMe$ 및 $-CH_2OH$ 로부터 독립적으로 선택된다.
- [0204] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, 각 R^C 는 독립적으로 H, OH, NR^{12}_2 , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로겐 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 R^{12} 는 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 각 R^C 는 독립적으로 H, OH, NH_2 , $NHMe$, NMe_2 , Me, Et, iPr , tBu , OMe, OEt, O^iPr , O^tBu 또는 CH_2CH_2OMe 이다. 일부 구현예에서, 각 R^C 는 독립적으로 NH_2 , $NHMe$, NMe_2 , OMe, OEt, O^iPr 또는 O^tBu 이다. 일부 구현예에서, 각 R^C 는 독립적으로 NH_2 이다.
- [0205] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, 각 R^D 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $CO-C_1-C_6$ 알킬; $CO_2-C_1-C_6$ 알킬; $SO_w-C_1-C_6$ 알킬; C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로겐 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되거나; 동일한 질소에 부착된 2개의 R^D 는 이들이 부착되는 질소와 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 3-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 w는 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서 각 R^D 는 H, Me, Et, COMe, COtBu, COOMe, COOtBu, SOMe 및 SO_2Me 로부터 선택되거나, 2개의 R^D 는 함께 아제티딘, 피롤리딘, 및 피페리딘으로부터 선택된 헤테로환식 고리를 형성한다. 일부 구현예에서 각 R^D 는 H 및 Me로부터 선택되거나, 2개의 R^D 는 함께 아제티딘, 피롤리딘, 및 피페리딘으로부터 선택된 헤테로환식 고리를 형성한다. 일부 구현예에서 각 R^D 는 H 및 Me로부터 선택된다. 일부 구현예에서 2개의 R^D 는 함께 아제티딘, 피롤리딘, 및 피페리딘으로부터 선택된 헤테로환식 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, 각 R^D 는 독립적으로 H이다.
- [0206] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, 각 R' 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 2개의 R' 는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 3-6-원 시클로알킬 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, 각 R' 는 독립적으로 H 또는 Me이거나; 2개의 R' 는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 3-6-원 시클로알킬 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, 각 R' 는 독립적으로 H 또는 Me이거나; 2개의 R' 는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 3-4-원 시클로알킬 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, 각 R' 는 독립적으로 H 또는 Me이거나; 2개의 R' 는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 시클로프로필 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, 양쪽 R' 는 H이다. 일부 구현예에

서, 한쪽 R'는 Me이고 나머지 R'는 H이다. 일부 구현예에서, 동일한 탄소 원자 상에서 2개의 R'는 Me이다. 일부 구현예에서, 2개의 R'는 이들이 부착되는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성한다.

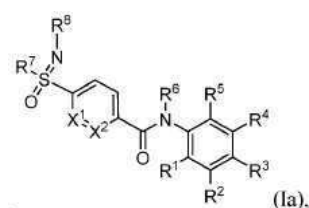
[0207] 일부 구현예에서, 각 R'는 독립적으로 H, Me, Et, ⁱPr 또는 ^tBu이다. 일부 구현예에서, R'는 Me이다. 일부 구현예에서, R'는 ^tBu이다.

[0208] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, 각 R^E는 독립적으로 H, 할로, OH, O-C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬이다. 일부 구현예에서, 각 R^E는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, 각 R^E는 독립적으로 H, Cl, F, OH, OMe, CF₃ 또는 Me이다. 일부 구현예에서, 각 R^E는 H이다. 일부 구현예에서, 각 R^E는 Me이다.

[0209] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, 각 R¹²는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, 각 R¹²는 독립적으로 H 또는 Me이다. 일부 구현예에서, 각 R¹²는 독립적으로 H이다. 일부 구현예에서, 각 R¹²는 독립적으로 Me이다.

[0210] 본원에 일반적으로 정의된 경우에, w는 0, 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, w는 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, w는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, w는 0이다. 일부 구현예에서, w는 1이다. 일부 구현예에서, w는 2이다.

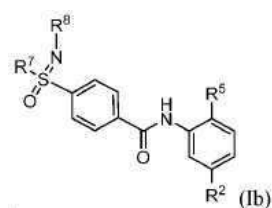
[0211] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 합물은 화학식 (Ia)



[0212] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 것이고,
[0213] 식중

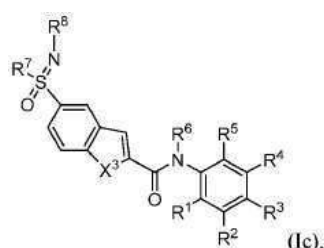
[0215] X¹은 N 또는 CH이고; X²는 N 또는 CH이고; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 본원에 정의된 바와 같다.

[0216] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ib)



[0217] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 것이고, 식중 R², R⁵, R⁷ 및 R⁸은 본원에 정의된 바와 같다.
[0218]

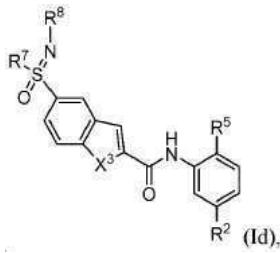
[0219] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ic)



[0220] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 것이고,
[0221]

[0222] 식중 X^3 은 O 또는 S이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0223] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Id)

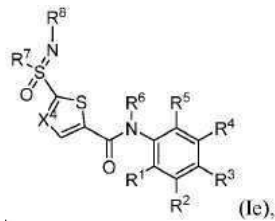


[0224]

[0225] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 것이고,

[0226] 식중 X^3 은 O 또는 S이고; R^2 , R^5 , R^7 및 R^8 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0227] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ie)

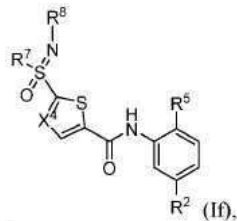


[0228]

[0229] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 것이고,

[0230] 식중 X^4 는 N 또는 CH이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0231] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (If)

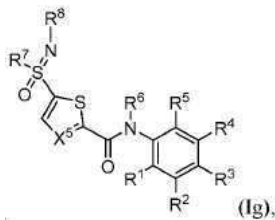


[0232]

[0233] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 것이고,

[0234] 식중 X^4 는 N 또는 CH이고; R^2 , R^5 , R^7 및 R^8 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0235] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ig)의 화합물

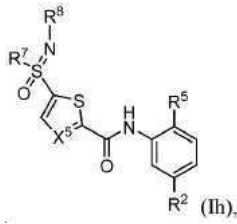


[0236]

[0237] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

[0238] 식중 X^5 는 N 또는 CH이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0239] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ih)의 화합물

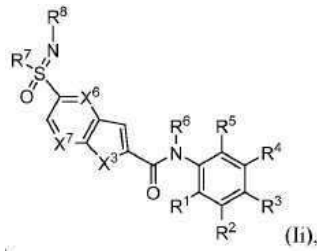


[0240]

[0241] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

[0242] 식중 X⁵는 N 또는 CH이고; R², R⁵, R⁷ 및 R⁸은 본원에 정의된 바와 같다.

[0243] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ii)의 화합물



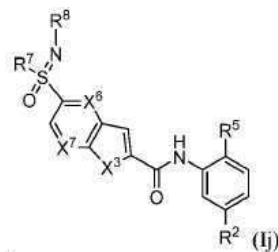
[0244]

[0245] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

[0246] 식중 X³은 O 또는 S이고;

[0247] X⁶은 N 또는 CH이고; X⁷은 N 또는 CH이고; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 본원에 정의된 바와 같다.

[0248] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ij)의 화합물



[0249]

[0250] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

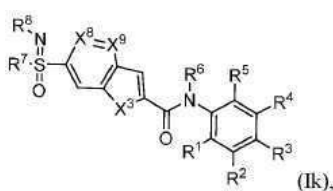
[0251] 식중 X³은 O 또는 S이고;

[0252] X⁶은 N 또는 CH이고; X⁷은 N 또는 CH이고; R², R⁵, R⁷ 및 R⁸은 본원에 정의된 바와 같다.

[0253] 일부 구현예에서, X⁶은 N이고 X⁷은 CH이다.

[0254] 일부 구현예에서, X⁶은 CH이고 X⁷은 N이다.

[0255] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ik)의 화합물



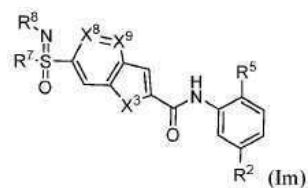
[0256]

[0257] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

[0258] 식중 X^3 은 O 또는 S이고;

[0259] X^8 은 N 또는 CH이고; X^9 는 N 또는 CH이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0260] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Im)의 화합물



[0261]

[0262] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

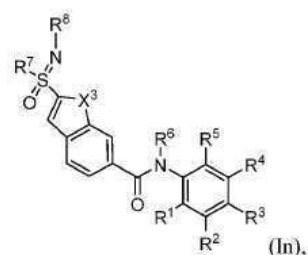
[0263] 식중 X^3 은 O 또는 S이고;

[0264] X^8 은 N 또는 CH이고; X^9 는 N 또는 CH이고; R^2 , R^5 , R^7 및 R^8 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0265] 일부 구현예에서, X^8 은 N이고 X^9 는 CH이다.

[0266] 일부 구현예에서, X^8 은 CH이고 X^9 는 N이다.

[0267] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (In)의 화합물

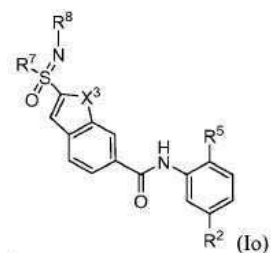


[0268]

[0269] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

[0270] 식중 X^3 은 O 또는 S이고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0271] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Io)의 화합물

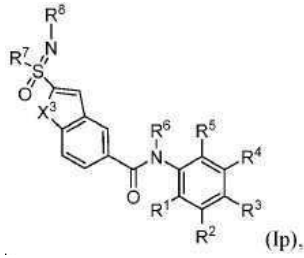


[0272]

[0273] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

[0274] 식중 X^3 은 O 또는 S이고; R^2 , R^5 , R^7 및 R^8 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0275] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ip)의 화합물

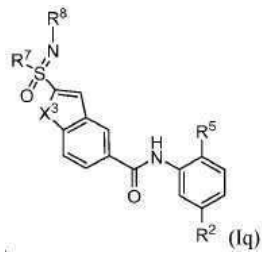


[0276]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

[0278] 식중 X³은 O 또는 S이고; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 본원에 정의된 바와 같다.

[0279] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Iq)의 화합물



[0280]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

[0282] 식중 X³은 O 또는 S이고; R², R⁵, R⁷ 및 R⁸은 본원에 정의된 바와 같다.

[0283] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ir)의 화합물

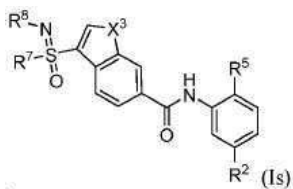


[0284]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

[0286] 식중 X³은 O 또는 S이고; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 본원에 정의된 바와 같다.

[0287] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Is)의 화합물



[0288]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

[0290] 식중 X³은 O 또는 S이고; R², R⁵, R⁷ 및 R⁸은 본원에 정의된 바와 같다.

[0291] 일부 구현예에서, X³은 S이다.

[0292] 일부 구현예에서, X³은 O이다.

[0293] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 표 1에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 명세서 및 도면의 다른 곳으로부터 선택된다.

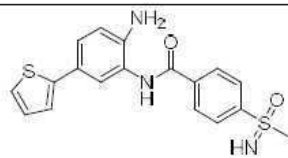
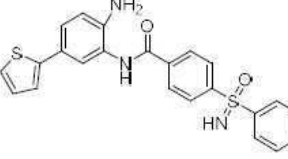
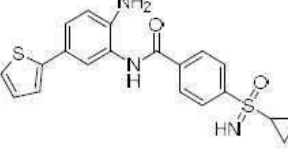
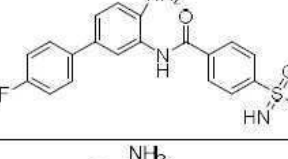
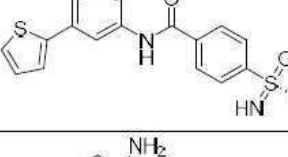
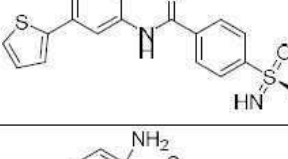
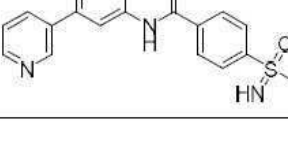
[0294] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[0295] 일부 구현예에서, 화합물은 아래 표 1에 식별된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

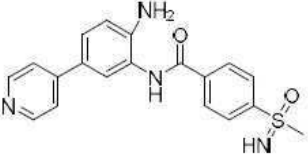
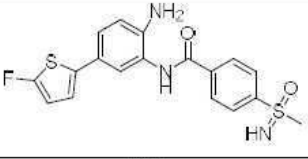
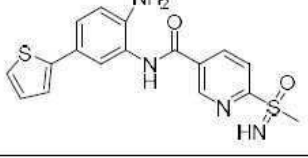
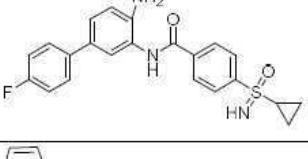
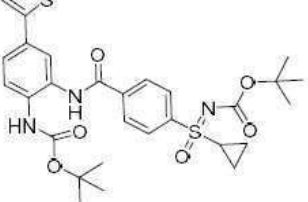
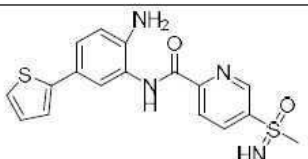
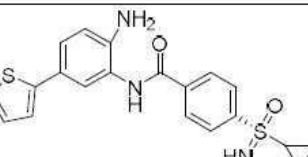
[0296] 달리 지시되지 않는 한, 모든 키랄 원자의 절대 입체화학은 묘사된 바와 같다. 표 1 및 실시예 섹션에 (또는) 또는 (*rel*)로 표시된 화합물은 절대 입체화학이 (예를 들면, 실시예 섹션에서 기재된 대로 키랄 SFC 용리에 기반하여) 임의대로 할당된 단일 거울상이성질체이다. (및) 또는 (*rac*)로 표시된 화합물은 상대 입체화학이 나타난 바와 같은 거울상이성질체의 혼합물이다. 구성이 묘사된 대로 구조에서 지시되지 않는 입체발생적 중심을 갖고 표 1의 입체화학 컬럼에서 지정이 없는 화합물은 그 중심에 거울상이성질체의 혼합물이다. 구성이 묘사된 대로 구조에서 지시되는 입체발생적 중심을 갖고 표 1의 입체화학 컬럼에서 지정이 없거나 (*abs*)로 표시되는 화합물은 절대 입체화학이 지시된 바와 같은 단일 거울상이성질체이다.

[0297] 당업자는 당업계에 알려진 방법, 예컨대 키랄 크로마토그래피, 키랄 재결정화 및 기타 등등을 사용하여 라세미 화합물을 각각의 거울상이성질체로 분리할 수 있을 것이다. 라세미 혼합물인 화합물 지칭은 혼합물에서 함유된 개별 거울상이성질체를 또한 포함하는 것을 의미한다.

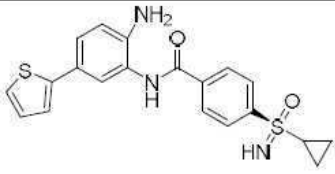
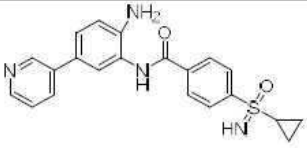
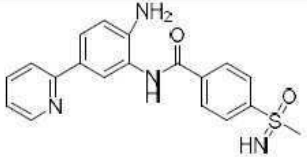
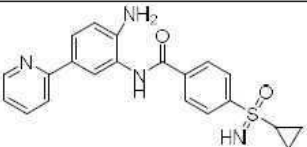
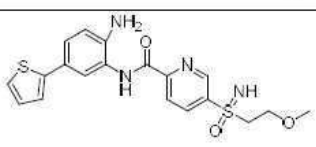
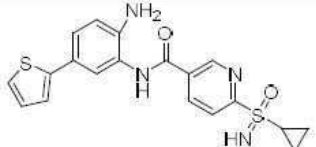
표 1. 예시적 화합물

화합물 번호	입체화학	구조
101		
102		
103		
104		
105	(또는)	
106	(또는)	
107		

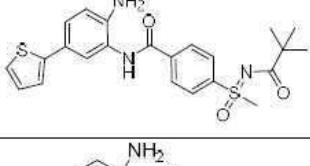
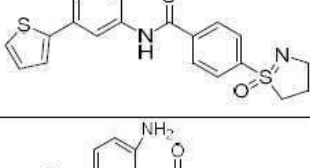
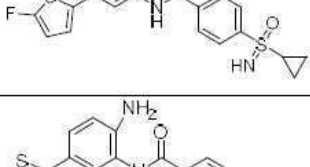
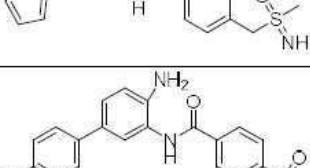
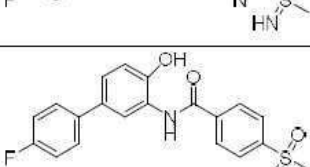
[0298]

108		
109		
110		
111		
112		
113		
114	(또는)	

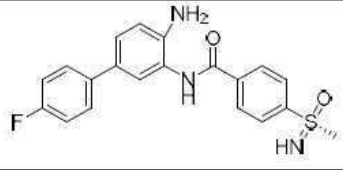
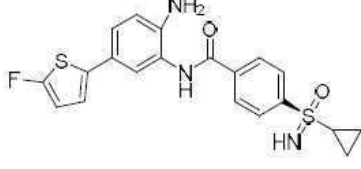
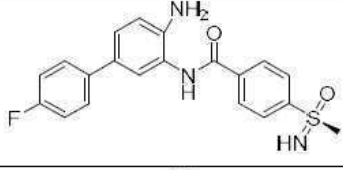
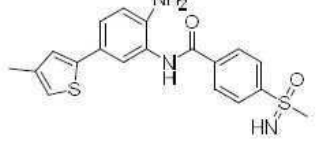
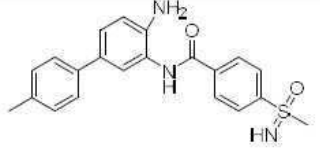
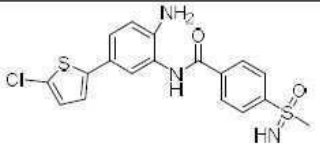
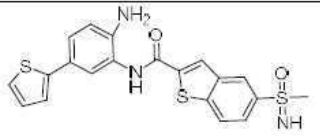
[0299]

115	(또는)	
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		

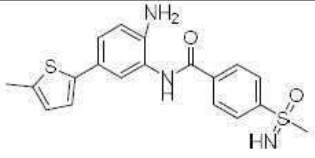
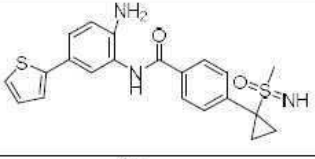
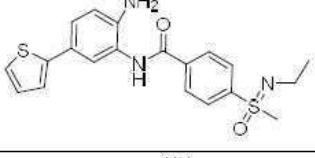
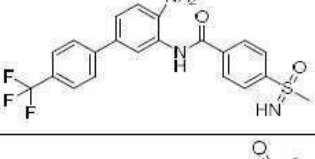
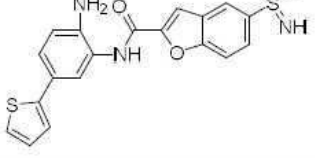
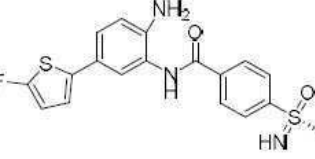
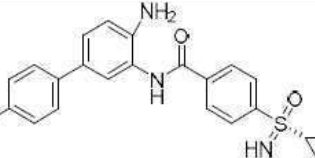
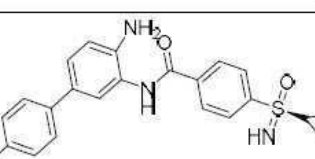
[0300]

123		
124		
125		
126		
127		
128		
129		
130		

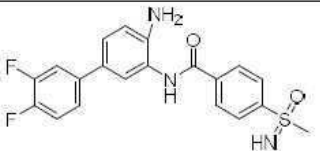
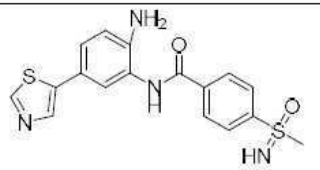
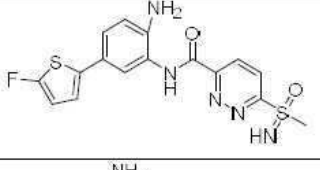
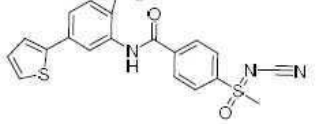
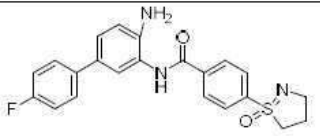
[0301]

131	(또는)	
132		
133	(또는)	
134		
135		
136		
137		
138		

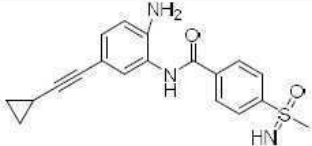
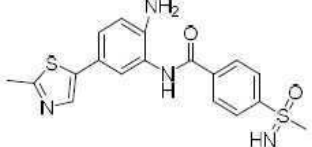
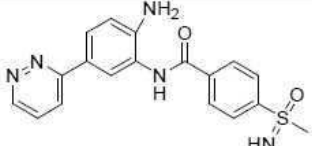
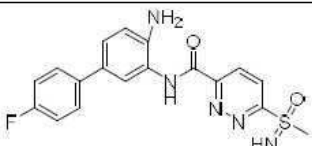
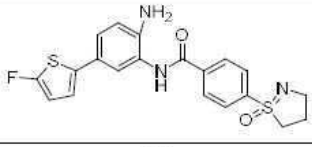
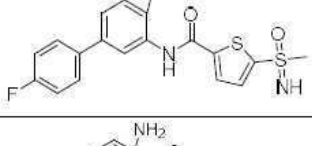
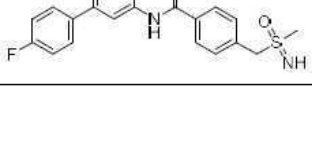
[0302]

139		
140		
141		
142		
143		
144		
145	(또는)	
146	(또는)	

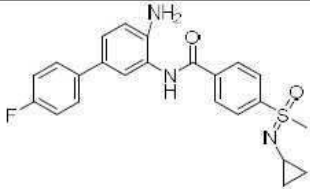
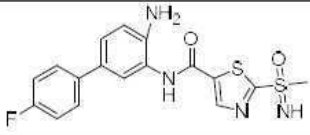
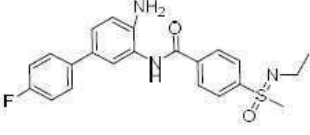
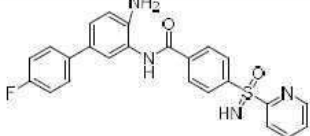
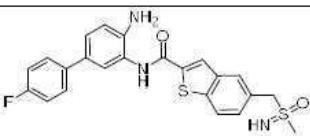
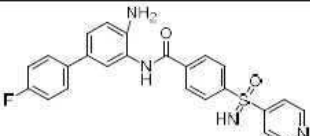
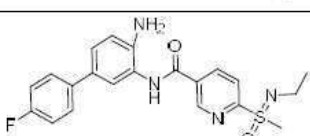
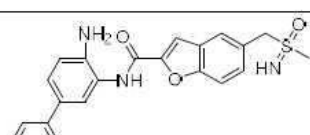
[0303]

147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		

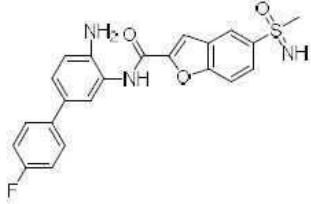
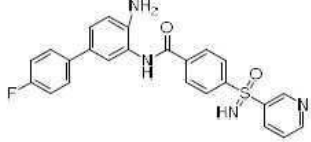
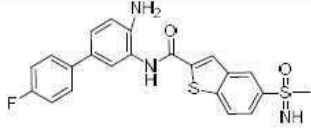
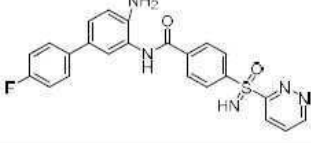
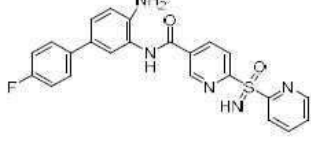
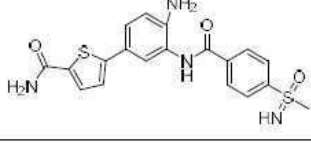
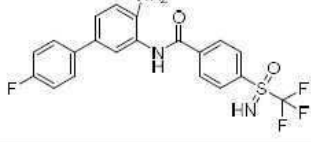
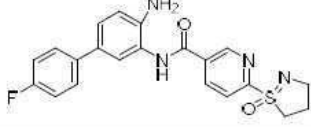
[0304]

155		
156		
157		
158		
159		
160		
161		
162		

[0305]

163		
164		
165		
166		
167		
168		
169		
170		

[0306]

171		
172		
173		
174		
175		
176		
177		
178		

[0307]

179		
180		
181		
182		
183		
184	(또는)	
185	(또는)	
186		

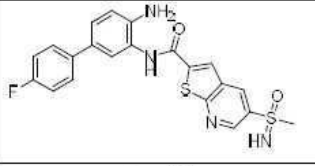
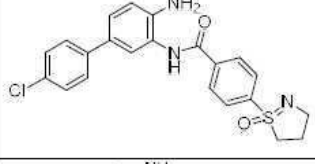
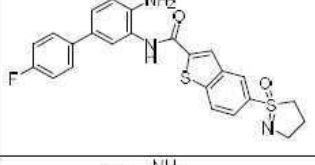
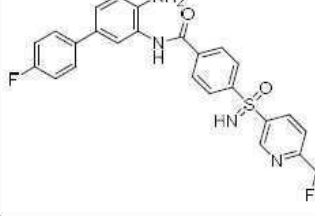
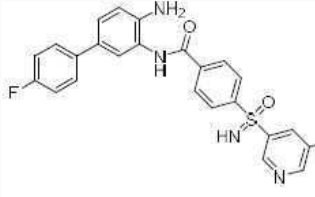
[0308]

187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	

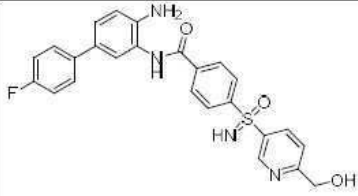
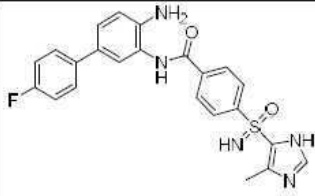
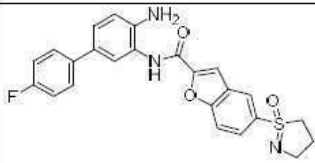
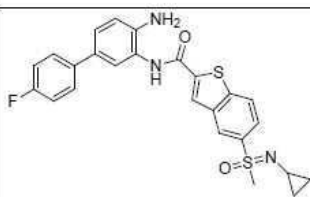
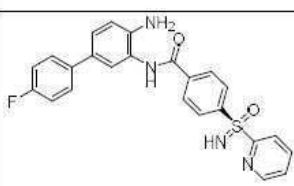
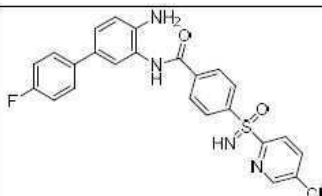
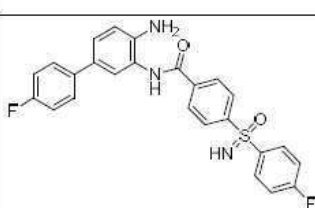
[0309]

194		
195		
196	(沒)	
197		
198		
199		
200		

[0310]

201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

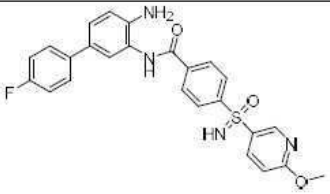
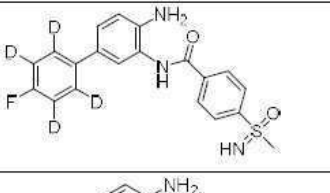
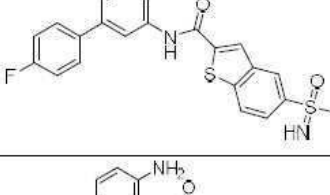
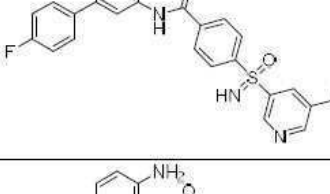
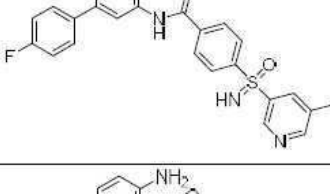
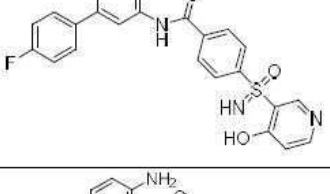
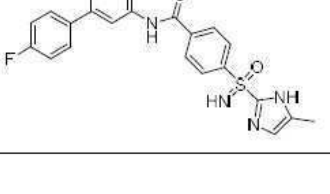
[0311]

208		
209		
210		
211		
212	(또는)	
213		
214		

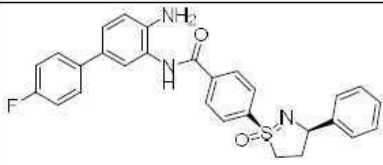
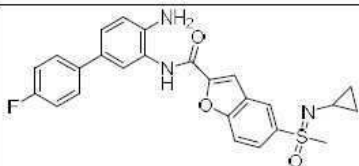
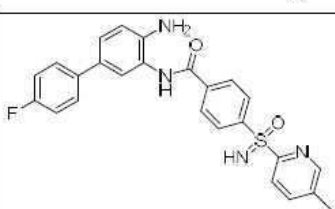
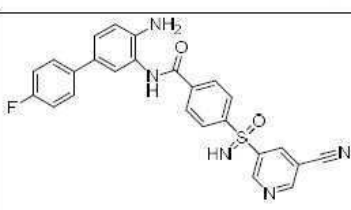
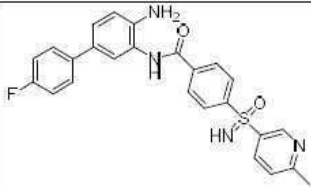
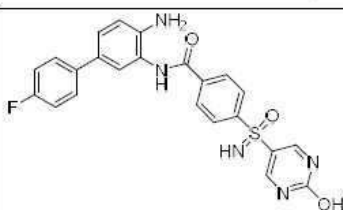
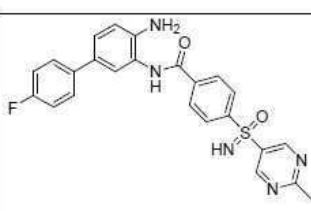
[0312]

215		
216		
217		
218		
219		
220	(또는)	
221		

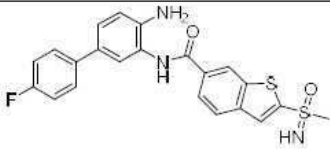
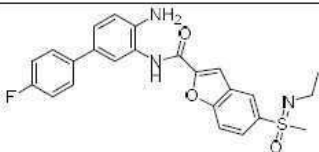
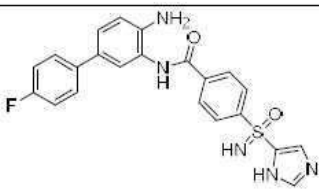
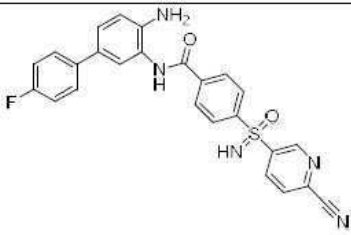
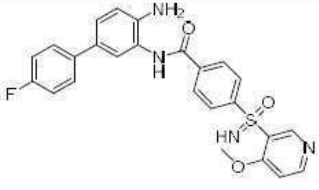
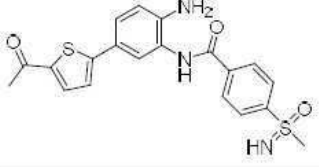
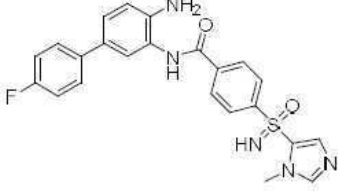
[0313]

222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	

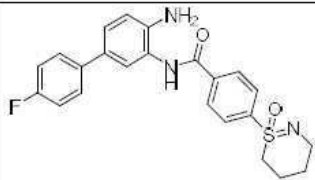
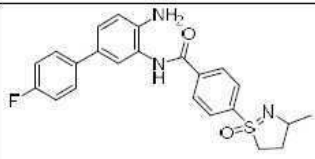
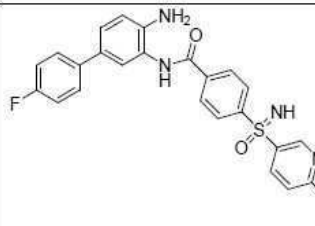
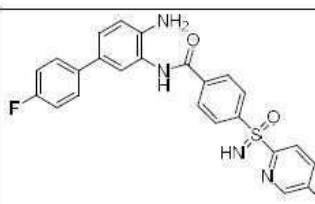
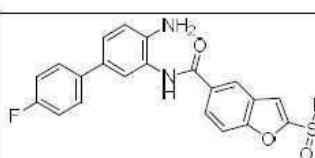
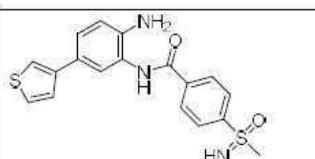
[0314]

229	(무)	
230		
231		
232		
233		
234		
235		

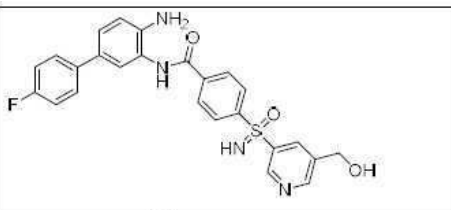
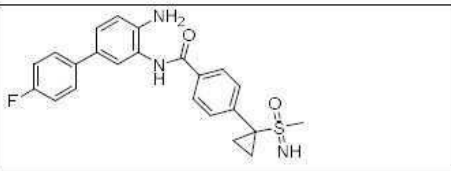
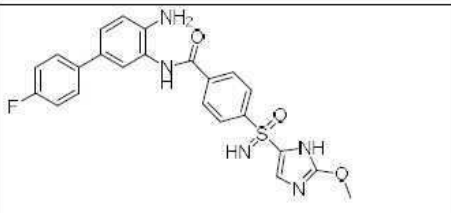
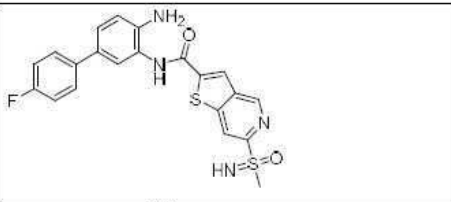
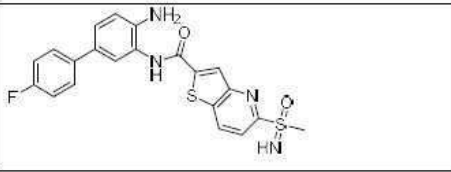
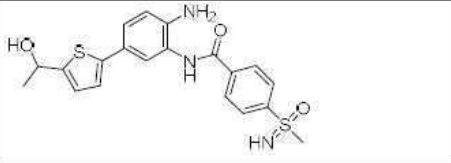
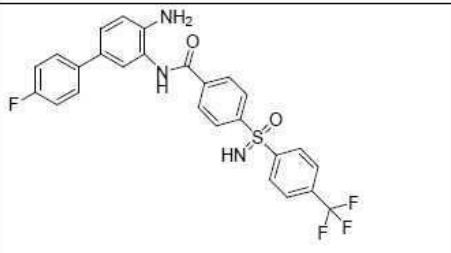
[0315]

236	
237	
238	
239	
240	
241	
242	

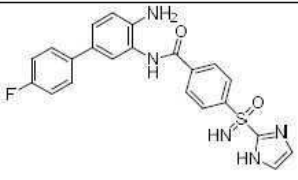
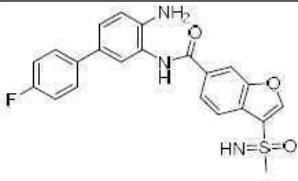
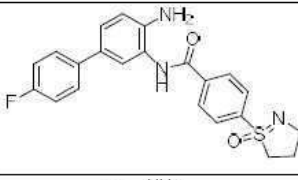
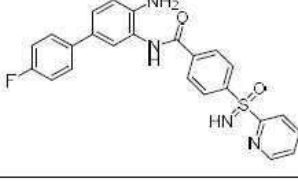
[0316]

243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	

[0317]

250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	

[0318]

257	
258	
259	
260	

[0319]

[0320]

[0321]

[0322]

[0323]

[0324]

[0325]

[0326]

치료의 방법

일부 구현예에서, HDAC의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 화합물 또는 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물 (예를 들면, 화학식 (I)의 화합물 또는 표 1의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 HDAC의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 갖거나 이로 진단된 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

일부 구현예에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 식도암 (예를 들면, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암 (예를 들면, 방광 요로상피 암종), 췌장암 (예를 들면, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화된 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

일부 구현예에서, 암은 뇌 종양 예컨대 성상세포종 및 교모세포종, 뇌 전이, 수모세포종, 수막종 및 뱀지교종; 말초 또는 중추 신경계의 종양; 신경 종양; 비-호지킨 림프종, 예컨대 예를 들어 저-악성 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종; 림프종 (림프육종); 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종; 골암; 백혈병, 예컨대 급성 림프성/림프아구성 백혈병, 급성 골수양 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수양 백혈병; 장암 예컨대 예를 들어 직장, 결장, 결장직장 암종, 항문 암종, 대장의 암종; 췌장암 또는 췌장의 암종; 담낭암; 담도암; 간암; 위암 또는 위 암종; 방광암 또는 방광의 암종; 콩팥암; 폐암 (기관지 암종) 예컨대 예를 들어 소-세포 기관지 암종 및 비-소 세포 기관지 암종 (NSCLC); 판 상피 암종, 선암종 및 대-세포 기관지 암종; 유방 암; 자궁암 또는 자궁내막 암종; 난소암 또는 난소 암종; 고환암; 음경암; 전립선암; 질암; 요도의 암 및 외음부의 암; 후두암; 두경부 종양; 인후암 또는 인두의 암종; 식도암; 흑색종; 표피양 암종 및 피부의 판 상피 암종; 망막모세포종, 갑상선 암종; 흉선종, 또는 기원 불명 원발 암 (CUP)이다.

일부 구현예에서, 암은 HDAC-관련 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 식도암 (예를 들면, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암 (예를 들면, 방광 요로상피 암종), 췌장암 (예를 들면, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화된 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위,

신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[0327] 일부 구현예에서, 암 (예를 들면, HDAC-관련 암)은 기원 불명 원발 암종 (CUP), 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종), 자궁경부암 또는 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 자궁경부암이다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 기원 불명 원발 암종 (CUP)이다.

[0328] 본원에 기재된 본원에 기재된 화합물 (예를 들면, 화학식 (I)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)은 대상체에게, HDAC를 억제하는데 효과적인 양으로 HDAC 억제제 (예를 들면, 화학식 (I)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 투여하기의 단계를 포함하는 방법에서 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 식도암 (예를 들면, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암 (예를 들면, 방광 요로상피 암종), 췌장암 (예를 들면, 췌장 선암종), 증피종, 흑색종, 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화된 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종으로부터 선택된 암에 걸린다.

[0329] 일부 구현예에서, 암은 흑색종, 방광암, 결장직장암, 두경부암, 식도암, 간암, 폐암, 췌장암, 및 위암으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0330] 또 다른 양태에서, 암의 치료를 위한 약제의 제조에서 본 개시내용의 화합물의 용도가 제공된다.

[0331] **암:** 암 세포는 세포성 스트레스 반응의 상이한 요소를 활성화시킴으로써 저 산소 환경에서 빨리 성장한다. 이론에 의한 구속됨의 바램 없이, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 하위화합물은, 암에서 HDAC의 역할의 더 큰 이해가 최근 나타나기 시작함에 따라, 암의 치료에 또한 사용될 수 있다. 추가적으로, HDAC 억제제는 하나 이상의 암 요법, 예컨대 화학요법 및 방사선 요법과 조합될 수 있다. 대상체에서 "암"은 암-유발 세포의 전형적인 특징, 예컨대 조절되지 않는 증식, 불멸성, 전이 가능성, 신속한 성장 및 증식 속도, 특정 특징적 형태학적 속성을 소유하는 세포의 존재를 지칭한다. 종종, 암 세포는 종양의 형태일 것이지만, 이러한 세포는 동물 내에서 단독으로 실재할 수 있거나, 비-종양원성 암 세포, 예컨대 백혈병 세포일 수 있다. 일부 경우에, 암 세포는 종양의 형태일 것이지만; 이러한 세포는 동물 내에서 국소적으로 실재할 수 있거나, 독립적 세포, 예를 들어, 백혈병성 세포로서 혈류에서 순환할 수 있다.

[0332] 예시적 암은 비제한적으로 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 식도암 (예를 들면, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암 (예를 들면, 방광 요로상피 암종), 췌장암 (예를 들면, 췌장 선암종), 증피종, 흑색종, 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화된 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종을 포함한다.

[0333] 암의 또 다른 예시적 목록은 비제한적으로 뇌 종양 예컨대 성상세포종 및 교모세포종, 뇌 전이, 수모세포종, 수막종 및 편지교종; 말초 또는 중추 신경계의 종양; 신경 종양; 비-호지킨 림프종, 예컨대 예를 들어 저-악성 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종; 림프종 (림프육종); 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종; 골암; 백혈병, 예컨대 급성 림프성/림프아구성 백혈병, 급성 골수양 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수양 백혈병; 장암 예컨대 예를 들어 직장, 결장, 결장직장 암종, 항문 암종, 대장의 암종; 췌장암 또는 췌장의 암종; 담낭암; 담도암; 간암; 위암 또는 위 암종; 방광암 또는 방광의 암종; 콩팥암; 폐암 (기관지 암종) 예컨대 예를 들어 소-세포 기관지 암종 및 비-소 세포 기관지 암종 (NSCLC); 판 상피 암종, 선암종 및 대-세포 기관지 암종; 유방 암; 자궁암 또는 자궁내막 암종; 난소암 또는 난소 암종; 고환암; 음경암; 전립선암; 질암; 요도의 암 및 외음부의 암; 후두암; 두경부 종양; 인후암 또는 인두의 암종; 식도암; 흑색종; 표피양 암종 및 피부의 판 상피 암종; 망막모세포종, 갑상선 암종; 흉선종, 또는 기원 불명 원발 암을 포함한다.

[0334] 일부 경우에, 암은 HDAC-관련 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 식도암 (예를 들면, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암 (예를 들면, 방광 요로상피 암종), 췌장암 (예를 들면, 췌장 선암종), 증피종, 흑색종, 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화된 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

- [0335] 일부 경우에, 암은 HDAC-관련 뇌 종양 예컨대 성상세포종 및 교모세포종, 뇌 전이, 수모세포종, 수막종 및 췌장교종; 말초 또는 중추 신경계의 종양; 신경 종양; 비-호지킨 림프종, 예컨대 예를 들어 저-악성 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종; 림프종 (림프육종); 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종; 골암; 백혈병, 예컨대 급성 림프성/림프아구성 백혈병, 급성 골수양 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수양 백혈병; 장암 예컨대 예를 들어 직장, 결장, 결장직장 암종, 항문 암종, 대장의 암종; 췌장암 또는 췌장의 암종; 담낭암; 담도암; 간암; 위암 또는 위암종; 방광암 또는 방광의 암종; 콩팥암; 폐암 (기관지 암종) 예컨대 예를 들어 소-세포 기관지 암종 및 비-소세포 기관지 암종 (NSCLC); 판 상피 암종, 선암종 및 대-세포 기관지 암종; 유방 암; 자궁암 또는 자궁내막 암종; 난소암 또는 난소 암종; 고환암; 음경암; 전립선암; 질암; 요도의 암 및 외음부의 암; 후두암; 두경부 종양; 인후암 또는 인두의 암종; 식도암; 흑색종; 표피양 암종 및 피부의 판 상피 암종; 망막모세포종, 갑상선 암종; 흉선종, 또는 기원 불명 원발 암이다.
- [0336] 일부 경우에, 암 (예를 들면, HDAC-관련 암)은 기원 불명 원발 암종 (CUP), 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종), 자궁경부암 또는 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 자궁경부암이다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 기원 불명 원발 암종 (CUP)이다.
- [0337] 일부 경우에, 치료를 필요로 하는 대상체는 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 식도암 (예를 들면, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암 (예를 들면, 방광 요로상피 암종), 췌장암 (예를 들면, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화된 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종으로부터 선택된 암에 걸린다.
- [0338] 조합 요법
- [0339] 제2 치료적 제제와 조합으로 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)로 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)의 치료의 방법이 본원에 제공된다.
- [0340] 용어 "조합"은 하나의 투약 단위 형태로 고정된 조합, 또는 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 조합 파트너 (예를 들면, "치료적 제제" 또는 "공-제제"로서 또한 지칭된, 아래 설명된 대로 또 다른 약물)가 독립적으로 동일한 시간에 또는 시간 간격 내에서 별도로 투여될 수 있는, 특히 이들 시간 간격이 조합 파트너가 협력적, 예를 들면, 상승작용적 효과를 보여줄을 허용하는 조합된 투여 어느 한쪽을 지칭한다. 단일 구성요소는 키트에서 또는 별도로 패키징될 수 있다. 구성요소 (예를 들면, 분말 또는 액체)의 한쪽 또는 양쪽은 투여에 앞서 원하는 용량으로 재구성될 수 있거나 희석될 수 있다. 본원에 활용된 경우에 용어 "공-투여" 또는 "조합된 투여" 또는 기타 등등은 치료를 필요로 하는 단일 대상체 (예를 들면, 환자)에게 선택된 조합 파트너의 투여를 포괄하도록 의미되고, 제제가 동일한 투여의 루트에 의해 또는 동일한 시간에 반드시 투여되지는 않는 치료 용법을 포함하도록 의도된다. 본원에 사용된 경우에 용어 "약학적 조합"은 1개 초과 치료적 제제의 혼합 또는 조합에서 비롯하는 생산물을 의미하고 치료적 제제의 양쪽 고정된 및 비-고정된 조합을 포함한다. 용어 "고정된 조합"은 치료적 제제, 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 조합 파트너가 단일 실체 또는 투약량의 형태로 동시에 환자에게 양쪽 투여됨을 의미한다. 용어 "비-고정된 조합"은 치료적 제제, 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 조합 파트너가 어느 한쪽 동시에, 일시에 또는 특정 시간 제한 없이 순차적으로 환자에게 양쪽 투여됨을 의미하고, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에서 2개 화합물의 치료적으로 효과적 수준을 제공한다. 후자는 각테일 요법, 예를 들면, 3개 이상 치료적 제제의 투여에 또한 적용한다.
- [0341] 용어 "조합 요법"은 본 개시내용에서 기재된 치료적 병태 또는 장애를 치료하기 위한 2개 이상의 치료적 제제의 투여를 지칭한다. 이러한 투여는 실질적으로 동시 방식으로, 예컨대 활성 성분들의 고정된 비율을 갖는 단일 캡

술로 이들 치료적 제제의 공-투여를 포괄한다. 대안적으로, 이러한 투여는 각 활성 성분에 대하여 다중, 또는 별도 컨테이너 (예를 들면, 정제, 캡슐, 분말, 및 액체)로 공-투여를 포괄한다. 분말 및/또는 액체는 투여에 앞서 원하는 용량으로 재구성될 수 있거나 희석될 수 있다. 이외에도, 이러한 투여는 어느 한쪽 대략 동일한 시간에 또는 상이한 시간에 순차적 방식으로 치료적 제제의 각 유형의 사용을 또한 포괄한다.

[0342] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은, 비제한적으로, 다른 항-암 제제, 항-알리지성 제제, 항-메스꺼움 제제 (또는 항-구토제), 진통제, 세포보호제 제제 및 이들의 조합과 조합된다.

[0343] 조합 요법에서 사용을 위하여 고려된 일반 화학치료적 제제는 아나스트로졸 (Arimidex®), 비칼루타미드 (Casodex®), 블레오마이신 술페이트 (Blenoxane®), 부숴판 (Myleran®), 부숴판 주사제 (Busulfex®), 카페시타빈 (Xeloda®), N4-펜톡시카르보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카보플라틴 (Paraplatin®), 카무스틴 (BiCNU®), 클로람부실 (Leukeran®), 시스플라틴 (Platinol®), 클라드리빈 (Leustatin®), 시클로포스파미드 (Cytosan® 또는 Neosar®), 시타라빈, 시토신 아라비노사이드 (Cytosar-U®), 시타라빈 리포솜 주사제 (DepoCyt®), 다카르바진 (DTIC-Dome®), 닥티노마이신 (악티노마이신 D, 코스메간), 다우노루비신 히드로클로리드 (Cerubidine®), 다우노루비신 시트레이트 리포솜 주사제 (DaunoXome®), 텍사메타손, 도세탁셀 (Taxotere®), 독소루비신 히드로클로리드 (Adriamycin®, Rubex®), 에토포시드 (Vepesid®), 플루다라빈 포스페이트 (Fludara®), 5-플루오로우라실 (Adrucil®, Efudex®), 플루타미드 (Eulexin®), 테자시티빈, 켄시타빈 (디플루오로데옥시시티딘), 히드로시우레아 (Hydrea®), 이다루비신 (Idamycin®), 이포스파미드 (IFEX®), 이리노테칸 (Camptosar®), L-아스파라기나제 (ELSPAR®), 류코보린 칼슘, 멜팔란 (Alkeran®), 6-머캅토피린 (Purinethol®), 메토티렉세이트 (Folex®), 미톡산트론 (Novantrone®), 마일로타그, 파클리탁셀 (Taxol®), nab-파클리탁셀 (Abraxane®), 페닉스 (이트류90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카르무스틴 임플란트가 있는 폴리페프로산 20 (Gliadel®), 타목시펜 시트레이트 (Nolvadex®), 테니포시드 (Vumon®), 6-티오구아닌, 티오테파, 티라파자민 (Tirazone®), 주사용 토포테칸 히드로클로리드 (Hycamtin®), 빈블라스틴 (Velban®), 빈크리스틴 (Oncovin®), 및 비노렐빈 (Navelbine®)을 포함한다.

[0344] 본 발명의 화합물과 조합을 위하여 특정한 관심의 추가 화합물은 다음을 포함한다: EGFR-억제제, 예컨대 세툽시맵, 파니투미맵, 에를로티닙, 게피티닙 및 EGFRi NOS; MAPK-경로 억제제, 예컨대 BRAFi, panRAFi, MEKi, ERKi; PI3K-mTOR 경로 억제제, 예컨대 알파-특이적 PI3Ki, 범-부류 I PI3Ki 및 mTOR/PI3Ki, 특히 에베로리무스 및 이의 유사체.

[0345] 특정 기전을 통해 작용하는 특정 화합물 및 화합물의 부류는 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)과 공동으로 특히 효과적일 수 있다. 예를 들어, PRMT5는 HDAC2 같은 다른 공-억제자 분자와 함께 SWI/SNF 염색질 리모델링 복합체와 연관하는 것으로 알려진다. 표적 H4R3 및 H3R8에 관한 PRMT5 활성은 리신 잔기가 HDAC 효소에 의해 탈아세틸화되는 때 향상된다. 그래서, HDAC 억제제는 PRMT5 억제제와 공동으로 사용될 때 효과적 (예를 들면, 상승작용적)일 수 있다 (WO 011/079236).

[0346] 그래서, 화학식 (I)의 화합물은 다른 화합물, 예를 들어: PRMT5 억제제 또는 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제와 조합으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 5-아자시티딘이다.

[0347] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 MAT2A 억제제를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.

[0348] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및, 비제한적으로, pICIN, WDR77 또는 RIOK1을 포함하는, PRMT5 기능과 상호작용하거나 이에 필요한 단백질의 억제제를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.

[0349] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 HDM2 억제제 및/또는 5-FU를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투

여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.

- [0350] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및, 비제한적으로, LEE011을 포함하는 CDK4 억제제 또는 CDK 4/6 억제제 (예를 들면, 팔보시클립 (Ibrance®), 리보시클립 (Kisqali®), 및 아베마시클립 (Verzenio ®)를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0351] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 비제한적으로 HDM2i, PI3K/mTOR-I, MAPKi, RTKi (EGFRi, FGFRi, METi, IGFIRi, JAKi, 및 WNTi)의 억제제를 포함하는, 적합한 예측적 마커에 의해 결정된 경우에 관련된 경로에 관한 개별 표적 종양의 의존에 의존적인 표적화된 치료를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0352] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 면역요법을, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0353] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 면역치료적 제제를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 면역치료적 제제는 암 백신 예컨대 신생항원이다. 이들 백신은 펩티드 또는 RNA를 사용하여 개발될 수 있다, 일부 구현예에서, 면역치료적 제제는 종양용해성 바이러스이다. 일부 구현예에서, 면역치료적 제제는 STING 경로 작용제이다. 예시적 STING 작용제는 MK-1454 및 ADU-S100을 포함한다.
- [0354] 일부 구현예에서, 면역치료적 제제는 항-CTLA-4 항체이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 항-CTLA-4 항체 (예를 들면, 이필리무맙, 트레멜리무맙)를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0355] 일부 구현예에서, 면역치료적 제제는 항-PD-1 리간드 또는 항-PD-L1 리간드이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 항-PD-1 리간드 (예를 들면, PD-L1 (예를 들면, B7-H1 또는 CD274); 또는 PD-L2 (예를 들면, B7-DC 또는 CD273))를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 면역치료적 제제는 항-PD-1 항체 (예를 들면, 항-PD-1 또는 항-PD-L1)이다. 일부 구현예에서, 면역치료적 제제는 항-PD-1 제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체, 예를 들면, 니볼루맙 (즉, MDX-1106, BMS-936558, ONO-4538); CT-011; AMP-224; 펩브롤리주맙 (MK-3475); 피딜리주맙; 세미폴리맙; 도스타를리맙; 프롤골리맙; 스파탈리주맙; 캄렐리주맙; 사산리맙, 신틸리맙; 티슬레리주맙; 토리팔리맙; 레티판리맙; MEDI0680; 부디갈리맙; 겐타놀리맙)이다. 일부 구현예에서, 면역치료적 제제는 항-PD-L1 제제 (예를 들면, 항-PD-L1 항체, 예를 들면, BMS936559 (즉, MDX-1105); 두발루맙 (MEDI4736); 아벨루맙 (MSB0010718C); 엔바폴리맙; 코시벨리맙; 수게말리맙, AUNP-12 또는 아테졸리주맙 (MPDL-3280A) 또는 항-PD-L1 소분자 (예를 들면, CA-170))이다.
- [0356] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 KRAS 억제제를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 KRAS G12C 억제제이다. 일부 구현예에서, KRAS 억제제는 소토라십이다.

- [0357] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 관문 차단 항체 (예를 들면, 항-TIM3, 항-LAG3, IMP321 및 MGA271을 포함하는 항-TIGIT)를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0358] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 관문 억제제를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0359] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 세포-기반 요법을, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 세포-기반 요법은 CAR-T 요법이다.
- [0360] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 공-자극성 항체 (예를 들면, 항-4-1BB, 항-OX40, 항-GITR, 항-CD27, 항-CD40)를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0361] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 질환-특이적 huMAB (예를 들면, 항-HER3 huMAB)를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0362] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 관心の 표적 종양에 관한 관련한 표면 표적의 발현에 의존적인 ADC/ADCC를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0363] 일부 환자는 투여 동안 또는 후에 화학식 (I)의 화합물 및/또는 다른 항-암 제제(들)에 알러지성 반응을 경험할 수 있고; 그러므로, 항-알러지성 제제는 알러지성 반응의 위험을 최소화하기 위해 종종 투여된다. 적합한 항-알러지성 제제는, 비제한적으로, 덱사메타손 (예를 들면, Decadron®), 베클로메타손 (예를 들면, Beclovent®), 하이드로코르티손 (코르티손, 하이드로코르티손 소듐 숙시네이트, 하이드로코르티손 소듐 포스페이트로 또한 알려져, 상표명 Ala-Cort®, 하이드로코르티손 포스페이트, Solu-Cortef®, Hydrocort Acetate® 및 Lanacort®로 판매됨), 프레드니솔론 (상표명 Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred® 및 Prelone®으로 판매됨), 프레드니손 (상표명 Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® 및 Orasone®으로 판매), 메틸프레드니솔론 (6-메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 소듐 숙시네이트로 또한 알려져, 상표명 Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® 및 Solu-Medrol®로 판매됨); 항히스타민, 에컨대 디펜히드라민 (예를 들면, Benadryl®), 히드록시진, 및 시프로헵타딘; 및 기관지 확장제, 에컨대 베타-아드레날린성 수용체 작용제, 알부테롤 (예를 들면, Proventil®), 및 테르부탈린 (Brethine®)을 포함하여, 코르티코스테로이드를 포함한다.
- [0364] 일부 환자는 화학식 (I)의 화합물 및/또는 다른 항-암 제제(들)의 투여 동안 및 후에 메스꺼움을 경험할 수 있고; 그러므로, 항-구토제는 메스꺼움 (상부 위) 및 구역질 예방하기에 사용된다. 적합한 항-구토제는 아프레피탄트 (Emend®), 온단세트론 (Zofran®), 그라니세트론 HCl (Kytril®), 로라제팜 (Ativan®, 덱사메타손 (Decadron®), 프로클로르페라진 (Compazine®), 카소피탄트 (Rezonic® 및 Zunrisa®), 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0365] 치료 기간 동안 경험된 통증을 경감하기 위한 약제는 환자를 더욱 편안하게 만들기 위해 종종 처방된다. 일반적

인 처방전 없이 살 수 있는 진통제, 이러한 Tylenol®은 종종 사용된다. 하지만, 비제한적으로, 하이드로코돈/파라세탈몰 또는 하이드로코돈/아세트아미노펜 (예를 들면, Vicodin®), 모르핀 (예를 들면, Astramorph® 또는 Avinza®), 옥시코돈 (예를 들면, OxyContin® 또는 Percocet®), 옥시모르폰 히드로클로리드 (Opana®), 및 펜타닐 (예를 들면, Duragesic®)을 포함하는 오피오이드 진통제 약물은 중등도 또는 중증 통증에 또한 유용하다.

- [0366] 정상 세포를 치료 독성으로부터 보호하고 기관 독성을 제한하기 위한 노력으로, 세포보호적 제제 (예컨대 신경 보호자, 자유-라디칼 스캐빈저, 심장보호제, 안트라사이클린 유출 중화제, 영양소 및 기타 등등)가 보조 요법으로 사용될 수 있다. 적합한 세포보호적 제제는 아미포스틴 (Ethyol®), 글루타민, 디메스나 (Tavocept®), 메스나 (Mesnex®), 텍스라죽산 (Zinecard® 또는 Totect®), 크살리프로텐 (Xapрила®), 및 류코보린 (칼슘 류코보린, 시트로보름 인자 및 엽산으로서 또한 알려짐)을 포함한다.
- [0367] 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 식별된 활성 화합물의 구조는 표준 개요서 "The Merck Index"의 실제 판에서 또는 데이터베이스, 예를 들면, Patents International (예를 들면, IMS World Publications)에서 취득될 수 있다.
- [0368] 화학식 (I)의 화합물과 조합으로 사용될 수 있는 위-언급된 화합물은 위 인용된 문헌에서 비제한적으로 포함하여, 당업계에 기재된 대로 제조 및 투여될 수 있다.
- [0369] 일 구현예에서, 본 발명은, 어느 한쪽 단독으로 또는 다른 항-암 제제와 함께, 인간 또는 동물 대상체에게 투여에 적합한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물 (예를 들면, 예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 특히, 조성물은 어느 한쪽 조합 치료제로서 함께 제형화될 것이거나 별도로 투여될 것이다.
- [0370] 조합 요법에서, 화학식 (I)의 화합물 및 다른 항-암 제제(들)는 어느 한쪽 동시에, 일시에 또는 특정 시간 제한 없이 순차적으로 투여될 수 있고, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에서 2개 화합물의 치료적으로 효과적 수준을 제공한다.
- [0371] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 다른 항-암 제제(들)는 주입에 의해 또는 경구로 임의의 순서로 순차적으로 일반적으로 투여된다. 복용 용법은 질환의 병기, 환자의 체력, 개별 약물의 안전성 프로파일, 및 개별 약물의 내약성, 뿐만 아니라 조합을 투여하는 주치의 및 개업의(들)에게 잘-알려진 다른 기준에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 항-암 제제(들)는 치료에 사용 중인 특정한 주기에 따라 서로 몇 분 이내, 몇 시간, 며칠, 또는 심지어 몇 주 떨어져 투여될 수 있다. 이외에도, 주기는 치료 주기 동안 다른 약물보다 더욱 종종 그리고 약물의 투여당 상이한 용량으로 1개 약물의 투여를 포함할 수 있다.
- [0372] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 본원에 개시된 대로 제2 치료적 제제를 포함하는 키트가 제공된다. 대표적 키트는 (a) 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염), (b) 적어도 하나의 다른 치료적 제제를 포함하고, 예를 들면, 위에 지시된 대로, 이로써 이러한 키트는 투여를 위한 지침을 포함하는 패키지 삽입물 또는 다른 라벨링을 포함할 수 있다.
- [0373] 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)은 알려진 치료적 과정, 예를 들어, 호르몬 또는 특히 방사선의 투여와 조합으로 또한 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 방사선 요법에 대한 불량한 민감성을 나타내는 특별히 종양의 치료를 위한, 방사선감작제로서 특히 사용될 수 있다.
- [0374] 특정 경우에, 본 발명의 화합물은, 비제한적으로, 다른 항-암 제제, 항-알러지성 제제, 항-메스꺼움 제제 (또는 항-구토제), 통증 완화제, 세포보호적 제제, 및 이들의 조합을 포함하여, 다른 치료적 제제와 조합된다.
- [0375] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학

하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다.

[0387] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 (예를 들면, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) 또는 (Is)의 화합물, 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 DNA 손상 경로 억제제를, 치료를 필요로 하는 환자에게, 임의의 순서로, 투여하거나 공동투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, DNA 손상 경로 억제제는 블레오마이신, ATM 억제제 (예를 들면, AZD1390), USP1 억제제, WEE1 억제제 (예를 들면, AZD1775), 및 Chk1 억제제 (예를 들면, AZD7762)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0388] **정의**

[0389] 달리 명시되지 않는 한, 또는 문맥에서 암시적이지 않는 한, 하기 용어 및 어구는 아래 제공된 의미를 포함한다. 달리 명백하게 명시되지 않는 한, 또는 문맥에서 명백하지 않는 한, 아래 용어 및 어구는 용어 또는 어구가 이것이 속하는 당업계에서 획득한 의미를 배제하지 않는다. 정의는 특정한 구현예를 설명하는데 도움을 주기 위해 제공되고, 청구된 발명을 제한하도록 의도되지 않는 것은, 본 발명의 범위가 청구항에 의해서만 제한되기 때문이다. 게다가, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수형 용어는 복수를 포함할 수 있고, 복수형 용어는 단수를 포함할 수 있다.

[0390] 본원에 사용된 경우에, 용어 "화합물" 및 "제제"는 본 발명의 억제제/길항제/작용제를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 특정 구현예에서, 화합물은, 예를 들면, 7500 amu 미만, 바람직하게는 5000 amu 미만, 및 더 더욱 바람직하게는 2000, 1500, 1000, 750, 600, 또는 500 amu 미만 분자량을 가진 작은 유기 또는 무기 분자이다. 특정 구현예에서, 작은 유기 또는 무기 분자의 하나의 부류는, 예를 들면, 2, 1, 또는 0개 펩티드 및/또는 당류 결합을 함유하지 않는 비-펩티딜이다.

[0391] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 사용된 성분의 수량 또는 반응 조건을 표현하는 모든 숫자는 용어 "약"에 의해 모든 경우에서 수정된 대로 이해되어야 한다. 용어 "약"은 백분율과 관련하여 사용된 때 $\pm 1\%$ 를 의미할 수 있다.

[0392] 단수형 용어 "한", "하나", 및 "상기"는, 문맥이 분명히 달리 지시하지 않는 한, 1개 또는 1개 초과를 지칭한다. 유사하게, 단어 "또는"은 문맥이 분명히 달리 지시하지 않는 한 "및"을 포함하도록 의도된다.

[0393] 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 테스트하기에서 사용될 수 있어도, 적합한 방법 및 물질은 아래 기재된다.

[0394] 본원에 사용된 경우에, 용어 "투여하다"는 원하는 효과를 가져오도록 원하는 부위에 조성물의 적어도 부분적 국소화를 초래하는 방법 또는 루트에 의해 대상체에게 조성물의 배치를 지칭한다. 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 정맥내, 근육내, 피하, 경피, 기도 (에어로졸), 폐, 비강, 직장, 척추강내, 및 국부 (협착 및 설하 포함) 투여를 포함하여, 비제한적으로, 경구 또는 비경구 루트를 포함하는 당업계에 알려진 임의의 적절한 루트에 의해 투여될 수 있다.

[0395] 용어 "감소하다", "감소된", "축소", "감소" 또는 "억제하다"는 통계적으로 유의미한 양만큼 감소를 의미하기 위해 일반적으로 본원에 모두 사용된다. 일부 구현예에서, 용어 "감소된", "축소", "감소" 또는 "억제하다"는 참조 수준과 비교된 경우에 적어도 0.1% 만큼 감소, 예를 들어 참조 수준과 비교된 경우에 적어도 약 1%, 또는 적어도 약 5%, 또는 적어도 약 10%, 또는 적어도 약 15%, 또는 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 또는 최대 및 100% 감소 포함 (예를 들면 참조 샘플과 비교된 경우에 없는 수준) 만큼 감소, 또는 1-100%, 예를 들면, 10-100% 사이 임의의 감소를 의미한다.

[0396] 용어 "증가된", "증가하다", "향상하다" 또는 "활성화하다"는 통계적으로 유의미한 양만큼 증가를 일반적으로 의미하기 위해 본원에 모두 사용된다. 일부 구현예에서, 용어 "증가된", "증가하다", "향상하다" 또는 "활성화하다"는 참조 수준과 비교된 경우에 적어도 0.1% 만큼 증가, 예를 들어 참조 수준과 비교된 경우에 적어도 약 1%, 또는 적어도 약 5%, 또는 적어도 약 10%, 또는 적어도 약 15%, 또는 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 또는 최대 및 100% 증가 포함 (예를 들면 참조 샘플과 비교된 경우에 없는 수준) 만큼 감소, 또는 1-100%, 예를 들면, 10-100% 사이 임의의 증가를 의미한다.

[0397] 질환 또는 장애의 "치료", "예방" 또는 "호전"은 이러한 질환 또는 장애의 발병을 지연하기 또는 예방하기, 이

러한 질환 또는 장애와 연관된 병태의 진행 또는 중증도 진행, 심화 또는 악화를 역전시키기, 경감하기, 호전시키기, 억제하기, 둔화하기 또는 멈추기를 의미한다. 일 구현예에서, 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상은 적어도 약 1%, 또는 적어도 약 5%, 또는 적어도 약 10%, 또는 적어도 약 15%, 또는 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50% 만큼 경감된다.

[0398] 본원에 사용된 경우에, 장애 (예를 들면, 본원에 기재된 대로 장애)를 치료하는데 효과적인 화합물 또는 조합의 양, "치료적으로 유효량" 또는 "유효량"은 이러한 치료의 부재 하에서 예상된 것 이상의 장애 (예를 들면, 본원에 기재된 대로 장애)가 있는 대상체 치료하기에서, 또는 대상체 치유하기, 경감하기, 완화하기 또는 개선하기에서, 대상체에게 단일 또는 다중 용량 투여(들)시, 효과적인 화합물 또는 조합의 양을 지칭한다. 치료적으로 유효량의 결정은 당업자의 능력 내에 있다. 일반적으로, 치료적으로 유효량은 대상체의 이력, 연령, 컨디션, 성별, 뿐만 아니라 대상체에서 의학적 컨디션의 중증도 및 유형, 및 다른 약학적으로 활성 제제의 투여에 따라 달라질 수 있다.

[0399] 본원에 사용된 경우에, "대상체"는 인간 또는 동물을 의미한다. 보통 동물은 척추동물 예컨대 영장류, 설치류, 가축 또는 사냥 동물이다. 영장류는 침팬지, 사이노몰구스 원숭이, 거미 원숭이, 마카크, 예를 들면, 레수스를 포함한다. 설치류는 마우스, 랫트, 우드칩, 흰족제비, 토끼 및 햄스터를 포함한다. 가축 및 사냥 동물은 소, 말, 돼지, 사슴, 들소, 물소, 고양이과 종, 예를 들면, 집고양이, 개과 종, 예를 들면, 개, 여우, 늑대, 조류 종, 예를 들면, 닭, 앵무, 타조, 및 물고기, 예를 들면, 송어, 메기 및 연어를 포함한다. 환자 또는 대상체는 전술한 것의 임의의 하위집합, 예를 들면, 위의 모두를 포함하지만, 하나 이상의 그룹 또는 종 예컨대 인간, 영장류 또는 설치류를 제외한다. 특정 구현예에서, 대상체는 포유동물, 예를 들면, 영장류, 예를 들면, 인간이다. 용어, "환자" 및 "대상체"는 본원에 상호교환적으로 사용된다. 용어, "환자" 및 "대상체"는 본원에 상호교환적으로 사용된다.

[0400] 용어 "핵산"은 본원에 사용된 경우에 어느 한쪽 리보뉴클레오티드 또는 데옥시뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드의 어느 한쪽 유형의 변형된 형태인, 뉴클레오티드의 중합체성 형태를 지칭한다. 상기 용어는, 등가물로서, 뉴클레오티드 유사체로부터 만들어진 어느 한쪽 RNA 또는 DNA의 유사체, 및, 기재되고 있는 구현예에 적용가능한 경우, 단일-가닥 (예컨대 센스 또는 안티센스) 및 이중-가닥 폴리뉴클레오티드를 포함하도록 또한 이해되어야 한다.

[0401] 본원에 사용된 경우에, 용어 "HDAC의 억제제"는 HDAC 효소의 데아세틸라제 활성을 억제시킬 수 있는 화학식 (I)의 화합물 및 조성물 (예를 들면, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), 및 (Id), 표 1에 대한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 지칭한다. 이들은, 비-제한 예로서, 단백질의 번역후 변형, 단백질의 효소적 활성, 단백질 복합체와 동종의 상호작용, 기질과의 상호작용, 등을 억제시키는 임의의 화합물을 포함한다. 상기 용어는, 어느 한쪽 활성 부위의 ATP-경쟁적 억제, 단백질 구조의 알로스테릭 조정, 단백질-단백질 상호작용의 파괴에 의해, 또는 HDAC 단백질의 전사, 번역, 번역후 변형, 또는 안정성 억제하기에 의해, HDAC 단백질의 세포성 기능을 억제시키는 임의의 제제를 또한 지칭한다.

[0402] 선택된 화학적 정의

[0403] 본 명세서에서 다양한 위치에, 본 발명의 화합물의 치환체는 그룹으로 또는 범위로 개시된다. 본 발명이 이러한 그룹 및 범위의 구성원의 각기 모두 개별 하위조합을 포함한다는 것이 구체적으로 의도된다. 예를 들어, 용어 " C_{1-6} 알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실을 개별적으로 개시하도록 구체적으로 의도된다.

[0404] 변수가 한번 초과 나타나는 본 발명의 화합물의 경우, 각 변수는 변수를 정의하는 마쿠쉬 그룹으로부터 선택된 상이한 모이어티일 수 있다. 예를 들어, 동일한 화합물에서 동시에 존재하는 2개 R 기를 갖는 구조가 기재되는 경우; 2개 R 기는 R에 대하여 정의된 마쿠쉬 그룹으로부터 선택된 상이한 모이어티를 나타낼 수 있다.

[0405] 명확성을 위하여 별도 구현예의 맥락에서 기재되는 본 발명의 특정 속성이 단일 구현예에서 조합으로 또한 제공될 수 있음이 추가로 이해된다. 반대로, 간략성을 위하여 단일 구현예의 맥락에서 기재되는 본 발명의 다양한 속성은 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 또한 제공될 수 있다.

[0406] 본 발명의 화합물이 화학적 명칭의 형태로 그리고 화학식으로서 묘사되면, 임의의 불일치가 있는 경우에, 화학식이 우선할 수 있다.

[0407] 결합으로서 활용되거나 결합에 수직으로 표시되든, 기호  는 표시된 모이어티가 분자의 나머지, 고체

지지체, 등에 부착되는 지점을 나타낸다.

[0408] 하기 용어는 아래 이와 함께 제시된 의미를 갖도록 의도되고 본 발명의 설명 및 의도된 범위를 이해하기에 유용하다.

[0409] 본원에 사용된 경우에, "알킬"은 1 내지 24개 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화된 탄화수소 기의 라디칼 (" C_1-C_{24} 알킬")을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 12개 탄소 원자를 갖는다 (" C_1-C_{12} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 8개 탄소 원자를 갖는다 (" C_1-C_8 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는다 (" C_1-C_6 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 5개 탄소 원자를 갖는다 (" C_1-C_5 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 4개 탄소 원자를 갖는다 (" C_1-C_4 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 3개 탄소 원자를 갖는다 (" C_1-C_3 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 2개 탄소 원자를 갖는다 (" C_1-C_2 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 1개 탄소 원자를 갖는다 (" C_1 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬 기는 2 내지 6개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_6 알킬"). C_1-C_6 알킬 기의 예는 메틸 (C_1), 에틸 (C_2), n-프로필 (C_3), 이소프로필 (C_3), n-부틸 (C_4), tert-부틸 (C_4), sec-부틸 (C_4), 이소-부틸 (C_4), n-펜틸 (C_5), 3-펜타닐 (C_5), 아밀 (C_5), 네오펜틸 (C_5), 3-메틸-2-부타닐 (C_5), 3차 아밀 (C_5), 및 n-헥실 (C_6)을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸 (C_7), n-옥틸 (C_8) 및 기타 등등을 포함한다. 알킬 기의 각 경우는 독립적으로 임의로 치환, 즉, 미치환 ("미치환된 알킬") 또는 하나 이상의 치환체; 예를 들면, 예를 들어 1 내지 5개 치환체, 1 내지 3개 치환체, 또는 1개 치환체로 치환 ("치환된 알킬")될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬 기는 미치환된 C_{1-10} 알킬 (예를 들면, $-CH_3$)이다. 특정 구현예에서, 알킬 기는 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0410] 용어 "알킬렌"은 알킬 기의 디라디칼을 지칭한다. 예시적 알킬렌 기는 $-CH_2CH_2-$ 이다.

[0411] 본원에 사용된 경우에, "알케닐"은 2 내지 24개 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 삼중 결합이 없는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼 (" C_2-C_{24} 알케닐")을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알케닐 기는 2 내지 10개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_{10} 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐 기는 2 내지 8개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_8 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐 기는 2 내지 6개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_6 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐 기는 2 내지 5개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_5 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐 기는 2 내지 4개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_4 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐 기는 2 내지 3개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_3 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐 기는 2개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2 알케닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 (예컨대 2-부테닐) 또는 말단 (예컨대 1-부테닐)일 수 있다. C_2-C_4 알케닐 기의 예는 에테닐 (C_2), 1-프로페닐 (C_3), 2-프로페닐 (C_3), 1-부테닐 (C_4), 2-부테닐 (C_4), 부타디에닐 (C_4), 및 기타 등등을 포함한다. C_2-C_6 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C_{2-4} 알케닐 기 뿐만 아니라 펜테닐 (C_5), 펜타디에닐 (C_5), 헥세닐 (C_6), 및 기타 등등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵테닐 (C_7), 옥테닐 (C_8), 옥타트리에닐 (C_8), 및 기타 등등을 포함한다. 알케닐 기의 각 경우는 독립적으로 임의로 치환, 즉, 미치환 ("미치환된 알케닐") 또는 하나 이상의 치환체 예를 들면, 예를 들어 1 내지 5개 치환체, 1 내지 3개 치환체, 또는 1개 치환체로 치환 ("치환된 알케닐")될 수 있다. 특정 구현예에서, 알케닐 기는 미치환된 C_{2-10} 알케닐이다. 특정 구현예에서, 알케닐 기는 치환된 C_{2-6} 알케닐이다.

[0412] 본원에 사용된 경우에, 용어 "알키닐"은 2 내지 24개 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼 (" C_2-C_{24} 알케닐")을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알키닐 기는 2 내지 10개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_{10} 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐 기는 2 내지 8개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_8 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐 기는 2 내지 6개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_6 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐 기는 2 내지 5개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_5 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐 기는 2 내지 4개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_4 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐 기는 2 내지 3개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2-C_3 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐 기는 2개 탄소 원자를 갖는다 (" C_2 알키닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 삼중

결합은 내부 (예컨대 2-부티닐내) 또는 말단 (예컨대 1-부티닐내)일 수 있다. C₂-C₄ 알킬 기의 예는 에틸닐 (C₂), 1-프로피닐 (C₃), 2-프로피닐 (C₃), 1-부티닐 (C₄), 2-부티닐 (C₄), 및 기타 등등을 포함한다. 알킬 기의 각 경우는 독립적으로 임의로 치환, 즉, 미치환 ("미치환된 알킬") 또는 하나 이상의 치환체 예를 들면, 예를 들어 1 내지 5개 치환체, 1 내지 3개 치환체, 또는 1개 치환체로 치환 ("치환된 알킬")될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬 기는 미치환된 C₂₋₁₀ 알킬이다. 특정 구현예에서, 알킬 기는 치환된 C₂₋₆ 알킬이다.

[0413] 본원에 사용된 경우에, 용어 "헤테로알킬"은 적어도 하나의 탄소 원자 및 O, N, P, Si, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는, 비-환식 안정한 직선형 또는 분지형 쇠, 또는 이들의 조합을 지칭하고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 사량체화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P, S, 및 Si는 헤테로알킬 기의 임의의 위치에 배치될 수 있다. 예시적 헤테로알킬 기는, 비제한적으로 다음을 포함한다: -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -NHCH₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃), -C(O)N(CH₂CH₃)-, -C(O)N(CH₂CF₃)-, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃, 및 -O-CH₂-CH₃. 최대 2개 또는 3개 헤테로원자는 연속적, 예컨대, 예를 들어, -CH₂-NH-OCH₃ 및 -CH₂-O-Si(CH₃)₃일 수 있다. "헤테로알킬"이, 이어서 특정 헤테로알킬 기, 예컨대 -CH₂O-, -NR^{C_D}, 또는 기타 등등이 언급되는 경우, 용어 헤테로알킬 및 -CH₂O 또는 -NR^{C_D}가 중복되거나 상호 배타적이지 않음이 이해될 것이다. 오히려, 특정 헤테로알킬 기는 명확성을 추가하기 위해 언급된다. 그래서, 용어 "헤테로알킬"은 특정 헤테로알킬 기, 예컨대 -CH₂O-, -NR^{C_D}, 또는 기타 등등을 배제하는 것으로서 본원에 해석되지 않아야 한다. 헤테로알킬 기의 하나의 유형은 "알콕실" 기이다.

[0414] 용어 "알콕실" 또는 "알콕시"는 업계-인정되고, 상기 정의된 대로, 거기에 부착된 산소 라디칼을 갖는 알킬 기를 지칭한다. 대표적 알콕실 기는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, tert-부톡시 및 기타 등등을 포함한다. "에테르"는 산소에 의해 공유적으로 연결된 2개 탄화수소이다. 따라서, 그 알킬을 에테르로 만드는 알킬의 치환체는 알콕실이거나 이를 닮고, 예컨대 -O-알킬, -O-알케닐, O-알키닐, -O-(CH₂)_{mm}-R^{aaa} 중 하나에 의해 대표될 수 있고, 식중 mm은 정수 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11)이고 R^{aaa}는 할로젠, 할로알킬, 니트릴, -NH₂, -NO₂, -SO₂, Si(CH₃)₃, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴일 수 있다. 위에 기재된다. 용어 "할로알콕실"은 적어도 하나의 할로젠으로 치환되는 알콕실 기를 지칭한다. 예를 들어, -O-CH₂F, -O-CHF₂, -O-CF₃, 및 기타 등등. 특정 구현예에서, 할로알콕실은 적어도 하나의 플루오로 기로 치환되는 알콕실 기이다. 특정 구현예에서, 할로알콕실은 1-6, 1-5, 1-4, 2-4, 또는 3개 플루오로 기로 치환되는 알콕실 기이다.

[0415] 본원에 사용된 경우에, "아릴"은 방향족 고리 시스템에서 제공된 6-14개 고리 탄소 원자 및 0개 헤테로원자를 갖는 (예를 들면, 환식 배열에서 공유된 6, 10, 또는 14개 π 전자를 갖는) 단환식 또는 다환식 (예를 들면, 2 환식 또는 3환식) 4n+2 방향족 고리 시스템의 라디칼 ("C₆-C₁₄ 아릴")을 지칭한다. 일부 구현예에서, 아릴 기는 6개 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₆ 아릴"; 예를 들면, 페닐). 일부 구현예에서, 아릴 기는 10개 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₀ 아릴"; 예를 들면, 나프틸 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 구현예에서, 아릴 기는 14개 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₄ 아릴"; 예를 들면, 안트라실). 아릴 기는, 예를 들면, C₆-C₁₀-원 아릴로서 기재될 수 있고, 여기서 용어 "원(membered)"은 모이어티 내에서 비-수소 고리 원자를 지칭한다. 아릴 기는 페닐, 나프틸, 인데닐, 및 테트라히드로나프틸을 포함한다. 아릴 기의 각 경우는 독립적으로 임의로 치환, 즉, 미치환 ("미치환된 아릴") 또는 하나 이상의 치환체로 치환 ("치환된 아릴")될 수 있다. 특정 구현예에서, 아릴 기는 미치환된 C₆-C₁₄ 아릴이다. 특정 구현예에서, 아릴 기는 치환된 C₆-C₁₄ 아릴이다.

[0416] 본원에 사용된 경우에, "헤테로아릴"은 방향족 고리 시스템에서 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개 고리 헤테로원자를 갖는 (예를 들면, 환식 배열에서 공유된 6 또는 10개 π 전자를 갖는) 5-10 원 단환식 또는 2환식 4n+2 방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하고, 여기서 각 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-10 원 헤테로아릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착의 지점은, 원자가 허용하는 한, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 2환식 고리 시스템은 한쪽 또는 양쪽 고리에서 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 헤테로아릴 고리가, 상기 정의된 대로, 부착의 지점이 어

는 한쪽 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있는 하나 이상의 아릴 기와 융합되는 고리 시스템을 또한 포함하고, 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리 시스템에서 고리 구성원의 수를 지정한다. 1개 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 2환식 헤테로아릴 기 (예를 들면, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴, 및 기타 등등)에서 부착의 지점은 어느 한쪽 고리, 즉, 어느 한쪽 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를 들면, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들면, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다. 헤테로아릴 기는, 예를 들면, 6-10-원 헤테로아릴로서 기재될 수 있고, 여기서 용어 "원"은 모이어티 내에서 비-수소 고리 원자를 지칭한다.

[0417]

일부 구현예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에서 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개 고리 헤테로원자를 갖는 5-10 원 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-10 원 헤테로아릴"). 일부 구현예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에서 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개 고리 헤테로원자를 갖는 5-8 원 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-8 원 헤테로아릴"). 일부 구현예에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템에서 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-6 원 헤테로아릴"). 일부 구현예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개 고리 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴 기의 각 경우는 독립적으로 임의로 치환, 즉, 미치환 ("미치환된 헤테로아릴") 또는 하나 이상의 치환체로 치환 ("치환된 헤테로아릴") 될 수 있다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴 기는 미치환된 5-14 원 헤테로아릴이다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14 원 헤테로아릴이다.

[0418]

1개 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜일을 포함한다. 2개 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소사졸릴, 티아졸릴, 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3개 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4개 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 테트라졸릴을 포함한다. 1개 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 피리디닐을 포함한다. 2개 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 피리다지닐, 피리미디닐, 및 피라지닐을 포함한다. 3 또는 4개 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 1개 헤테로원자를 함유하는 예시적 7-원 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 아제피닐, 옥세피닐, 및 티에피닐을 포함한다. 예시적 5,6-2환식 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜일, 이소벤조티오펜일, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈사졸릴, 벤즈이소사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐, 및 푸리닐을 포함한다. 예시적 6,6-2환식 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 및 퀴나졸리닐을 포함한다. 다른 예시적 헤테로아릴 기는 헴(heme) 및 헴 유도체를 포함한다. "헤테로아릴"은 헤테로아릴 고리가, 상기 정의된 대로, 부착의 지점이 헤테로아릴 고리 상에 있는 하나 이상의 헤테로시클로알킬 기와 융합되는 고리 시스템을 또한 포함하고, 이러한 경우에, 탄소의 수는 헤테로아릴 고리 시스템에서 탄소의 수를 계속 지정한다. 이 유형의 예시적 고리 시스템은 7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘 및 1,4,6,7-테트라히드로피라노[4,3-b]피롤을 포함한다.

[0419]

본원에 사용된 경우에, "시클로알킬"은 비-방향족 고리 시스템에서 3 내지 10개 고리 탄소 원자 및 0개 헤테로원자를 갖는 비-방향족 환식 탄화수소 기의 라디칼 (" C_3-C_{10} 시클로알킬")을 지칭한다. 일부 구현예에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_3-C_8 시클로알킬"). 일부 구현예에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_3-C_6 시클로알킬"). 일부 구현예에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_3-C_6 시클로알킬"). 일부 구현예에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_5-C_{10} 시클로알킬"). 시클로알킬 기는, 예를 들면, C_4-C_7 -원 시클로알킬로서 기재될 수 있고, 여기서 용어 "원"은 모이어티 내에서 비-수소 고리 원자를 지칭한다. 예시적 C_3-C_6 시클로알킬 기는, 제한 없이, 시클로프로필 (C_3), 시클로페닐 (C_3), 시클로부틸 (C_4), 시클로부테닐 (C_4), 시클로펜틸 (C_5), 시클로펜테닐 (C_5), 시클로헥실 (C_6), 시클로헥세닐 (C_6), 시클로헥사디에닐 (C_6), 및 기타 등등을 포함한다. 예시적 C_3-C_8 시클로알킬 기는, 제한 없이, 상기 언급된 C_3-C_6 시클로알킬 기 뿐만 아니라 시클로헵틸 (C_7), 시클로헵테닐 (C_7), 시클로헵타디에

닐 (C_7), 시클로헵타트리에닐 (C_7), 시클로옥틸 (C_8), 시클로옥테닐 (C_8), 쿠바닐 (C_8), 비시클로[1.1.1]펜타닐 (C_5), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C_8), 비시클로[2.1.1]헥사닐 (C_6), 비시클로[3.1.1]헵타닐 (C_7), 및 기타 등등을 포함한다. 예시적 C_3 - C_{10} 시클로알킬 기는, 제한 없이, 상기 언급된 C_3 - C_8 시클로알킬 기 뿐만 아니라 시클로노닐 (C_9), 시클로노네닐 (C_9), 시클로데실 (C_{10}), 시클로데세닐 (C_{10}), 옥타히드로-1H-인테닐 (C_9), 데카히드로나프탈레닐 (C_{10}), 스피로[4.5]데카닐 (C_{10}), 및 기타 등등을 포함한다. 전술한 예가 예시한 바와 같이, 특정 구현예에서, 시클로알킬 기는 어느 한쪽 단환식 ("단환식 시클로알킬")이거나 융합된, 브릿징된 또는 스피로 고리 시스템 예컨대 2환식 시스템 ("2환식 시클로알킬")을 함유하고 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. "시클로알킬"은 시클로알킬 고리가, 상기 정의된 대로, 부착의 지점이 시클로알킬 고리 상에 있는 하나 이상의 아릴 기와 융합되는 고리 시스템을 또한 포함하고, 이러한 경우에, 탄소의 수는 시클로알킬 고리 시스템에서 탄소의 수를 계속 지정한다. 시클로알킬 기의 각 경우는 독립적으로 임의로 치환, 즉, 미치환 ("미치환된 시클로알킬") 또는 하나 이상의 치환체로 치환 ("치환된 시클로알킬")될 수 있다. 특정 구현예에서, 시클로알킬 기는 미치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 특정 구현예에서, 시클로알킬 기는 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다.

[0420] "헤테로시클릴", "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클로알킬"은 본원에 사용된 경우에 고리 탄소 원자 및 1 내지 4 개 고리 헤테로원자를 갖는 3- 내지 10-원 비-방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하고, 여기서 각 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택된다 ("3-10 원 헤테로시클릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 부착의 지점은, 원자가가 허용하는 한, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 어느 한쪽 단환식 ("단환식 헤테로시클릴") 또는 융합된, 브릿징된 또는 스피로 고리 시스템 예컨대 2환식 시스템 ("2환식 헤테로시클릴")일 수 있고, 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로시클릴 2환식 고리 시스템은 한쪽 또는 양쪽 고리에서 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 헤테로시클릴 고리가, 상기 정의된 대로, 부착의 지점이 어느 한쪽 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리 상에 있는 하나 이상의 시클로알킬 기와 융합되는 고리 시스템, 또는 헤테로시클릴 고리가, 상기 정의된 대로, 부착의 지점이 헤테로시클릴 또는 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있는, 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되는 고리 시스템을 또한 포함하고, 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 헤테로시클릴 고리 시스템에서 고리 구성원의 수를 계속 지정한다. 헤테로시클릴 기는, 예를 들면, 3-7-원 헤테로시클릴로서 기재될 수 있고, 여기서 용어 "원"은 모이어티 내에서 비-수소 고리 원자, 즉, 탄소, 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소를 지칭한다. 헤테로시클릴의 각 경우는 독립적으로 임의로 치환, 즉, 미치환 ("미치환된 헤테로시클릴") 또는 하나 이상의 치환체로 치환 ("치환된 헤테로시클릴")될 수 있다. 특정 구현예에서, 헤테로시클릴 기는 미치환된 3-10 원 헤테로시클릴이다. 특정 구현예에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3-10 원 헤테로시클릴이다.

[0421] 일부 구현예에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개 고리 헤테로원자를 갖는 5-10 원 비-방향족 고리 시스템이고, 여기서 각 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택된다 ("5-10 원 헤테로시클릴"). 일부 구현예에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개 고리 헤테로원자를 갖는 5-8 원 비-방향족 고리 시스템이고, 여기서 각 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-8 원 헤테로시클릴"). 일부 구현예에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 비-방향족 고리 시스템이고, 여기서 각 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-6 원 헤테로시클릴"). 일부 구현예에서, 5-6 원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1-3개 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 5-6 원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1-2개 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 5-6 원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0422] 1개 헤테로원자를 함유하는 예시적 3-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 아지리디닐, 옥시라닐, 티오레닐을 포함한다. 1개 헤테로원자를 함유하는 예시적 4-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 1개 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 디옥솔라닐, 옥사솔푸라닐, 디솔푸라닐, 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐, 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 1개 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐, 및 티아닐을 포함한다. 2개 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 디옥사닐을 포함한다. 2개 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 트리아지나닐을 포

함한다. 1개 헤테로원자를 함유하는 예시적 7-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 1개 헤테로원자를 함유하는 예시적 8-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C₆ 아릴 고리 (본원에 5,6-2환식 헤테로환식 고리로서 또한 지칭됨)에 융합된 예시적 5-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 벤족사줄리노닐, 및 기타 등등을 포함한다. 아릴 고리 (본원에 6,6-2환식 헤테로환식 고리로서 또한 지칭됨)에 융합된 예시적 6-원 헤테로시클릴 기는, 제한 없이, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 기타 등등을 포함한다.

[0423] 본원에 사용된 경우에, "시아노"는 라디칼 -CN을 지칭한다.

[0424] 본원에 사용된 경우에, "할로" 또는 "할로겐"은, 독립적으로 또는 또 다른 치환체의 부분으로서, 달리 언급되지 않는 한, 불소 (F), 염소 (Cl), 브롬 (Br), 또는 요오드 (I) 원자를 의미한다.

[0425] 본원에 사용된 경우에, "할로알킬"은 하나 이상의 할로 기로 또는 이의 조합으로 치환되는 알킬 구조를 포함할 수 있다. 예를 들어, 용어 "플루오로알킬"은 할로가 불소인 할로알킬 기 (예를 들면, $-C_1-C_6$ 알킬- CF_3 , $-C_1-C_6$ 알킬- CH_2F)를 포함한다. 할로알킬의 비-제한 예는 트리플루오로에틸, 트리플루오로프로필, 트리플루오로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 플루로이소프로필을 포함한다.

[0426] 본원에 사용된 경우에, "히드록시"는 라디칼 -OH를 지칭한다.

[0427] 본원에 사용된 경우에, "니트로"는 -NO_2 를 지칭한다.

[0428] 본원에 사용된 경우에, "옥소"는 산소로부터 양쪽 결합이 동일한 원자에 연결되는 =O를 지칭한다. 예를 들어, 옥소로 치환된 탄소 원자는 카르보닐 기 -C=O를 형성한다.

[0429] 2개 이상의 치환체는 임의로 연결되어 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있다. 이러한 소위 고리-형성 치환체는, 반드시는 아니어도, 환식 염기 구조에 부착된 것으로 전형적으로 밝혀진다. 일 구현예에서, 고리-형성 치환체는 염기 구조의 인접한 구성원에 부착된다. 예를 들어, 환식 염기 구조의 인접한 구성원에 부착된 2개 고리-형성 치환체는 융합된 고리 구조를 창출한다. 또 다른 구현예에서, 고리-형성 치환체는 염기 구조의 단일 구성원에 부착된다. 예를 들어, 환식 염기 구조의 단일 구성원에 부착된 2개 고리-형성 치환체는 스피로환식 구조를 창출한다. 더욱 또 다른 구현예에서, 고리-형성 치환체는 염기 구조의 비-인접한 구성원에 부착된다.

[0430] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 그래서 다양한 이성질체성 형태, 예를 들면, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 실재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하학적 이성질체의 형태일 수 있거나, 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성질체가 풍부화된 혼합물을 포함하는, 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는, 당업자에 알려진 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)을 참조한다. 본 발명은 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서, 및 대안적으로, 다양한 이성질체의 혼합물로서 본원에 기재된 화합물을 추가적으로 포괄한다.

[0431] 본원에 사용된 경우에, 순수한 거울상이성질체성 화합물은 화합물의 다른 거울상이성질체 또는 입체이성질체가 실질적으로 없다 (즉, 거울상이성질체성 과잉). 달리 말하면, 화합물의 "S" 형태는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 없고, 그래서, "R" 형태의 거울상이성질체성 과잉이다. 용어 "거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "순수한 거울상이성질체"는 화합물이 75 중량% 초과, 80 중량% 초과, 85 중량% 초과, 90 중량% 초과, 91 중량% 초과, 92 중량% 초과, 93 중량% 초과, 94 중량% 초과, 95 중량% 초과, 96 중량% 초과, 97 중량% 초과, 98 중량% 초과, 99 중량% 초과, 99.5 중량% 초과, 또는 99.9 중량% 초과,의 거울상이성질체를 포함함을 나타낸다. 특정 구현예에서, 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0432] 본원에 제공된 조성물에서, 거울상이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 비활성 성분과 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 조성물에서 거울

상이성질체적으로 순수한 R-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량% R-화합물 및 많아야 약 5 중량% S-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 조성물에서 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량% S-화합물 및 많아야 약 5 중량% R-화합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 부형제를 거의 또는 전혀 사용하지 않고 제형화될 수 있다.

[0433] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 동위원소성 치환을 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ^1H , ^2H (D 또는 중수소), 및 ^3H (T 또는 삼중수소)를 포함하는 임의의 동위원소성 형태일 수 있고; C는 ^{12}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 를 포함하는 임의의 동위원소성 형태일 수 있고; O는 ^{16}O 및 ^{18}O ; 및 기타 등등을 포함하는 임의의 동위원소성 형태일 수 있다.

[0434] 위에 주어진 많은 용어는 화학식 또는 기의 정의에서 반복적으로 사용될 수 있고 각 경우에 서로 독립적으로 위에 주어진 의미들 중 하나를 갖는다.

[0435] "치환" 또는 "으로 치환된"이 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용 원자가에 따르고, 치환이, 예를 들면, 예컨대 재배열, 고리화, 제거, 등의 변형을 자발적으로 겪지 않는 안정한 화합물을 초래한다는 암묵적인 조건을 포함함이 이해될 것이다.

[0436] 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"가 앞에 나오든 아니든, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체되는 것을 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각 치환가능한 위치에 적합한 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과 위치가 특정된 기로부터 선택된 1개 초과 치환체로 치환될 수 있는 때, 치환체는 각 위치에서 어느 한쪽 동일하거나 상이할 수 있다. "임의로 치환된" (예를 들면, 목록으로부터 선택된 치환체의 수 또는 수들의 범위로 임의로 치환된)으로서 기재된 모이어티는 미치환될 수 있거나 치환될 수 있다 (예를 들면, 미치환될 수 있거나 지시된 치환체의 수로 치환될 수 있다). 예를 들어, 1-4개의 R 기로 임의로 치환되는 모이어티는 미치환될 수 있거나, 1개 R 기로 치환될 수 있거나, 2개 R 기로 치환될 수 있거나, 3개 R 기로 치환될 수 있거나 4개 R 기로 치환될 수 있다. 본 발명에 따라 구상된 치환체의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 초래하는 것들이다. 용어 "안정한"은, 본원에 사용된 경우에, 그들의 생산, 검출, 및, 특정 구현예에서, 그들의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 목적들 중 하나 이상에 대한 사용을 가능하게 하는 조건에 처해진 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0437] 임의로 치환된 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬, 헤테로알킬렌, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 기 및 헤테로아릴 기에 대한 적합한 치환체는 할로젠, =O, -CN, -OR^{cc}, -NR^{dd,ee}, -S(O)^{kk}R^{cc}, -NR^{cc}S(O)₂R^{cc}, -S(O)₂NR^{dd,ee}, -C(=O)OR^{cc}, -OC(=O)OR^{cc}, -OC(=O)R^{cc}, -OC(=S)OR^{cc}, -C(=S)OR^{cc}, -O(C=S)R^{cc}, -C(=O)NR^{dd,ee}, -NR^{cc}C(=O)R^{cc}, -C(=S)NR^{dd,ee}, -NR^{cc}C(=S)R^{cc}, -NR^{cc}C(=O)OR^{cc}, -O(C=O)NR^{dd,ee}, -NR^{cc}C(=S)OR^{cc}, -O(C=S)NR^{dd,ee}, -NR^{cc}C(=O)NR^{dd,ee}, -NR^{cc}C(=S)NR^{dd,ee}, -C(=S)R^{cc}, -C(=O)R^{cc}, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 카르보시클릴, (C₁-C₆-알킬렌)-카르보시클릴, (C₁-C₆-헤테로알킬렌)-카르보시클릴, 헤테로시클릴, (C₁-C₆-알킬렌)-헤테로시클릴, (C₁-C₆-헤테로알킬렌)-헤테로시클릴, 아릴, (C₁-C₆-알킬렌)-아릴, (C₁-C₆-헤테로알킬렌)-아릴, 헤테로아릴, (C₁-C₆-알킬렌)-헤테로아릴, 또는 (C₁-C₆-헤테로알킬렌)-헤테로아릴을 포함하고, 여기서 각각의 상기 알킬, 알킬렌, 헤테로알킬, 헤테로알킬렌, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, OR^{cc}, -NO₂, -CN, -NR^{cc}C(=O)W, -NR^{dd,ee}, -S(O)_kR^{cc}, -C(=O)OR^{cc}, -C(=O)NR^{dd,ee}, -C(=O)R^{cc}, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 헤테로알킬 중 하나 이상으로 임의로 치환되고, 여기서 R^{cc}는 수소, 히드록시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 카르보시클릴, (C₁-C₆-알킬렌)-카르보시클릴, (C₁-C₆-헤테로알킬렌)-카르보시클릴, 헤테로시클릴, (C₁-C₆-알킬렌)-헤테로시클릴, (C₁-C₆-헤테로알킬렌)-헤테로시클릴, 아릴, (C₁-C₆-알킬렌)-아릴, (C₁-C₆-헤테로알킬렌)-아릴, 헤테로아릴, (C₁-C₆-알킬렌)-헤테로아릴, 또는 (C₁-C₆-헤테로알킬렌)-헤테로아릴이고, 이들의 각각은 할로젠, 히드록시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 중 하

나 이상으로 임의로 치환되고; R^{dd} 및 R^{ee} 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고; k 는 0, 1 또는 2이다. 본 발명은 치환체의 위에 예시적 나열에 의해 임의의 방식으로 제한되도록 의도되지 않는다.

[0438] 위에 기재된 화합물의 고려된 등가물은 거기에 달리 상응하고, 이의 동일한 일반 특성 (예를 들면, HDAC를 억제시키는 능력)을 갖는 화합물을 포함하고, 여기서 화합물의 효능에 부정적인 영향을 주지 않는 치환체의 하나 이상의 단순한 변동은 만들어진다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 용이하게 이용가능한 출발 물질, 시약 및 중래 합성 절차를 사용하여, 예를 들어, 아래 기재된 대로, 또는 이의 변형에 의해, 일반 반응 반응식에서 예시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 반응에서, 그 자체로 알려지지만, 여기에서 언급되지 않는 변형을 활용하는 것이 또한 가능하다.

[0439] 본 발명의 목적을 위하여, 화학적 원소는 원소의 주기율표, CAS 버전, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, 내부 표지에 따라 식별된다. 또한 본 발명의 목적을 위하여, 용어 "탄화수소"는 적어도 하나의 수소 및 하나의 탄소 원자를 갖는 모든 허용가능한 화합물을 포함하도록 고려된다. 광범위한 양태에서, 허용가능한 탄화수소는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있는 비환식 및 환식, 분지형 및 미분지형, 탄소환식 및 헤테로환식, 방향족 및 비방향족 유기 화합물을 포함한다.

[0440] **약학적 조성물 및 투여의 루트**

[0441] 본원에 기재된 화합물 예컨대 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물은 본원에 기재된 장애, 예를 들어, 신경퇴행성 질환, 암, 안과 질환 (예를 들면, 망막 질환), 또는 바이러스성 감염을 치료하거나 호전시키는데 사용될 수 있다.

[0442] 약학적 조성물에서 화학식 (I)의 화합물의 양 및 농도, 뿐만 아니라 대상체에게 투여된 약학적 조성물의 수량은 임상적으로 관련한 인자, 예컨대 대상체의 의학적으로 관련한 특징 (예를 들면, 연령, 체중, 성별, 다른 의학적인 조건, 및 기타 등등), 약학적 조성물에서 화합물의 용해도, 화합물의 효력 및 활성, 및 약학적 조성물의 투여의 방식에 기반하여 선택될 수 있다. 투여 루트 및 투약량 용법에 관한 추가 정보에 대하여 독자는 포괄적 의학 화학 (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990의 제5권에서 25.3장을 참조한다.

[0443] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물이 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 조합되는, 약학적 제형 (조성물)이 제공된다. 본 발명에 따른 화합물은 인간 의학 또는 수의학에서의 용도로 임의의 편리한 식으로 투여를 위하여 제형화될 수 있다. 특정 구현예에서, 약학적 제형제에서 포함된 화합물은 활성 자체일 수 있거나, 예를 들면, 생리학적 환경에서 활성 화합물로 전환될 수 있는 전구약물일 수 있다. 선택된 투여의 루트에 관계없이, 적합한 수화된 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물, 및/또는 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 투약 형태로 예컨대 아래 기재된 대로 또는 당업자에 알려진 다른 중래 방법에 의해 제형화된다.

[0444] 일부 구현예에서, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 제형화된, 위에 기재된 화합물들 중 치료적으로 유효량의 하나 이상을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물이 제공된다. 아래 및 본원에 상세히 기재된 대로, 본원에 개시된 약학적 조성물은 하기에 적응된 것들을 포함하여, 고체 또는 액체 형태로 투여를 위하여 특별히 제형화될 수 있다: (1) 경구 투여, 예를 들어 드렌치 (수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 로젠지, 당의정, 캡슐, 알약, 정제 (예를 들면, 협측, 설하, 및 전신 흡수를 목표로 하는 것들), 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; (2) 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 서방형 제형으로서 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한, 예를 들어, 비경구 투여; (3) 예를 들어, 크림, 연고, 또는 피부에 도포된 제어-방출 패치 또는 스프레이로서, 예를 들어, 국부 도포; (4) 질내로 또는 직장내로, 예를 들어, 페서리, 크림 또는 폼으로서; (5) 설하로; (6) 안구로; (7) 경피로; (8) 경점막으로; (9) 비강으로; 또는 (10) 척수강내로. 추가적으로, 화합물은 환자에게 이식될 수 있거나 약물 전달 시스템을 사용하여 주사될 수 있다. 예를 들어, Urquhart, et al., (1994) *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 24:199-236; Lewis, ed. "Controlled Release of Pesticides and Pharmaceuticals" (Plenum Press, New York, 1981); 미국 특허 번호 3,773,919; 및 미국 특허 번호 35 3,270,960을 참조한다.

[0445] 어구 "치료적으로 효과적 양"은 본원에 사용된 경우에, 예를 들면, 동물에서 세포의 적어도 하위집단에서 HDAC를 억제하고 이로써 임의의 의학적 치료에 적용가능한 합리적 이익/위험 비율로, 치료된 세포에서 그 기능의 생물학적 결과를 차단함으로써, 일부 원하는 치료적 효과를 생산하는데 효과적인, 본 발명의 화합물을 포함하는 화합물, 물질, 또는 조성물의 그 양을 의미한다.

- [0446] 어구 "전신 투여", "전신으로 투여된", "말초 투여" 및 "말초로 투여된"은 본원에 사용된 경우에 중추 신경계에 직접적으로 이외의 화합물, 약물 또는 다른 물질의 투여를 의미하여, 이로써 환자의 시스템에 들어가고, 그래서, 대사 및 다른 같은 과정, 예를 들어, 피하 투여를 받는다.
- [0447] 어구 "약학적으로 허용가능한"은 합리적 이익/위험 비율에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알려지성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭하기 위해 본원에 이용된다.
- [0448] 어구 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 본원에 사용된 경우에 하나의 기관, 또는 신체의 부문에서 또 다른 기관, 또는 신체의 부문으로 대상 길항제 운반하기 또는 수송하기에 연루된 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 담체, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각 부형제는 제형의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 약학적으로 허용가능한 부형제의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당류, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화된 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충 제제, 예컨대 마그네슘 히드록시드 및 알루미늄 히드록시드; (15) 알긴산; (16) 무발열원 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알코올; (20) 포스페이트 완충액 용액; (21) 시클로텍스트린 예컨대 Captisol®; 및 (22) 약학적 제형에 이용된 다른 비-독성 상용성 서브스턴스.
- [0449] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은, 본원에 기재된 화합물에서 발견된 특정한 치환체에 따라, 상대적으로 비독성 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하도록 의미된다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성 관능기를 함유하는 때, 염기 부가염은 어느 한쪽 순수하거나 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 원하는 염기와 이러한 화합물의 중성 형태를 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본원에 개시된 화합물이 상대적으로 염기성 관능기를 함유하는 때, 산 부가염은 어느 한쪽 순수하거나 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 원하는 산과 이러한 화합물의 중성 형태를 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 및 기타 등등과 같은 무기 산에서 유래된 것들 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술폰산, 및 기타 등등 같은 유기 산에서 유래된 염을 포함한다. 아미노 산의 염 예컨대 아르기네이트 및 기타 등등, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 및 기타 등등 같은 유기 산의 염이 또한 포함된다 (예를 들면, Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)을 참조한다). 본 발명의 특정 구체적 화합물은 화합물이 어느 한쪽 염기 또는 산 부가염으로 전환되도록 하는 양쪽 염기성 및 산성 관능기를 함유한다. 이들 염은 당업자에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 당업자에 알려진 다른 약학적으로 허용가능한 부형제는 본 발명에 적합하다.
- [0450] 습윤화 제제, 유화제 및 율화제, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘, 뿐만 아니라 착색화 제제, 방출 제제, 코팅 제제, 감미제, 풍미 및 방향 제제, 보존제 및 향산화제는 조성물에서 또한 존재할 수 있다.
- [0451] 약학적으로 허용가능한 향산화제의 예는 다음을 포함한다: (1) 수용성 향산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스템인 히드로클로리드, 소듐 비술페이트, 소듐 메타비술파이트, 소듐 술파이트 및 기타 등등; (2) 유용성 향산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤, 및 기타 등등; 및 (3) 금속 킬레이트화 제제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산, 및 기타 등등.
- [0452] 본 발명의 제형은 경구, 비강, 국부 (협착 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것들을 포함한다. 제형은 단위 투약 형태로 편리하게 제조될 수 있고 약학의 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 생산하기 위해 부형제 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되고 있는 숙주, 특정한 투여의 모드에 따라 다양할 것이다. 단일 투약 형태를 생산하기 위해 부형제 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료적 효과를 생산하는 화합물의 그 양일 것이다. 일반적으로, 100 퍼센트 중

에서, 이 양은 활성 성분의 약 1 퍼센트 내지 약 99 퍼센트, 바람직하게는 약 5 퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 가장 바람직하게는 약 10 퍼센트 내지 약 30 퍼센트 범위일 것이다.

[0453] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 본원에 개시된 화합물을 부형제 및, 임의로, 하나 이상의 보조 성분과 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 부형제 (예를 들면, 담체), 또는 미세하게 분할된 고체 부형제 (예를 들면, 담체), 또는 양쪽과 균일하고 긴밀하게 결합시키고, 그 다음, 필요한 경우, 생산물을 성형함으로써 제조된다.

[0454] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은, 활성 성분으로서 본 발명의 화합물의 예정된 양을 각각 함유하는, 캡슐, 카세, 알약, 정제, 로젠지 (방향화된 주성분, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 사용), 분말, 과립, 또는 수성 또는 비-수성 액체에서 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀전으로서, 또는 엘릭서 또는 시럽으로서, 또는 향정 (불활성 염기, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용)으로서 및/또는 구강 세정제 및 기타 등등으로서의 형태일 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 또한 투여될 수 있다.

[0455] 경구 투여를 위하여 본원에 개시된 약학적 조성물의 고체 투약 형태 (캡슐, 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립 및 기타 등등)에서, 활성 성분은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인신이 칼슘, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해 제제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카르보네이트; (5) 용해 지연 제제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤화 제제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물; 및 (10) 착색화 제제. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에서, 약학적 조성물은 완충화 제제를 또한 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 기타 등등을 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서의 충전제로서 또한 이용될 수 있다.

[0456] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분으로 압축 또는 성형에 의해 만들어질 수 있다. 압축된 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들어, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 분산화 제제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 보습된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 만들어질 수 있다.

[0457] 본 발명의 약학적 조성물의 정제, 및 다른 고체 투약 형태, 예컨대 당의정, 캡슐, 알약 및 과립은 코팅물 및 셀, 예컨대 장용 코팅물 및 약학적-제형화 분야에서 잘 알려진 다른 코팅물로 임의로 스코어링 또는 제조될 수 있다. 이들은 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해 가변 분율로 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구체를, 예를 들어, 사용하여 그안에 활성 성분의 느리거나 제어된 방출을 제공하기 위해 또한 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통해서 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수, 또는 일부 다른 멸균 주사가 가능한 매체에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균화 제제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 임의로 불투명화 제제를 함유할 수 있고 이들이 활성 성분(들)만을 방출하거나, 우선적으로, 지연된 방식으로, 임의로, 위장관의 특정 부분에서 방출되는 조성물의 것일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체성 서브스틴스 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 위-기재된 부형제 중 하나 이상과, 적절한 경우, 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0458] 본 발명의 화합물의 경구 투여를 위한 액체 투약 형태는 약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 활성 성분 이외에도, 액체 투약 형태는 당업계에 흔히 사용된 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화 제제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0459] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 아췌반트 예컨대 습윤화 제제, 유화 및 현탁화 제제, 감미화, 풍미화, 착색화, 방향화 및 보존적 제제를 또한 포함할 수 있다.

- [0460] 현탁액은, 활성 화합물 이외에도, 예를 들어, 에톡시화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 및 이들의 혼합물과 같은 현탁화 제제를 함유할 수 있다.
- [0461] 직장, 질, 요도 투여를 위하여 본원에 개시된 약학적 조성물의 제형은, 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적합한 비자극화 부형제와 본 발명의 하나 이상의 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있는, 그리고 실온에서 고체이지만, 체온에서 액체이고, 그러므로, 직장 또는 질강에서 녹고 활성 화합물을 방출할 좌약으로서 제시될 수 있다.
- [0462] 대안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어, 또는 다른 관내 장치를 통해 전달을 위하여 제형화될 수 있다. 이러한 장치를 통한 전달은 심장, 폐, 방광, 요도, 요관, 직장, 또는 장으로의 전달에 특히 유용할 수 있다. 게다가, 조성물은 투석 포트를 통해 전달을 위하여 제형화될 수 있다.
- [0463] 안과 제형, 눈 연고, 분말, 용액 및 기타 등등은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 또한 고려된다.
- [0464] 예시적 투여의 모드는, 비제한적으로, 주사, 주입, 점적, 흡입, 또는 섭취를 포함한다. "주사"는, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 심실내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 거미막하, 척수내, 뇌척수내, 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 정맥내 주사 및 주입에 의해 투여된다.
- [0465] 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은 본원에 사용된 경우에 보통 주사에 의한, 장내 및 국부 투여 이외의 투여의 모드를 의미하고, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 거미막하, 척수내, 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 항산화제, 완충액, 정균제, 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질 또는 현탁화 또는 증점화 제제를 함유할 수 있는, 사용 직전에 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합으로 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함한다.
- [0466] 본 발명의 약학적 조성물에서 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 부형제의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 기타 등등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브유, 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적합한 유동성은, 예를 들어, 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에서 요구된 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0467] 이들 조성물은 아췌반트 예컨대 보존제, 습윤화 제제, 유화 제제 및 분산화 제제를 또한 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균 제제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산, 및 기타 등등에 의해 보장될 수 있다. 조성물에 등장성 제제, 예컨대 당류, 소듐 클로리드, 및 기타 등등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 이외에도, 주사가능한 약학적 형태의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 발생할 수 있다.
- [0468] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이것은 수용성이 낮은 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 성취될 수 있다. 약물의 흡수 속도는 그 다음 이의 용해의 속도에 따라 달라지고, 차례로, 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클에서 약물을 용해 또는 현탁 시킴으로써 성취된다.
- [0469] 주사가능한 데포 형태는 생분해성 중합체 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드에서 대상체 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 약물 대 중합체의 비율, 그리고 이용된 특정한 중합체의 성격에 따라, 약물 방출의 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사가능한 제형은 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전에서 약물을 포집함으로써 또한 제조된다.
- [0470] 본 발명의 화합물이 인간 및 동물에게 약제로서 투여되는 때, 이들은 그 자체로 또는, 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 부형제와 조합으로 0.1 내지 99.5% (더욱 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물로서 주어질 수 있다.
- [0471] 동물 사료에 본 발명의 활성 화합물의 첨가는 유효량으로 활성 화합물을 함유하는 적절한 사료 프리믹스를 제조

하고 프리믹스를 전체 양식에 혼입시킴으로써 바람직하게는 성취된다. 대안적으로, 활성 성분을 함유하는 중간 체 농축물 또는 사료 보충제는 사료에 블렌딩될 수 있다. 이러한 사료 프리믹스 및 전체 양식이 제조 및 투여될 수 있는 식은 참조 도서 (예컨대 "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman and CO., San Francisco, U.S.A., 1969 또는 "Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977)에 기재된다.

[0472] 도입의 방법은 재충전가능한 또는 생분해성 장치에 의해 또한 제공될 수 있다. 다양한 느린 방출 중합체성 장치는 단백질성 바이오의약품을 포함하는 약물의 제어된 전달을 위하여 최근 몇 년 동안 개발되었고 생체내 테스트되었다. 양쪽 생분해성 및 비-분해성 중합체를 포함하는, 다양한 생체적합성 중합체 (히드로겔 포함)는 특정한 표적 부위에 화합물의 지속된 방출을 위한 임플란트를 형성하는데 사용될 수 있다.

[0473] 바람직하게는, 대상체는 포유동물이다. 포유동물은 인간, 비-인간 영장류, 마우스, 랫트, 개, 고양이, 말, 또는 소일 수 있지만, 이들 예에 제한되지 않는다. 인간 이외의 포유동물은 신경퇴행성 질환 또는 장애, 암, 또는 바이러스성 감염과 연관된 장애의 동물 모델을 나타내는 대상체로서 유리하게 사용될 수 있다.

[0474] 이외에도, 본원에 기재된 방법은 가축 동물 및/또는 애완동물을 치료하는데 사용될 수 있다. 대상체는 숫컷 또는 암컷일 수 있다. 대상체는 신경퇴행성 질환 또는 장애, 암과 연관된 질환 또는 장애, 바이러스성 감염과 연관된 질환 또는 장애, 또는 이러한 질환 또는 장애에 관련된 하나 이상의 합병증을 앓고 있거나 앓고 있는 것으로 이전에 진단되었거나 확인되었지만 치료를 이미 받은 필요는 없는 것일 수 있다.

[0475] 투약량

[0476] 본 발명의 약학적 조성물에서 활성 성분의 실제 투약량 수준은 환자에게 독성 없이, 특정한 환자, 조성물, 및 투여의 모드의 원하는 치료적 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하기 위해 가변될 수 있다.

[0477] 선택된 투약량 수준은 이용된 본 발명의 특정한 화합물의 활성, 또는 이의 에스테르, 염 또는 아미드, 투여의 루트, 투여의 시간, 이용되고 있는 특정한 화합물의 배설 속도, 치료의 지속기간, 이용된 특정한 화합물과 조합으로 사용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되고 있는 환자의 연령, 성별, 체중, 컨디션, 일반 건강 및 이전 병력, 그리고 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 달려있을 것이다.

[0478] 화합물 및 약학적으로 활성 제제는 대상체에게 동일한 약학적 조성물로 또는 상이한 약학적 조성물로 (동일한 시간에 또는 상이한 시간에) 투여될 수 있다. 상이한 시간에 투여될 때, 화합물 및 약학적으로 활성 제제는 다른 제제의 투여의 5 분, 10 분, 20 분, 60 분, 2 시간, 3 시간, 4, 시간, 8 시간, 12 시간, 24 시간 이내에 투여될 수 있다. 억제제 및 약학적으로 활성 제제가 상이한 약학적 조성물로 투여되는 때, 투여의 루트는 상이할 수 있다.

[0479] 단일 투약 형태를 생산하기 위해 부형제 물질과 조합될 수 있는 화합물의 양은 일반적으로 치료적 효과를 생산하는 억제제의 그 양일 것이다. 일반적으로 100 퍼센트 중에서, 이 양은 약 0.1% 내지 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 10% 내지 약 30%의 억제제 범위일 것이다.

[0480] 독성 및 치료적 효능은, 예를 들면, LD₅₀ (인구의 50%에 치명적인 용량) 및 ED₅₀ (인구의 50%에 치료적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위하여 세포 배양물 또는 실험적 동물에서 표준 약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료적 효과 사이 용량 비율은 치료적 지수이고 비율 LD₅₀/ED₅₀으로서 표현될 수 있다. 큰 치료적 지수를 나타내는 조성물이 바람직하다.

[0481] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용을 위한 투약량의 범위를 제형화하기에 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투약량은 바람직하게는 독성이 거의 또는 전혀 없는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투약량은 이용된 투약 형태 및 활용된 투여의 루트에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0482] 치료적으로 유효 용량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 용량은 세포 배양에서 결정된 경우에 IC₅₀ (즉, 증상의 절반-최대 억제를 달성하는 치료제의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 혈장내 수준은, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다. 임의의 특정한 투약량의 효과는 적합한 생물검정에 의해 모니터링될 수 있다.

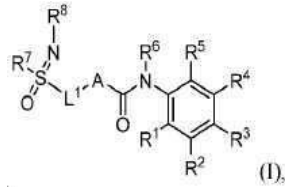
[0483] 투약량은 의사에 의해 결정될 수 있고 치료의 관찰된 효과에 적합하도록 필요에 따라 조정될 수 있다.

[0484] 본 발명은 상기 언급된 약학적 조성물 및 제조물 중 임의의 것에서 대상 화합물의 제형화를 고려한다. 게다가,

본 발명은 전술한 투여의 루트 중 임의의 것을 통한 투여를 고려한다. 당업자는 치료되고 있는 병태 및 치료되고 있는 환자의 전반적 건강, 연령, 및 크기에 기반하여 적절한 제형 및 투여의 루트를 선택할 수 있다.

[0485] 선택된 구현예

[0486] 구현예 1. 화학식 (I)의 화합물



[0488] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0489] 식중

[0490] A는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0491] L¹은 -CR'₂-, -CR'₂CR'₂-, 또는 결합이고;

[0492] 각 R'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나; 2개의 R'는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 3-6-원 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0493] 각 R¹, R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 할로젠이고;

[0494] R²는 각각 임의로 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0495] R⁵는 NH₂ 또는 OH이고;

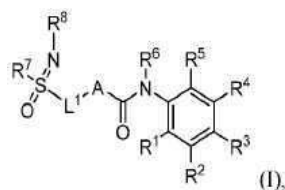
[0496] R⁶은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0497] R⁷은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, -(CH₂)₀₋₂-페닐, -(CH₂)₀₋₂-C₃-C₇ 시클로알킬, -(CH₂)₀₋₂-헤테로아릴 또는 -(CH₂)₀₋₂-헤테로시클릴이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 임의로 치환되고;

[0498] R⁸은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시아노, CO-R', 또는 CO₂-R'이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 임의로 치환되거나;

[0499] R⁷ 및 R⁸은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 임의로 치환됨.

[0500] 구현예 2. 화학식 (I)의 화합물



[0502] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0503] 식중

[0504] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5-10개 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자이고, 여기서 A는 0-4개의 R⁹ 기로 치환되고;

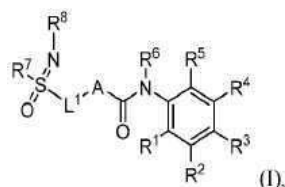
- [0505] L^1 은 $-CR'_2-$, $-CR'_2CR'_2-$, 또는 결합이고;
- [0506] 각 R' 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 2개의 R' 는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 3-6-원 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0507] 각 R^1 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 할로젠이고;
- [0508] R^2 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5-10개 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, R^2 는 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고;
- [0509] R^5 는 NH_2 또는 OH이고;
- [0510] R^6 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0511] R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -페닐, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로시클릴이고; 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 5-10개 고리 원자를 갖고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 0-4개의 R^{11} 기로 치환되고;
- [0512] R^8 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시아노, $CO-R'$, 또는 CO_2-R' 이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-4개 기로 치환되고, 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되거나;
- [0513] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고;
- [0514] 각 R^9 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 히드록시, 시아노, 또는 할로젠이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고;
- [0515] 각 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, C_3-C_7 시클로알킬, 헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-페닐, C_1-C_6 알킬렌- C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌- 헤테로시클릴, 히드록시, 시아노, $CO-R^C$, NR^D_2 , 또는 할로젠이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고, 여기서 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 1-4개의 R^E 로 임의로 치환되고;
- [0516] 각 R^C 는 독립적으로 H, OH, NR^{12}_2 , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;
- [0517] 각 R^D 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $CO-C_1-C_6$ 알킬; $CO_2-C_1-C_6$ 알킬; $SO_2-C_1-C_6$ 알킬; C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되거나;
- [0518] 동일한 질소에 부착된 2개의 R^D 는 이들이 부착되는 질소와 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 3-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;

[0519] 각 R^E 는 독립적으로 H, 할로, OH, $O-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬이고;

[0520] 각 R^{12} 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0521] w는 0, 1, 또는 2임.

[0522] 구현예 3. 화학식 (I)의 화합물



[0523]

[0524] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0525] 식중

[0526] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5-10개 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, 여기서 A는 0-4개의 R^9 기로 치환되고;

[0527] L^1 은 $-CR'_2-$, $-CR'_2CR'_2-$, 또는 결합이고;

[0528] 각 R' 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 2개의 R' 는 이들이 부착되는 탄소 또는 탄소들과 함께 3-6-원 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0529] 각 R^1 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 할로젠이고;

[0530] R^2 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5-10개 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, R^2 는 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고;

[0531] R^5 는 NH_2 또는 OH이고;

[0532] R^6 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0533] R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -페닐, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{0-2}$ -헤테로시클릴이고; 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 5-10개 고리 원자를 갖고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 0-4개의 R^{11} 기로 치환되고;

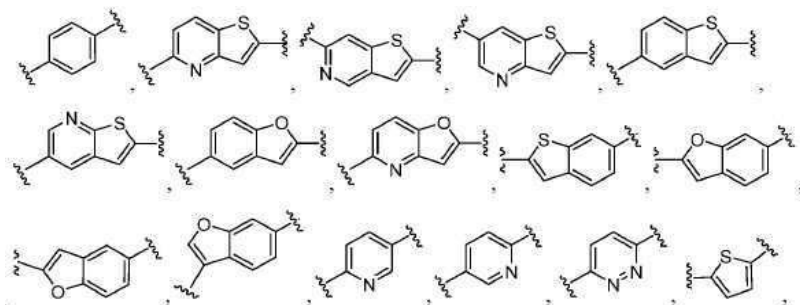
[0534] R^8 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 시아노, $CO-R'$, 또는 CO_2-R' 이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-4개 기로 치환되고, 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되거나;

[0535] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고;

[0536] 각 R^9 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 히드록시, 시아노, 또는 할로젠이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고;

- [0537] 각 R^{10} 또는 R^{11} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, C_3-C_7 시클로알킬, 헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-페닐, C_1-C_6 알킬렌- C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클릴, 히드록시, 시아노, $CO-R^C$, NR^D_2 , 또는 할로젠이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고, 여기서 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 1-4개의 R^E 로 임의로 치환되고;
- [0538] 각 R^C 는 독립적으로 H, OH, NR^{12}_2 , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;
- [0539] 각 R^D 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $CO-C_1-C_6$ 알킬; $CO_2-C_1-C_6$ 알킬; $SO_w-C_1-C_6$ 알킬; C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되거나;
- [0540] 동일한 질소에 부착된 2개의 R^D 는 이들이 부착되는 질소와 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 3-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;
- [0541] w는 0, 1, 또는 2임.
- [0542] 구현예 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, A가 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 5, 6 또는 9개의 고리 원자, N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자를 갖고, A가 0-4개의 R^9 기로 치환되고, 여기서 각 R^9 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 히드록시, 시아노, 또는 할로젠이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0543] 구현예 5. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 각각 치환된, 페닐, 티아졸, 티오펜, 피리딘, 피리다진, 벤조푸란, 벤즈티오펜, 티에노피리딘 (예를 들면, 티에노[3,2-b]피리딘, 티에노[3,2-c]피리딘, 티에노[2,3-b]피리딘) 또는 푸로피리딘 (예를 들면, 푸로[3,2-b]피리딘, 푸로[3,2-c]피리딘, 푸로[2,3-b]피리딘)인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0544] 구현예 6. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 각각 치환된, 페닐, 벤조푸란, 또는 벤즈티오펜인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0545] 구현예 7. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 페닐인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0546] 구현예 8. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 벤조푸란인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0547] 구현예 9. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 벤즈티오펜인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0548] 구현예 10. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 각각 치환된

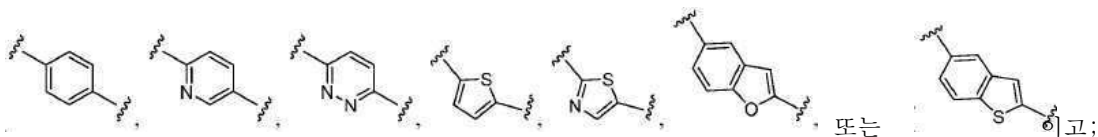


[0550] 및 으로부터 선택되고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0551] 구현예 11. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 각각 치환된 및 으로부터 선택되고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0552] 구현예 12. 구현예 4에 있어서, A가 페닐, 티아졸, 티오펜, 피리딘, 피리다진, 벤조푸란, 또는 벤즈티오펜이고;

[0553] 예를 들면, A가



[0555] A가 0-4개의 R^9 기로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

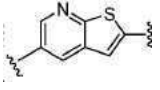
[0556] 구현예 13. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

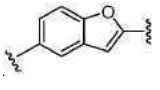
[0557] 구현예 14. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

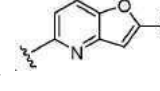
[0558] 구현예 15. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

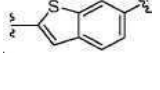
[0559] 구현예 16. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1

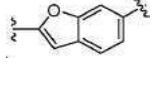
에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

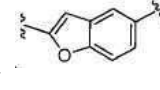
[0560] 구현예 17. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

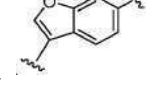
[0561] 구현예 18. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

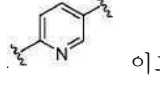
[0562] 구현예 19. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

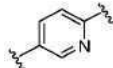
[0563] 구현예 20. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

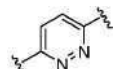
[0564] 구현예 21. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

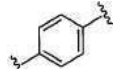
[0565] 구현예 22. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

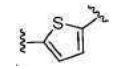
[0566] 구현예 23. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

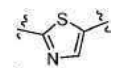
[0567] 구현예 24. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된 이고, 식중 왼쪽 부착점 은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점 은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

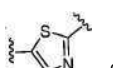
[0568] 구현예 25. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 식중 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0569] 구현예 26. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 식중 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0570] 구현예 27. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 식중 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0571] 구현예 28. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 식중 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0572] 구현예 29. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 식중 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0573] 구현예 30. 구현예 4에 있어서, A가 0-9개의 R^9 기로 치환된  이고, 식중 왼쪽 부착점  은 L^1 에 대한 부착점을 나타내고 오른쪽 부착점  은 카르보닐에 대한 부착점을 나타내는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0574] 구현예 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, A가 임의의 R^9 기로 치환되지 않는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0575] 구현예 32. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, L^1 이 결합인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0576] 구현예 33. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, L^1 이 $-CR'_2$ -인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0577] 구현예 34. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, L^1 이 $-CR'_2CR'_2$ -인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0578] 구현예 35. 구현예 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 각 R' 가 독립적으로 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

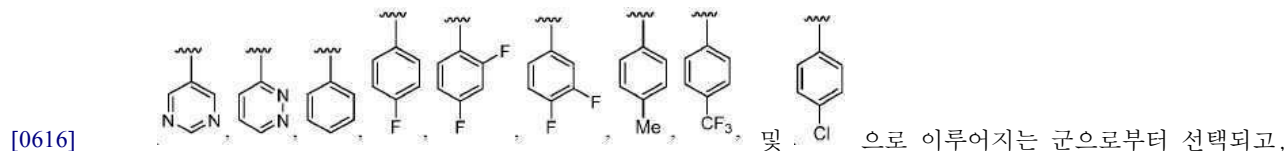
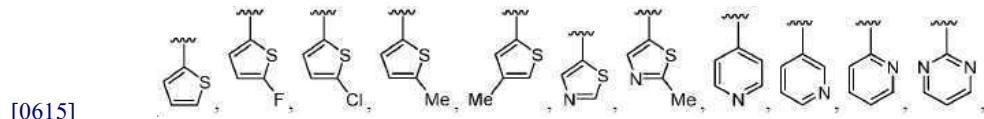
[0579] 구현예 36. 구현예 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 이들이 부착되는 탄소와 함께 2개 R' 가 시클로프로필 고리를 형성하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

- [0580] 구현예 37. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, L^1 이 결합, $-CH_2-$ 및  으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0581] 구현예 38. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, L^1 이 $-CH_2-$ 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0582] 구현예 39. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, L^1 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0583] 구현예 40. 구현예 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0584] 구현예 41. 구현예 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0585] 구현예 42. 구현예 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, R^4 가 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0586] 구현예 43. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 H이거나, R^3 이 H이거나, R^4 가 H이거나, R^1 , R^3 및 R^4 의 각각이 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0587] 구현예 44. 구현예 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 $-NH_2$ 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0588] 구현예 45. 구현예 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 $-OH$ 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0589] 구현예 46. 구현예 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서, R^6 이 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0590] 구현예 47. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 페닐 또는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고, 여기서 각 R^{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 헤테로알킬, 페닐, C_3-C_7 시클로알킬, 헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-페닐, C_1-C_6 알킬렌- C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌- 헤테로시클릴, 히드록시, 시아노, $CO-R^C$, NR^D_2 , 또는 할로젠이고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리 원자가 있는 4-11개의 고리 원자를 갖고; 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되고, 여기서 각 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 1-4개의 R^E 로 임의로 치환되고;
- [0591] 각 R^C 가 독립적으로 H, OH, NR^{12}_2 , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;
- [0592] 각 R^D 가 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $CO-C_1-C_6$ 알킬; $CO_2-C_1-C_6$ 알킬; $SO_w-C_1-C_6$ 알킬; C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각 알킬 또는 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되거나;
- [0593] 동일한 질소에 부착된 2개의 R^D 가 이들이 부착되는 질소와 함께 O, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 3-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 치환체로 임의로 치환되고;
- [0594] 각 R^E 가 독립적으로 H, 할로, OH, $O-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬이고;
- [0595] 각 R^{12} 가 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

- [0596] w는 0, 1, 또는 2인,
- [0597] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0598] 구현예 48. 구현예 47에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 치환된 페닐인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0599] 구현예 49. 구현예 47에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 치환된 페닐이고, 임의로 여기서 각 R^{10} 은 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0600] 구현예 50. 구현예 47에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 치환된 단환식 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0601] 구현예 51. 구현예 50에 있어서, 단환식 헤테로아릴이 0-4개의 R^{10} 기로 각각 치환된 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진, 티아졸 및 티오펜으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0602] 구현예 52. 구현예 47에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 각각 치환된, 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진, 티아졸 및 티오펜으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0603] 구현예 53. 구현예 47에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 각각 치환된, 페닐, 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 2-피리미딘, 4-피리딘, 3-피리다진, 피라진, 2-티아졸, 5-티아졸, 2-티오펜 및 3-티오펜으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0604] 구현예 54. 구현예 47에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 각각 치환된, 페닐, 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 2-피리미딘, 4-피리딘, 3-피리다진, 5-티아졸, 2-티오펜 및 3-티오펜으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0605] 구현예 55. 구현예 47에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 각각 치환된, 페닐 및 티오펜으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0606] 구현예 56. 구현예 47에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 각각 치환된, 페닐 및 2-티오펜으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0607] 구현예 57. 구현예 47에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 치환된 티오펜인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0608] 구현예 58. 구현예 47에 있어서, R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 치환된 2-티오펜인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0609] 구현예 59. 구현예 2 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 각 R^{10} 이 할로젠, C_1-C_6 알킬, 및 $CO-R^C$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^C 는 $-NH_2$ 이고 여기서 알킬은 미치환되거나 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0610] 구현예 60. 구현예 2 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 각 R^{10} 이 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 미치환되거나 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0611] 구현예 61. 구현예 2 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 각 R^{10} 이 $-F$, $-Cl$, $-Me$, $-CF_3$, $-CONH_2$ 및 $-CH(OH)CH_3$ 로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0612] 구현예 62. 구현예 2 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 각 R^{10} 이 $-F$, 및 $-Me$ 로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0613] 구현예 63. 구현예 2 내지 58 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진, 티아졸, 또는 티오펜이고, 예를 들면, R^2 가 2-티오펜일이고, 각 R^2 가 0-4개의 R^{10} 기로 치환되고, 임의로 여기서 각 R^{10} 은 독립적으로 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

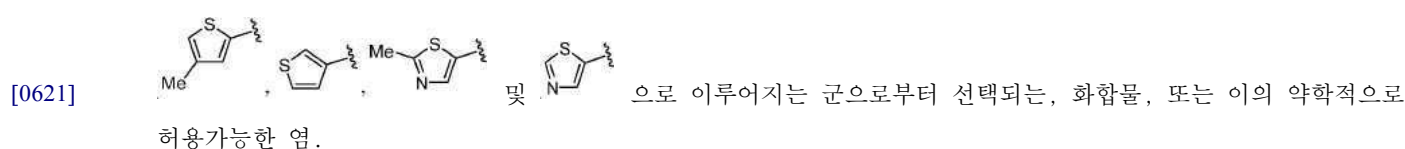
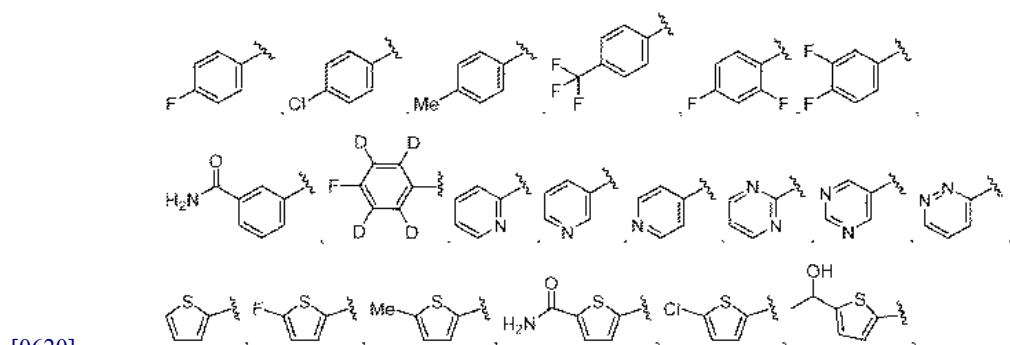
[0614] 구현예 64. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가



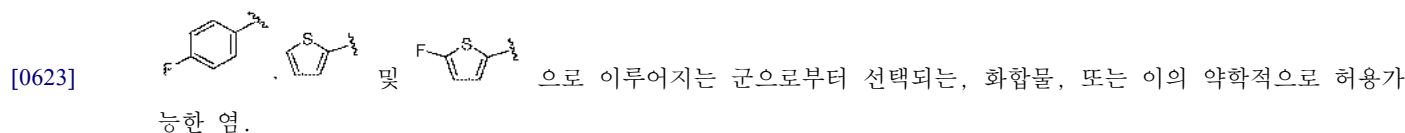
[0617] 예를 들면, R²가  인,

[0618] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0619] 구현예 65. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가

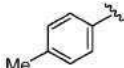


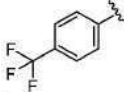
[0622] 구현예 66. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가

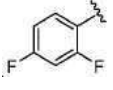


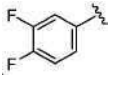
[0624] 구현예 67. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R²가 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

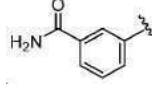
[0625] 구현예 68. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R²가 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

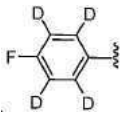
[0626] 구현예 69. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0627] 구현예 70. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0628] 구현예 71. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0629] 구현예 72. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0630] 구현예 73. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0631] 구현예 74. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0632] 구현예 75. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

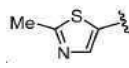
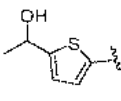
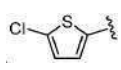
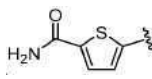
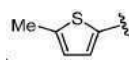
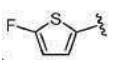
[0633] 구현예 76. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0634] 구현예 77. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0635] 구현예 78. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0636] 구현예 79. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0637] 구현예 80. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

- [0638] 구현예 81. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0639] 구현예 82. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0640] 구현예 83. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0641] 구현예 84. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0642] 구현예 85. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0643] 구현예 86. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0644] 구현예 87. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0645] 구현예 88. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0646] 구현예 89. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, R^2 가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0647] 구현예 90. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬 및 헤테로아릴은 0-4개의 R^{11} 기로 치환되거나;
- [0648] R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0649] 구현예 91. 구현예 2 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_3 - C_7 시클로알킬, 페닐, 또는 단환식 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 N인 1 내지 2개 고리 원자가 있는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖고; 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 페닐, 시클로알킬 및 헤테로아릴은 0-4개의 R^{11} 기로 치환되거나;
- [0650] R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 0-4개의 R^{10} 기로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0651] 구현예 92. 구현예 2 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 -Me, -Et, $-CF_3$, CH_2CH_2OMe , 페닐, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 및 피리디논-일로부터 선택되고; 이들의 각각이 0-4개의 R^{11} 기로 치환되거나;

[0652] R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 헤테로사이클은 메틸 또는 페닐로 치환되거나 그 중 1개의 경우로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0653] 구현예 93. 구현예 2 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 페닐, 또는 헤테로아릴이 1 또는 2개 질소 고리 원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이거나;

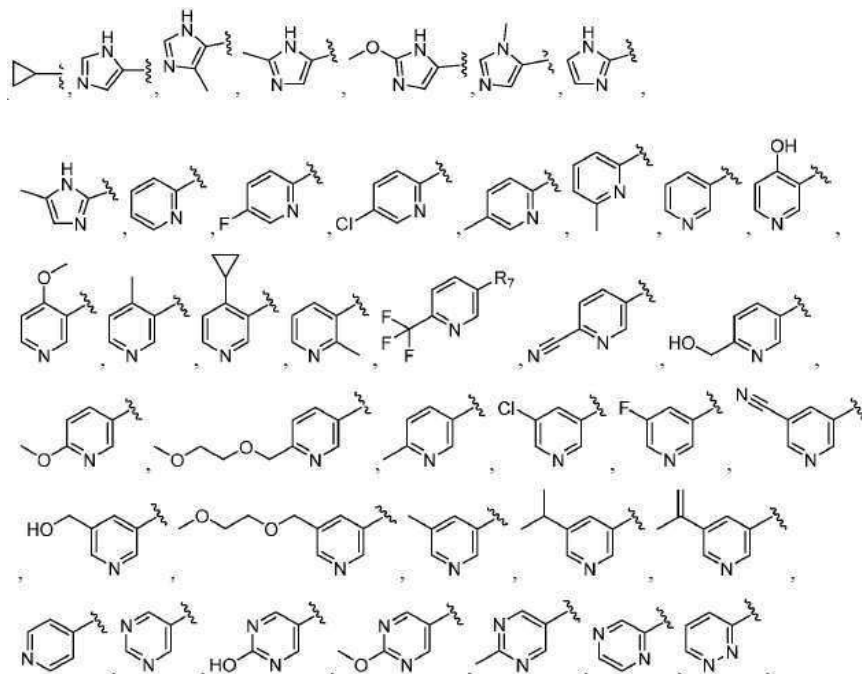
[0654] R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 질소 및 황과 함께 0, S, 및 N으로부터 선택된 0-2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로사이클을 형성하고;

[0655] R^7 이 0-4개의 R^{11} 기로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

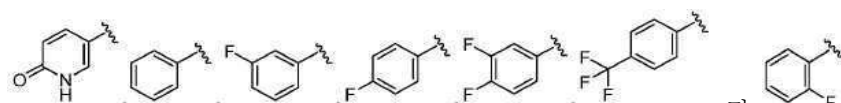
[0656] 구현예 94. 구현예 2 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 각 R^{11} 이 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 히드록시, 시아노, 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬 및 헤테로알킬은 할로젠 및 OH로부터 독립적으로 선택된 1-4개 기로 임의로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0657] 구현예 95. 구현예 2 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 각 R^{11} 이 -F, -Cl, -Me, $-^iPr$, $-C(=CH_2)CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, -OMe, $-CH_2OCH_2CH_2OMe$ 및 $-CH_2OH$ 로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0658] 구현예 96. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 -Me, -Et, $-CF_3$, $-CH_2CH_2OMe$,

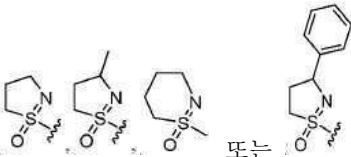
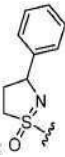


[0659]

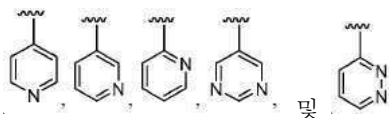


[0660]

및 으로부터 선택되거나;

[0661] R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 원자와 함께  또는  을 형성하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0662] 구현예 97. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 Me, Ph, CF_3 , $-CH_2CH_2OCH_3$, 시클로프로필,



[0663] 으로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

[0664] 예를 들면, R^7 이 Me인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0665] 구현예 98. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 $-Me$ 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0666] 구현예 99. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 R^7 이 $-Et$ 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0667] 구현예 100. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 $-CF_3$ 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

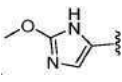
[0668] 구현예 101. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이 $-CH_2CH_2OMe$ 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0669] 구현예 102. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

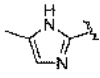
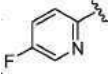
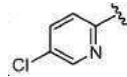
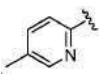
[0670] 구현예 103. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0671] 구현예 104. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

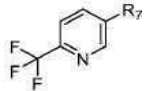
[0672] 구현예 105. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

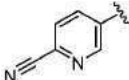
[0673] 구현예 106. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

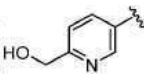
[0674] 구현예 107. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

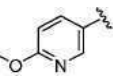
- [0675] 구현예 108. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0676] 구현예 109. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0677] 구현예 110. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0678] 구현예 111. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0679] 구현예 112. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0680] 구현예 113. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0681] 구현예 114. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0682] 구현예 115. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0683] 구현예 116. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0684] 구현예 117. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0685] 구현예 118. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0686] 구현예 119. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

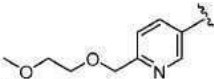
[0687] 구현예 120. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

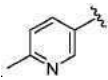
[0688] 구현예 121. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

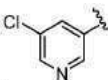
[0689] 구현예 122. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

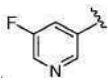
[0690] 구현예 123. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

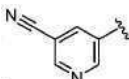
[0691] 구현예 124. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

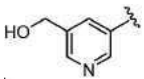
[0692] 구현예 125. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

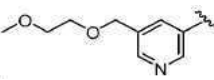
[0693] 구현예 126. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

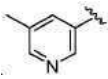
[0694] 구현예 127. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

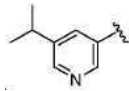
[0695] 구현예 128. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

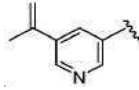
[0696] 구현예 129. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0697] 구현예 130. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0698] 구현예 131. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

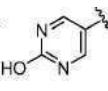
[0699] 구현예 132. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

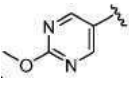
[0700] 구현예 133. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

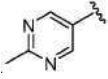
[0701] 구현예 134. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0702] 구현예 135. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0703] 구현예 136. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

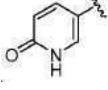
[0704] 구현예 137. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0705] 구현예 138. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

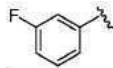
[0706] 구현예 139. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

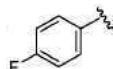
[0707] 구현예 140. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

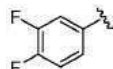
[0708] 구현예 141. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

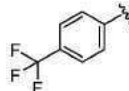
[0709] 구현예 142. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0710] 구현예 143. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0711] 구현예 144. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0712] 구현예 145. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0713] 구현예 146. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

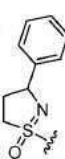
[0714] 구현예 147. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0715] 구현예 148. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 이  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0716] 구현예 149. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 원자와 함께  을 형성하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0717] 구현예 150. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 원자와 함께  을 형성하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0718] 구현예 151. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 원자와 함께  을 형성하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0719] 구현예 152. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 및 R^8 이 이들이 부착되는 원자와 함께  을 형성하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0720] 구현예 153. 구현예 1 내지 148 중 어느 하나에 있어서, R^8 이 H, Me, Et, CN, 시클로프로필, CO-t-부틸, 또는 -CO₂-t-부틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0721] 구현예 154. 구현예 1 내지 148 중 어느 하나에 있어서, R^8 이 H, Me, Et, CN, 시클로프로필, 또는 -CO₂-t-부틸이고, 예를 들면, R^8 이 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0722] 구현예 155. 구현예 1 내지 148 중 어느 하나에 있어서, R^8 이 H인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0723] 구현예 156. 구현예 1 내지 148 중 어느 하나에 있어서, R^8 이 Me인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한

염.

[0724] 구현예 157. 구현예 1 내지 148 중 어느 하나에 있어서, R^8 이 Et인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0725] 구현예 158. 구현예 1 내지 148 중 어느 하나에 있어서, R^8 이 CN인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

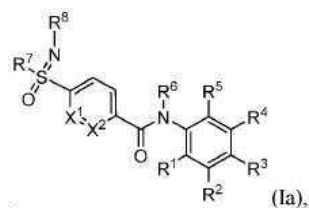
[0726] 구현예 159. 구현예 1 내지 148 중 어느 하나에 있어서, R^8 이 시클로프로필인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0727] 구현예 160. 구현예 1 내지 148 중 어느 하나에 있어서, R^8 이 CO-t-부틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0728] 구현예 161. 구현예 1 내지 148 중 어느 하나에 있어서, R^8 이 $-CO_2$ -t-부틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0729] 구현예 162. 구현예 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, R^7 및 R^8 이 함께 결합되어 프로필렌 ($-CH_2-CH_2-CH_2-$)을 형성하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0730] 구현예 163. 구현예 1 내지 3 및 40 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물

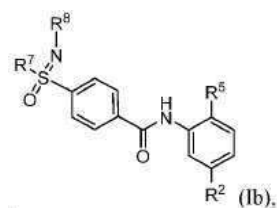


[0731] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0732] 식중:

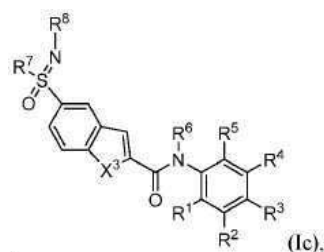
[0733] X^1 은 N 또는 CH이고; X^2 는 N 또는 CH임.

[0734] 구현예 164. 구현예 163에 있어서, 화학식 (Ib)의 화합물



[0735] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

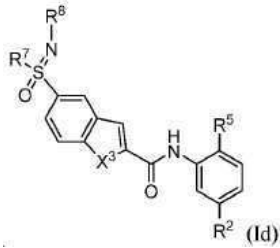
[0736] 구현예 165. 구현예 1 내지 3 및 40 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ic)의 화합물



[0737] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0741] 식중 X^3 은 O 또는 S임.

[0742] 구현예 166. 구현예 165에 있어서, 화학식 (Id)의 화합물

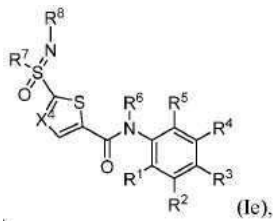


[0743]

[0744] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0745] 식중 X^3 은 O 또는 S임.

[0746] 구현예 167. 구현예 1 내지 3 및 40 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ie)의 화합물

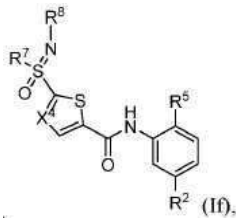


[0747]

[0748] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0749] 식중 X^4 는 N 또는 CH임.

[0750] 구현예 168. 구현예 167에 있어서, 화학식 (If)의 화합물

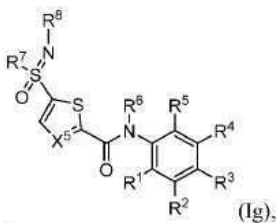


[0751]

[0752] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0753] 식중 X^4 는 N 또는 CH임.

[0754] 구현예 169. 구현예 1 내지 3 및 40 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ig)의 화합물

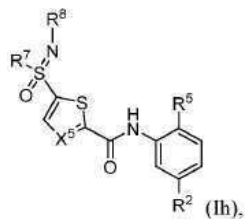


[0755]

[0756] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0757] 식중 X^5 는 N 또는 CH임.

[0758] 구현예 170. 구현예 169에 있어서, 화학식 (Ih)의 화합물

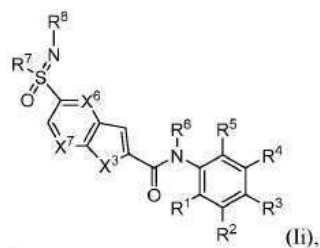


[0759]

[0760] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0761] 식중 X^5 는 N 또는 CH임.

[0762] 구현예 171. 구현예 1 내지 3 및 40 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ii)의 화합물



[0763]

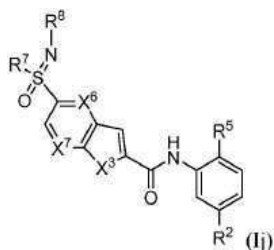
[0764] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0765] 식중 X^3 은 O 또는 S이고;

[0766] X^6 은 N 또는 CH이고;

[0767] X^7 은 N 또는 CH임.

[0768] 구현예 172. 구현예 171에 있어서, 화학식 (Ij)의 화합물



[0769]

[0770] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0771] 식중 X^3 은 O 또는 S이고;

[0772] X^6 은 N 또는 CH이고;

[0773] X^7 은 N 또는 CH임.

[0774] 구현예 173. 구현예 170 또는 171에 있어서, X^6 이 N이고 X^7 이 CH인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0775] 구현예 174. 구현예 170 또는 171에 있어서, X^6 이 CH이고 X^7 이 N인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0776] 구현예 175. 구현예 1 내지 3 및 40 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ik)의 화합물

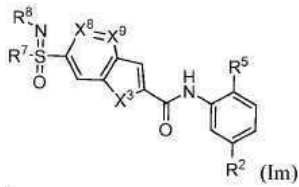


[0777] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,
 [0778] 식중 X^3 은 O 또는 S이고;

[0780] X^8 은 N 또는 CH이고;

[0781] X^9 는 N 또는 CH임.

[0782] 구현예 176. 구현예 175에 있어서, 화학식 (Im)의 화합물



[0783] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,
 [0784] 식중 X^3 은 O 또는 S이고;

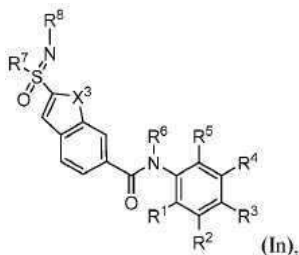
[0786] X^8 은 N 또는 CH이고;

[0787] X^9 는 N 또는 CH임.

[0788] 구현예 177. 구현예 175 또는 176에 있어서, X^8 이 N이고 X^9 가 CH인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0789] 구현예 178. 구현예 175 또는 176에 있어서, X^8 이 CH이고 X^9 가 N인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0790] 구현예 179. 구현예 1 내지 3 및 40 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (In)의 화합물



[0791] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,
 [0792] 식중 X^3 은 O 또는 S임.

[0793] 식중 X^3 은 O 또는 S임.

[0794] 구현예 180. 구현예 179에 있어서, 화학식 (Io)의 화합물

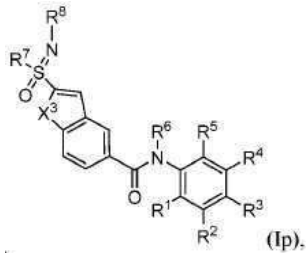


[0795]

[0796] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0797] 식중 X^3 은 O 또는 S임.

[0798] 구현예 181. 구현예 1 내지 3 및 40 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ip)의 화합물

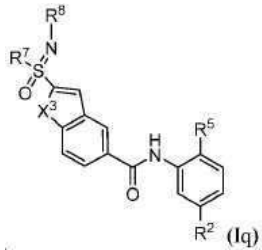


[0799]

[0800] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0801] 식중 X^3 은 O 또는 S임.

[0802] 구현예 182. 구현예 181에 있어서, 화학식 (Iq)의 화합물



[0803]

[0804] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0805] 식중 X^3 은 O 또는 S임.

[0806] 구현예 183. 구현예 1 내지 3 및 40 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ir)의 화합물

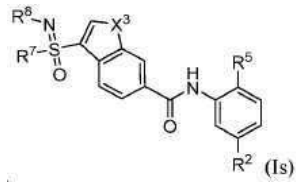


[0807]

[0808] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0809] 식중 X^3 은 O 또는 S임.

[0810] 구현예 184. 구현예 183에 있어서, 화학식 (Is)의 화합물



[0811]

[0812] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

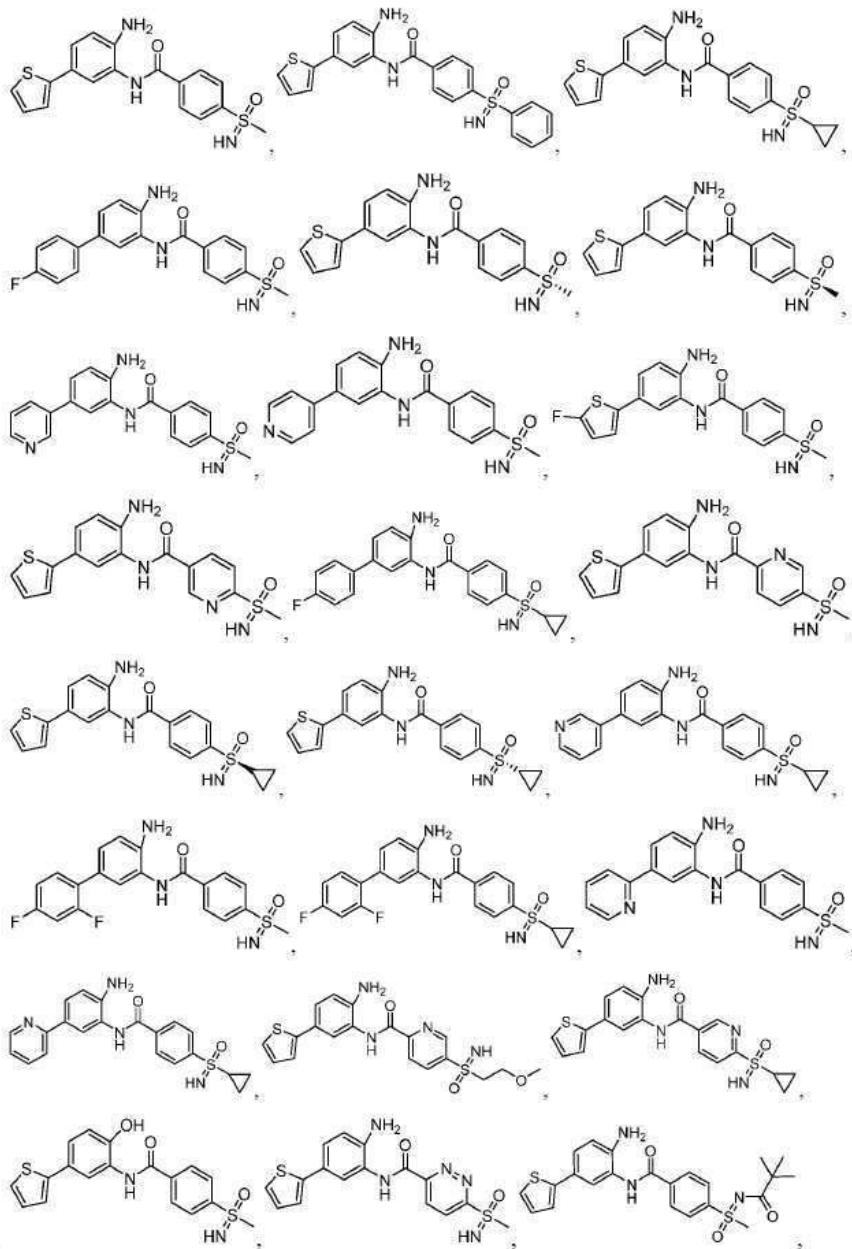
[0813] 식중 X^3 은 O 또는 S임.

[0814] 구현예 185. 구현예 165, 166 및 171 내지 184 중 어느 하나에 있어서, X^3 이 S인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

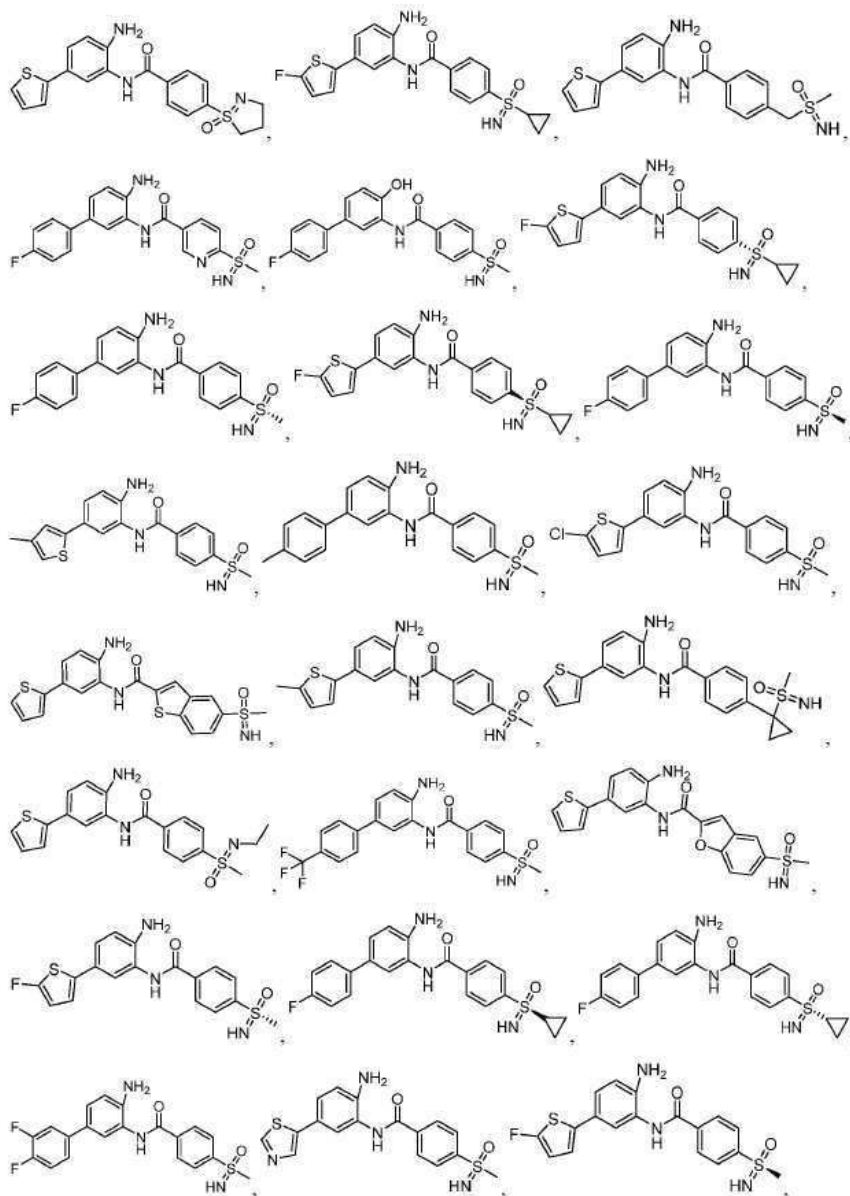
[0815] 구현예 186. 구현예 165, 166 및 171 내지 184 중 어느 하나에 있어서, X^3 이 O인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0816] 구현예 187. 표 1에 개시된 화합물 또는 명세서 및 도면의 다른 부분으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

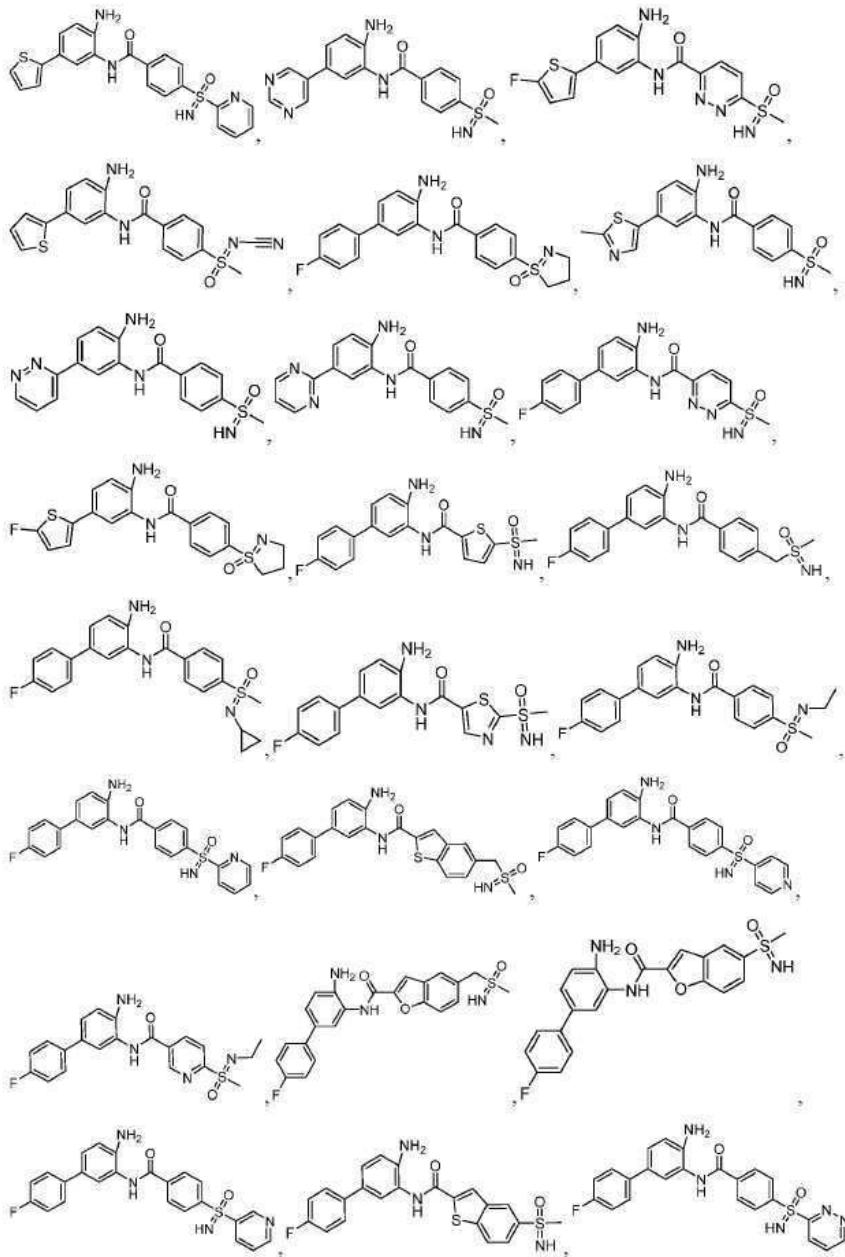
[0817] 구현예 188. 구현예 1 내지 186 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 다음으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



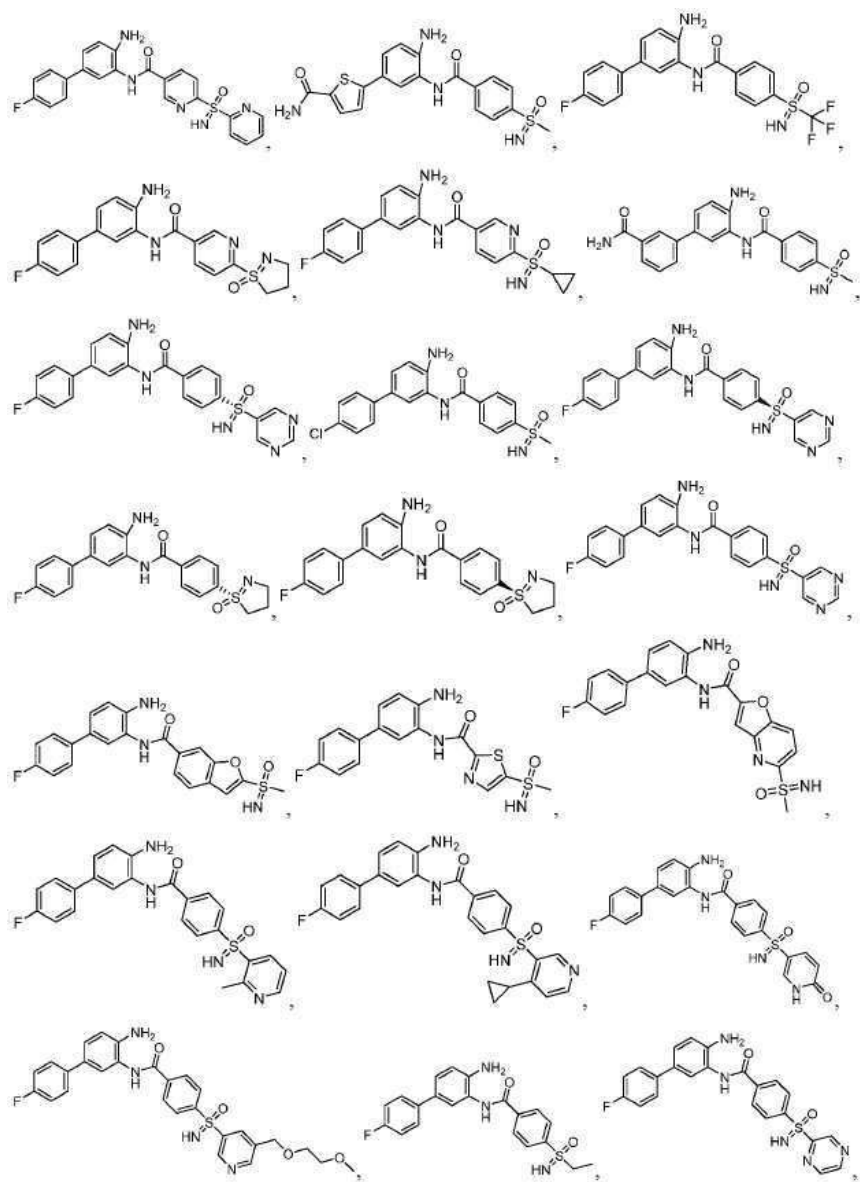
[0818]



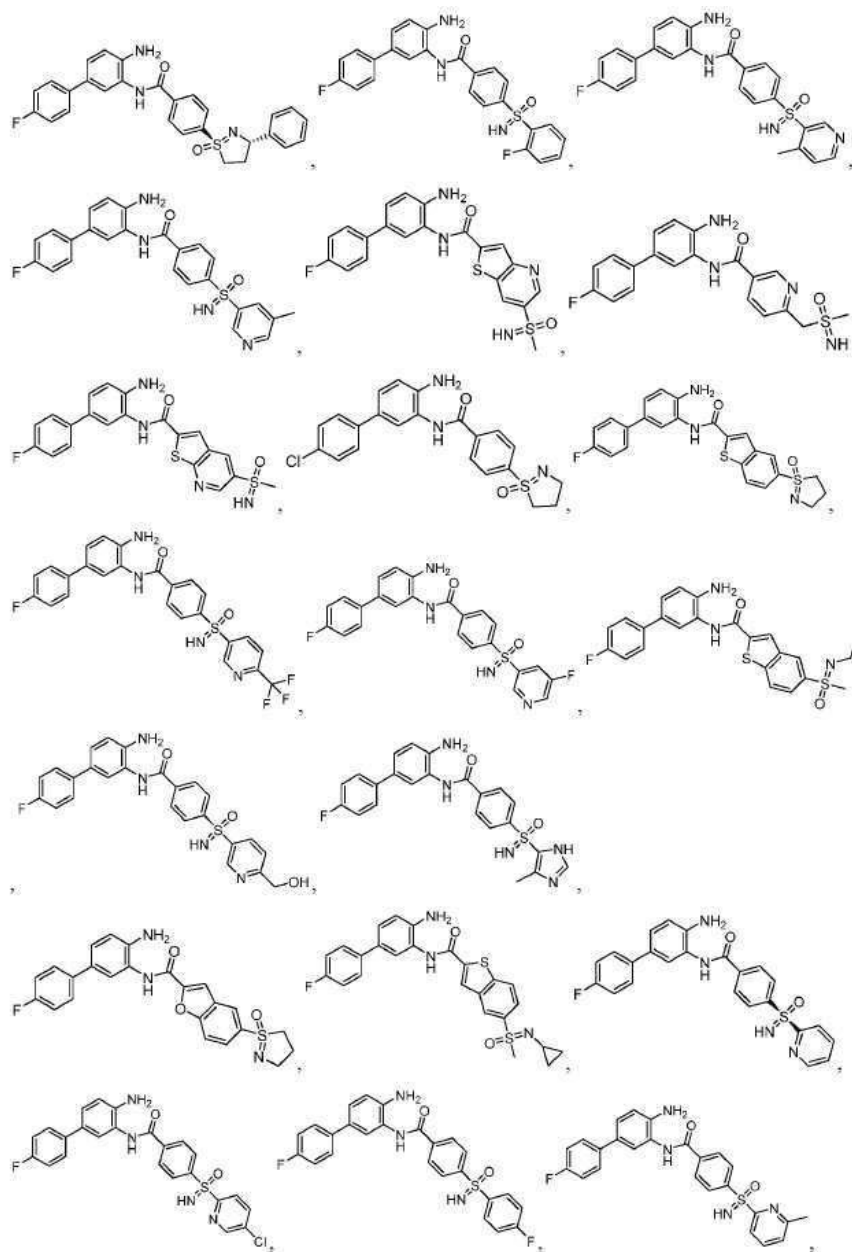
[0819]



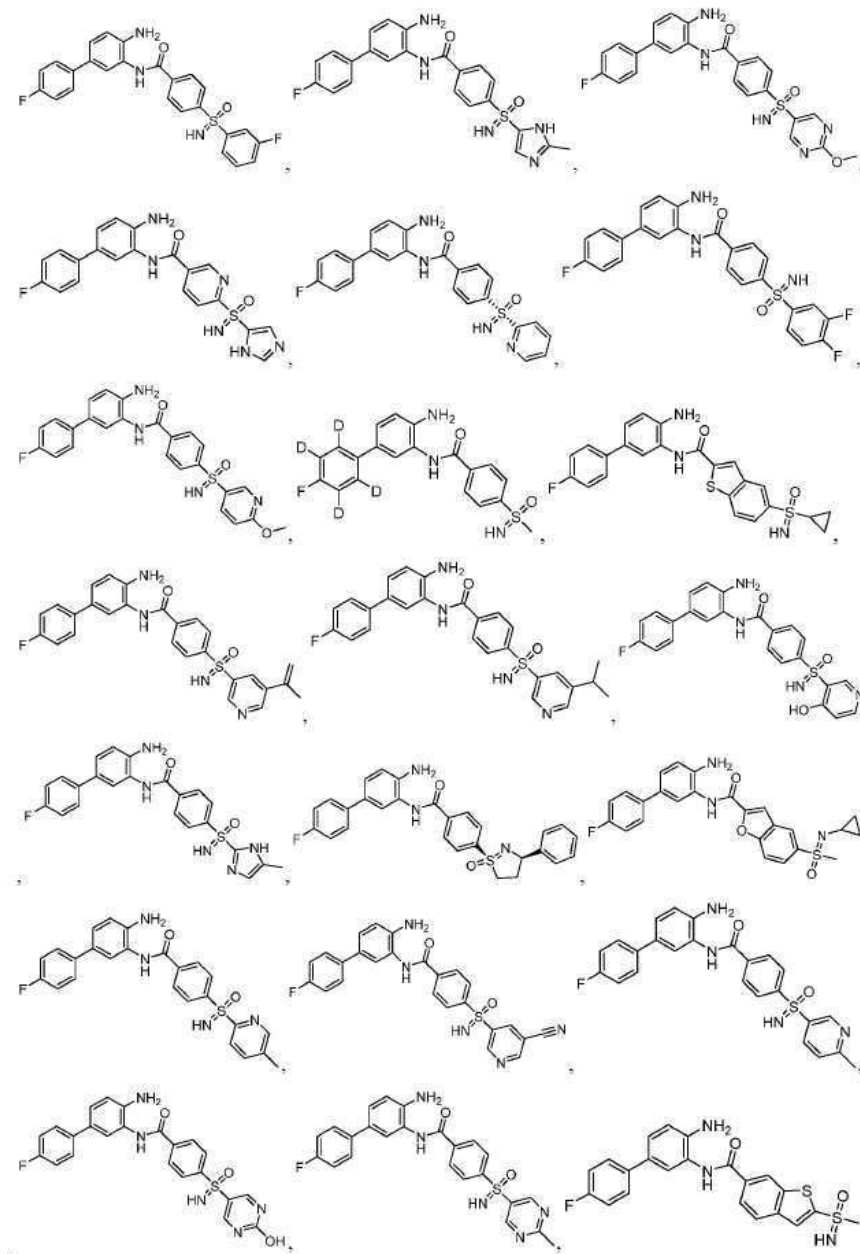
[0820]



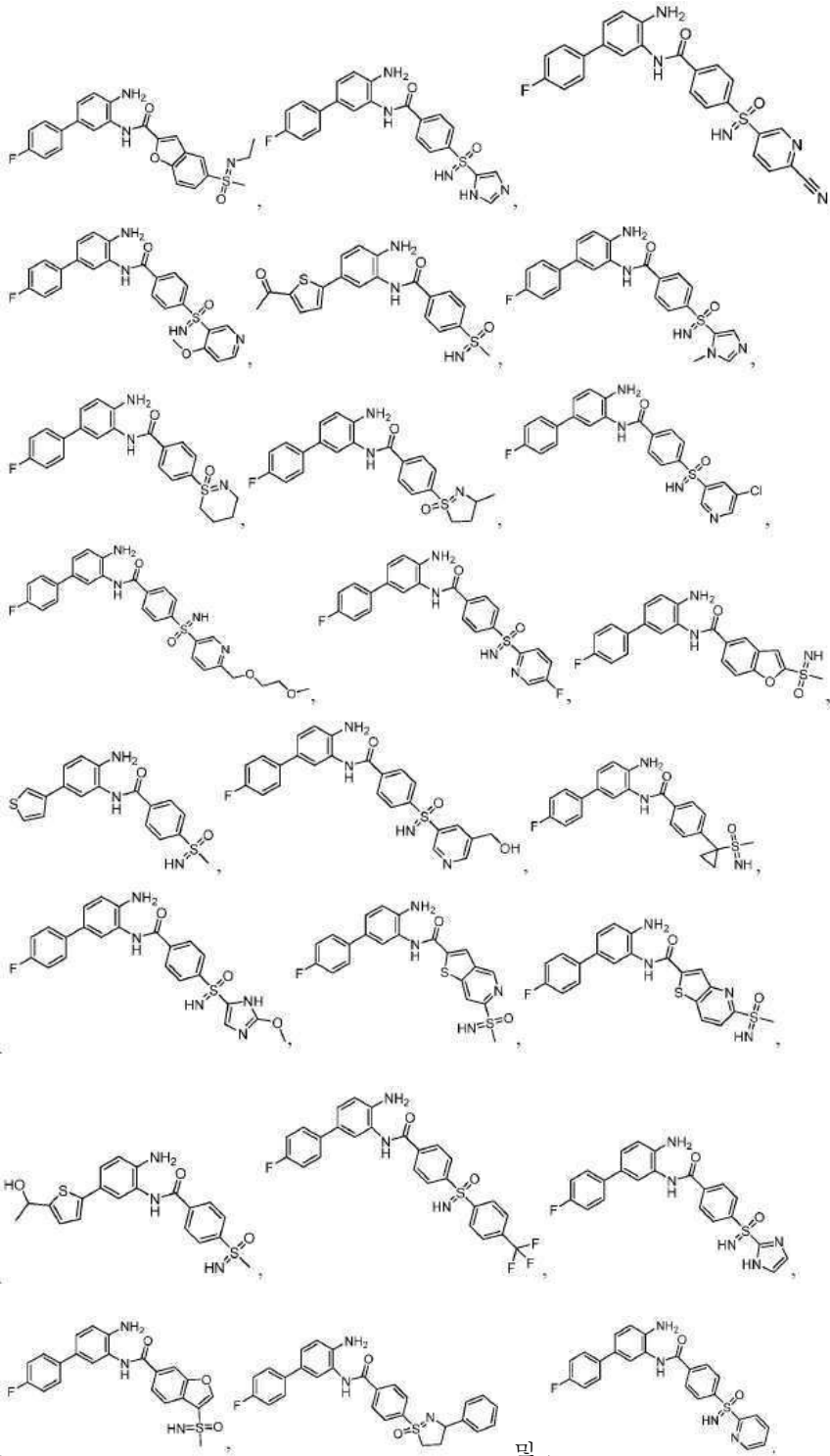
[0821]



[0822]



[0823]



[0824]

[0825]

[0826]

[0827]

[0828]

[0829]

[0830]

구현예 189. 구현예 1 내지 188 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 조성물.

구현예 190. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 188 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 189의 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

구현예 191. 구현예 190에 있어서, 질환 또는 장애가 암인, 방법.

구현예 192. 구현예 191에 있어서, 암이 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 식도암 (예를 들면, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암 (예를 들면, 방광 요로상피 암종), 췌장암 (예를 들면, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화

된 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 및 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 방법.

- [0831] 구현예 193. 구현예 191에 있어서, 암이 흑색종, 방광암, 결장직장암, 두경부암, 식도암, 간암, 폐암, 췌장암, 및 위암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0832] 구현예 194. 구현예 191에 있어서, 암 (예를 들면, HDAC-관련 암)이 기원 불명 원발 암종 (CUP), 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종), 자궁경부암 또는 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)인, 방법.
- [0833] 구현예 195. 구현예 191에 있어서, 암이 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)인, 방법.
- [0834] 구현예 196. 구현예 191에 있어서, 암이 자궁경부암인, 방법.
- [0835] 구현예 197. 구현예 191에 있어서, 암이 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종)인, 방법.
- [0836] 구현예 198. 구현예 191에 있어서, 암이 기원 불명 원발 암종 (CUP)인, 방법.
- [0837] 구현예 199. 구현예 189 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 제제의 사용을 추가로 포함하는, 방법.
- [0838] 구현예 200. 구현예 199에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 제제가 화학요법 또는 방사선인, 방법.
- [0839] 구현예 201. 구현예 199에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 제제가 면역치료적 제제 (예를 들면, 항-PD-1 리간드 또는 항-PD-L1 리간드)인, 방법.
- [0840] 구현예 202. 구현예 201에 있어서, 면역치료적 제제가 항-PD-1 항체 (예를 들면, 니볼루맙; CT-011; AMP-224; 펌브롤리주맙; 피딜리주맙; 세미폴리맙; 도스타를리맙; 프롤골리맙; 스파르탈리주맙; 캄렐리주맙; 사산리맙, 신틸리맙; 티슬렐리주맙; 토리팔리맙; 레티판리맙; MEDI0680; 부디갈리맙; 겐타놀리맙)인, 방법.
- [0841] 구현예 203. 구현예 201에 있어서, 면역치료적 제제가 항-PD-L1 항체 (예를 들면, BMS936559; 두르발루맙; 아벨루맙; 엔바폴리맙; 코시벨리맙; 수게말리맙, AUNP-12; 또는 아테졸리주맙) 또는 항-PD-L1 소분자 (예를 들면, CA-170))인, 방법.
- [0842] 구현예 204. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서 구현예 1 내지 188 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 189의 조성물의 용도.
- [0843] 구현예 205. 구현예 204에 있어서, 질환 또는 장애가 암인, 용도.
- [0844] 구현예 206. 구현예 205에 있어서, 암이 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 식도암 (예를 들면, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암 (예를 들면, 방광 요로상피 암종), 췌장암 (예를 들면, 췌장 선암종), 증괴종, 흑색종, 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화된 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 및 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0845] 구현예 207. 구현예 205에 있어서, 암이 흑색종, 방광암, 결장직장암, 두경부암, 식도암, 간암, 폐암, 췌장암, 및 위암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0846] 구현예 208. 구현예 205에 있어서, 암 (예를 들면, HDAC-관련 암)이 기원 불명 원발 암종 (CUP), 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종), 자궁경부암 또는 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)인, 용도.
- [0847] 구현예 209. 구현예 205에 있어서, 암이 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)인, 용도.
- [0848] 구현예 210. 구현예 205에 있어서, 암이 자궁경부암인, 용도.
- [0849] 구현예 211. 구현예 205에 있어서, 암이 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종)인, 용도.

- [0850] 구현예 212. 구현예 205에 있어서, 암이 기원 불명 원발 암종 (CUP)인, 용도.
- [0851] 구현예 213. 구현예 204 내지 212 중 어느 하나에 있어서, 약제가 적어도 하나의 추가의 치료적 제제와 투여를 위하여 구성되는, 용도.
- [0852] 구현예 214. 구현예 213에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 제제가 화학요법 또는 방사선인, 용도.
- [0853] 구현예 215. 구현예 213에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 제제가 면역치료적 제제 (예를 들면, 항-PD-1 리간드 또는 항-PD-L1 리간드)인, 용도.
- [0854] 구현예 216. 구현예 215에 있어서, 면역치료적 제제가 항-PD-1 항체 (예를 들면, 니볼루맵; CT-011; AMP-224; 펌브롤리주맵; 피딜리주맵; 세미폴리맵; 도스타를리맵; 프롤골리맵; 스파르탈리주맵; 캄렐리주맵; 사산리맵, 신틸리맵; 티슬렐리주맵; 토리팔리맵; 레티판리맵; MEDI0680; 부디갈리맵; 겐타놀리맵)인, 용도.
- [0855] 구현예 217. 구현예 215에 있어서, 면역치료적 제제가 항-PD-L1 항체 (예를 들면, BMS936559; 두르발루맵; 아벨루맵; 엔바폴리맵; 코시벨리맵; 수게말리맵, AUNP-12; 또는 아테졸리주맵) 또는 항-PD-L1 소분자 (예를 들면, CA-170))인, 용도.
- [0856] 구현예 218. 암의 치료를 위한 약제의 제조에서 구현예 1 내지 188 중 어느 하나의 화합물의 용도.
- [0857] 구현예 219. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애 치료하기에서 구현예 1 내지 188 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 189의 조성물의 용도.
- [0858] 구현예 220. 구현예 219에 있어서, 질환 또는 장애가 암인, 용도.
- [0859] 구현예 221. 구현예 220에 있어서, 암이 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 식도암 (예를 들면, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암 (예를 들면, 방광 요로상피 암종), 췌장암 (예를 들면, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화된 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 및 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0860] 구현예 222. 구현예 220에 있어서, 암이 흑색종, 방광암, 결장직장암, 두경부암, 식도암, 간암, 폐암, 췌장암, 및 위암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0861] 구현예 223. 구현예 220에 있어서, 암 (예를 들면, HDAC-관련 암)이 기원 불명 원발 암종 (CUP), 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종), 자궁경부암 또는 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)인, 용도.
- [0862] 구현예 224. 구현예 220에 있어서, 암이 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)인, 용도.
- [0863] 구현예 225. 구현예 220에 있어서, 암이 자궁경부암인, 용도.
- [0864] 구현예 226. 구현예 220에 있어서, 암이 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종)인, 용도.
- [0865] 구현예 227. 구현예 220에 있어서, 암이 기원 불명 원발 암종 (CUP)인, 용도.
- [0866] 구현예 228. 구현예 219 내지 227 중 어느 하나에 있어서, 용도가 적어도 하나의 추가의 치료적 제제의 투여를 추가로 포함하는, 용도.
- [0867] 구현예 229. 구현예 228에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 제제가 화학요법 또는 방사선인, 용도.
- [0868] 구현예 230. 구현예 228에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 제제가 면역치료적 제제 (예를 들면, 항-PD-1 리간드 또는 항-PD-L1 리간드)인, 용도.
- [0869] 구현예 231. 구현예 230에 있어서, 면역치료적 제제가 항-PD-1 항체 (예를 들면, 니볼루맵; CT-011; AMP-224; 펌브롤리주맵; 피딜리주맵; 세미폴리맵; 도스타를리맵; 프롤골리맵; 스파르탈리주맵; 캄렐리주맵; 사산리맵, 신틸리맵; 티슬렐리주맵; 토리팔리맵; 레티판리맵; MEDI0680; 부디갈리맵; 겐타놀리맵)인, 용도.
- [0870] 구현예 232. 구현예 230에 있어서, 면역치료적 제제가 항-PD-L1 항체 (예를 들면, BMS936559; 두르발루맵; 아벨루맵; 엔바폴리맵; 코시벨리맵; 수게말리맵, AUNP-12; 또는 아테졸리주맵) 또는 항-PD-L1 소분자 (예를 들면,

CA-170))인, 용도.

- [0871] 구현예 233. 치료를 필요로 하는 환자에게 구현예 1 내지 188 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 189의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법인, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에서 사용을 위한 구현예 1 내지 188 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구현예 189의 조성물.
- [0872] 구현예 234. 구현예 233에 있어서, 질환 또는 장애가 암인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0873] 구현예 235. 구현예 234에 있어서, 암이 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 식도암 (예를 들면, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암 (예를 들면, 방광 요로상피 암종), 췌장암 (예를 들면, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포종, 미분화된 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 및 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0874] 구현예 236. 구현예 234에 있어서, 암이 흑색종, 방광암, 결장직장암, 두경부암, 식도암, 간암, 폐암, 췌장암, 및 위암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0875] 구현예 237. 구현예 235에 있어서, 암 (예를 들면, HDAC-관련 암)이 기원 불명 원발 암종 (CUP), 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종), 자궁경부암 또는 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0876] 구현예 238. 구현예 235에 있어서, 암이 비-소 세포 폐암 (NSCLC; 예를 들면, 폐 편평 또는 폐 선암종)인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0877] 구현예 239. 구현예 235에 있어서, 암이 자궁경부암인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0878] 구현예 240. 구현예 235에 있어서, 암이 결장직장암 (예를 들면, 결장직장 암종)인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0879] 구현예 241. 구현예 235에 있어서, 암이 기원 불명 원발 암종 (CUP)인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0880] 구현예 242. 구현예 233 내지 241 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 제제의 사용을 추가로 포함하는, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0881] 구현예 243. 구현예 242에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 제제가 화학요법 또는 방사선인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0882] 구현예 244. 구현예 242에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료적 제제가 면역치료적 제제 (예를 들면, 항-PD-1 리간드 또는 항-PD-L1 리간드)인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0883] 구현예 245. 구현예 244에 있어서, 면역치료적 제제가 항-PD-1 항체 (예를 들면, 니볼루맙; CT-011; AMP-224; 엠브롤리주맙; 피딜리주맙; 세미폴리맙; 도스타를리맙; 프롤콜리맙; 스파르탈리주맙; 캄렐리주맙; 사산리맙, 신틸리맙; 티슬렐리주맙; 토리팔리맙; 레티판리맙; MEDI0680; 부디갈리맙; 겐타놀리맙)인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0884] 구현예 246. 구현예 244에 있어서, 면역치료적 제제가 항-PD-L1 항체 (예를 들면, BMS936559; 두르발루맙; 아벨루맙; 엔바폴리맙; 코시벨리맙; 수게말리맙, AUNP-12; 또는 아테졸리주맙) 또는 항-PD-L1 소분자 (예를 들면, CA-170))인, 사용을 위한 화합물 또는 조성물.
- [0885] **실시예**
- [0886] 실시예는 본 발명의 더욱 완전한 이해를 용이하게 하기 위해 아래 제공된다. 하기 실시예는 본 발명을 만들고 실시하는 예시적 모드를 실례한다. 하지만, 본 발명의 범위는 이들 실시예에 개시된 특정 구현예에 제한되지 않고, 실례판의 목적을 위한 것은, 대안적 방법이 유사한 결과를 수득하는데 활용될 수 있기 때문이다.
- [0887] 하기 실시예에서, 화학적 시약은 상업적 출처 (예컨대 Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI 및 Shanghai Chemical Reagent Company)로부터 구매되었고, 추가 정제 없이 사용되었다.
- [0888] 일부 실시예에서, 중간체 및 최종 화합물의 정제는 HPLC (H₂O - MeOH; DAD 및 질량-검출기가 장착된 Agilent

1260 Infinity 시스템. Waters Sunfire C18 OBD Prep 컬럼, 100Å, 5 μm, 19 mm X 100 mm와 SunFire C18 Prep Guard Cartridge, 100Å, 10 μm, 19 mm X 10 mm)를 사용하여 수행되었다. 물질은 0.7 mL DMSO에 용해되었다. 흐름: 30 mL/분. 수득된 분획의 순도는 분석적 LCMS를 통해 체크되었다. 스펙트럼은 용액 형태로 크로마토그래피 직후 수득됨에 따라 각 분획에 대하여 기록되었다. 용매는 80℃로 가열시 N₂ 흐름 하에 증발되었다. 포스트-크로마토그래피에 기반하여 LCMS 분석 분획은 통합되었다. 고체 분획은 0.5 mL MeOH에 용해되었고 사전-칭량된 표시된 바이알로 옮겨졌다. 수득된 용액은 80℃로 가열시 N₂ 흐름 하에 재차 증발되었다. 건조화 후, 생산물을 아세토니트릴-물 혼합물을 사용하여 동결건조되었고 최종적으로 LCMS 및 ¹H NMR에 의해 특성규명되었다.

- [0889] 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 Bruker AVANCE DRX 500, Bruker 400 분광계 또는 Varian UNITYplus 400을 사용하여 기록되었다. 양성자에 대한 화학적 이동은 내부 표준으로서 용매 잔류 피크 (CHCl₃: 7.27 ppm) (메탄올-*d*₄: 3.31 ppm) (DMSO-*d*₆: 2.50 ppm) 또는 테트라메틸실란 (0.00 ppm)을 사용하여 δ 척도로 백만분의 1로서 보고되었다. ¹³C NMR 스펙트럼의 화학적 이동은 δ 척도에서 CDCl₃ (77.00 ppm) (메탄올-*d*₄: 49.15 ppm) (DMSO-*d*₆: 39.51 ppm)의 중앙 피크로부터 ppm 단위로 보고되었다. 데이터는 하기와 같이 표시된다: 화학적 이동, 다중도 (s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, qn = 오중항, sx = 육중항, sp = 칠중항, m = 다중항, br = 광범위), 결합 상수 (J, Hz) 및 적분.
- [0890] 특정 예에서, 질량 스펙트럼은 DAD\ELSD 및 Agilent LC\MSD VL (G1956A), SL (G1956B) 질량-분광계가 있는 Agilent 1100 시리즈 LC/MSD 시스템 또는 DAD\ELSD 및 Agilent LC\MSD SL (G6130A), SL (G6140A) 질량-분광계가 있는 Agilent 1200 시리즈 LC/MSD 시스템에서 기록되었다.
- [0891] 모든 LC/MS 데이터는 양성/음성 모드 스위칭을 사용하여 수득되었다.
- [0892] 컬럼 Zorbax SB-C18 1.8 μm 4.6x15mm 신속 분해 카트리지 (PN 821975-932)
- [0893] 이동상 A - 아세토니트릴, 0.1% 포름산
- [0894] B - 물 (0.1% 포름산)
- [0895] 유속 3ml/분
- [0896] 구배 0 분 - 100% B
- [0897] 0.01 분 - 100% B
- [0898] 1.5 분 - 0% B
- [0899] 1.8 분 - 0% B
- [0900] 1.81 분 - 100% B
- [0901] 주사 부피 1 μl
- [0902] 이온화 모드 대기압 화학적 이온화 (APCI)
- [0903] 스캔 범위 m/z 80-1000.
- [0904] 다른 예시적 분석적 LC/MS 계기 및 조건은 아래 기재된다:
- [0905] 계기: Agilent LC1100-MS6100 시리즈 G1956B; 컬럼: Xbridge Shield RP-18, 50 * 2.1 mm * 5 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 유속: 1.0 mL/분; 파장: UV 220nm, 254nm; 컬럼 온도: 30℃; MS 이온화: ESI.
- [0906] 0-30CD: 구배: 2 분에 걸쳐 0%~30% B 및 0.48 분 동안 30%로 유지;
- [0907] 0-60CD: 구배: 2 분에 걸쳐 0%~60% B 및 0.48 분 동안 60%로 유지;
- [0908] 10-80CD: 구배: 2 분에 걸쳐 10%~80% B 및 0.48 분 동안 80%로 유지;
- [0909] 30-90CD: 구배: 2 분에 걸쳐 30%~90% B 및 0.48 분 동안 90%로 유지;
- [0910] 50-100CD: 구배: 2 분에 걸쳐 50%~100% B 및 0.48 분 동안 100%로 유지.

- [0911] 계기: Agilent LC1100-MS6100 시리즈 G1956B; 컬럼: Xtimate C18, 30 * 2.1 mm * 3 μm; 이동상 A: 0.0375% TFA (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: 0.01875% TFA (v%)가 있는 MeCN; 유속: 0.8 mL/분; 파장: UV 220nm, 254nm; 컬럼 온도: 50℃; MS 이온화: ESI.
- [0912] 0-30AB: 구배: 3 분에 걸쳐 0%~30% B 및 0.5 분 동안 30%로 유지;
- [0913] 0-60AB: 구배: 3 분에 걸쳐 0%~60% B 및 0.5 분 동안 30%로 유지;
- [0914] 10-80AB: 구배: 3 분에 걸쳐 10%~80% B 및 0.5 분 동안 30%로 유지;
- [0915] 30-90AB: 구배: 3 분에 걸쳐 0%~30% B 및 0.5 분 동안 30%로 유지;
- [0916] 50-100AB: 구배: 3 분에 걸쳐 50%~100% B 및 0.5 분 동안 100%로 유지.
- [0917] 계기: Shimadzu LC20-MS2010; 컬럼: Agilent Pursit 5 C18 20 * 2.0 mm; 이동상 A: 0.0375%의 TFA (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: 0.01875%의 TFA (v%)가 있는 MeCN; 구배: 0.7 분에 걸쳐 5~95% B 및 0.4 분 동안 95%로 유지; 유속: 1.5 mL/분; 파장: UV 220nm, 254nm, 215nm; 컬럼 온도: 50℃; MS 이온화: ESI.
- [0918] 계기: Shimadzu LC20-MS2020; 컬럼: Agilent Pursit 5 C18 20 * 2.0 mm; 이동상 A: 0.0375%의 TFA (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: 0.01875%의 TFA (v%)가 있는 MeCN; 구배: 0.7 분에 걸쳐 5~95% B 및 0.4 분 동안 95%로 유지; 유속: 1.5 mL/분; 파장: UV 220nm, 254nm; 컬럼 온도: 50℃; MS 이온화: ESI.
- [0919] **예시적 HPLC 계기 및 조건**
- [0920] 계기: Shimadzu LC20; 컬럼: YMC-Pack ODS-A 150 * 4.6 mm; 이동상 A: 0.06875% TFA (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: 0.0625% TFA (v%)가 있는 MeCN; 유속: 1.5 mL/분; 파장: UV 220nm, 215nm, 254nm; 컬럼 온도: 40℃.
- [0921] 0-30: 구배: 10 분에 걸쳐 0~30% B 및 5 분 동안 30%로 유지;
- [0922] 0-60: 구배: 10 분에 걸쳐 0~60% B 및 5 분 동안 60%로 유지;
- [0923] 0-95: 구배: 10 분에 걸쳐 0~95% B 및 5 분 동안 95%로 유지;
- [0924] 10-80: 구배: 10 분에 걸쳐 10~80% B 및 5 분 동안 80%로 유지;
- [0925] 30-90: 구배: 10 분에 걸쳐 30~90% B 및 5 분 동안 90%로 유지;
- [0926] 50-100: 구배: 10 분에 걸쳐 50~100% B 및 5 분 동안 100%로 유지.
- [0927] 계기: Shimadzu LC20; 컬럼: Xbridge Shield RP-18 50 * 2.1 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.01% NH₃-H₂O가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 유속: 1.2 mL/분; 파장: UV 220nm, 215nm, 254nm; 컬럼 온도: 40℃.
- [0928] 0-30CD: 구배: 6 분에 걸쳐 0~30% B 및 2 분 동안 30%로 유지;
- [0929] 0-60CD: 구배: 6 분에 걸쳐 0~60% B 및 2 분 동안 60%로 유지;
- [0930] 10-80CD: 구배: 6 분에 걸쳐 10~80% B 및 2 분 동안 80%로 유지;
- [0931] 30-90CD: 구배: 6 분에 걸쳐 30~90% B 및 2 분 동안 90%로 유지;
- [0932] 50-100CD: 구배: 6 분에 걸쳐 10~80% B 및 2 분 동안 100%로 유지.
- [0933] 계기: Shimadzu LC20; 컬럼: Ultimate C18 50 * 3 mm, 3 μm; 이동상 A: 0.06875% TFA (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: 0.0625% TFA (v%)가 있는 MeCN; 유속: 1.2 mL/분; 파장: UV 220nm, 215nm, 254nm; 컬럼 온도: 40℃.
- [0934] 0-30AB: 구배: 2.5 분에 걸쳐 0~30% B 및 0.75 분 동안 30%로 유지;
- [0935] 0-60AB: 구배: 2.5 분에 걸쳐 0~60% B 및 0.75 분 동안 60%로 유지;
- [0936] 5-95AB: 구배: 2.5 분에 걸쳐 5~95% B 및 0.75 분 동안 95%로 유지.
- [0937] 계기: Shimadzu LC20; 컬럼: Ultimate C18 50 * 3 mm, 3 μm; 이동상 A: 0.06875% TFA (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: 0.0625% TFA (v%)가 있는 MeCN; 유속: 1.2 mL/분; 파장: UV 220nm, 215nm, 254nm; 컬럼 온도: 40℃.

- [0938] 10-80AB: 구배: 4 분에 걸쳐 10-80% B 및 2 분 동안 80%로 유지.
- [0939] **예시적 TLC, 농도 및 순상 크로마토그래피.**
- [0940] 분석적 박층 크로마토그래피 (TLC)는 실리카 겔 60 F254 알루미늄 플레이트로 수행되었다. 시각화는 UV 램프 (254 nm) 하에 그리고 요오드에 의해 또는 에탄올성 인몰리브덴산 (PMA) 또는 과망간산칼륨 (KMnO₄)에 침지, 이어서 히트 건을 사용하여 가열함으로써 이루어졌다. 유기 용액은 20~40℃에서 회전 증발에 의해 농축되었다. 반응 생산물의 정제는 일반적으로 230-400 메쉬 실리카 겔 또는 Agela 플래시 실리카 컬럼을 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 이루어졌다.
- [0941] **예시적 키랄 SFC 분석적 방법**
- [0942] 컬럼: Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 이동상: A: 초임계 CO₂; 이동상 B: EtOH (0.05% DEA); 구배: 5 분 내에 5%에서 40%의 B 및 2.5 분 동안 40% 유지, 그 다음 2.5 분 동안 5%의 B; 유속: 2.5 mL/분; 컬럼 온도: 35℃; ABPR: 1500 psi.
- [0943] 컬럼: Chiralpak AD-3 100 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 이동상: A: 초임계 CO₂ 이동상 B: EtOH (0.1% 에탄올아민); 구배: 4.5 분 내에 5%에서 40%의 B 및 2.5 분 동안 40% 유지, 그 다음 1 분 동안 5%의 B; 유속: 2.8 mL/분; 컬럼 온도: 40℃.
- [0944] **예시적 분취형 HPLC 분리 방법**
- [0945] 염기성 조건 (NH₃-H₂O): 계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 22%에서 52% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm.
- [0946] 산 조건 (HCOOH): 계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Agela Durashell C18 150 × 25 mm 5 μm; 이동상 A: H₂O (0.0225% HCOOH); 이동상 B: MeCN; 구배: 9 분 내에 7%에서 37% B, 0 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm.
- [0947] 산 조건 (HCl): Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상 A: 0.05% HCl (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 6.5 분 내에 0%에서 30% B, 2.5 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm).
- [0948] 중성 조건 (NH₄HCO₃): (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 10 분 내에 39%에서 69% B, 2.5 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm).
- [0949] **예시적 대규모 분리**
- [0950] 염기성 조건: 계기: Shimadzu LC-8A 펌프, Shimadzu SCL-10A VP 시스템 컨트롤러, Shimadzu SPD-20AV UV/VIS 검출기; 컬럼: Phenomenex Gemini C18 250 × 50 mm × 10 μm; 이동상 A: 물 (0.04% NH₃-H₂O+10 mM NH₄HCO₃); 이동상 B: MeCN; 구배: 26 분 내에 65%에서 95% B, 3 분 동안 100% B 유지; 유속: 110 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm.
- [0951] 산 조건 (TFA): 계기: Shimadzu LC-20AP 펌프, Shimadzu CBM-20A 시스템 컨트롤러 Shimadzu SPD-20AV UV/VIS 검출기; 컬럼: Phenomenex luna C18 250 × 50 mm × 10 μm; 이동상 A: 0.1% TFA (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 15 분 내에 0%에서 25% B, 4 분 동안 100% B 유지; 유속: 120 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm.
- [0952] **예시적 분취형 키랄 SFC 방법:**
- [0953] 본원에 제공된 거울상이성질체/부분입체이성질체의 분리/정제에서 사용에 이용가능한 예시적 키랄 컬럼은, 비제한적으로, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ 및 CHIRALCEL® OK를 포함한다.

- [0954] 특정 예에서, 키랄 분리는 하기 조건 하에 수행되었다: 계기: Thar 80; 컬럼: Daicel Chiralpak AD. 250 × 30 mm I.D. 10 μm; 이동상: 초임계 CO₂/MeOH (0.1% NH₃-H₂O, v%) = 60/40; 유속: 70 mL/분; 컬럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm.
- [0955] **물질 및 방법**
- [0956] 본원에 제공된 화합물은 하기 일반 방법 및 절차를 사용하여 용이하게 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적이거나 바람직한 과정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력, 등)이 주어지는 경우, 다른 과정 조건이 달리 언급되지 않는 한 또한 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 최적 반응 조건은 사용된 특정한 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 당업자에 의해 일상적 최적화에 의해 결정될 수 있다.
- [0957] 추가적으로, 당업자에게 명백할 바와 같이, 종래 보호 기는 특정 작용기가 바람직하지 않은 반응을 겪는 것을 방지하기 위해 필요할 수 있다. 특정한 작용기에 대한 적합한 보호 기의 선정 뿐만 아니라 보호 및 탈보호를 위한 적합한 조건은 당업계에 잘 알려진 것이다. 예를 들어, 수많은 보호 기, 및 그들의 도입 및 제거는 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *유기 합성에서의 보호 기*, 제2판, Wiley, New York, 1991, 및 거기에 인용된 참조문헌에 기재된다.
- [0958] 본원에 제공된 화합물은 알려진 표준 절차에 의해 분리 및 정제될 수 있다. 이러한 절차는 (비제한적으로) 재결정화, 컬럼 크로마토그래피, HPLC, 또는 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)를 포함한다. 하기 반응식은 본원에 나열된 대표적 피라졸의 제조에 관한 상세하게 제시된다. 본원에 제공된 화합물은 유기 합성의 당업자에 의해 알려지거나 상업적으로 이용가능한 출발 물질 및 시약으로부터 제조될 수 있다.
- [0959] 분취형 HPLC를 위한 예시적 일반 방법: 컬럼: Waters RBridge 분취형 10 μm C18, 19*250 mm. 이동상: 아세트 니트릴, 물 (NH₄HCO₃) (30 L 물, 24 g NH₄HCO₃, 30 mL NH₃.H₂O). 유속: 25 mL/분
- [0960] 분석적 HPLC를 위한 예시적 일반 방법: 이동상: A: 물 (10 mM NH₄HCO₃), B: 아세트니트릴 구배: 1.6 또는 2 분 내에 5%-95% B 유속: 1.8 또는 2 mL/분; 컬럼: XBridge C18, 4.6*50mm, 45℃에 3.5 μm.

표 2: 약어

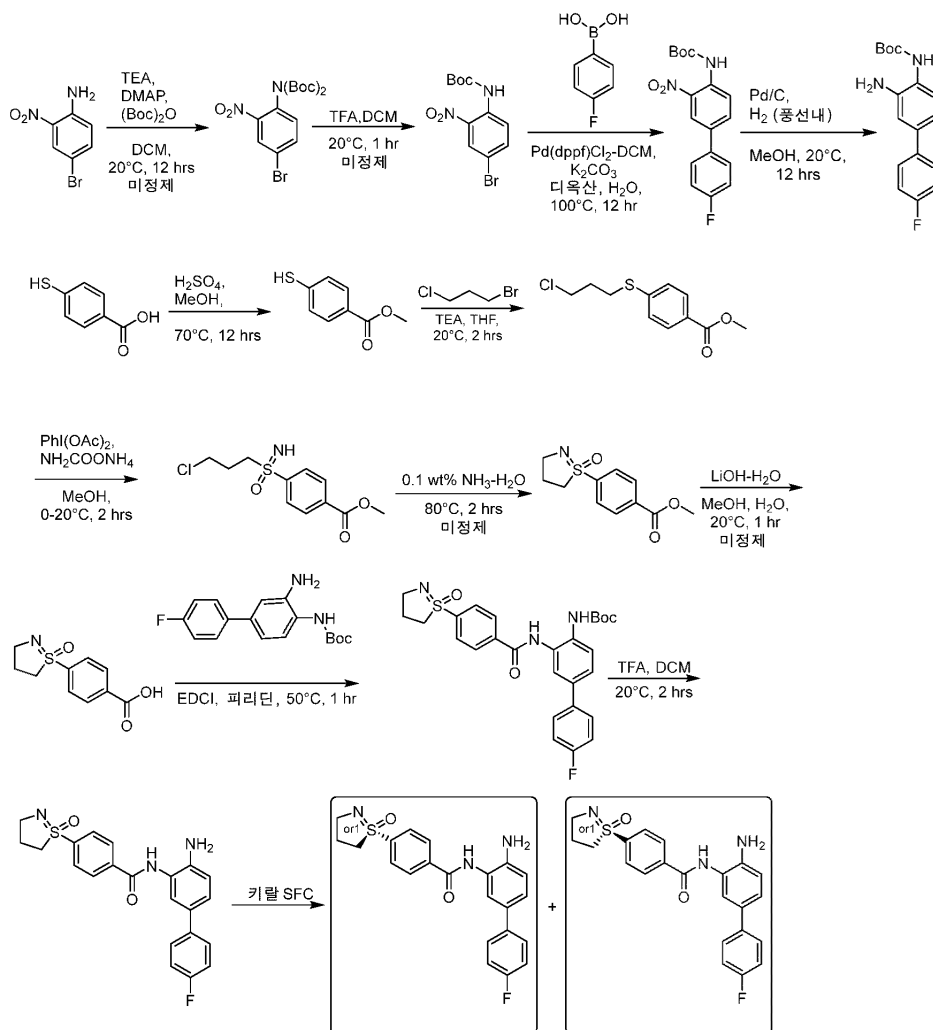
ACN	아세토니트릴
Boc	<i>t</i> -부톡시카르보닐
(Boc) ₂ O	디- <i>tert</i> -부틸 디카르보네이트
BSA	비스 (트리메틸실릴)아세트아미드
Cu(OAc) ₂	구리(II) 아세테이트
<i>t</i> -BuOK	칼륨 <i>tert</i> -부톡시드
DCE	디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DME	디메틸 에테르
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폰사이드
dppf	1,1'- 비스(디페닐포스피노)페로센
EDCI	1-에틸-3-(3- 디메틸아미노프로필)카르보 디이미드
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
HATU	1- [비스(디메틸아미노)메틸렌]- 1H-1,2,3-트리아졸로[4,5- b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트
HDAC	히스톤 데아세틸라제
HFIP	헥사플루오로-2-프로판올
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IPA	이소프로필 알코올
KOAc	칼륨 아세테이트
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 스펙트럼
Me	메틸

MeOH	메탄올
m-CPBA	메타-클로로퍼옥시벤조산
MeCN	아세토니트릴
NBS	N-브로모숙신이미드
NH ₂ Boc	<i>tert</i> -부틸 카르바메이트
NMR	핵 자기 공명 분광학
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디 팔라듐
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'- 비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II)
Pd(dppf)Cl ₂ · DCM	[1,1'- 비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과 복합체
PhI(OAc) ₂	(디아세톡시요오도)벤젠
PSI	평방 인치당 파운드
Rh ₂ (OAc) ₄	로듐(II) 아세테이트 이량체
Py 또는 pyr	피리딘
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
TSA	톨루엔술폰산
UV	자외선-가시광선
XantPhos	(9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5- 디일)비스(디페닐포스판)

[0961]

[0962]

실시예 1. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[rel-(1R)-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일]벤즈아미드 (화합물 185) 및 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[rel-(1S)-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일]벤즈아미드 (화합물 184)의 합성



[0963]

[0964]

단계 1: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트의 합성

[0965]

DCM (약 300 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (30 g, 0.138 mol), tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 79 mL, 0.344 mol), DMAP (약 5 g, 40.9 mmol)의 용액에 TEA (약 58 mL, 0.416 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C 에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 용액 (약 300 mL, MeOH)에서 분쇄시켜 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (57 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 1.33 (s, 18 H).

[0966]

단계 2: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트의 합성

[0967]

DCM (약 50 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (약 57 g, 0.137 mol)의 용액에 TFA (약 18 mL, 0.234 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C 에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 Na_2CO_3 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 100 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 NH_4Cl 수용액 (약 100 mL * 2), 염수 (약 100 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 직접적으로 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용된 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 46 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.69 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.86 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 1.38 (s, 9 H).

[0968]

단계 3: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[0969]

디옥산 (약 300 mL) 및 H_2O (약 30 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (46 g, 0.145

mol), (4-플루오로페닐)보론산 (약 26 g, 0.186 mol), K_2CO_3 (약 58 g, 0.420 mol)의 용액에 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로메탄; 디클로로팔라듐; 철 (약 9 g, 11.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 100℃에서 약 12 시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 H_2O (약 200 mL)의 첨가에 의해 키팅하였고, EtOAc (약 150 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 200 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 용액 (약 500 mL, 약 PE 450 mL, 약 EtOAc 50 mL 함유)에서 분쇄시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 33 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.66 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.75 - 7.83 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H); ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm - 114.395.

[0970] 단계 4: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[0971] MeOH (약 300 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 33 g, 99.3 mmol)의 용액에 Pd/C (약 12 g, 50%의 물이 있는 10% Pd/C, wt%)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고 진공 하에 탈기하였고 N_2 로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 약 20℃에서 약 12 시간 동안 H_2 하에 (풍선내) 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 28 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.36 (brs, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.20 - 7.37 (m, 3H), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm - 116.338.

[0972] 단계 5: 메틸 4-술파닐벤조에이트의 합성

[0973] MeOH (약 300 mL) 중 4-술파닐벤조산 (약 50 g, 0.324 mol)의 용액에 황산 (약 10 mL, 0.188 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 70℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (약 40 mL)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 원하는 생산물 (약 23 g)을 제공하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (약 20 mL)로 재차 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 원하는 생산물 (약 20 g)을 제공하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 330 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 100 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 원하는 생산물 (약 10 g)을 제공하였다. 전부 메틸 4-술파닐벤조에이트 (약 53 g)를 수득하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 169.0, 측정치 169.1.

[0974] 단계 6: 메틸 4-(3-클로로프로필술파닐)벤조에이트의 합성

[0975] THF (약 100 mL) 중 메틸 4-술파닐벤조에이트 (약 20 g, 0.119 mol) 및 1-브로모-3-클로로-프로판 (약 24 mL, 0.243 mol)의 혼합물에 N,N-디에틸에탄아민 (약 33 mL, 0.237 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 330 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 100 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-클로로프로필술파닐)벤조에이트 (약 26.6 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (quin, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 245.0, 측정치 245.0.

[0976] 단계 7: 메틸 4-(3-클로로프로필숯이미도일)벤조에이트의 합성

[0977] MeOH (약 200 mL) 중 메틸 4-(3-클로로프로필숯이미도일)벤조에이트 (약 26.6 g, 0.109 mol)의 용액에 암모니아; 카르바민산 (약 17 g, 0.218 mol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 87.5 g, 0.272 mol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (약 100 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 330 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬

럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 100 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조에이트 (약 21 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.62 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25 - 3.41 (m, 2H), 2.14 - 2.30 (m, 4H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 276.0, 측정치 275.9.

[0978] 단계 8: 메틸 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트의 합성

[0979] 0.1 wt% $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (약 200 mL) 중 메틸 4-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조에이트 (약 19 g, 68.9 mmol)의 혼합물을 약 80°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 메틸 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (약 17 g)를 제공하였다.

[0980] 단계 9: 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산의 합성

[0981] MeOH (약 100 mL) 및 H_2O (약 30 mL) 중 메틸 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (17 g, 71.0 mmol)의 용액에 LiOH- H_2O (약 8.94 g, 0.213 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물 (약 22 g)을 제공하였다. H_2O (약 100 mL) 중 잔류물 (약 21.5 g)을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산 (약 33 g)을 제공하였다.

[0982] 단계 10: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[0983] 피리딘 (약 100 mL) 중 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산 (약 32 g, 71.0 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 21 g, 69.5 mmol) 및 EDCI (약 20 g, 0.104 mol)의 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 원침하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 NH_4Cl 수용액 (100 mL * 2)으로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 330 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 100 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 8 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 510.2; 측정치 510.2; HPLC: 98.96%@220nm, 99.57%@254nm.

[0984] 단계 11: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드의 합성

[0985] DCM (약 100 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 8 g, 15.7 mmol)의 용액에 TFA (약 25 mL, 0.325 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (약 50 mL)로 희석하였고, 포화된 NaHCO_3 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 10:1 DCM/MeOH (약 150 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (약 6 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.97 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.82 - 3.89 (m, 1H), 3.71 (dt, J = 10.3, 6.5 Hz, 1H), 3.41 - 3.50 (m, 2H), 2.20 - 2.32 (m, 2H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 410.1; 측정치 410.1; HPLC: 98.22%@220nm, 99.14%@254nm.

[0986] 단계 12: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[rel-(1R)-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일]벤즈아미드 및 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[rel-(1S)-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일]벤즈아미드의 합성

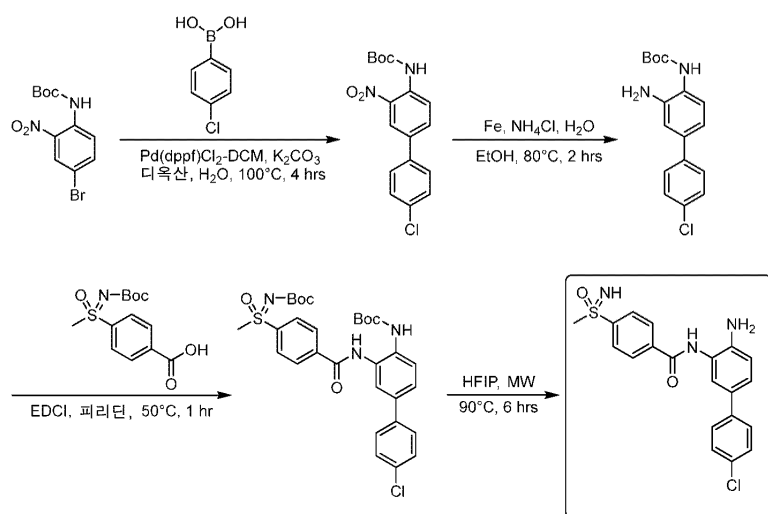
[0987] N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (약 6 g, 14.7 mmol)를 키랄 SFC 분리 (계기: Berger, multigr AM-II; 컬럼: Daicel chiralpak AS 250 × 50 mm I.D. 10

μm ; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH (0.1% $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$, v%) = 40/60; 유속: 200 mL/분; 컬럼 온도: 약 35°C ; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60°C ; 증발기 온도: 약 20°C ; 트리머 온도: 25°C ; 파장: 220 nm)에 의해 정제시켜 생산물을 제공하였다. 입체화학을 임의대로 할당하였다

[0988] N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[rel-(1R)-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일]벤즈아미드 (약 2.88 g, 피크 1, 체류 시간 = 1.565 분, 단일 거울상이성질체). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.97 (brs, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.80 - 3.88 (m, 1H), 3.70 (dt, J = 10.3, 6.5 Hz, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 2.20 - 2.35 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm -117.464; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 410.1; 측정치 410.2; HPLC: 95.64%@220nm, 98.19%@254nm; 99.5%ee.

[0989] N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[rel-(1S)-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일]벤즈아미드 (약 2.88 g, 피크 2, 체류 시간 = 3.296 분, 단일 거울상이성질체). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.96 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.79 - 3.89 (m, 1H), 3.70 (dt, J = 10.3, 6.6 Hz, 1H), 3.41 - 3.49 (m, 2H), 2.19 - 2.32 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm -117.456; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 410.1; 측정치 410.2; HPLC: 97.48%@220nm, 99.53%@254nm; 99.4%ee.

[0990] 실시예 2. N-[2-아미노-5-(4-클로로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 182)의 합성



[0991]

[0992] 단계 1: tert-부틸 N-[4-(4-클로로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[0993] 디옥산 (약 12 mL) / H_2O (약 1.2 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 1 g, 3.15 mmol), (4-클로로페닐)보론산 (약 591 mg, 3.78 mmol), K_2CO_3 (약 1.09 g, 7.88 mmol)의 용액에 $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-DCM}$ (약 257 mg, 0.315 mmol)을 첨가하였고 반응 혼합물을 약 100°C 에서 약 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 40 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc 와 석유 에테르/ EtOAc , 유속 = 40 mL/분)에 의해 정제됨에 의해 정제시켜 화합물 tert-부틸 N-[4-(4-클로로페닐)-2-니트로-페닐] 카르바메이트 (약 0.855 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 9.69 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 8.88 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 2.25 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.88, 2.25 Hz, 1 H), 7.37 - 7.57 (m, 4 H), 1.57 (s, 9 H).

[0994] 단계 2: *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-클로로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[0995] EtOH (약 20 mL) / H₂O (약 4 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-클로로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 855 mg, 2.45 mmol), Fe (약 684 mg, 12.3 mmol), NH₄Cl (약 655 mg, 12.3 mmol)의 용액을 약 80℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 화합물 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-클로로페닐)페닐]카르바메이트 (약 366 mg)를 수득하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 319.1, 측정치 319.1.

[0996] 단계 3: *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-클로로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

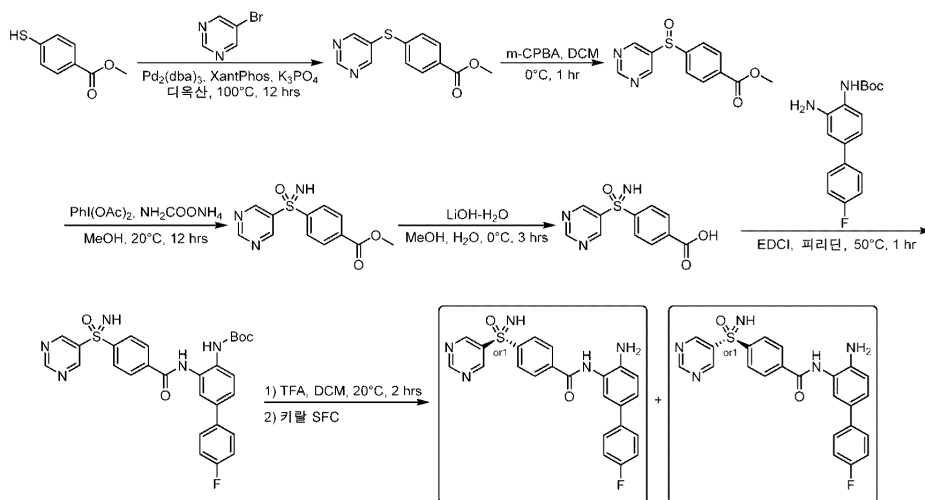
[0997] 피리딘 (약 5 mL) 중 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-클로로페닐)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.313 mmol), 4-(N-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 94 mg, 0.313 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 60 mg, 0.313 mmol)의 용액을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다.

잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 20 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0-50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 제공하여 화합물 *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-클로로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 106 mg)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.70 (br s, 1 H), 8.10 (d, *J* = 8.53 Hz, 3 H), 7.98 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H), 7.26 - 7.34 (m, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 1.47 (s, 18 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 600.2, 측정치 600.2.

[0998] 단계 4: N-[2-아미노-5-(4-클로로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[0999] HFIP (약 5 mL) 중 *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-클로로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 90 mg, 0.150 mmol)의 용액을 약 90℃에서 약 6 시간 동안 마이크로파에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 10 분 내에 39%에서 69% B, 2.5 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-클로로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (15.8 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.17 (s, 2 H), 8.07 - 8.13 (m, 2 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 3 H), 6.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 400.1, 측정치 400.2; HPLC: 97.13%@254 nm, 97.05%@254 nm.96.5%.

[1000] 실시예 3. *rel*-(*R*)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 181) 및 *rel*-(*S*)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 183)의 합성



단계 1: 메틸 4-피리미딘-5-일술폰벤조에이트의 합성

디옥산 (약 20 mL) 중 5-브로모피리미딘 (약 2.83 g, 17.8 mmol), 메틸 4-술폰벤조에이트 (약 1 g, 5.94 mmol), K_3PO_4 (약 3.78 g, 17.8 mmol), (5-디페닐포스포닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (약 690 mg, 1.19 mmol) 및 (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온; 팔라듐 (약 545 mg, 0.595 mmol)의 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 20 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~12%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-피리미딘-5-일술폰벤조에이트 (약 1.42 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 247.0, 측정치 247.0.

단계 2: 메틸 4-피리미딘-5-일술폰벤조에이트의 합성

DCM (약 50 mL) 중 메틸 4-피리미딘-5-일술폰벤조에이트 (약 1.42 g, 5.77 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (약 1.3 g, 6.40 mmol, 85 wt%)을 첨가하였다. 혼합물을 약 0°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 Na_2SO_3 수용액 (약 30 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고 포화된 $NaHCO_3$ 수용액 (약 10 mL)을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 DCM (약 20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 20 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-피리미딘-5-일술폰벤조에이트 (약 1.15 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 263.0, 측정치 263.0.

단계 3: 메틸 4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤조에이트의 합성

메틸 4-피리미딘-5-일술폰벤조에이트 (약 1.15 g, 4.38 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 3.53 g, 11.0 mmol), 암모니아; 카르바산 (약 690 mg, 8.84 mmol) 및 MeOH (약 50 mL)의 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 12 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~40%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤조에이트 (약 570 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.33 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.11 - 8.14 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 278.1, 측정치 278.1.

단계 4: 4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤조산의 합성

H_2O (약 2 mL) 및 MeOH (약 6 mL) 중 메틸 4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤조에이트 (약 350 mg, 1.26 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 530 mg, 12.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 0°C에서 약 3

시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액 (약 10 mL)을 이용해 약 pH = 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (약 20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤조산 (약 270 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 264.0, 측정치 264.0.

[1010] 단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[1011] 4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤조산 (약 270 mg, 1.03 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 370 mg, 1.22 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 300 mg, 1.56 mmol) 및 피리딘 (약 6 mL)의 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 12 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 330 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.98 - 10.05 (m, 1H), 9.34 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.00 - 8.29 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 3H), 7.51 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 1.43 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 548.2, 측정치 548.2.

[1012] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤즈아미드 및 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

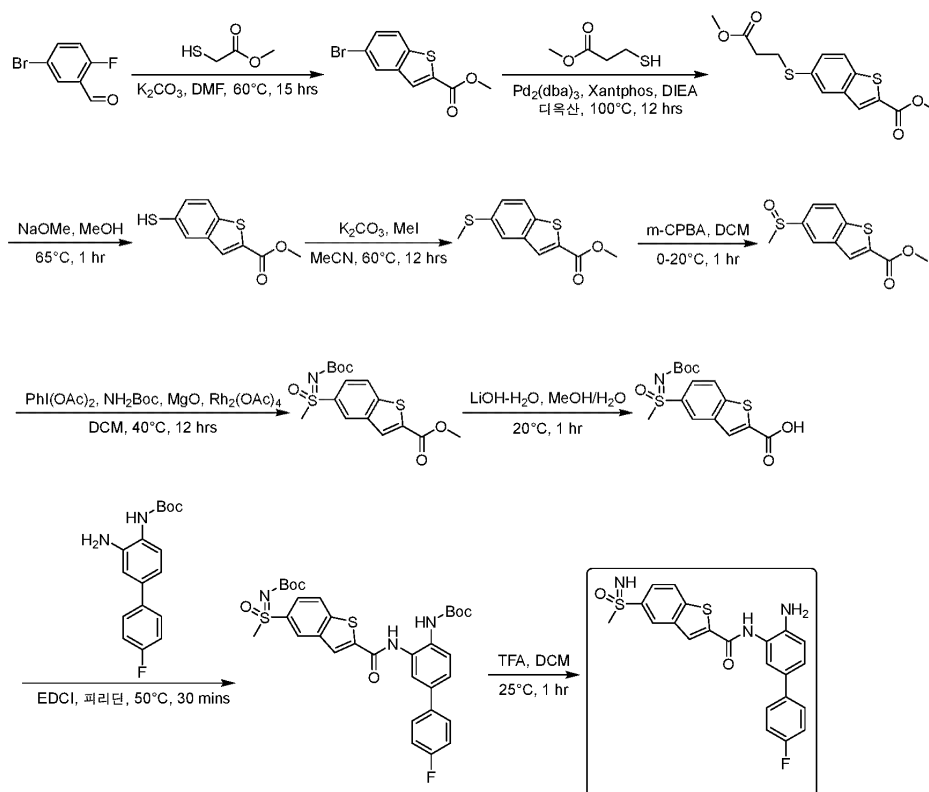
[1013] DCM (약 6 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 300 mg, 0.548 mmol)의 용액에 TFA (약 1 mL, 13.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (약 10 mL)을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 EtOAc (약 20 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 35%에서 65% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 약 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 라세미 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 186)를 제공하였다. 화합물을 키랄 SFC (계기: 계기: Thar800Q; 컬럼: Chiralpak AD 250 × 30 mm I.D. 10 μm; 이동상: 초임계 CO₂/EtOH (0.1% NH₃·H₂O, v%) = 70/30; 유속: 80 mL/분; 컬럼 온도: 약 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 약 60℃; 증발기 온도: 약 20℃; 트리머 온도: 약 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 추가로 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 생산물을 제공하였다. 입체화학을 임의대로 할당하였다

[1014] rel-(R)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤즈아미드 (약 9.8 mg, 단일 거울상이성질체, 피크 1, 체류 시간: 3.068 분). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.89 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.10 - 8.26 (m, 4H), 7.56 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 117.469; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 448.1, 측정치 448.2; HPLC: 94.32%@220nm, 99.72%@254nm; 99.3%ee.

[1015] rel-(S)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤즈아미드를 키랄 SFC (계기: Sepiatec Prep SFC100; 컬럼: Chiralpak AD 250 × 30 mm I.D. 10 μm; 이동상: 초임계 CO₂/EtOH (0.1% NH₃·H₂O, v%) = 70/30; 유속: 80 mL/분; 컬럼 온도: 약 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 약 60℃; 증발기 온도: 약 20℃; 트리머 온도: 약 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 추가로 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤즈아미드를 제공하였다.

[1016] N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리미딘-5-일술폰이미도일)벤즈아미드 (약 9.1 mg, 단일 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간: 2.042 분). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.89 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.13 - 8.25 (m, 4H), 7.56 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm - 117.471; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 448.1, 측정치 448.2; HPLC: 92.25%@220nm, 98.72%@254nm; 98.3%ee.

[1017] 실시예 4. N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조티오펜-5-일]-메틸-옥소-술팜릴리덴]카르바메이트 (화합물 173)의 합성



[1018] 단계 1: 메틸 5-브로모벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1020] 5-브로모-2-플루오로-벤즈알데히드 (약 5 g, 24.6 mmol), DMF (약 50 mL) 중 K_2CO_3 (약 13.6 g, 98.4 mmol) 메틸 2-술팜닐아세테이트 (약 2.9 g, 27.3 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 약 60°C에서 약 15 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 5-브로모벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 6 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 3.89 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 270.9, 측정치 270.9.

[1021] 단계 2: 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술팜릴벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1022] 디옥산 (약 10 mL) 중 메틸 5-브로모벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 1 g, 3.69 mmol), 메틸 3-술팜닐프로파노에이트 (약 488 mg, 4.06 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온;팔라듐 (약 338 mg, 0.369 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (약 427 mg, 0.738 mmol), N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민 (약 1.4 g, 10.8 mmol)의 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0-30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 =

30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 1 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 311.0, 측정치 311.0.

[1023] 단계 3: 메틸 5-술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1024] MeOH (약 10 mL) 중 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 1 g, 3.22 mmol), 나트륨; 메탄올레이트 (약 697 mg, 12.9 mmol)의 혼합물을 약 65°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Na_2CO_3 을 이용해 약 pH = 6으로 염기성화하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 0 내지 30%, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 210 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.51 (s, 1H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 225.0, 측정치 225.0.

[1025] 단계 4: 메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1026] MeCN (약 3 mL) 중 메틸 5-술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 180 mg, 0.803 mmol), 요오도메탄 (약 0.1 mL, 1.61 mmol), K_2CO_3 (약 333 mg, 2.41 mmol)의 혼합물을 약 60°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 0 내지 60%, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 130 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.61 - 7.72 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 3.84 - 3.91 (m, 3H), 2.48 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 239.0, 측정치 239.0.

[1027] 단계 5: 메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1028] DCM (약 3 mL) 중 메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 125 mg, 0.524 mmol)의 혼합물에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (약 136 mg, 0.788 mmol, 85 wt%)을 약 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 0 내지 60%, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 130 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 255.0, 측정치 255.0.

[1029] 단계 6: 메틸 5-(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1030] DCM (약 3 mL) 중 메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 120 mg, 0.472 mmol), 디아세톡시로듐 (약 10 mg, 0.0236 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 228 mg, 0.708 mmol), 옥소마그네슘 (약 95 mg, 2.36 mmol), tert-부틸 카르바메이트 (약 111 mg, 0.944 mmol)의 혼합물을 약 40°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 0 내지 80%, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 100 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 8.12 (m, 3H), 3.88 - 3.94 (m, 3H), 3.19 - 3.27 (m, 3H), 1.55 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 370.1, 측정치 370.0.

[1031] 단계 7: 5-(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산의 합성

[1032] MeOH (약 3 mL) 및 H_2O (약 2 mL) 중 메틸 5-(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 90 mg, 0.244 mmol), 리튬; 히드록시드; 히드레이트 (약 51 mg, 1.22 mmol)의 혼합물을 약 20°C

에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 혼합물을 2N HCl을 이용해 약 pH = 2-3으로 산성화하였고 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였다. 그 다음 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산 (약 86 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 356.1, 측정치 300.0 (t-Bu 절단된 덩어리).

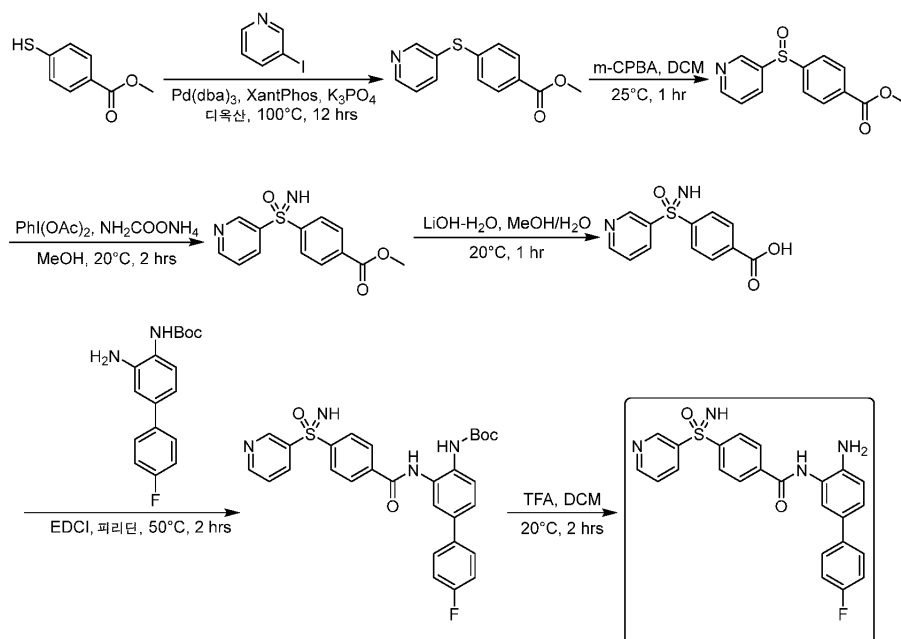
[1033] 단계 8: tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조티오펜-5-일]-메틸-옥소-술폰리덴]카르바메이트의 합성

[1034] 피리딘 (약 2 mL) 중 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산 (약 70 mg, 0.197 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 65 mg, 0.217 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 45 mg, 0.236 mmol)의 혼합물을 약 50℃에서 약 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 석유에테르/EtOAc = 10:0 내지 0:10, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조티오펜-5-일]-메틸-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 120 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.93 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.85 - 8.09 (m, 4H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.25 - 7.35 (m, 1H), 7.07 - 7.17 (m, 1H), 6.95 - 7.05 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.33 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 640.2, 측정치 640.2.

[1035] 단계 9: N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조티오펜-5-일]-메틸-옥소-술폰리덴]카르바메이트의 합성

[1036] TFA (약 1.5 mL) 및 DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조티오펜-5-일]-메틸-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 100 mg, 0.156 mmol)의 혼합물을 약 25℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 40%에서 70% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 약 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복스아미드 (약 30 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (s, 1H), 8.42 - 8.59 (m, 2H), 8.29 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (brs, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.14 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.395; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 440.1, 측정치 440.1; HPLC: 99.11%@254nm, 99.83%@254nm.

[1037] 실시예 5. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(3-피리딜술폰이미도일)벤조아미드 (화합물 172)의 합성



[1038]

[1039] 단계 1: 메틸 4-(3-피리딜술폰아닐) 벤조에이트의 합성

[1040] 디옥산 (약 3 mL) 중 3-요오도피리딘 (약 1.1 g, 5.35 mmol), 메틸 4-술폰아닐벤조에이트 (약 300 mg, 1.78 mmol), K_3PO_4 (약 1.13 g, 5.34 mmol), (5-디페닐포스포닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (약 210 mg, 0.363 mmol) 및 (1E,4E)-1,5-디페닐헵타-1,4-디엔-3-온; 팔라듐 (약 170 mg, 0.186 mmol)의 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~14%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-피리딜술폰아닐)벤조에이트 (약 400 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 246.1, 측정치 246.1.

[1041] 단계 2: 메틸 4-(3-피리딜술폰아닐)벤조에이트의 합성

[1042] DCM (약 4 mL) 중 메틸 4-(3-피리딜술폰아닐)벤조에이트 (약 400 mg, 1.63 mmol) 및 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (약 497 mg, 2.45 mmol, 85 wt%)의 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na_2SO_3 용액 (약 8 mL) 및 $NaHCO_3$ (약 10 mL)에 의해 퀀칭시켰다. 조합된 유기 층을 DCM (약 10 mL * 3)으로 추출하였고, 염수 (약 10 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 농축시켜 메틸 4-(3-피리딜술폰아닐)벤조에이트 (약 360 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 262.0, 측정치 262.0.

[1043] 단계 3: 메틸 4-(3-피리딜술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1044] 메틸 4-(3-피리딜술폰아닐)벤조에이트 (약 260 mg, 0.995 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 805 mg, 2.50 mmol), 암모니아; 카르바산 (약 163 mg, 2.09 mmol) 및 MeOH (약 10 mL)의 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-피리딜술폰이미도일)벤조에이트 (310 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 277.1, 측정치 277.0.

[1045] 단계 4: 4-(3-피리딜술폰이미도일)벤조산의 합성

[1046] MeOH (약 1 mL) 중 메틸 4-(3-피리딜술폰이미도일)벤조에이트 (약 310 mg, 1.12 mmol)의 용액에 H_2O (약 0.5

mL) 중 LiOH-H₂O (약 474 mg, 11.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰고 그 다음 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 10 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 농축시켜 4-(3-피리딜술폰이미도일)벤조산 (약 261 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 263.0, 측정치 263.0.

[1047] 단계 5: *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(3-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

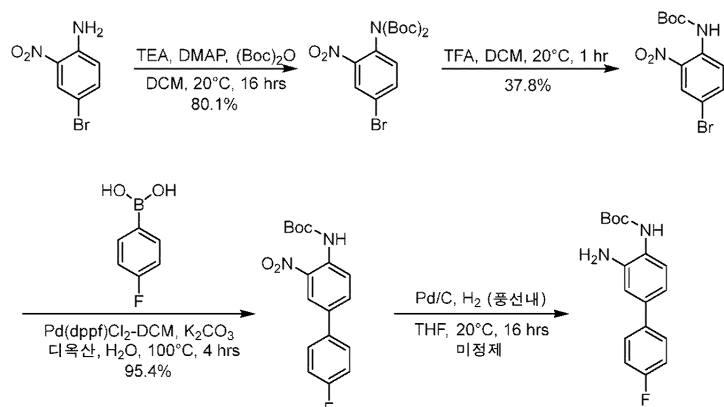
[1048] 피리딘 (약 4 mL) 중 4-(3-피리딜술폰이미도일)벤조산 (약 198 mg, 0.755 mmol), *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 251 mg, 0.830 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 174 mg, 0.908 mmol)의 혼합물에 약 50℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 20 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~65%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(3-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 361 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 547.2, 측정치 547.2.

[1049] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(3-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1050] DCM (약 30 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(3-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 361 mg, 0.660 mmol) 및 TFA (약 10.8 mL, 0.140 mol)의 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 25 wt% NH₃-H₂O를 이용해 pH 약 8로 조정하였다. 혼합물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃); 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 35%에서 65% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(3-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (약 103.8 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1 H), 9.15 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.79 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1 H), 8.31 - 8.44 (m, 1 H), 8.15 (s, 4 H), 7.53 - 7.65 (m, 3 H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 2 H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.51 (brs, 1 H), 5.16 (s, 2 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 117.479; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 447.1, 측정치 447.2; HPLC: 99.82%@220nm, 99.80%@254nm.

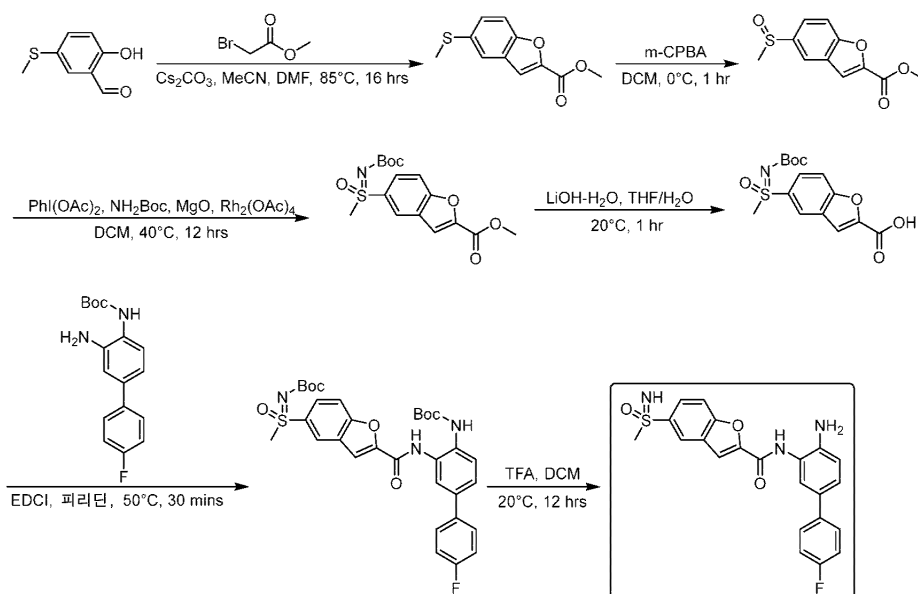
[1051] 실시예 6. N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-5-(S-메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복사미드 (화합물 171)의 합성

[1052] 반응식 1



[1053]

[1054] 반응식 2



[1055]

[1056] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)-*N*-*tert*-부톡시카르보닐-카르바메이트의 합성

[1057] DCM (약 50 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 5 g, 23.0 mmol), TEA (약 9.5 mL, 68.2 mmol), DMAP (약 1.40 g, 11.5 mmol)의 용액에 Boc₂O (약 13.5 mL, 58.75 mmol)를 약 20°C에서 첨가하였고 반응 혼합물을 약 20°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 100 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 약 220 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 100 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)-*N*-*tert*-부톡시카르보닐-카르바메이트 (약 7.7 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.21 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 1.41 (s, 18H).

[1058] 단계 2: *tert*-부틸 (4-브로모-2-니트로페닐)카르바메이트의 합성

[1059] DCM (약 75 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)-*N*-*tert*-부톡시카르보닐-카르바메이트 (약 7.4 g, 17.7 mmol)의 용액에 TFA (약 2.1 mL, 27.26 mmol)를 약 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 20°C에서 물 (약 100 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, DCM (약 100 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (4-브로모-2-니트로페닐)카르바메이트 (약 130 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.61 (br s, 1H), 8.51 (d, *J*=9.13 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=2.38 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 9.13, 2.13 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 217.0, 측정치 217.0 (Boc 및 *t*-Bu 절단된 덩어리).

[1060] 단계 3: *tert*-부틸 (4'-플루오로-3-니트로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트의 합성

[1061] H₂O (약 1 mL) 및 디옥산 (약 10 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 500 mg, 1.58 mmol), (4-플루오로페닐)보론산 (약 265 mg, 1.89 mmol) 및 K₂CO₃ (약 545 mg, 3.94 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (약 57 mg, 0.079 mmol)를 약 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 약 100°C에서 약 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 20°C에서 물 (약 30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 약 80g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%

로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 제공하여 tert-부틸 (4'-플루오로-3-니트로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트 (약 500 mg)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.25 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.88, 2.25 Hz, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 2 H), 7.17 (t, J = 8.63 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 233.1, 측정치 233.1 (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리).

[1062] 단계 4: tert-부틸 (3-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트의 합성

[1063] THF (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 500 mg, 1.50 mmol)의 용액에 Pd/C (약 100 mg, 0.823 mmol) (50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 약 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 약 20°C에서 약 16 시간 동안 H_2 하에 (풍선내) 교반하였다. 반응 용액을 여과하였고, Pd/C를 함유하는 필터 케이크를 물로 세정하였다. 반응 용액을 여과하였고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (3-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트 (약 497 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.47 - 7.57 (m, 2H), 7.36 (br d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 6.93 - 7.05 (m, 2 H), 6.25 (br s, 1 H), 1.55 (s, 9 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 303.2, 측정치 303.1.

[1064] 단계 5: 메틸 5-(메틸티오)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[1065] DMF (약 5 mL) / MeCN (약 5 mL) 중 2-히드록시-5-메틸술팜닐-벤즈알데히드 (약 500 mg, 2.97 mmol) 및 디세슘/카르보네이트 (약 1.94 g, 5.94 mmol)의 용액에 메틸 2-브로모아세테이트 (약 0.33 mL, 3.57 mmol)를 약 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 약 85°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 20°C에서 물 (약 30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술팜닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 374 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 223.0, 측정치 223.1.

[1066] 단계 6: 메틸 5-(메틸술팜닐)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[1067] DCM (약 10 mL) 중 메틸 5-메틸술팜닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 300 mg, 1.35 mmol)의 용액에 m-CPBA (약 329 mg, 1.62 mmol, 85% 순도)를 약 0°C에서 첨가하였고 혼합물을 약 0°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 티오황산나트륨 용액을 첨가한 반응 혼합물을 퀀칭하는데 사용하였다. 반응 혼합물을 약 20°C에서 물 (약 30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 20 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 50~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술팜닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 181 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.10 (d, J = 1.13 Hz, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.78 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 239.0, 측정치 239.0.

[1068] 단계 7: 메틸 5-(N-(tert-부톡시카르보닐)-S-메틸숯이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[1069] DCM (약 10 mL) 중 메틸 5-메틸숯이미도일벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 140 mg, 0.588 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (약 284 mg, 0.882 mmol), NH_2BOC (약 138 mg, 1.18 mmol), MgO (약 121 mg, 2.93 mmol)의 용액에 $\text{Rh}_2(\text{OA})_4$ (약 26 mg, 0.059 mmol)를 약 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 약 40°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 20°C에서 물 (약 20 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, DCM (약 20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 15 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 30~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-숯이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 182 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.43 (d, J = 1.63 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.88, 2.00 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 0.88 Hz, 1H), 3.97 - 4.08 (m, 3H), 3.29 - 3.36 (m, 3H), 1.40 (s, 9H);

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 354.1, 측정치 354.0.

[1070] 단계 8: 5-(N-(tert-부톡시카르보닐)-S-메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실산의 합성

[1071] THF (약 5 mL) / H₂O (약 5 mL) 중 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 200 mg, 0.566 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O (약 238 mg, 5.67 mmol)를 약 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (4 mL)로 희석하였다. 혼합물을 0.5 M HCl 수용액을 이용해 pH ~ 4로 조정하였고 EtOAc (약 50 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 화합물 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실산 (약 190 mg)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.46 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.03, 2.01 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 340.1, 측정치 340.0.

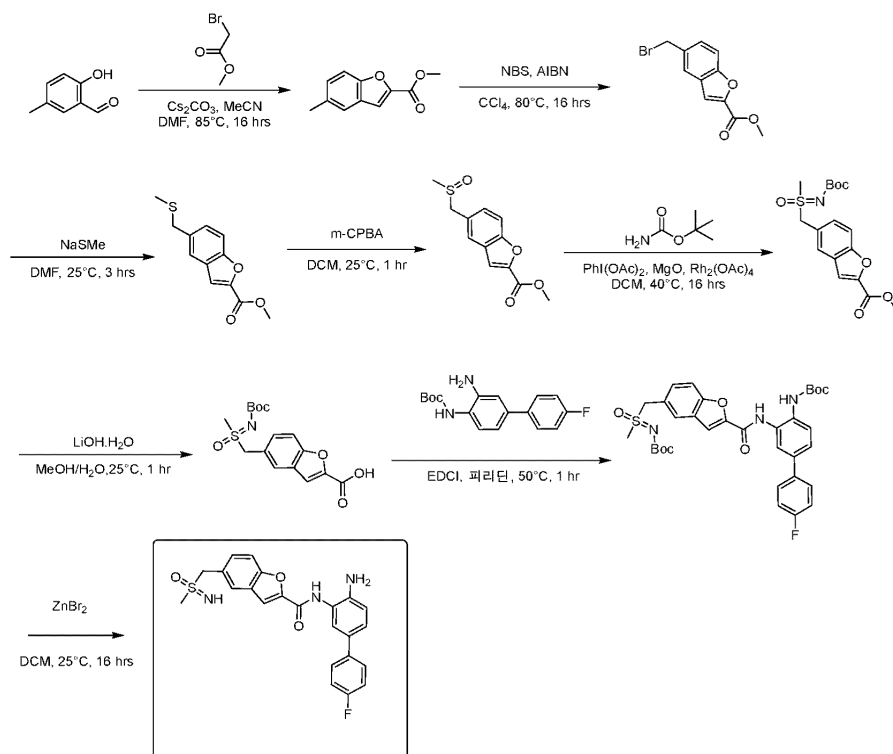
[1072] 단계 9: tert-부틸 (3-(5-(N-(tert-부톡시카르보닐)-S-메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복사아미도)-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트의 합성

[1073] 피리딘 (약 2 mL) 중 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실산 (약 100 mg, 0.295 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 89 mg, 0.294 mmol)의 용액에 EDCI (약 68 mg, 0.355 mmol)를 약 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 20℃에서 물 (약 20 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, EtOAc (약 20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 15 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3-(5-(N-(tert-부톡시카르보닐)-S-메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복사아미도)-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트 (약 180 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 - 8.16 (m, 1H), 7.74 - 7.86 (m, 3H), 7.67 (br dd, J = 8.63, 5.25 Hz, 3 H), 7.50 (br d, J = 9.01 Hz, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 1.50 (s, 18 H); LCMS (ESI) $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 646.2, 측정치 646.2.

[1074] 단계 10: N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-5-(S-메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복사아미드의 합성

[1075] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조푸란-5-일]-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (약 180 mg, 0.289 mmol)의 용액에 TFA (약 329 mg, 2.89 mmol)를 약 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 약 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 pH ~ 8로 조정하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 75×40mm×3um; 이동상 A: 10 mm NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 6%에서 65% B, 0 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-5-(S-메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복사아미드 (약 32 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.46 (d, J = 1.63 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.63, 1.88 Hz, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 8.76, 5.38 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 8.69 Hz, 3 H), 6.96 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ ppm -116.38; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.1, 측정치 424.1; HPLC: 94.62%@220 nm, 94.66%@254 nm.

[1076] 실시예 7. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤조푸란-2-카르복사아미드 (화합물 170)의 합성



단계 1: 메틸 5-메틸벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

CH₃CN (약 120 mL) 및 DMF (약 30 mL) 중 2-히드록시-5-메틸-벤즈알데히드 (약 9 g, 66.1 mmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃ (약 43.1 g, 132 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트 (약 12.1 g, 79.3 mmol)를 약 20°C에서 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 약 85°C로 가열하였고 약 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 약 50°C에서 감압에 농축시켰다. 잔류물을 얼음-물 (약 30 mL)에 부었고 약 10 분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (약 50 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 H₂O (약 50 mL * 2), 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄로 건조하였고, 여과하였고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1, 20/1)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 6.2 g, 32.6 mmol)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.38 - 7.61 (m, 3 H), 7.13 - 7.35 (m, 1 H), 3.86 - 4.07 (m, 3 H), 2.34 - 2.56 (m, 3 H).

단계 2: 메틸 5-(브로모메틸)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

CCl₄ (약 120 mL) 중 메틸 5-메틸벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 6.2 g, 32.6 mmol)의 혼합물에는 NBS (약 5.80 g, 32.6 mmol) 및 2,2'-아조비스(이소부티로니트릴) (약 535 mg, 3.26 mmol)을 첨가하였다. 반응을 약 80°C로 가열하였고 약 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 MeOH (약 20 mL)로 분쇄하여 메틸 5-(브로모메틸)벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 7.0 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 2 H), 4.57 - 4.68 (m, 2 H), 3.99 - 4.02 (m, 3 H).

단계 3: 메틸 5-(메틸술파닐메틸)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

DMF (약 100 mL) 중 메틸 5-(브로모메틸)벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 7.0 g, 26.0 mmol)의 혼합물에 0°C로 냉각시켰고, 그 다음 소듐 메탄티올레이트 (약 2.50 g, 35.6 mmol)를 부분들로 약 0-5°C에서 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음-물 (약 100 mL)에 부었고 에틸 아세테이트 (약 50 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 H₂O (약 50 mL* 3), 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄로 건조하였고, 여과하였고 진공에 농축시켜 메틸 5-(메틸술파닐메틸)벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 4.8 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H),

7.48 - 7.52 (m, 1 H), 7.43 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 3.91 - 4.04 (m, 4 H), 3.68 - 3.85 (m, 2 H), 1.93 - 2.06 (m, 3 H).

[1084] 단계 4: 메틸 5-(메틸술피닐메틸)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[1085] DCM (약 20 mL) 중 메틸 5-(메틸술피닐메틸)벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 1 g, 4.23 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (약 859 mg, 4.23 mmol, 85% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 약 25℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na_2SO_3 수용액 (약 20 mL), 포화된 Na_2CO_3 수용액 (약 20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 20 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 생산물을 실리카 겔 크로마토그래피 (컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1, 0/1)에 의해 정제시켜 메틸 5-(메틸술피닐메틸)벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 650 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 7.66 (s, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.38 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1 H), 4.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.40 - 2.57 (m, 3 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 253.1; 측정치 253.1.

[1086] 단계 5: 메틸 5-[(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[1087] DCM (약 20 mL) 중 메틸 5-(메틸술피닐메틸)벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 650 mg, 2.58 mmol), tert-부틸 카르바메이트 (약 604 mg, 5.15 mmol) 및 MgO (약 532 mg, 12.9 mmol)의 용액에 로툼(ii)아세테이트이량체 (약 57 mg, 129 μmol), (디아세톡시요오도)벤젠 (약 1.24 g, 3.86 mmol)을 N_2 보호 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 25 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-[(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 680 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 7.79 (s, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.53$ Hz, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 4.12 (qd, $J = 7.11, 1.76$ Hz, 2 H), 4.00 (d, $J = 1.76$ Hz, 3 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 2.96 (s, 2 H), 2.02 (br s, 1 H), 1.53 (d, $J = 2.01$ Hz, 9 H), 1.26 (td, $J = 7.09, 1.63$ Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 368.1; 측정치 390.0.

[1088] 단계 6: 5-[(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조푸란-2-카르복실산의 합성

[1089] 3:1 MeOH/ H_2O (약 4 mL) 중 메틸 5-[(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 200 mg, 544 μmol)의 용액에 LiOH. H_2O (약 69.0 mg, 1.63 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 25℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 1M HCl 수용액을 이용해 약 pH=4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 5-[(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조푸란-2-카르복실산 (약 115 mg)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.85 (d, $J = 1.13$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.63$ Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.54 (dd, $J = 8.69, 1.69$ Hz, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 3.09 - 3.15 (m, 3 H), 1.39 (s, 8 H), 1.08 - 1.60 (m, 1 H).

[1090] 단계 7: tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조푸란-5-일]메틸-메틸-옥소-술팜리덴]카르바메이트의 합성

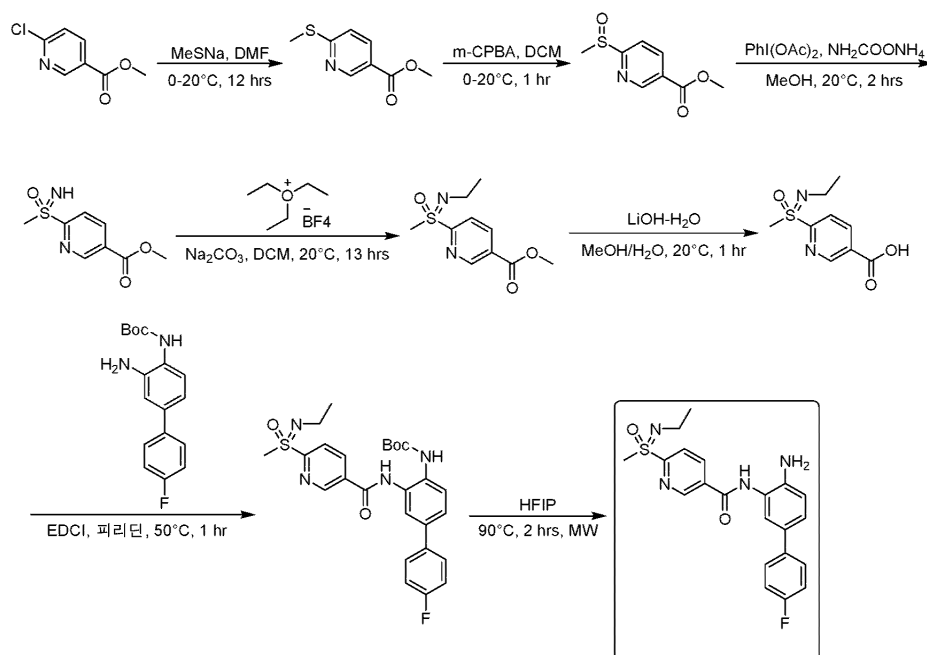
[1091] 피리딘 (약 3 mL) 중 5-[(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조푸란-2-카르복실산 (약 115 mg, 325.5 μmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 82 mg, 271 μmol) 및 EDCI (약 78 mg, 407 μmol)의 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 생산물을 제공하였다. 생산물을 DCM (약 6 mL)에 용해시켰고, H_2O (약 10 mL)로 세정하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 15 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조푸란-5-일]메틸-메틸-옥소-술팜리덴]카르바메이트 (약 120 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 9.49 (br s, 1 H), 9.34 - 9.64 (m, 1 H), 8.10 (d, $J = 1.75$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 1.13$ Hz, 1 H), 7.46 -

7.67 (m, 5 H), 7.33 - 7.44 (m, 2 H), 7.07 - 7.19 (m, 2 H), 6.77 (br s, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.61 (s, 9 H), 1.54 (s, 9 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 638.2; 측정치 660.1.

[1092] 단계 8: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤조푸란-2-카르복스아미드의 합성

[1093] DCM (약 3 mL) 중 tert-부틸 N-[[2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조푸란-5-일]메틸-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 120 mg, 188 μ mol)의 용액에 $ZnBr_2$ (약 254 mg, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: ACSSH-CA; 컬럼: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7 μ m; 이동상 A: 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ (v%)가 있는 H_2O ; 이동상 B: MeCN; 구배: 9 분 내에 22%에서 62% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 60 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤조푸란-2-카르복스아미드 (약 7.7 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 3 H), 7.51 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.41, 2.13 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 8.28 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.44 - 4.58 (m, 2 H), 3.66 (s, 1 H), 2.80 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 438.1; 측정치 438.1; HPLC: 99.85%@220nm, 99.26%@254nm.

[1094] 실시예 8. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-3-카르복스아미드 (화합물 169)의 합성



[1095] 단계 1: 메틸 6-메틸술팜닐피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1096] DMF (약 50 mL) 중 메틸 6-클로로피리딘-3-카르복실레이트 (약 5 g, 29.1 mmol)의 용액에 나트륨;메탄티올레이트 (약 2.26 g, 32.2 mmol)를 약 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (약 50 mL)과 첨가하였고 EtOAc (약 80 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 80 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-메틸술팜닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 4.1 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 8.99 - 9.05 (m, 1 H), 8.01 - 8.07 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H).

[1098] 단계 2: 메틸 6-메틸술팜닐피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1099] DCM (약 50 mL) 중 메틸 6-메틸술팜닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 4.1 g, 22.4 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠

카르보퍼옥소산 (약 5.1 g, 25.1 mmol, 85 wt%)을 약 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수성 (약 50 mL)으로 킁칭하였고 DCM (약 60 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(메틸술피닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 3.7 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.53 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H).

[1100] 단계 3: 메틸 6-(메틸술피닐피리딘-3-카르복실레이트)의 합성

[1101] MeOH (약 30 mL) 중 메틸 6-(메틸술피닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 3.2 g, 16.1 mmol)의 용액에 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 12.9 g, 40.2 mmol) 및 암모니아;카르바산 (약 2.5 g, 32.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 45 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(메틸술피닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 2.49 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.10 - 9.20 (m, 1 H), 8.57 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.21 (s, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 215.0, 측정치 214.9.

[1102] 단계 4: 메틸 6-(N-에틸-S-메틸-술피닐피리딘-3-카르복실레이트)의 합성

[1103] DCM (약 20 mL) 중 메틸 6-(메틸술피닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 2 g, 9.34 mmol)의 혼합물에 1M 트리에틸옥소늄;테트라플루오로보레이트/DCM (약 28 mL, 28.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 그 다음 이나트륨;카르보네이트 (약 5 g, 47.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 30~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(N-에틸-S-메틸-술피닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 400 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 243.1, 측정치 242.9.

[1104] 단계 5: 6-(N-에틸-S-메틸-술피닐피리딘-3-카르복실산)의 합성

[1105] MeOH (약 6 mL) 및 H₂O (약 3 mL) 중 메틸 6-(N-에틸-S-메틸-술피닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 400 mg, 1.65 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 700 mg, 16.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl을 이용해 약 pH = 4로 조정하였고 DCM/IPA (v/v = 3/1, 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 6-(N-에틸-S-메틸-술피닐피리딘-3-카르복실산 (약 370 mg)을 제공하였다.

[1106] 단계 6: tert-부틸 N-[2-[[6-(N-에틸-S-메틸-술피닐피리딘-3-카르보닐)아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

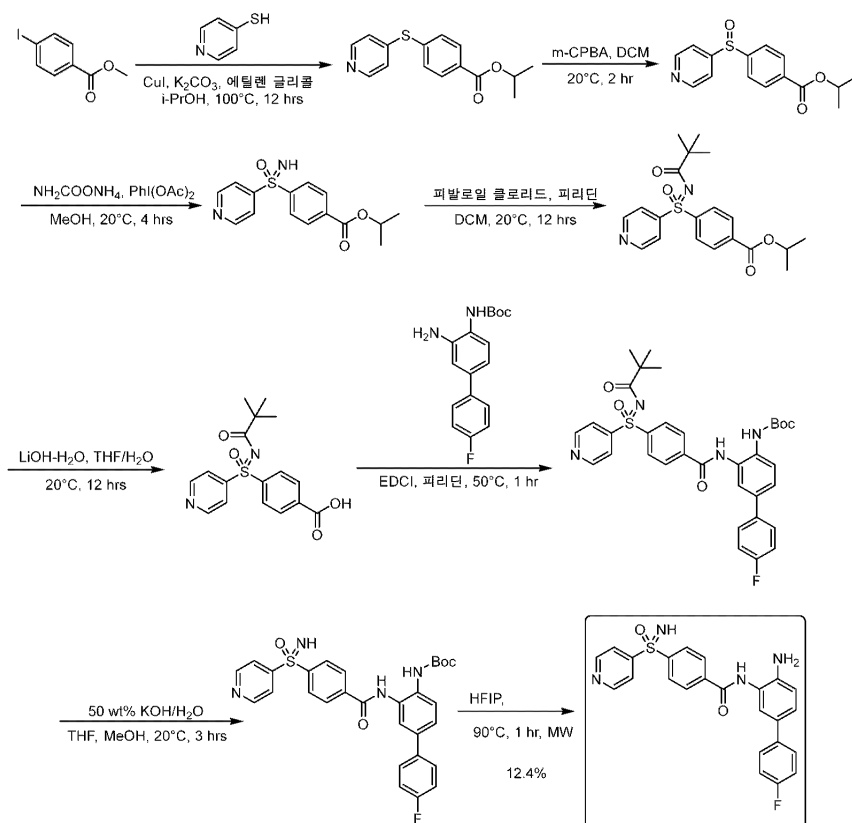
[1107] 피리딘 (약 3 mL) 중 6-(N-에틸-S-메틸-술피닐피리딘-3-카르복실산 (약 100 mg, 0.438 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 120 mg, 0.397 mmol) 및 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민 (약 100 mg, 0.644 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[6-(N-에틸-S-메틸-술피닐피리딘-3-카르보닐)아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 140 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 513.2, 측정치 513.1

[1108] 단계 7: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(N-에틸-S-메틸-술피닐피리딘-3-카르복스아미드의 합성

[1109] HFIP (약 12 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[6-(N-에틸-S-메틸-술피닐피리딘-3-카르보닐)아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 140 mg, 0.273 mmol)의 용액을 약 90℃에서 약 2 시간 동안 마이크로파에서 교

반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μ m; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 물; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 30%에서 60% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-3-카르복사미드 (약 51.4 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.18 - 8.31 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.44 - 7.55 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.06 - 3.15 (m, 1H), 2.83 - 2.92 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -116.228; HPLC: 99.60%@220 nm, 99.87%@254 nm; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 413.1, 측정치 413.0

[1110] 실시예 9. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(4-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 168)의 합성



[1111] 단계 1: 이소프로필 4-(4-피리딜술폰과닐)벤조에이트의 합성

[1112] IPA (약 30 mL) 중 메틸 4-요오도벤조에이트 (약 2 g, 7.63 mmol)의 용액에 CuI (약 300 mg, 1.58 mmol), K_2CO_3 (약 2.11 g, 15.3 mmol), 에틸렌 글리콜 (약 0.9 mL, 16.1 mmol) 및 피리딘-4-티올 (약 860 mg, 7.74 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 물 (약 20 mL)로 희석하였고 DCM/MeOH (v/v) = 10/1 (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 20 mL)로 세정하였고, Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 이소프로필 4-(4-피리딜술폰과닐)벤조에이트 (약 540 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 274.1, 측정치 274.0.

[1114] 단계 2: 이소프로필 4-(4-피리딜술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1115] DCM (약 8 mL) 중 이소프로필 4-(4-피리딜술폰과닐)벤조에이트 (약 540 mg, 1.98 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보옥소산 (약 480 mg, 2.36 mmol, 85 wt%)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na_2SO_3 수용액 (약 10 mL) 및 포화된 NaHCO_3 수용액 (약 10 mL)의 첨가에 의해 쿨

칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM (약 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 이소프로필 4-(4-피리딜술폰피닐)벤조에이트 (약 360 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 290.1, 측정치 290.0.

[1116] 단계 3: 이소프로필 4-(4-피리딜술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1117] MeOH (약 5 mL) 중 이소프로필 4-(4-피리딜술폰피닐)벤조에이트 (약 350 mg, 1.21 mmol)의 용액에 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 975 mg, 3.03 mmol) 및 암모니아;카르바산 (약 190 mg, 2.43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 이소프로필 4-(4-피리딜술폰이미도일)벤조에이트 (약 300 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 305.1, 측정치 305.0.

[1118] 단계 4: 이소프로필 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(4-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[1119] DCM (약 5 mL) 중 이소프로필 4-(4-피리딜술폰이미도일)벤조에이트 (약 300 mg, 0.985 mmol)의 용액에 피리딘 (약 0.12 mL, 1.48 mmol) 및 2,2-디메틸프로파노일 클로리드 (약 0.14 mL, 1.14 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (약 10 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 DCM (약 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 이소프로필 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(4-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (약 200 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 389.1, 측정치 389.1.

[1120] 단계 5: 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(4-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[1121] THF (약 5 mL) 및 H_2O (약 0.5 mL) 중 이소프로필 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(4-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (약 200 mg, 0.514 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 55 mg, 1.31 mmol)를 약 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 1N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(4-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (약 260 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ m/z: 계산치 715.2, 측정치 715.2.

[1122] 단계 6: tert-부틸 N-[2-[[4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(4-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1123] 피리딘 (약 5 mL) 중 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(4-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (약 160 mg, 0.461 mmol)의 용액에 EDCI (약 130 mg, 0.678 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 170 mg, 0.562 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(4-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 75 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 631.2, 측정치 631.3.

[1124] 단계 7: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(4-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

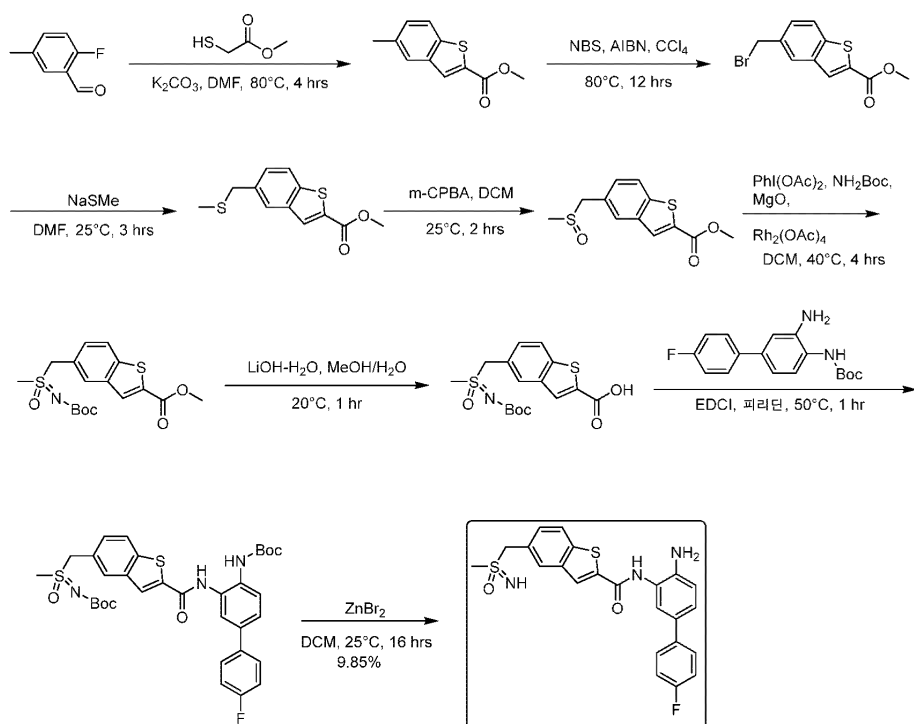
[1125] THF (약 5 mL) 및 MeOH (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(4-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 120 mg, 0.190 mmol)의 용액에 50 wt% KOH/ H_2O (약 1.04 mL, 19.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (약 10 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 20 mL* 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 20 mL)로 세정하였고, Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-

(4-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 105 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 547.2, 측정치 547.2.

[1126] 단계 8: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(4-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1127] HFIP (약 12 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(4-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.182 mmol)의 용액을 마이크로파 튜브에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 약 90°C에서 약 1 시간 동안 마이크로파에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 33%에서 63% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(4-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (약 10.1 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.78 - 8.83 (m, 2H), 8.21 - 8.26 (m, 2H), 8.16 - 8.20 (m, 2H), 8.00 - 8.04 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm -119.360; LCMS $[M+H]^+$ m/z: 계산치 447.1; 측정치 447.1; HPLC: 98.81%@220nm; 99.53%@254nm.

[1128] 실시예 10. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-[(메틸술폰이미도일)메틸] 벤조티오펜-2-카르복사미드 (화합물 167)의 합성



[1129]

[1130] 단계 1: 메틸 5-메틸벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1131] DMF (약 30 mL) 중 2-플루오로-5-메틸-벤즈알데히드 (약 2 g, 14.5 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (약 4.00 g, 28.9 mmol) 및 2-플루오로-5-메틸-벤즈알데히드 (약 2 g, 14.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 80°C에서 약 4 시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 약 25°C로 냉각시켰고 여과하였고, 여과물을 얼음-물 (약 40 mL)에 부었고 EtOAc (약 20 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 H₂O (약 20 mL * 2), 염수 (약 20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 PE (약 10 mL)로 분쇄하여 메틸 5-메틸벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 1.5 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1 H), 3.87 -

4.00 (m, 3 H), 2.48 (s, 3 H).

[1132] 단계 2: 메틸 5-(브로모메틸)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1133] CCl_4 (약 30 mL) 중 메틸 5-메틸벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 1.5 g, 7.27 mmol)의 혼합물에는 NBS (약 1.29 g, 7.27 mmol) 및 2,2'-아조비스(이소부티로니트릴) (약 119 mg, 727 μmol)을 첨가하였고 약 80°C로 가열하였고 약 12 시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 약 25°C로 냉각시켰고 여과하였고, 여과물을 농축시켰다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 MeOH (약 5 mL)로 분쇄하여 메틸 5-(브로모메틸)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 1.2 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.04 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H).

[1134] 단계 3: 메틸 5-(메틸술피닐메틸)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1135] DMF (약 10 mL) 중 메틸 5-(브로모메틸)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 600 mg, 2.10 mmol)의 혼합물을 약 0°C로 냉각시켰고, 그 다음 소듐 메탄티올레이트 (약 199 mg, 2.84 mmol)를 부문들로 약 0-5°C에서 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 25°C에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 H_2O (약 15 mL * 2), 염수 (약 20 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 농축시켜 메틸 5-(메틸술피닐메틸)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 360 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.98 - 8.06 (m, 1 H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.46 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1 H), 3.94 - 3.98 (m, 3 H), 3.80 (s, 2 H), 2.01 (s, 3 H).

[1136] 단계 4: 메틸 5-(메틸술피닐메틸)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1137] DCM (약 20 mL) 중 메틸 5-(메틸술피닐메틸)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 710 mg, 2.81 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (약 571 mg, 2.81 mmol, 85% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na_2SO_3 수용액 (약 10 mL), 포화된 Na_2CO_3 수용액 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 10 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 20 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(메틸술피닐메틸)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 390 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.06 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 4.03 - 4.17 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).

[1138] 단계 5: 메틸 5-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1139] DCM (약 6 mL) 중 메틸 5-(메틸술피닐메틸) 벤조티오펜-2-카르복실레이트 (390 mg, 1.45 mmol) tert-부틸 카르바메이트 (약 340 mg, 2.91 mmol) 및 MgO (약 300 mg, 7.27 mmol)의 용액에 로듐(II)아세테이트이랑체 (약 32.1 mg, 72.7 μmol)를 N_2 보호 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40°C에서 약 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 20 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 400 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.05 (s, 1 H), 7.89 - 7.99 (m, 2 H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 4.77 - 4.99 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 1.43 - 1.60 (m, 11 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 384.1; 측정치 406.1.

[1140] 단계 6: 5-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸] 벤조티오펜-2-카르복실산의 합성

[1141] MeOH/ H_2O (약 6 mL, 2:1) 중 메틸 5-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 200 mg, 521 μmol)의 용액에는 LiOH· H_2O (약 54.7 mg, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 2N HCl 수

용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 5-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조티오펜-2-카르복실산 (약 130 mg)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.46 - 14.23 (m, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 4.54 - 5.18 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 370.1; 측정치 392.0.

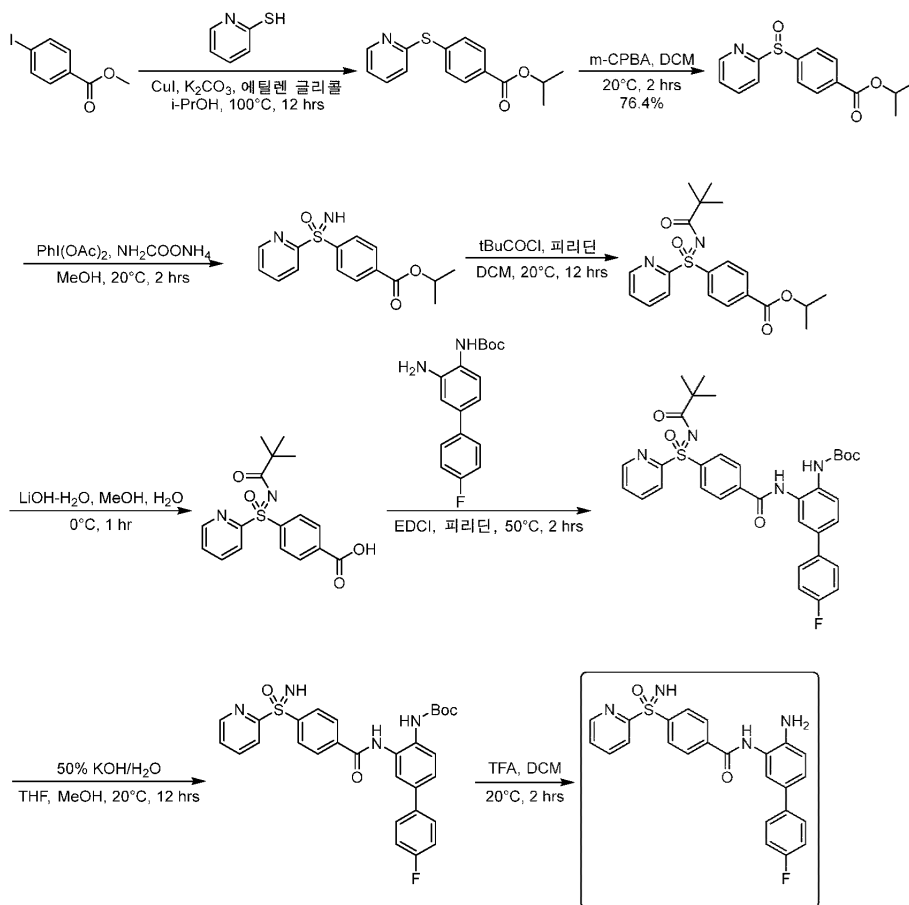
[1142] 단계 7: tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조티오펜-5-일]메틸-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1143] 피리딘 (약 3 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 90 mg, 298 μmol), 5-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조티오펜-2-카르복실산 (약 132 mg, 357 μmol) 및 EDCI (약 85.6 mg, 447 μmol)의 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 생산물을 제공하였다. 생산물을 DCM (약 6 mL)에 용해시켰고, H₂O (약 10 mL)로 세정하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 20 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조티오펜-5-일]메틸-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 150 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 9.73 (br s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.91 - 8.01 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.54 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 4.74 - 4.97 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.59 (s, 9 H), 1.55 (s, 10 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 654.2; 측정치 676.3.

[1144] 단계 8: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤조티오펜-2-카르복스아미드의 합성

[1145] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조티오펜-5-일]메틸-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 50 mg, 76.5 μmol)의 혼합물에는 ZnBr₂ (약 103 mg, 457 μmol)를 첨가하였다. 반응을 약 20°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM/MeOH (10 mL * 4, v/v = 10:1)의 혼합물로 추출하였다. 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켜 생산물을 제공하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: ACSSH-CA; 컬럼: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7 μm ; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v/v)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9 분 내에 22%에서 62% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 60 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤조티오펜-2-카르복스아미드 (약 6.83 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.00 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H), 7.98 - 8.11 (m, 2 H), 7.46 - 7.65 (m, 4 H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 4.46 - 4.59 (m, 2 H), 3.68 (s, 1 H), 2.80 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 454.2; 측정치 454.1; HPLC: 97.2%@220nm, 97.98%@254nm.

[1146] 실시예 11. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)피리딘]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 166)의 합성



[1147]

[1148] 단계 1: 이소프로필 4-(2-피리딜술폰과닐)벤조에이트의 합성

[1149] 메틸 4-요오도벤조에이트 (약 3 g, 11.5 mmol), 피리딘-2-티올 (약 1.29 g, 11.6 mmol), CuI (약 450 mg, 2.36 mmol), K₂CO₃ (약 3.16 g, 22.9 mmol) 및 에틸렌 글리콜 (약 1.35 mL, 24.2 mmol)의 혼합물에 이소프로필 알코올 (약 15 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 H₂O (약 50 mL) 및 EtOAc (약 50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~18%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 이소프로필 4-(2-피리딜술폰과닐)벤조에이트 (약 680 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.41 - 8.65 (m, 1H), 7.93 - 8.24 (m, 2H), 7.51 - 7.92 (m, 3H), 7.00 - 7.50 (m, 2H) 5.30 - 5.15 (m, 1H), 1.13 - 1.57 (m, 6H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 274.1, 측정치 274.0.

[1150] 단계 2: 이소프로필 4-(2-피리딜술폰과닐)벤조에이트의 합성

[1151] DCM (약 8 mL) 중 이소프로필 4-(2-피리딜술폰과닐)벤조에이트 (약 680 mg, 2.49 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (약 464 mg, 2.29 mmol, 85 wt%)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (약 464 mg, 2.29 mmol, 85 wt%)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (10 mL) 및 포화된 NaHCO₃ 수용액 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (약 20 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의

해 정제시켜 이소프로필 4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조에이트 (약 550 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 290.1, 측정치 290.1.

[1152] 단계 3: 이소프로필 4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1153] MeOH (5 mL) 중 이소프로필 4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조에이트 (약 550 mg, 1.90 mmol)의 용액에 [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (약 1.53 g, 4.75 mmol) 및 암모니아;카르바산 (약 297 mg, 3.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 이소프로필 4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조에이트 (약 200 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.61 (brs, 1H), 8.24 (br dd, J = 7.82, 3.94 Hz, 1H), 8.10 (br d, J = 4.13 Hz, 5H), 7.53 - 7.66 (m, 1H), 5.08 - 5.22 (m, 2H), 1.24 - 1.36 (m, 6H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 305.1, 측정치 305.0.

[1154] 단계 4: 이소프로필 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[1155] DCM (약 5 mL) 중 이소프로필 4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조에이트 (약 200 mg, 0.657 mmol)의 용액에 피리딘 (약 0.08 mL, 0.989 mmol) 및 2,2-디메틸프로파노일 클로리드 (약 0.1 mL, 0.817 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 이소프로필 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (약 190 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.66 (dd, J = 4.63, 0.88 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 8.11 - 8.21 (m, 5H), 7.68 (ddd, J = 7.60, 4.66, 0.88 Hz, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 1.28 - 1.33 (m, 6H), 1.18 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 389.1, 측정치 389.1.

[1156] 단계 5: 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[1157] MeOH (약 3 mL) 및 H₂O (약 1 mL) 중 이소프로필 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (약 190 mg, 0.489 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O (약 21 mg, 0.500 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 0℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 2N HCl 수용액 (약 1 mL)을 이용해 약 pH = 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (약 20 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (약 130 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 347.1, 측정치 347.1.

[1158] 단계 6: tert-부틸 N-[2-[[4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1159] 피리딘 (약 5 mL) 중 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (약 130 mg, 0.375 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 113 mg, 0.375 mmol)의 용액에 3-(에틸이미노)메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 108 mg, 0.563 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 3-(에틸이미노)메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 108 mg, 0.563 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~40%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 120 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.05 (brs, 1H), 8.77 (brs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 8.17 (s, 5H), 7.63 - 7.78 (m, 5H), 7.51 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 1.43 (d, J = 2.76 Hz, 9H), 1.20 (d, J = 3.01 Hz, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -115.627; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 631.2, 측정치 631.2.

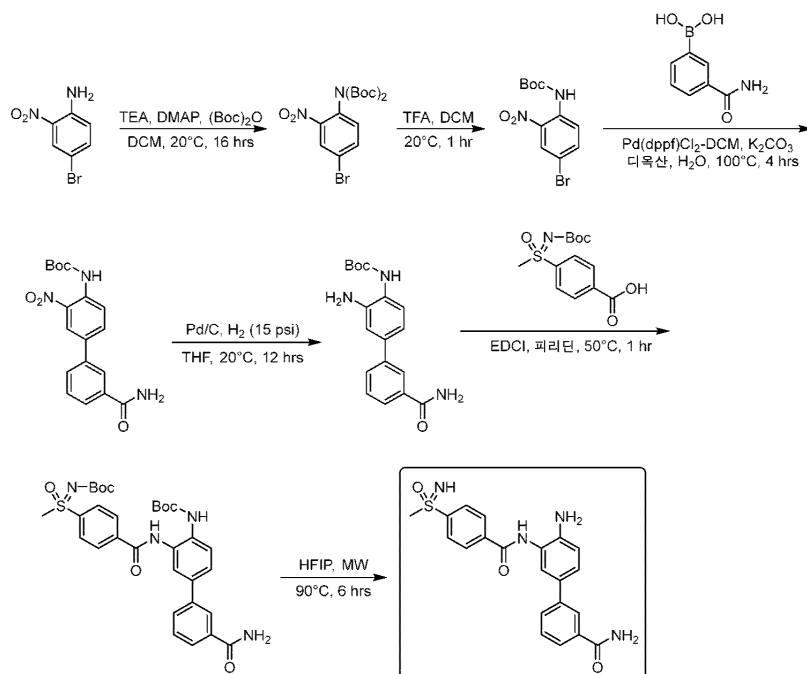
[1160] 단계 7: *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[1161] MeOH (약 2 mL) 및 THF (약 2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[2-[[4-[*N*-(2,2-디메틸프로파노일)-*S*-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 120 mg, 0.190 mmol)의 용액에 50% KOH 수용액 (약 2.1 mL, 38.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (약 20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 90 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 547.2, 측정치 547.2.

[1162] 단계 8: *N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1163] DCM (약 5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 90 mg, 0.164 mmol)의 용액에 TFA (약 0.25 mL, 3.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 28% NH₃-H₂O 용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV; 컬럼: Durashell 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: ACN; 구배: 7.8 분 내에 40%에서 70% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속 = 30 mL/분; 컬럼 온도: 약 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 *N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (약 25.1 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 3.75 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 8.02 - 8.17 (m, 5H), 7.53 - 7.65 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.19, 1.94 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.88 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm - 117.471; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 447.1, 측정치 447.1; HPLC: 97.16%@220nm; 97.43%@254nm.

[1164] 실시예 12. 3-[4-아미노-3-[[4-(메틸술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]벤즈아미드 (화합물 180)의 합성



[1165]

[1166] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)-*N*-*tert*-부톡시카르보닐-카르바메이트의 합성.

[1167] DCM (약 50 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 5 g, 23.0 mmol), DMAP (약 1.4 g, 11.5 mmol), TEA (약 9.5 mL, 68.2 mmol)의 용액에 Boc₂O (약 13.5 mL, 58.8 mmol)를 약 20℃에서 첨가하였고 반응 혼합물을 약 20℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 100 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하

였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 120 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분)에 의해 정제됨에 의해 정제시켜 화합물 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (약 8.81 g)를 제공하였다.

[1168] 단계 2: tert-부틸 (4-브로모-2-니트로페닐)카르바메이트의 합성

[1169] DCM (약 85 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (약 8.23 g, 19.7 mmol), TFA (약 3 mL, 39.4 mmol)의 용액을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 100 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 화합물 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 5.62 g)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.61 (br s, 1 H), 8.46 - 8.55 (m, 1 H), 8.34 (d, J=2.51 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 9.16, 2.38 Hz, 1 H), 1.40 - 2.04 (m, 9 H).

[1170] 단계 3: tert-부틸 N-[4-(3-카르바모일페닐)-2-니트로-페닐] 카르바메이트의 합성

[1171] 디옥산 (약 6 mL) / H₂O (약 0.6 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 500 mg, 1.58 mmol), (3-카르바모일페닐)보론산 (약 312 mg, 1.89 mmol), K₂CO₃ (약 545 mg, 3.94 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂-DCM (약 128 mg, 0.158 mmol)을 약 20℃에서 첨가하였고 반응 혼합물을 약 100℃에서 약 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 20 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제됨에 의해 정제시켜 화합물 tert-부틸 N-[4-(3-카르바모일페닐)-2-니트로-페닐] 카르바메이트 (약 454 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.68 (br s, 1 H), 8.54 - 8.79 (m, 1 H), 8.42 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 8.05 (br s, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 1 H), 7.76 (br s, 1 H), 7.54 (br d, J = 7.78 Hz, 1 H), 1.53 (br s, 9 H).

[1172] 단계 4: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(3-카르바모일페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1173] THF (약 8 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(3-카르바모일페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 0.455 g, 1.27 mmol)의 용액에 Pd/C (약 100 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd/C)를 첨가하였고 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 H₂ (약 15 psi) 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 화합물 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(3-카르바모일페닐)페닐]카르바메이트 (약 449 mg)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.98 (br s, 1 H), 7.70 (br dd, J = 18.82, 6.82 Hz, 2 H), 7.39 - 7.53 (m, 2 H), 6.99 - 7.11 (m, 2 H), 1.53 (s, 9 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 328.2, 측정치 328.1.

[1174] 단계 5: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-카르바모일페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

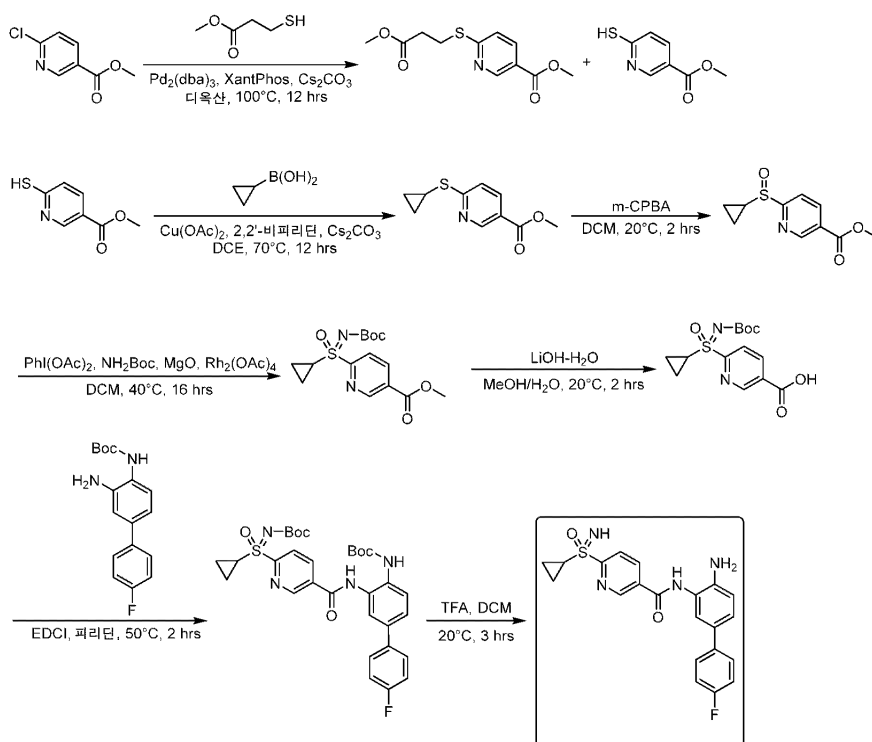
[1175] 피리딘 (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(3-카르바모일페닐)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.305 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 70 mg, 0.366 mmol)의 용액을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 12 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분)에 의해 정제됨에 의해 정제시켜 화합물 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-카르바모일페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 174 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.25 - 10.50 (m, 1 H), 8.13 - 8.31 (m, 3 H), 8.10 (s, 3 H), 7.80 (br d, J = 7.53 Hz, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.45 (s,

1 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 6.93 - 7.08 (m, 1 H), 6.81 - 6.92 (m, 1 H), 4.68 - 4.89 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 1.55 (s, 9 H), 1.41 (s, 9 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 609.2, 측정치 609.2.

[1176] 단계 6: 3-[4-아미노-3-[[4-(메틸술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]벤즈아미드의 합성

[1177] HFIP (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-카르바모일페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (약 250 mg, 0.410 mmol)의 용액을 90°C에서 6 시간 동안 마이크로파에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 10 분 내에 39%에서 69% B, 2.5 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 254 nm)에 의해 정제시켜 3-[4-아미노-3-[[4-(메틸술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]벤즈아미드 (약 71.8 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.97 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 8.38 Hz, 2 H), 8.08 (s, 3 H), 7.73 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 1.88 Hz, 1 H), 7.29 - 7.55 (m, 3 H), 6.90 (d, J = 8.38 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.41 (s, 1 H), 3.13 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.1, 측정치 409.2; HPLC: 90.90@215 nm, 94.03%@254 nm.

[1178] 실시예 13. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(시클로프로필술폰이미도일)피리딘-3-카르복사미드 (화합물 179)의 합성



[1179]

[1180] 단계 1: 메틸 6-술폰아닐피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1181] 디옥산 (약 50 mL) 중 메틸 6-클로로피리딘-3-카르복실레이트 (약 4 g, 23.3 mmol)의 용액에 메틸 3-술폰아닐프로파노에이트 (약 3.36 g, 27.98 mmol), Pd₂(dba)₃ (약 427 mg, 0.466 mmol), XantPhos (약 2.7 g, 4.66 mmol), Cs₂CO₃ (약 22.8 g, 69.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 100°C에서 약 5 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 50 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고 EtOAc (약 50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 80 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술폰아닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 3.3 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 256.1, 측정치 256.0. 물 층을 2N HCl 수용액을 이용해 pH 2~3으로 산성화하였고, 그 다음 생산물을 여과에 의해 수집하여 메틸 6-술폰아닐피리딘-3-카르복

실레이트 (약 0.85 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 170.0, 측정치 170.0.

[1182] 단계 2: 메틸 6-시클로프로필술폰과닐피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1183] 1,2-디클로로에탄 (약 10 mL) 중 메틸 6-술폰과닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 0.85 g, 5.02 mmol)의 용액에 시클로프로필보론산 (약 690 mg, 8.04 mmol), 2,2'-비피리딘 (약 785 mg, 5.02 mmol), 구리;디아세테이트;히드레이트 (약 912 mg, 5.02 mmol), 디세슘;카르보네이트 (약 1.64 g, 5.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 70°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 50 mL), 25% NH_3-H_2O (약 5 mL)의 첨가에 의해 원청하였고, DCM (약 50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-시클로프로필술폰과닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 0.82 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.01 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.87 - 3.96 (m, 3 H), 2.21 - 2.36 (m, 1 H), 1.16 - 1.23 (m, 2 H), 0.70 - 0.82 (m, 2 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 210.1, 측정치 210.0.

[1184] 단계 3: 메틸 6-시클로프로필술폰과닐피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1185] DCM (약 10 mL) 중 m-CPBA (약 677 mg, 3.92 mmol, 85 wt%)의 용액에 메틸 6-시클로프로필술폰과닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 0.8 g, 3.82 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na_2SO_3 수용액 (약 20 mL)의 첨가에 의해 원청하였고 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 6-시클로프로필술폰과닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 0.82 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.22 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.52 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.48 (tt, J = 8.0, 4.9 Hz, 1 H), 1.01 - 1.20 (m, 3 H), 0.69 - 0.79 (m, 1 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 226.0, 측정치 226.0.

[1186] 단계 4: 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1187] DCM (약 10 mL) 중 NH_2Boc (약 1.87 g, 16.0 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (3.43 g, 10.7 mmol), MgO (약 1.47 g, 35.5 mmol) 및 디아세톡시로듐 (약 157 mg, 0.710 mmol)의 용액에 메틸 6-시클로프로필술폰과닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 800 mg, 3.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 30 mL)의 첨가에 의해 원청하였고 EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 0.7 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 341.1, 측정치 341.1.

[1188] 단계 5: 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산의 합성

[1189] MeOH (약 4 mL) 중 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 200 mg, 0.588 mmol)의 용액에 H_2O (약 2 mL) 중 $LiOH-H_2O$ (약 296 mg, 7.05 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 3M HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 물 (약 30 mL)로 희석하였고 DCM (약 20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켜 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산 (약 135 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 327.1, 측정치 327.1.

[1190] 단계 6: tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-시클로프로필-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트의 합성

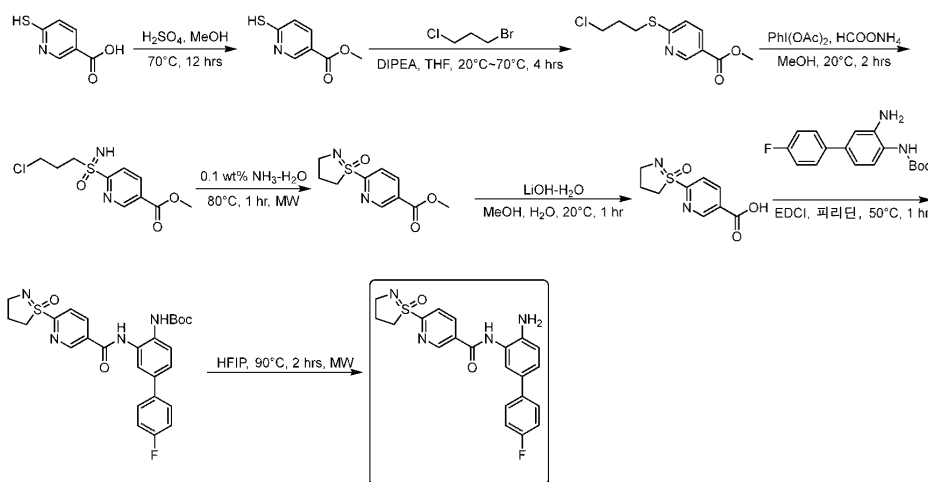
[1191] 피리딘 (약 5 mL) 중 EDCI (약 153 mg, 0.797 mmol)의 용액에 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰

이미도일)피리딘-3-카르복실산 (약 130 mg, 0.398 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 120 mg, 0.398 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-시클로프로필-옥소-술폰과닐리덴]카르바메이트 (약 150 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 611.2, 측정치 611.2.

단계 7: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(시클로프로필술폰이미도일)피리딘-3-카르복스아미드의 합성

DCM (약 1 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-시클로프로필-옥소-술폰과닐리덴]카르바메이트 (약 100 mg, 0.164 mmol)의 용액에 TFA (약 0.25 mL, 3.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: AD; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃); 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 32%에서 62% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(시클로프로필술폰이미도일)피리딘-3-카르복스아미드 (약 42.8 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.24 (s, 1 H), 8.36 - 8.58 (m, 2 H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.50 (s, 2 H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.10 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 2.90 (s, 1 H), 1.42 (s, 1 H), 1.23 (dd, J = 16.6, 5.5 Hz, 2 H), 1.06 - 1.18 (m, 2 H), 0.97 - 1.05 (m, 1 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 116.299; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 411.1, 측정치 411.1; HPLC: 97.67%@220nm, 100%@254nm.

실시예 14. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르복스아미드 (화합물 178)의 합성



단계 1: 메틸 6-술파닐피리딘-3-카르복실레이트의 합성

MeOH (20 mL) 중 6-술파닐피리딘-3-카르복실산 (약 3 g, 19.3 mmol)의 용액에 H₂SO₄ (약 1 mL, 19.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 70℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 50 mL 얼음 물에 부었다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 9로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (약 80 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 메틸 6-메틸술파닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 1.7 g)를 제공하였다. 수성 층을 1N HCl을 이용해 약 pH = 3으로 조정하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 메틸 6-술파닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 1 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 170.0, 측정치 169.8.

[1198] 단계 2: 메틸 6-(3-클로로프로필술폰과닐)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1199] THF (약 30 mL) 중 메틸 6-술폰과닐피리딘-3-카르복실레이트 (1 g, 5.91 mmol)의 용액에 DIPEA (약 2 mL, 11.5 mmol) 및 1-브로모-3-클로로-프로판 (약 2 mL, 20.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 그 다음 약 70℃에서 약 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(3-클로로프로필술폰과닐)피리딘-3-카르복실레이트 (약 960 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 246.0, 측정치 245.8.

[1200] 단계 3: 메틸 6-(3-클로로프로필술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1201] MeOH (약 20 mL) 중 메틸 6-(3-클로로프로필술폰과닐)피리딘-3-카르복실레이트 (약 860 mg, 3.50 mmol)의 용액에 암모니아;카르바산 (약 600 mg, 7.69 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 3.01 g, 9.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(3-클로로프로필술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 440 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 277.0, 측정치 276.9.

[1202] 단계 4: 메틸 6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1203] NH₃-H₂O (약 15 mL, 0.1 wt%) 중 메틸 6-(3-클로로프로필술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 390 mg, 1.41 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에 넣었다. 튜브를 약 80℃에서 약 1 시간 동안 마이크로파에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 340 mg)를 제공하였다.

[1204] 단계 5: 6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르복실산의 합성

[1205] MeOH (약 10 mL) 및 H₂O (약 5 mL) 중 메틸 6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 340 mg, 1.42 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 250 mg, 5.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 1N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM/IPA (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르복실산 (약 240 mg)을 제공하였다.

[1206] 단계 6: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[1207] 피리딘 (약 5 mL) 중 6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르복실산 (약 120 mg, 0.530 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 160 mg, 0.530 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 160 mg, 0.835 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 2/1; 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (약 63 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 511.2, 측정치 511.1.

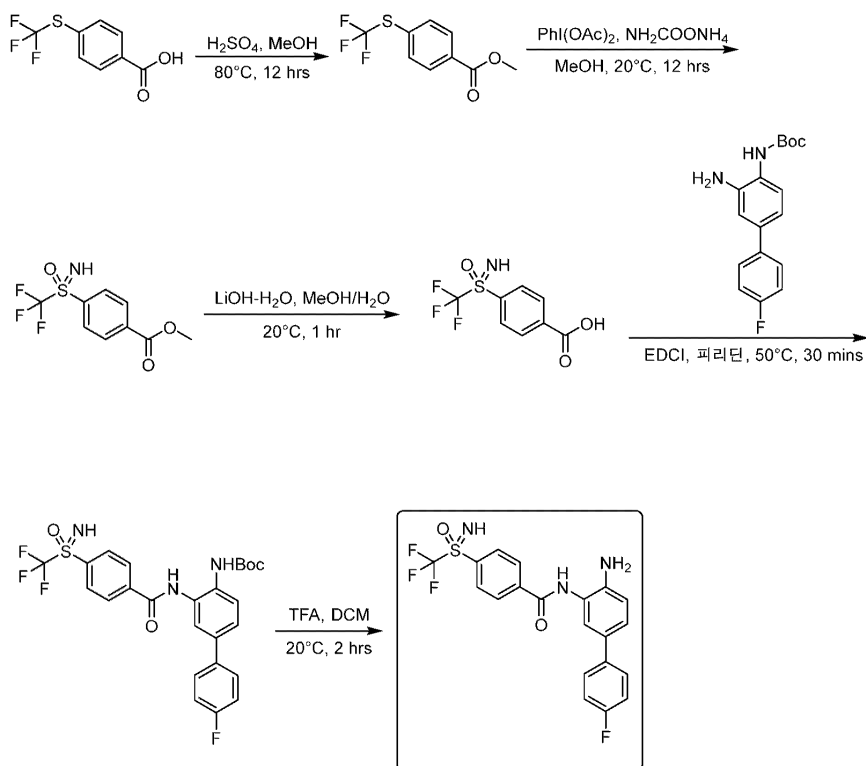
[1208] 단계 7: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르복사미드의 합성

[1209] HFIP (약 12 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (약 58 mg, 0.113 mmol)의 용액에 약 90℃에서 약 2 시간 동안 마이크로파에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 µm; 이동상 A: 10

mmol NH_4HCO_3 이 있는 물 (v%); 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 26%에서 56% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)피리딘-3-카르복스아미드 (약 20.7 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.74 (s, 1 H), 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2 H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.05 – 7.16 (m, 2 H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.94 – 4.36 (m, 3 H), 3.86 (dt, J = 13.2, 9.6 Hz, 1 H), 3.71 (dt, J = 10.4, 7.2 Hz, 1 H), 3.29 (ddd, J = 13.2, 8.0, 4.8 Hz, 1 H), 2.31 – 2.51 (m, 2 H); ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -116.593; HPLC: 98.99%@220nm, 99.35%@254nm; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 411.1, 측정치 411.1.

[1210]

실시예 15. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 177)의 합성



[1211]

[1212]

단계 1: 메틸 4-(트리플루오로메틸술폰아닐)벤조에이트의 합성

[1213]

MeOH (약 40 mL) 중 4-(트리플루오로메틸술폰아닐)벤조산 (약 3.9 g, 17.6 mmol)의 용액에 H_2SO_4 (약 5 mL, 17.6 mmol, 98 wt%)를 첨가하였다. 혼합물을 약 80°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음-물 (약 20 mL)에 첨가하였고 EtOAc (약 30 mL* 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 Na_2CO_3 수용액 (약 30 mL)으로 세정하였고, Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 메틸 4-(트리플루오로메틸술폰아닐)벤조에이트 (약 3.15 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H); ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -41.832.

[1214]

단계 2: 메틸 4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1215]

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (약 2 mL) 중 메틸 4-(트리플루오로메틸술폰아닐)벤조에이트 (약 100 mg, 0.423 mmol)의 용액에 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 285 mg, 0.884 mmol) 및 암모니아;카르바산 (약 50 mg, 0.640 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 5/1; 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤조에이트 (약 40 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ

ppm 8.27 - 8.31 (m, 2H), 8.15 - 8.25 (m, 2H), 4.00 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -78.482; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 268.0, 측정치 267.9.

[1216] 단계 3: 4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤조산의 합성

[1217] MeOH (약 2 mL) 및 H_2O (약 1 mL) 중 메틸 4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤조에이트 (약 40 mg, 0.149 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 30 mg, 0.714 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 1N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤조산 (약 70 mg)을 제공하였다.

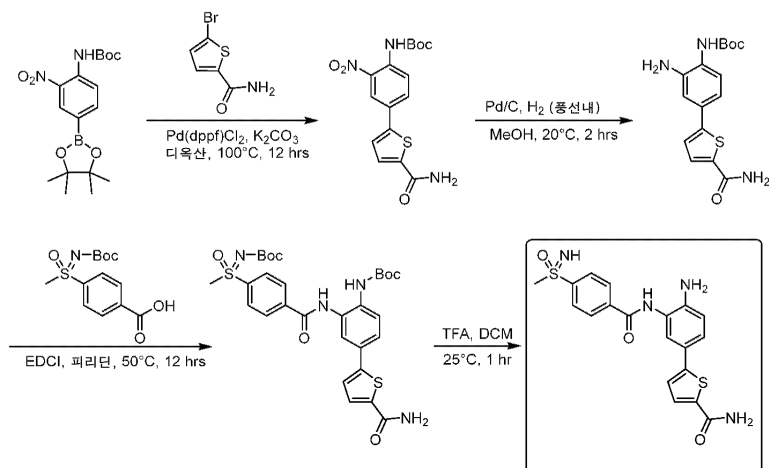
[1218] 단계 4: *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[1219] 피리딘 (약 2 mL) 중 4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤조산 (약 70 mg, 0.276 mmol)의 용액에 EDCI (약 80 mg, 0.417 mmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.330 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 약 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 18 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 90 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 538.1, 측정치 438.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1220] 단계 5: *N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1221] DCM (약 3 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 85 mg, 0.158 mmol)의 용액에 TFA (약 0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO_3 수성을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm ; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 46%에서 76% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 *N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(트리플루오로메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 7.3 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.11 - 8.21 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (brs, 2H), 3.76 (brs, 1H); ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -78.421, -116.293; LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 438.1; 측정치 438.0; HPLC: 97.92%@220nm; 98.48%@254nm.

[1222] 실시예 16. 5-[4-아미노-3-[[4-(메틸술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]티오펜-2-카르복스아미드 (화합물 176)의 합성



[1223]

[1224] 단계 1: tert-부틸 N-[4-(5-카르바모일-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1225] 디옥산 (약 3 mL) 중 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트 (약 200 mg, 0.549 mmol), 5-브로모티오펜-2-카르복사미드 (약 86 mg, 0.419 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (약 31 mg, 0.0420 mmol) 및 K₂CO₃ (약 173 mg, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(5-카르바모일-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 150 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 364.1, 측정치 363.9.

[1226] 단계 2: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-카르바모일-2-티에닐) 페닐]카르바메이트의 합성

[1227] MeOH (약 1 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(5-카르바모일-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 150 mg, 0.413 mmol)의 혼합물에는 Pd/C (약 53 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 2 시간 동안 H₂ 하에 (풍선내) 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 농축시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-카르바모일-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 100 mg)를 제공하였다.

[1228] 단계 3: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-카르바모일-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜라닐렌]카르바메이트의 합성

[1229] 피리딘 (약 1 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-카르바모일-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 30 mg, 0.0900 mmol), 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-숯이미도일)벤조산 (약 30 mg, 0.0990 mmol) 및 EDCI (약 21 mg, 0.108 mmol)의 혼합물을 약 50°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-카르바모일-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-숯�팜라닐렌]카르바메이트 (약 50 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 615.2, 측정치 615.3.

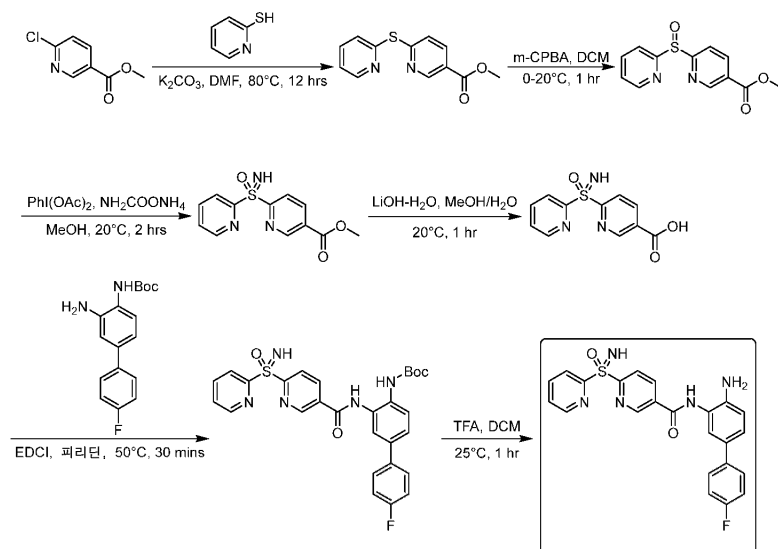
[1230] 단계 4: 5-[4-아미노-3-[[4-(메틸숯이미도일)벤조일]아미노]페닐]티오펜-2-카르복사미드의 합성

[1231] DCM (약 1 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-카르바모일-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-숯�팜라닐렌]카르바메이트 (약 50 mg, 0.0813 mmol) 및 TFA (약 0.06 mL, 0.818 mmol)의 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 25 wt% NH₃-H₂O를 이용해 pH 8로 조정하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상 A: (NH₄HCO₃)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 15%에서 45% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 5-[4-아미노-3-[[4-(메틸숯이미도일)벤조일]아미노]페닐]티오펜-2-카

르복스아미드 (약 7.4 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.22 - 8.30 (m, 2H), 8.15 - 8.21 (m, 2H), 7.65 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 415.1, 측정치 415.1; HPLC: 96.87%@220nm, 97.90%@254nm.

[1232]

실시예 17. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르복스아미드 (화합물 175)의 합성



[1233]

[1234]

단계 1: 메틸 6-(2-피리딜술폰피닐)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1235]

DMF (약 10 mL) 중 피리딘-2-티올 (약 778 mg, 7.00 mmol), 메틸 6-클로로피리딘-3-카르복실레이트 (약 1 g, 5.83 mmol), 삼칼륨; 카르보네이트 (약 2.4 g, 17.4 mmol)의 혼합물을 약 80°C 에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 0 내지 50%, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(2-피리딜술폰피닐)피리딘-3-카르복실레이트 (약 1.01 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 9.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.63 - 8.65 (m, 1H), 8.14 - 8.17 (m, 1H), 7.56 - 7.80 (m, 2 H), 7.40 - 7.42 (m, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 3.91 - 3.99 (m, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 247.0, 측정치 247.0.

[1236]

단계 2: 메틸 6-(2-피리딜술폰피닐)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1237]

DCM 중 (약 10 mL) 메틸 6-(2-피리딜술폰피닐)피리딘-3-카르복실레이트 (약 970 mg, 3.94 mmol)의 혼합물에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (약 1.20 g, 5.91 mmol, 85 wt%)을 약 0°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C 에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 10:0 내지 1:1, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(2-피리딜술폰피닐)피리딘-3-카르복실레이트 (약 690 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 9.07 - 9.16 (m, 1H), 8.53 - 8.64 (m, 1H), 8.35 - 8.45 (m, 1H), 8.03 - 8.12 (m, 1H), 7.89 - 7.98 (m, 1H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.88 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 263.0, 측정치 263.0.

[1238]

단계 3: 메틸 6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1239]

MeOH (약 6 mL) 중 메틸 6-(2-피리딜술폰피닐)피리딘-3-카르복실레이트 (약 650 mg, 2.48 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 2 g, 6.20 mmol), 암모니아; 카르바산 (약 406 mg, 5.20 mmol)의

혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 염수 (100 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르 /EtOAc = 0 내지 60%, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 320 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.48 (m, 2H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.91 (m, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 1H), 3.90 (s, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 278.1, 측정치 278.0.

[1240] 단계 4: 6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산의 합성

[1241] H₂O (약 2.5 mL) 및 MeOH (약 2.5 mL) 중 메틸 6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 270 mg, 0.974 mmol), 리튬; 히드록시드; 히드레이트 (약 204 mg, 4.87 mmol)의 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl을 이용해 약 pH = 2 - 3으로 산성화하였고 EtOAc (약 10 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄로 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산 (약 220 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.20 - 9.32 (m, 1H), 8.43 - 8.72 (m, 4H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 7.47 - 7.59 (m, 1H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 264.0, 측정치 264.0.

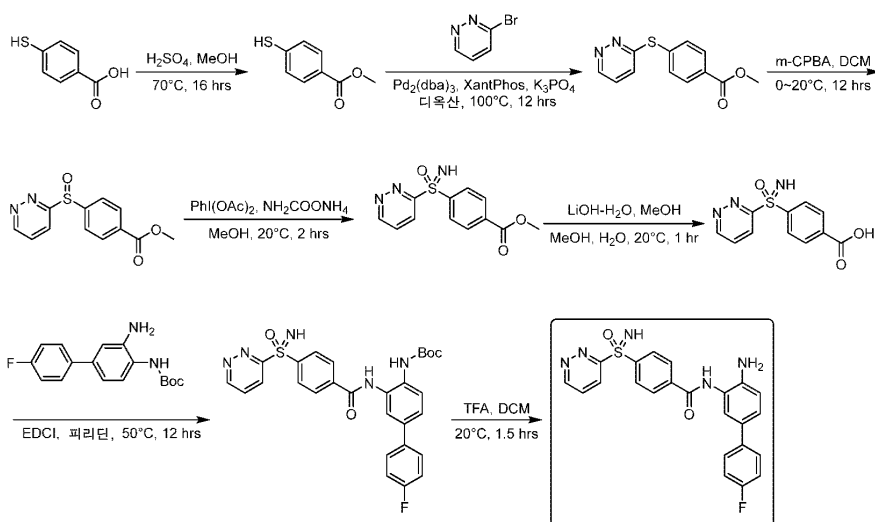
[1242] 단계 5: *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[1243] 피리딘 (약 3 mL) 중 6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산 (약 200 mg, 0.760 mmol), *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 253 mg, 0.837 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민; 히드로클로리드 (약 175 mg, 0.913 mmol)의 혼합물을 약 50℃에서 약 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 0 ~ 100%, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (약 310 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.89 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.37 - 8.45 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.90 - 8.01 (m, 1H), 7.38 - 7.53 (m, 3H), 7.28 - 7.30 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 1.45 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 548.2, 측정치 548.2.

[1244] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르복스아미드의 합성

[1245] TFA (1.5 mL) 및 DCM (약 5 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (약 290 mg, 0.530 mmol)의 혼합물을 약 25℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (약 4 mL)로 희석하였고 Na₂CO₃을 이용해 pH 약 6-7로 조정하였고, 여과하였고 여과물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: NH₄HCO₃이 있는 H₂O (v%); 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 34%에서 64% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르복스아미드 (약 115 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.97 - 10.08 (m, 1H), 9.08 - 9.18 (m, 1H), 8.56 - 8.69 (m, 2H), 8.30 - 8.47 (m, 2H), 8.14 - 8.18 (m, 1H), 7.47 - 7.69 (m, 4H), 7.18 - 7.38 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.25 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm - 117.471; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 448.1, 측정치 448.1; HPLC: 98.62%@220nm, 99.75%@254nm.

[1246] 실시예 18. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리다진-3-일술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 174)의 합성



[1247]

[1248] 단계 1: 메틸 4-술파닐벤조에이트의 합성

[1249] MeOH (약 20 mL) 중 4-술파닐벤조산 (약 3 g, 19.5 mmol)의 용액에 H₂SO₄ (약 1 mL, 18.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 70℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-술파닐벤조에이트 (약 2.7 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 7.81 - 7.88 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 169.0, 측정치 169.1.

[1250] 단계 2: 메틸 4-피리다진-3-일술파닐벤조에이트의 합성

[1251] 디옥산 (약 15 mL) 중 메틸 4-술파닐벤조에이트 (약 1 g, 5.94 mmol), 3-브로모피리다진 (약 2.84 g, 17.8 mmol), K₃PO₄ (약 3.79 g, 17.8 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (약 688 mg, 1.19 mmol) 및 (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온;팔라듐 (약 545 mg, 0.595 mmol)의 혼합물을 약 100℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~45%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-피리다진-3-일술파닐벤조에이트 (약 1.13 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.08 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 2H), 7.67 - 7.75 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.54 (m, 1H), 3.88 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 247.0, 측정치 247.0.

[1252] 단계 3: 메틸 4-피리다진-3-일술파닐벤조에이트의 합성

[1253] DCM (약 10 mL) 중 메틸 4-피리다진-3-일술파닐벤조에이트 (약 1.1 g, 4.47 mmol)의 용액에 m-CPBA (약 1 g, 4.93 mmol, 85 wt%)를 약 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 13 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (약 30 mL), 포화된 Na₂CO₃ 수용액 (약 30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 30 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-피리다진-3-일술파닐벤조에이트 (약 850 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.33 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.92 - 8.00 (m, 3H), 3.85 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 263.0, 측정치 263.0.

[1254] 단계 4: 메틸 4-(피리다진-3-일숴폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1255] 메틸 4-피리다진-3-일숴폰이미도일벤조에이트 (약 700 mg, 2.67 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약

2.15 g, 6.66 mmol), 암모니아;카르바산 (약 420 mg, 5.38 mmol) 및 MeOH (약 10 mL)의 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(피리다진-3-일술폰이미도일)벤조에이트 (약 190 mg)를 제공하였다. 메틸 4-피리다진-3-일술폰벤조에이트 (390 mg)를 회수하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 278.1, 측정치 278.1.

[1256] 단계 5: 4-(피리다진-3-일술폰이미도일)벤조산의 합성

[1257] MeOH (약 3 mL) 및 H₂O (약 1 mL) 중 메틸 4-(피리다진-3-일술폰이미도일)벤조에이트 (약 380 mg, 1.37 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (약 570 mg, 13.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 혼합물을 포화된 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 5로 조정하였다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 4-(피리다진-3-일술폰이미도일)벤조산 (약 1.3 g)을 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 264.0, 측정치 264.0.

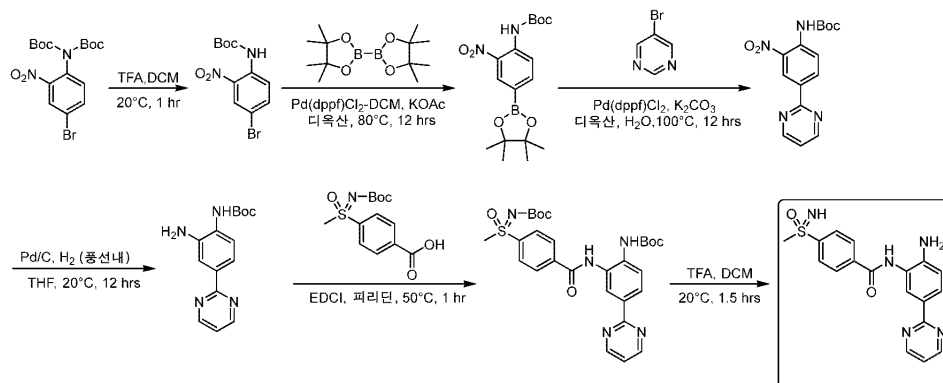
[1258] 단계 6: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(피리다진-3-일술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[1259] 피리딘 (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 400 mg, 1.32 mmol), 4-(피리다진-3-일술폰이미도일)벤조산 (약 1.3 g, 1.33 mmol, 27 wt%) 및 3-(에틸이미노메틸렌)아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 468 mg, 2.44 mmol)의 혼합물을 약 50℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(피리다진-3-일술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 70 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 548.2, 측정치 548.2.

[1260] 단계 7: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리다진-3-일술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1261] tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(피리다진-3-일술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 60 mg, 0.110 mmol), DCM (약 2 mL) 및 TFA (약 0.2 mL, 2.60 mmol)의 혼합물을 약 20℃에서 약 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2.Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃); 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 30%에서 60% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 약 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피리다진-3-일술폰이미도일)벤즈아미드 (약 18.5 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.92 (s, 1H), 9.39 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 4H), 8.01 (dd, *J* = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.16 (brs, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -117.449; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 448.1, 측정치 448.2; HPLC: 91.78%@220nm, 97.61%@254nm.

[1262] 실시예 19. N-[2-아미노-5-(p-톨릴)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 158)의 합성



[1263]

[1264] 단계 1: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트의 합성

[1265] tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (약 14 g, 33.5 mmol), DCM (약 140 mL) 및 TFA (약 3.9 mL, 50.6 mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액 (약 50 mL)을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 약 DCM (약 50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 약 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 다음 단계에 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 11 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.26 - 8.29 (m, 1H), 8.18 - 8.24 (m, 1H), 7.77 - 7.81 (m, 1H), 1.49 - 1.58 (m, 9H).

[1266] 단계 2: tert-부틸 N-[2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트의 합성

[1267] 1,4-디옥산 (약 30 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (약 6 g, 23.6 mmol), tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 5 g, 15.8 mmol)의 혼합물에 KOAc (약 8.9 g, 31.5 mmol) 및 시클로헥센(디페닐)포스판;디클로로메탄 디클로로팔라듐;철 (약 1.29 g, 1.58 mmol)을 첨가하였다. 용액을 N₂로 약 3 회 동안 탈기하였다. 그 다음 혼합물을 약 80°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 50 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고 DCM (약 50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트 (약 5.7 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.76 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.90 (m, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (s, 12H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 365.2, 측정치 265.1 (Boc 절단된 덩어리).

[1268] 단계 3: tert-부틸 N-(2-니트로-4-피리미딘-2-일-페닐)카르바메이트의 합성

[1269] 디옥산 (약 15 mL) 및 H₂O (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트 (약 1.50 g, 4.12 mmol), 2-브로모피리미딘 (약 500 mg, 3.14 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (약 230 mg, 0.315 mmol) 및 K₂CO₃ (약 1.3 g, 9.41 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 50 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고 EtOAc (약 50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-(2-니트로-4-피리미딘-2-일-페닐)카르바메이트 (약 160 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.85 (s, 1H), 9.33 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.69 - 8.72 (m, 2H), 7.18 - 7.22 (m, 1H), 1.57 (s, 9H);

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 317.1, 측정치 317.1.

[1270] 단계 4: tert-부틸 N-(2-아미노-4-피리미딘-2-일-페닐)카르바메이트의 합성

[1271] THF (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-(2-니트로-4-피리미딘-2-일-페닐)카르바메이트 (약 140 mg, 0.443 mmol)의 용액에 Pd/C (약 50 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 약 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 수소 하에 (풍선내) 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-(2-아미노-4-피리미딘-2-일-페닐)카르바메이트 (약 120 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 287.1, 측정치 287.1.

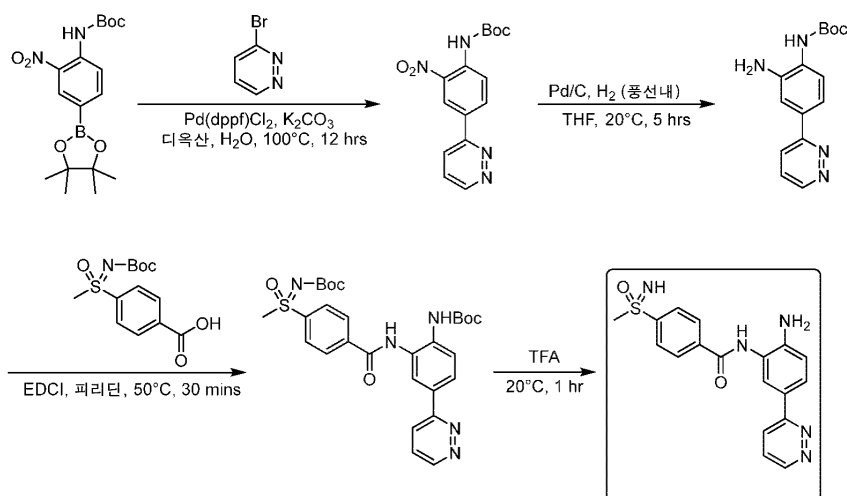
[1272] 단계 5: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-피리미딘-2-일-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1273] 피리딘 (약 4 mL) 중 tert-부틸 N-(2-아미노-4-피리미딘-2-일-페닐)카르바메이트 (약 120 mg, 0.419 mmol), 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 100 mg, 0.334 mmol) 및 3-(에틸이미도메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 96 mg, 0.501 mmol)의 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 8 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-피리미딘-2-일-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 87 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 568.2, 측정치 568.2.

[1274] 단계 6: N-(2-아미노-5-피리미딘-2-일-페닐)-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1275] tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-피리미딘-2-일-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 87 mg, 0.153 mmol), DCM (약 2 mL) 및 TFA (약 1.5 mL, 19.5 mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 약 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 4%에서 34% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-(2-아미노-5-피리미딘-2-일-페닐)-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 16 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.89 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (br d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.25 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.13 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 368.1, 측정치 368.1; HPLC: 100%@254nm, 100%@254nm.

[1276] 실시예 20. N-(2-아미노-5-피리다진-3-일-페닐)-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 157)의 합성



[1277]

[1278] 단계 1: tert-부틸 N-(2-니트로-4-피리다진-3-일-페닐)카르바메이트의 합성

[1279] H_2O (3 mL) 및 디옥산 (약 15 mL) 중 tert-부틸

N-[2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트 (약 1 g, 2.75 mmol), 3-브로모피리다진 (약 360 mg, 2.26 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (약 333 mg, 0.456 mmol) 및 K₂CO₃ (약 938 mg, 6.79 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 100℃에서 약 12 시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 20 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~65%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-(2-니트로-4-피리다진-3-일-페닐)카르바메이트 (약 556 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 317.1, 측정치 316.9.

[1280] 단계 2: tert-부틸 N-(2-아미노-4-피리다진-3-일-페닐)카르바메이트의 합성

[1281] THF (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-(2-니트로-4-피리다진-3-일-페닐)카르바메이트 (약 450 mg, 1.42 mmol)의 용액에는 Pd/C (약 200 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 약 3 회 동안 퍼징하였다. 여과물을 감압 하에 약 20℃에서 약 5 시간 동안 농축시켰다. 생성된 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 MeOH (약 50 mL * 3)에 의해 세정하였고 여과물을 감압 하에 농축시켜 다음 단계에 추가 정제 없이 사용된 tert-부틸 N-(2-아미노-4-피리다진-3-일-페닐)카르바메이트 (약 490 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.13 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 287.1, 측정치 287.1.

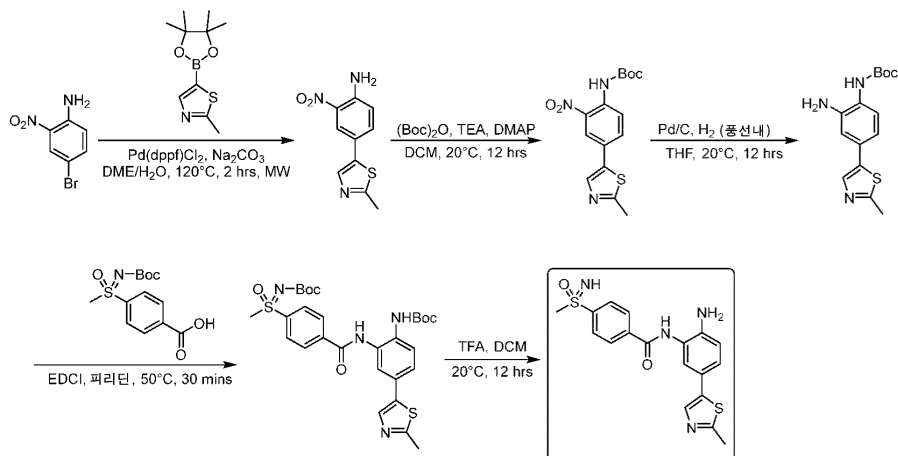
[1282] 단계 3: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-피리다진-3-일-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1283] 피리딘 (약 4 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-숯이미도일)벤조산 (약 100 mg, 0.334 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 96 mg, 0.501 mmol) 및 tert-부틸 N-(2-아미노-4-피리다진-3-일-페닐)카르바메이트 (약 106 mg, 0.370 mmol)의 혼합물을 약 50℃에서 약 30 분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 12 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-피리다진-3-일-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-숯과닐리덴]카르바메이트 (약 70 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 568.2, 측정치 568.2.

[1284] 단계 4: N-(2-아미노-5-피리다진-3-일-페닐)-4-(메틸숯이미도일)벤즈아미드의 합성

[1285] tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-피리다진-3-일-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-숯과닐리덴]카르바메이트 (약 70 mg, 0.123 mmol) 및 TFA (약 1.5 mL)의 용액에 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 28 wt% NH₃-H₂O를 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2-Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (10 mm NH₄HCO₃)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 7 %에서 37 % B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-(2-아미노-5-피리다진-3-일-페닐)-4-(메틸숯이미도일)벤즈아미드 (약 15 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.99 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 - 8.13 (m, 4H), 7.84 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.54 (brs, 2H), 3.14 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 368.1, 측정치 368.2; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm.

[1286] 실시예 21. N-[2-아미노-5-(2-메틸티아졸-5-일)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 156)의 합성



[1287]

[1288] 단계 1: 4-(2-메틸티아졸-5-일)-2-니트로-아닐린의 합성

[1289] H₂O (약 5 mL) 및 DME (약 15 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 330 mg, 1.52 mmol), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸 (약 445 mg, 1.98 mmol), 시클로헥틸(디페닐)포스판; 디클로로메탄; 디클로로팔라듐; 철 (약 248 mg, 0.304 mmol), Na₂CO₃ (약 483 mg, 4.56 mmol)의 혼합물을 약 120℃에서 약 2 시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 25g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 4-(2-메틸티아졸-5-일)-2-니트로-아닐린 (약 311 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.65 (s, 3H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 236.0, 측정치 236.0.

[1290] 단계 2: tert-부틸 N-[4-(2-메틸티아졸-5-일)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1291] DCM (약 5 mL) 중 4-(2-메틸티아졸-5-일)-2-니트로-아닐린 (약 311 mg, 1.32 mmol), tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 0.7 mL, 3.05 mmol), TEA (약 0.6 mL, 4.30 mmol) 및 DMAP (약 80 mg, 0.655 mmol)의 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (약 20 mL)로 희석하였고 디클로로메탄 (약 20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (약 5 mL)으로 희석하였다. 혼합물에 TEA (약 0.6 mL, 4.30 mmol), DMAP (약 80 mg, 0.655 mmol) 및 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 0.7 mL, 3.05 mmol)를 첨가하였다, 혼합물을 약 20℃ 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (약 20 mL)로 희석하였고 디클로로메탄 (약 20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 20g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(2-메틸티아졸-5-일)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 143 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.69 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.53, 2.26 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.53 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 336.1, 측정치 336.1.

[1292] 단계 3: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-메틸티아졸-5-일)페닐]카르바메이트의 합성

[1293] THF (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(2-메틸티아졸-5-일)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 143 mg, 0.426 mmol)의 용액에 Pd-C (약 15 mg, 50%의 물이 있는 10%의 Pd, wt%)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 약 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에 (풍선내) 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다.

혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-메틸티아졸-5-일)페닐]카르바메이트 (약 93.4 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.37 (brs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.16, 2.13 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 306.1, 측정치 306.1.

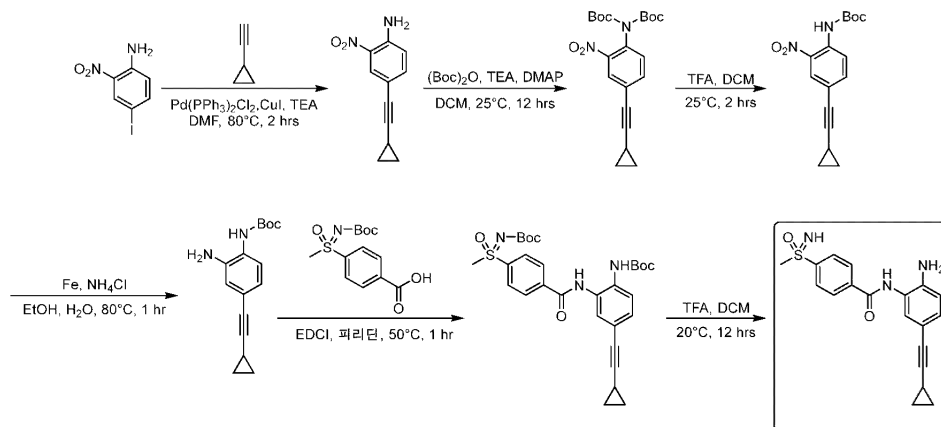
[1294] 단계 4: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-메틸티아졸-5-일)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1295] 피리딘 (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-메틸티아졸-5-일)페닐]카르바메이트 (약 93.4 mg, 0.305 mmol) 및 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-숯이미도일)벤조산 (약 92 mg, 0.307 mmol)의 용액에 3-(에틸이미노)메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 88 mg, 0.459 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 약 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage ®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-메틸티아졸-5-일)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 120 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 9.70 - 9.87 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 8.06 - 8.12 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.28, 1.76 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.41 (s, 9H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 587.2, 측정치 587.2.

[1296] 단계 5: N-[2-아미노-5-(2-메틸티아졸-5-일)페닐]-4-(메틸숯이미도일)벤즈아미드의 합성

[1297] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-메틸티아졸-5-일)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 120 mg, 0.204 mmol)의 용액에 TFA (약 0.32 mL, 4.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 28% NH_4OH 용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 75 $\times$ 40 mm $\times$ 3 μm ; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; 이동상 B: ACN; 구배: 7.8 분 내에 25%에서 55% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-메틸티아졸-5-일)페닐]-4-(메틸숯이미도일)벤즈아미드 (약 14.4 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.89 - 10.00 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 7.97 - 8.10 (m, 2H), 7.70 - 7.82 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 - 7.32 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 5.24 - 5.36 (m, 2H), 4.40 - 4.43 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 387.1, 측정치 387.2; HPLC: 98.63%@220nm, 95.08%@254nm

[1298] 실시예 22. N-[2-아미노-5-(2-시클로프로필에틸닐)페닐]-4-(메틸숯이미도일)벤즈아미드 (화합물 155)의 합성



[1299] 단계 1: 4-(2-시클로프로필에틸닐)-2-니트로-아닐린의 합성

[1301] DMF (약 10 mL) 중 4-요오도-2-니트로-아닐린 (약 1.0 g, 3.79 mmol), 에틸닐시클로프로판 (약 0.3 mL, 3.78

mmol), 요오도구리 (약 721 mg, 3.79 mmol), TEA (약 3.78 mmol, 0.5 mL) 및 디클로로팔라듐;트리페닐포스판 (약 266 mg, 0.378 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 약 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 약 80℃에서 약 2 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl (약 30 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 4-(2-시클로프로필에티닐)-2-니트로-아닐린 (약 880 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 203.1, 측정치 202.9.

[1302] 단계 2: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(2-시클로프로필에티닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1303] THF (약 10 mL) 중 4-(2-시클로프로필에티닐)-2-니트로-아닐린 (약 880 mg, 4.35 mmol)의 용액에 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 2.5 mL, 10.9 mmol), N,N-디에틸에탄아민 (약 1.8 mL, 13.1 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (약 53 mg, 0.434 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 25℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (약 20 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(2-시클로프로필에티닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 1.32 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 1.44 - 1.51 (m, 1 H), 1.38 (s, 18 H), 0.89 - 0.96 (m, 2 H), 0.85 (qd, J = 5.2, 2.8 Hz, 2 H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 403.2, 측정치 202.9 (Boc 절단된 덩어리).

[1304] 단계 3: tert-부틸 N-[4-(2-시클로프로필에티닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1305] DCM (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(2-시클로프로필에티닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 1.32 g, 3.28 mmol)의 용액에 TFA (약 0.4 mL, 4.92 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 25℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 30 mL)으로 희석하였고 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(2-시클로프로필에티닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 915 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.66 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 1.54 (s, 9 H), 1.40 - 1.48 (m, 1 H), 0.87 - 0.93 (m, 2 H), 0.80 - 0.85 (m, 2 H).

[1306] 단계 4: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-시클로프로필에티닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1307] EtOH (약 9 mL) 및 H₂O (약 3 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(2-시클로프로필에티닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 915 mg, 3.03 mmol)의 용액에 철 (약 845 mg, 15.1 mmol) 및 암모니아;히드로클로리드 (약 809 mg, 15.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 80℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 물 (약 20 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 30 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-시클로프로필에티닐)페닐]카르바메이트 (약 371 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 273.2, 측정치 216.9.

[1308] 단계 5: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-시클로프로필에티닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰리덴]카르바메이트의 합성

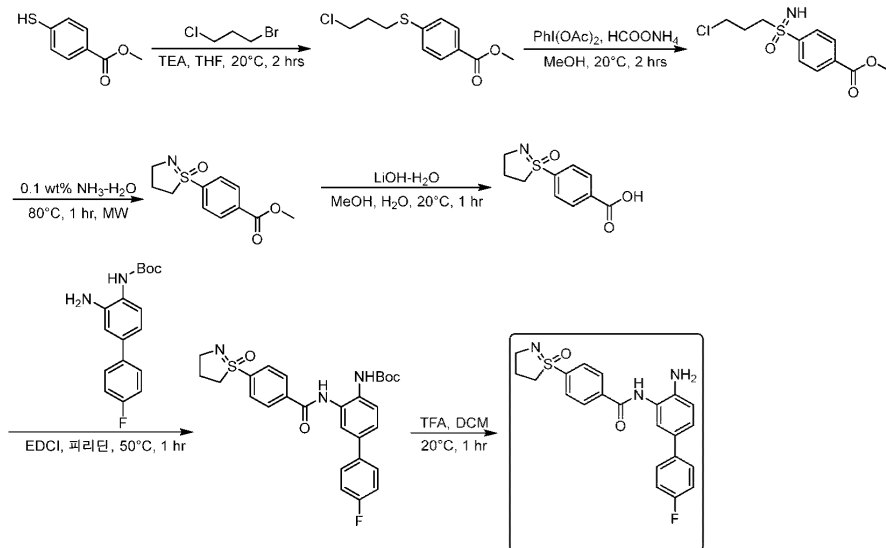
[1309] 피리딘 (약 6 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-시클로프로필에티닐)페닐]카르바메이트 (약 120 mg, 0.441 mmol)의 용액에 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 109 mg, 0.364 mmol) 및 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민 (약 85 mg, 0.548 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약

1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (약 30 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-시클로프로필에티닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 123 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z: 계산치 576.2, 측정치 576.1

[1310] 단계 6: N-[2-아미노-5-(2-시클로프로필에티닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1311] DCM (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-시클로프로필에티닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 126 mg, 0.228 mmol)의 용액에 TFA (약 0.2 mL, 2.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 30 mL)으로 희석하였고 포화된 Na_2CO_3 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2 Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm ; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 31%에서 61% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-시클로프로필에티닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 4 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.83 - 7.92 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 1.39 - 1.46 (m, 1 H), 0.81 - 0.88 (m, 2 H), 0.73 - 0.80 (m, 2 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 354.1, 측정치 353.9. HPLC: 95.35%@220nm, 94.82%@254nm.

[1312] 실시예 23. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (화합물 154)의 합성



[1313] 단계 1: 메틸 4-(3-클로로프로필술팜닐)벤조에이트

[1314] THF (약 30 mL) 중 메틸 4-술팜닐벤조에이트 (약 1 g, 5.94 mmol), 1-브로모-3-클로로-프로판 (약 1.2 mL, 11.9 mmol), N,N-디에틸에탄아민 (약 1.7 mL, 11.9 mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (약 20 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-클로로프로필술팜닐)벤조에이트 (약 1.3 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.89 - 7.94 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.15 Hz, 2H), 3.13 (t, J =

7.03 Hz, 2H), 2.11 (quin, $J = 6.59$ Hz, 2H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 245.0, 측정치 245.0.

[1316] 단계 2: 메틸 4-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1317] MeOH (약 20 mL) 중 메틸 4-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조에이트 (약 1.3 g, 5.31 mmol)의 용액에 암모니아;카르바미트 (약 0.83 g, 10.6 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 4.28 g, 13.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (약 20 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 45 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조에이트 (약 0.98 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.22 (d, $J = 8.50$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 8.50$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 6.19$ Hz, 2H), 3.27 - 3.41 (m, 2H), 2.30 - 2.41 (m, 2H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 276.0, 측정치 276.0.

[1318] 단계 3: 메틸 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트의 합성

[1319] 0.1 wt% NH₃-H₂O (약 10 mL) 중 메틸 4-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조에이트 (약 980 mg, 3.55 mmol)를 마이크로파 튜브에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 약 80°C에서 약 1 시간 동안 마이크로파에서 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (약 243 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 240.1, 측정치 240.1.

[1320] 단계 4: 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산의 합성

[1321] MeOH (약 4 mL) 및 H₂O (약 2 mL) 중 메틸 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (약 245 mg, 1.02 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O (약 430 mg, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산 (약 1.3 g)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.32 - 8.38 (m, 2H), 8.27 - 8.31 (m, 2H), 3.95 - 4.47 (m, 4H), 2.68 - 2.95 (m, 2H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 226.0, 측정치 226.1.

[1322] 단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

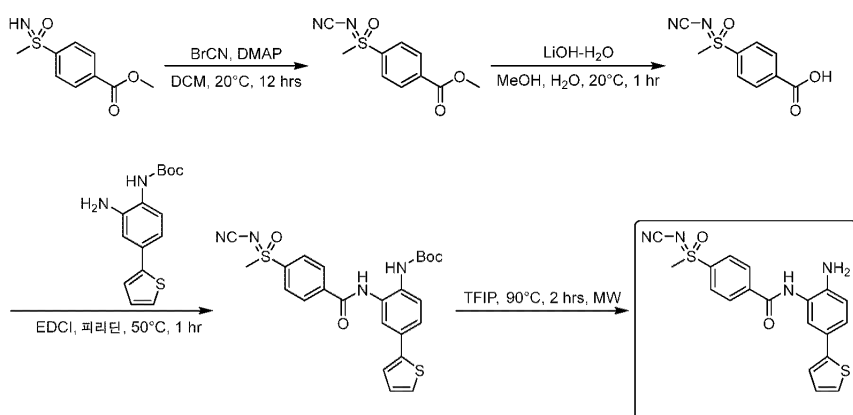
[1323] 피리딘 (약 6 mL) 중 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산 (약 600 mg, 0.453 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 137 mg, 0.453 mmol)의 용액에 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 130 mg, 0.678 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 70 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.09 - 10.14 (m, 1H), 8.77 - 8.85 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 8.38$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.38$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 1.88$ Hz, 1H), 7.65 - 7.74 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 8.50$, 2.13 Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.88$ Hz, 2H), 3.82 - 3.88 (m, 1H), 3.66 - 3.74 (m, 1H), 3.44 - 3.48 (m, 2H), 2.22 - 2.31 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 510.2, 측정치 510.2.

[1324] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드의 합성

[1325] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 70 mg, 0.137 mmol)의 용액에 TFA (약 0.2 mL, 2.60 mmol)를 첨가하였다. 혼합

물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 28 wt% NH₃-H₂O를 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Du-rashell 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 35%에서 65% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (약 24.4 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.91 - 10.01 (m, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.00 (s, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.69, 5.44 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 1.88 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.38, 2.13 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.88 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 5.18 (brs, 2H), 3.81 - 3.88 (m, 1H), 3.70 (dt, *J* = 10.22, 6.58 Hz, 1H), 3.44 - 3.48 (m, 2H), 2.22 - 2.31 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm - 117.456; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 410.1, 측정치 410.2; HPLC: 98.72%@220nm; 98.39%@254nm.

[1326] **실시예 24. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 153)의 합성**



[1327] 단계 1: 메틸 4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1329] DCM (약 6 mL) 중 메틸 4-(메틸술폰이미도일)벤조에이트 (약 260 mg, 1.22 mmol)의 용액에 DMAP (약 150 mg, 1.23 mmol) 및 BrCN (약 140 mg, 1.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 킁칭하였다. 혼합물을 DCM (약 15 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 그 다음 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 20 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 230 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 239.0, 측정치 238.8.

[1330] 단계 2: 4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤조산의 합성

[1331] MeOH (약 2 mL) 및 H₂O (약 1 mL) 중 메틸 4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 230 mg, 0.965 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 150 mg, 3.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 160 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.23 - 8.29 (m, 2H), 8.15 - 8.20 (m, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 225.0, 측정치 224.8.

[1332] 단계 3: tert-부틸 N-[2-[[4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

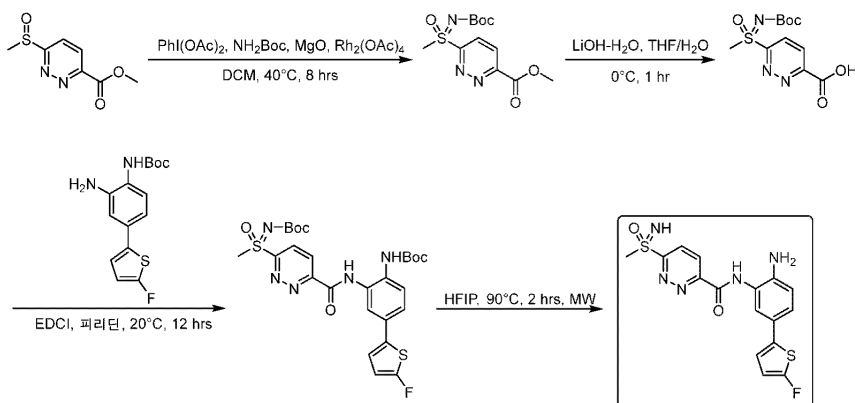
[1333] 피리딘 (약 3 mL) 중 4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 160 mg, 0.713 mmol)의 용액에 EDCI (약 200 mg, 1.04 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 250 mg, 0.860 mmol)를 첨

가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 물 (약 5 mL)로 희석하였고 DCM (약 10 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 15 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 18 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 110 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.17 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29 - 8.34 (m, 2H), 8.21 - 8.26 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 497.1, 측정치 396.8 (Boc 절단된 덩어리).

[1334] 단계 4: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1335] HFIP (약 12 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.201 mmol)의 용액에 마이크로파 튜브에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 약 90℃에서 약 2 시간 동안 마이크로파에서 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mm NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 32%에서 62% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(N-시아노-S-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드 (약 36.4 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.33 - 8.37 (m, 2H), 8.22 - 8.28 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS [M+H]⁺ m/z: 계산치 397.1; 측정치 396.9; HPLC: 99.29%@220nm; 99.27%@254nm.

[1336] 실시예 25. N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리다진-3-카르복사미드 (화합물 152)의 합성



[1337]

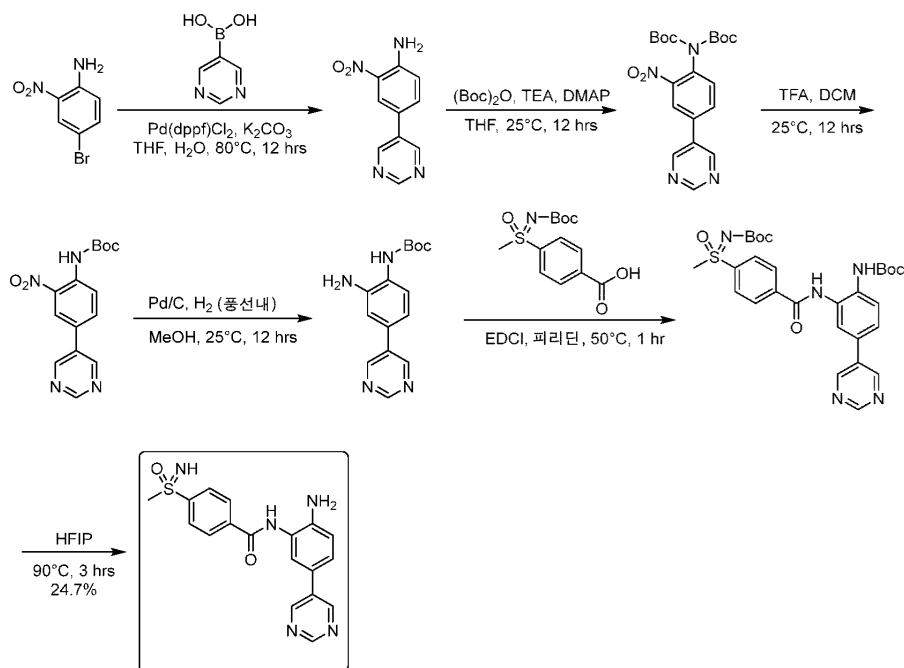
[1338] 단계 1: 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1339] DCM (약 30 mL) 중 메틸 6-메틸술폰피리다진-3-카르복실레이트 (약 1.3 g, 6.49 mmol), tert-부틸 카르바메이트 (약 910 mg, 7.77 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 3.16 g, 9.82 mmol) 및 옥소마그네슘 (약 1.3 g, 32.3 mmol)의 용액에 디아세톡시로듐 (약 70 mg, 0.317 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40℃에서 약 8 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실레이트 (약 1.1 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 316.1, 측정치 215.8 (Boc 절단된 덩어리).

[1340] 단계 2: 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실산의 합성

- [1341] THF (약 5 mL) 및 H₂O (약 0.5 mL) 중 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실레이트 (약 500 mg, 1.59 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 150 mg, 3.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 0℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 50 mL)으로 희석하였고, 2 N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 현탁액을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켜 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실산 (약 470 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.49 - 8.56 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 1.22 (s, 9 H).
- [1342] 단계 3: tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]피리다진-3-일]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성
- [1343] 피리딘 (약 5 mL) 중 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실산 (약 200 mg, 0.664 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 90 mg, 0.291 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 110 mg, 0.574 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N HCl 수용액으로 킨칭하여 약 pH = 4로 조정하였고 DCM (약 20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르 /EtOAc = 1/1, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]피리다진-3-일]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 130 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+Na]⁺ m/z: 계산치 614.2, 측정치 614.1.
- [1344] 단계 4: N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리다진-3-카르복스아미드의 합성
- [1345] HFIP (약 12 mL) 중 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]피리다진-3-일]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 120 mg, 0.208 mmol)를 약 90℃에서 약 2 시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, EtOAc/MeOH = 10/1; 254 nm)에 의해 정제시켜 생산물을 제공하였다. 생산물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 물; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 30%에서 60% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제하여 N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리다진-3-카르복스아미드 (약 25.3 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.60 - 8.65 (m, 1 H), 8.50 - 8.56 (m, 1 H), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.85 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.49 (dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm -135.50; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 392.1; 측정치 391.9; HPLC: 97.80%@220 nm; 95.71%@254 nm.

[1346] 실시예 26. N-(2-아미노-5-피리미딘-5-일-페닐)-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 151)의 합성



[1347]

[1348] 단계 1: 2-니트로-4-피리미딘-5-일-아닐린의 합성

[1349] 테트라히드로푸란 (약 10 mL) 및 H₂O (약 1 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 1 g, 4.61 mmol), 피리미딘-5-일보론산 (약 685 mg, 5.53 mmol), 시클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철 (약 337 mg, 0.461 mmol) 및 삼칼륨;카르보네이트 (약 1.9 g, 13.8 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 약 80°C에서 약 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 H₂O (약 30 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 2-니트로-4-피리미딘-5-일-아닐린 (약 337 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.08 - 9.15 (m, 3 H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 217.1, 측정치 216.9.

[1350] 단계 2: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-(2-니트로-4-피리미딘-5-일-페닐)카르바메이트의 합성

[1351] THF (약 10 mL) 중 2-니트로-4-피리미딘-5-일-아닐린 (약 337 mg, 1.56 mmol)의 용액에 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 0.9 mL, 3.89 mmol), N,N-디에틸에탄아민 (약 473 mg, 4.67 mmol, 0.651 mL), 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (약 19 mg, 0.156 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (약 20 mL)로 희석하였고, EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-(2-니트로-4-피리미딘-5-일-페닐)카르바메이트 (약 397 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 9.03 (s, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 7.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 1.45 (s, 18 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 417.2, 측정치 316.9 (Boc 절단된 덩어리).

[1352] 단계 3: tert-부틸 N-(2-니트로-4-피리미딘-5-일-페닐)카르바메이트의 합성

[1353] DCM (약 12 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-(2-니트로-4-피리미딘-5-일-페닐)카르바메이트 (약 397 mg, 0.953 mmol)의 용액에 TFA (약 0.1 mL, 1.43 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 12 시간 동안

교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하였고 포화된 Na_2CO_3 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-(2-니트로-4-피리미딘-5-일-페닐)카르바메이트 (약 216 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.76 (s, 1 H), 9.23 - 9.30 (m, 1 H), 8.93 - 9.03 (m, 2 H), 8.79 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 1.57 (s, 9 H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 317.1, 측정치 316.9.

[1354] 단계 4: tert-부틸 N-(2-아미노-4-피리미딘-5-일-페닐)카르바메이트의 합성

[1355] MeOH (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-(2-니트로-4-피리미딘-5-일-페닐)카르바메이트 (약 150 mg, 0.474 mmol)의 용액에 Pd/C (약 45 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 로 약 3 회 동안 퍼징하였고 약 25°C에서 약 12 시간 동안 H_2 하에 (풍선내) 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-(2-아미노-4-피리미딘-5-일-페닐)카르바메이트 (약 130 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.18 (s, 1 H), 8.90 (s, 2 H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 287.1, 측정치 230.9 (t-Bu 절단된 덩어리).

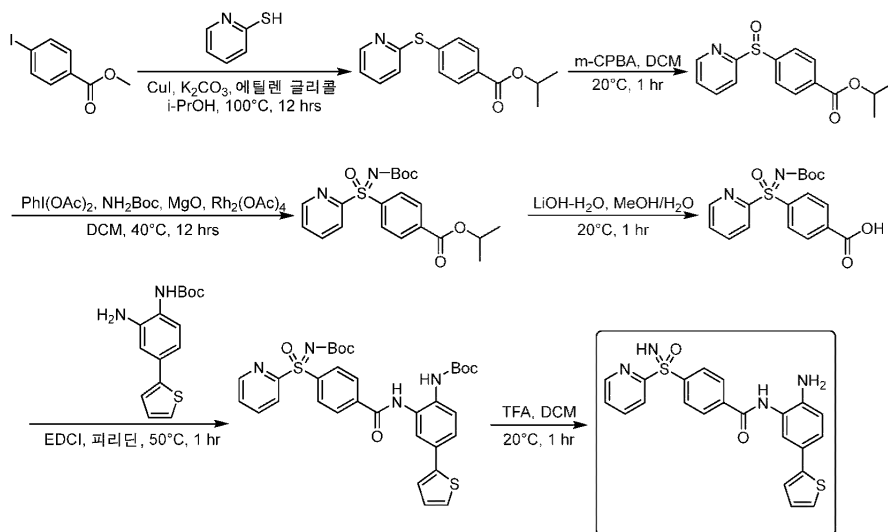
[1356] 단계 5: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-피리미딘-5-일-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1357] 피리딘 (약 2 mL) 중 tert-부틸 N-(2-아미노-4-피리미딘-5-일-페닐)카르바메이트 (약 120 mg, 0.419 mmol)의 용액에 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 150 mg, 0.501 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸)렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 120 mg, 0.626 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (30 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-피리미딘-5-일-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 260 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.91 (brs, 1 H), 9.18 - 9.24 (m, 1 H), 8.98 (s, 2 H), 8.19 - 8.25 (m, 3 H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.33 - 7.46 (m, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 1.56 (s, 9 H), 1.41 (s, 9 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 568.2, 측정치 468.1 (Boc 절단된 덩어리).

[1358] 단계 6: N-(2-아미노-5-피리미딘-5-일-페닐)-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1359] HFIP (약 15 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-피리미딘-5-일-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 150 mg, 0.264 mmol)의 용액에 약 90°C에서 약 3 시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: AD; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm ; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 7%에서 37% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-(2-아미노-5-피리미딘-5-일-페닐)-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 24 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.98 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.03 (s, 2 H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 4.42 (s, 1 H), 3.12 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z: 계산치 390.1, 측정치 390.0. HPLC: 97.38%@220nm, 97.55%@254nm.

[1360] 실시예 27. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 150)의 합성



[1361]

[1362] 단계 1: 이소프로필 4-(2-피리딜술폰피닐)벤조에이트의 합성

[1363] 메틸 4-요오도벤조에이트 (약 1 g, 3.82 mmol), 피리딘-2-티올 (약 430 mg, 3.87 mmol), CuI (약 150 mg, 0.788 mmol), K₂CO₃ (약 1.05 g, 7.63 mmol) 및 에틸렌 글리콜 (약 0.45 mL, 8.07 mmol)의 용액에 이소프로필 알코올 (약 15 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 H₂O (약 50 mL) 및 EtOAc (약 50 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~11%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 이소프로필 4-(2-피리딜술폰피닐)벤조에이트 (약 220 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.43 - 8.48 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (td, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.65 (m, 2H), 7.24 (ddd, *J* = 7.4, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (quin, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 274.1, 측정치 274.0.

[1364] 단계 2: 이소프로필 4-(2-피리딜술폰피닐)벤조에이트의 합성

[1365] DCM (약 8 mL) 중 이소프로필 4-(2-피리딜술폰피닐)벤조에이트 (약 220 mg, 0.805 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠 카르보픽옥소산 (약 150 mg, 0.869 mmol, 85 wt%)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (약 10 mL) 및 포화된 NaHCO₃ 수용액 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM (약 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 이소프로필 4-(2-피리딜술폰피닐)벤조에이트 (약 220 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 5.12 (dt, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 290.1, 측정치 290.0.

[1366] 단계 3: 이소프로필 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[1367] DCM (약 10 mL) 중 이소프로필 4-(2-피리딜술폰피닐)벤조에이트 (약 220 mg, 0.760 mmol), NH₂Boc (약 180 mg, 1.54 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (약 370 mg, 1.15 mmol) 및 MgO (약 160 mg, 3.87 mmol)의 용액에 디로듐 테트라아세테이트 (약 20 mg, 0.0450 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분,

254 nm)에 의해 정제시켜 생산물을 제공하였다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 3:1)에 의해 추가로 정제하여 이소프로필 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (약 100 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 405.1, 측정치 405.1.

[1368] 단계 4: 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[1369] MeOH (약 8 mL) 중 이소프로필 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (약 100 mg, 0.247 mmol)의 용액에 H₂O (약 4 mL) 중 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 110 mg, 2.62 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (약 20 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (약 90 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 363.1, 측정치 363.1.

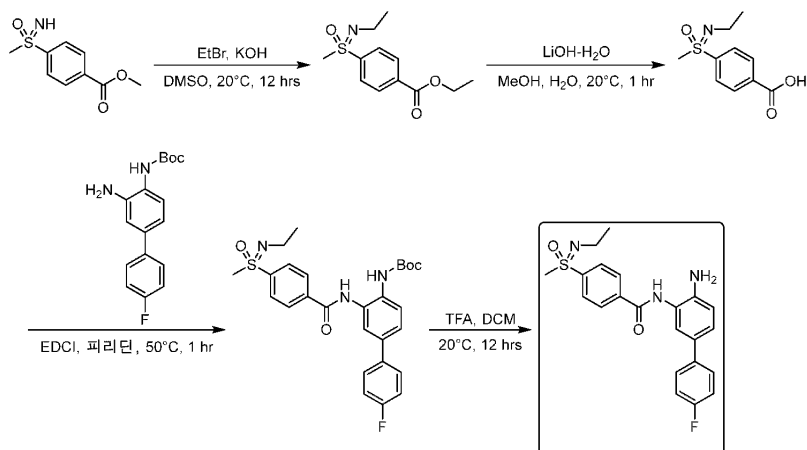
[1370] 단계 5: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-옥소-(2-피리딜)-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1371] 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (약 90 mg, 0.248 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 80 mg, 0.276 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 80 mg, 0.417 mmol) 및 피리딘 (약 5 mL)의 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-옥소-(2-피리딜)-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 65 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 635.2, 측정치 635.3.

[1372] 단계 6: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1373] DCM (약 2 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-옥소-(2-피리딜)-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 65 mg, 0.102 mmol)의 용액에 TFA (약 0.2 mL, 2.60 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (약 10 mL)을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 20 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 43%에서 53% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (약 5 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO -d₆) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.63 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 - 8.17 (m, 5H), 7.60 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.22 (s, 2H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.1, 측정치 435.2; HPLC: 96.16%@220nm; 99.71%@254nm.

[1374] 실시예 28. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 165)의 합성



[1375]

[1376] 단계 1: 에틸 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1377] DMSO (약 10 mL) 중 메틸 4-(메틸술폰이미도일)벤조에이트 (약 850 mg, 3.99 mmol)의 용액에 칼륨;히드록시드 (약 895 mg, 5.95 mmol) 및 브로모에탄 (약 2.17 g, 19.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 H₂O (약 50 mL) 및 EtOAc (약 50 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 에틸 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 910 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.12 - 8.19 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.36 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.67 - 2.86 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 256.1, 측정치 256.0.

[1378] 단계 2: 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조산의 합성

[1379] MeOH (약 8 mL) 및 H₂O (약 8 mL) 중 에틸 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 915 mg, 3.58 mmol) 및 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 752 mg, 17.9 mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 1N HCl 수용액을 첨가하여 약 pH = 5로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 생성물 (약 1.4 g)을 제공하였다. 잔류물 (약 700 mg)을 분취형 HPLC (계기: AD; 컬럼: 2-Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (HCl)-ACN; B: ACN; 구배: 8.5 분 내에 0%에서 30% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 40 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 140 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.67 - 2.83 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 228.1, 측정치 227.9.

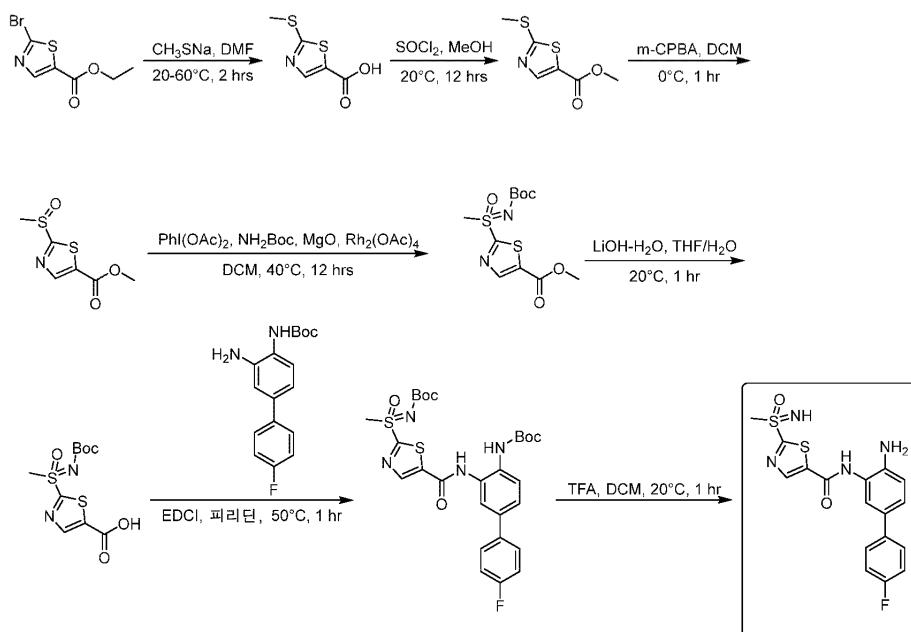
[1380] 단계 3: tert-부틸 N-[2-[[4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1381] 피리딘 (약 5 mL) 중 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 140 mg, 0.616 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 185 mg, 0.612 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌)아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민 (약 143 mg, 0.921 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 약 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 NH₄Cl (약 50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고, EtOAc (약 50 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 270 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 512.2, 측정치 512.1.

[1382] 단계 4: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1383] DCM (약 6 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 270 mg, 0.528 mmol)의 용액에 TFA (약 0.4 mL, 5.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 30 mL)으로 희석하였고 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 컬럼: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; B: ACN; 구배: 7.8 분 내에 40%에서 70% B, 0 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드 (약 31.2 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.94 (s, 1 H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 2 H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.83 - 2.92 (m, 1 H), 2.70 - 2.78 (m, 1 H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm - 117.435; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 412.1, 측정치 412.2; HPLC: 92.28%@220nm, 92.99%@254nm.

[1384] 실시예 29. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)티아졸-5-카르복사미드 (화합물 164)의 합성



[1385]

[1386] 단계 1: 2-메틸술폰파닐티아졸-5-카르복실산의 합성

[1387] DMF (약 30 mL) 중 에틸 2-브로모티아졸-5-카르복실레이트 (약 5 g, 21.2 mmol)의 혼합물에 CH₃SNa (약 3 g, 42.8 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 약 60℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 2N HCl 수용액을 첨가하여 pH 약 5로 조정하였다. 그 다음 약 30 mL의 물을 첨가하였고 혼합물을 EtOAc (약 30 mL * 5)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL * 3)로 세정하였고 감압 하에 농축시켜 2-메틸술폰파닐티아졸-5-카르복실산 (약 1.03 g)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 176.0, 측정치 176.0; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.24 (s, 1H), 2.75 (s, 3H).

[1388] 단계 2: 메틸 2-메틸술폰파닐티아졸-5-카르복실레이트의 합성

[1389] MeOH (약 10 mL) 중 2-메틸술폰파닐티아졸-5-카르복실산 (약 950 mg, 5.42 mmol)의 혼합물에 SOCl₂ (약 4 mL, 55.1 mmol)를 약 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 그 다음 포화된 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 pH 약 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조

하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 2-메틸술파닐티아졸-5-카르복실레이트 (약 610 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.05 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.74 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 190.0, 측정치 190.0.

[1390] 단계 3: 메틸 2-메틸술파닐티아졸-5-카르복실레이트의 합성

[1391] DCM (약 1 mL) 중 메틸 2-메틸술파닐티아졸-5-카르복실레이트 (약 550 mg, 2.91 mmol)의 혼합물에 *m*-CPBA (약 550 mg, 2.55 mmol, 80 wt%)를 약 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 약 0°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 약 3 mL의 물을 혼합물에 첨가하였고 포화된 NaHCO_3 수용액을 첨가하여 약 pH = 8로 조정하였다. 그 다음 혼합물을 DCM (약 10 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-메틸술파닐티아졸-5-카르복실레이트 (약 360 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 206.0, 측정치 206.0.

[1392] 단계 4: 메틸 2-(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티아졸-5-카르복실레이트의 합성

[1393] DCM (약 5 mL) 중 메틸 2-메틸술파닐티아졸-5-카르복실레이트 (약 100 mg, 0.487 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (약 236 mg, 0.733 mmol), NH_2Boc (약 115 mg, 0.982 mmol), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (약 11 mg, 0.025 mmol) 및 MgO (약 100 mg, 2.48 mmol)의 혼합물을 약 40°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 약 5 mL의 물을 첨가하였고 혼합물을 DCM (약 5 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 5 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~42%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티아졸-5-카르복실레이트 (약 150 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.98 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 321.1, 측정치 221.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1394] 단계 5: 2-(메틸술폰이미도일)티아졸-5-카르복실산의 합성

[1395] THF (약 2 mL) 및 H_2O (약 2 mL) 중 메틸 2-(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티아졸-5-카르복실레이트 (약 120 mg, 0.375 mmol) 및 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (약 80 mg, 1.91 mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 1N HCl 수용액을 첨가하여 약 pH 5로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (약 5 mL * 3)로 추출하였고, 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 2-(메틸술폰이미도일)티아졸-5-카르복실산 (약 50 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 207.0, 측정치 207.0 (Boc 절단된 덩어리).

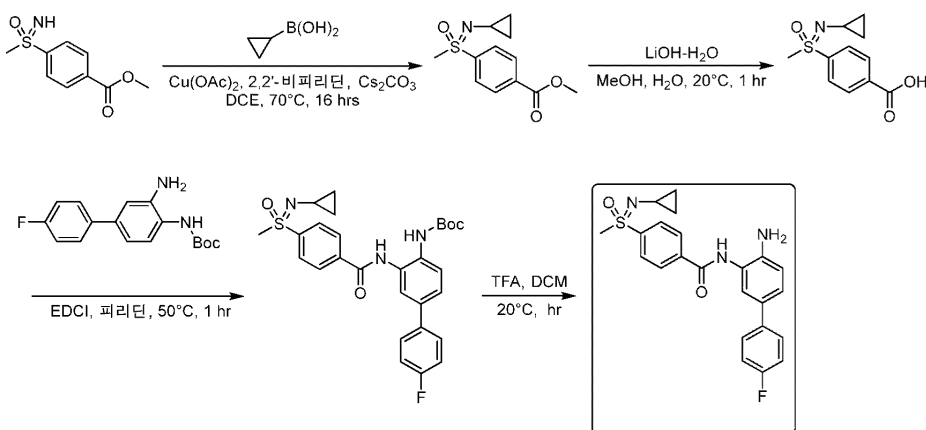
[1396] 단계 6: tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]티아졸-2-일]-메틸-옥소-술파닐리덴]카르바메이트의 합성

[1397] 피리딘 (약 1 mL) 중 2-(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티아졸-5-카르복실산 (약 40 mg, 0.131 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 45 mg, 0.149 mmol) 및 EDCI (약 45 mg, 0.235 mmol)의 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 용리제: 0~51%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]티아졸-2-일]-메틸-옥소-술파닐리덴]카르바메이트 (약 40 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.53 - 1.79 (m, 18H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 591.2, 측정치 491.1 (Boc 절단된 덩어리).

[1398] 단계 7: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)티아졸-5-카르복스아미드의 합성

[1399] DCM (약 1 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]티아졸-2-일]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 30 mg, 0.0510 mmol)의 혼합물에 TFA (약 111 mg, 0.973 mmol)를 약 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 31%에서 61% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)티아졸-5-카르복스아미드 (약 6.4 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.40 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -116.560; HPLC: 97.00%@220nm, 100%@254nm; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 391.1, 측정치 391.0.

[1400] 실시예 30. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 163)의 합성



[1401]

[1402] 단계 1: 메틸 4-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1403] DCE (약 5 mL) 중 메틸 4-(메틸술폰이미도일)벤조에이트 (300 mg, 1.41 mmol) 및 시클로프로필보론산 (약 181 mg, 2.11 mmol)의 용액에 Cu(OAc)₂ (약 256 mg, 1.41 mmol), 2,2'-비피리딘 (약 220 mg, 1.41 mmol) 및 Cs₂CO₃ (약 458 mg, 1.41 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 70℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 366 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.11 - 8.22 (m, 2H), 7.99 - 8.06 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.21 - 2.31 (m, 1H), 0.11 - 0.44 (m, 4H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 254.1, 측정치 254.0.

[1404] 단계 2: 4-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조산의 합성

[1405] H₂O (약 1 mL) 및 MeOH (약 3 mL) 중 메틸 4-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 366 mg, 1.44 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O (약 61 mg, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 5로 조정하였다. 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 102 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.47 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H), 7.94 - 8.03 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.21 - 2.30 (m, 1H), 0.32 - 0.44 (m, 2H), 0.14 - 0.32 (m, 2H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 240.1, 측정치 240.1.

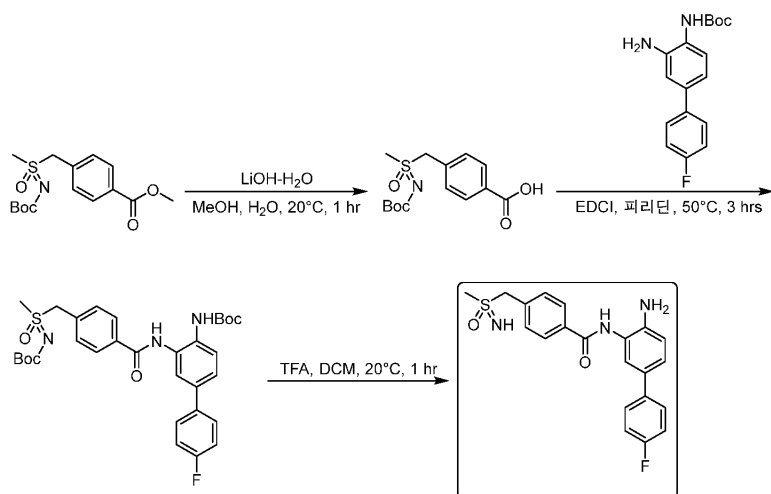
[1406] 단계 3: *tert*-부틸 *N*-[2-[[4-(*N*-시클로프로필-*S*-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1407] 피리딘 (약 5 mL) 중 4-(*N*-시클로프로필-*S*-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 102 mg, 0.43 mmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 129 mg, 0.43 mmol)의 용액에 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-*N,N*-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 123 mg, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~90%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-[[4-(*N*-시클로프로필-*S*-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 182 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.09 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.19 (m, *J* = 8.28 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 7.65 - 7.74 (m, 3H), 7.53 (dd, *J* = 8.53, 2.26 Hz, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.16 - 0.44 (m, 4H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 524.2, 측정치 524.2

[1408] 단계 4: *N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(*N*-시클로프로필-*S*-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1409] DCM (약 5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[2-[[4-(*N*-시클로프로필-*S*-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 182 mg, 0.35 mmol)의 용액에 TFA (약 0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 28% NH₄OH 용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-215, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: ACN; 구배: 7.8 분 내에 40%에서 70% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속 = 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 *N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(*N*-시클로프로필-*S*-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드 (약 68.4 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.94 (s, 1H), 8.21 (m, *J* = 8.28 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.53, 5.52 Hz, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.41, 2.13 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.91 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 5.18 (brs, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.25 - 2.32 (m, 1H), 0.18 - 0.44 (m, 4H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -117.463; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 424.1, 측정치 424.2; HPLC: 94.12%@220nm, 100%@254nm

[1410] 실시예 31. *N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤즈아미드 (화합물 162)의 합성



[1411]

[1412] 단계 1: 4-[(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-*S*-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조산의 합성

[1413] MeOH (약 1 mL) 및 H₂O (약 1 mL) 중 메틸 4-[(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-*S*-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조에이트 (약 85 mg, 0.260 mmol) 및 LiOH-H₂O (약 55 mg, 1.31 mmol)의 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였

다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 2N HCl 수용액을 첨가하여 약 pH = 5로 조정하였다. 그 다음 혼합물을 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조산 (약 100 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 314.1, 측정치 314.1.

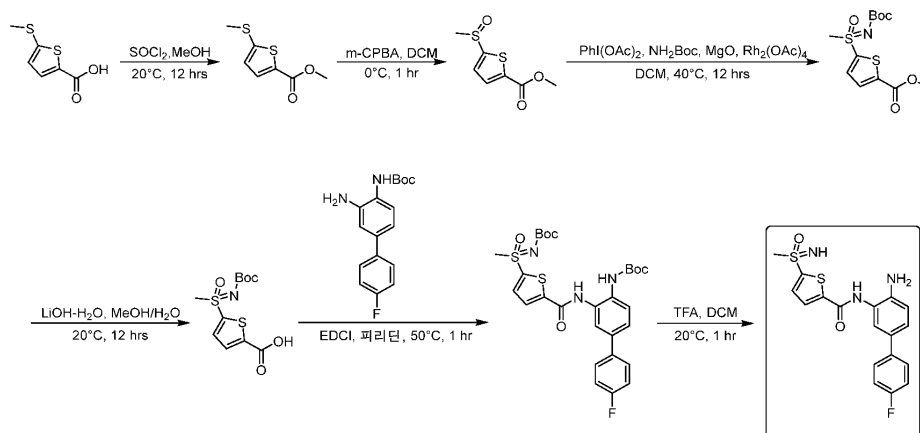
[1414] 단계 2: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]메틸-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트의 합성

[1415] 피리딘 (약 2 mL) 중 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조산 (약 100 mg, 0.319 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 110 mg, 0.364 mmol), 및 EDCI (약 70 mg, 0.365 mmol)의 혼합물을 약 50℃에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~44%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]메틸-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (약 190 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 598.2, 측정치 498.2 (Boc 절단된 덩어리).

[1416] 단계 3: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤즈아미드의 합성

[1417] DCM (약 1 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]메틸-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (약 190 mg, 0.318 mmol)의 혼합물에 TFA (약 0.5 mL, 6.49 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 37%에서 67% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤즈아미드 (약 42.9 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.96 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 398.1, 측정치 398.1; HPLC: 99.74%@220 nm, 99.68%@254 nm.

[1418] 실시예 32. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티오펜-2-카르복사아미드 (화합물 161)의 합성



[1419] 단계 1: 메틸 5-메틸술폰아닐티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1421] MeOH (약 50 mL) 중 5-메틸술폰아닐티오펜-2-카르복실산 (약 2.9 g, 16.6 mmol)의 용액에 SOCl₂ (약 12 mL, 0.165 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 EtOAc와

석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술파닐티오펜-2-카르복실레이트 (약 3.1 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 189.0; 측정치 189.0.

[1422] 단계 2: 메틸 5-메틸술파닐티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1423] DCM (약 30 mL) 중 메틸 5-메틸술파닐티오펜-2-카르복실레이트 (약 2.8 g, 14.9 mmol)의 용액에 m-CPBA (약 3.3 g, 16.25 mmol, 85 wt%)를 약 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 Na_2SO_3 수용액 (약 20 mL), 포화된 NaHCO_3 수용액 (약 20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~65%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 60 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술파닐티오펜-2-카르복실레이트 (약 2.9 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.01 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 205.0; 측정치 205.0.

[1424] 단계 3: 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[1425] DCM (약 10 mL) 중 메틸 5-메틸술파닐티오펜-2-카르복실레이트 (약 200 mg, 0.979 mmol), NH_2Boc (약 229 mg, 1.95 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (약 472 mg, 1.47 mmol), MgO (약 197 mg, 4.89 mmol) 및 디로듐 테트라아세테이트 (약 19 mg, 0.0430 mmol)의 혼합물을 약 40°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~40%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티오펜-2-카르복실레이트 (약 300 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 320.1; 측정치 264.0.

[1426] 단계 4: 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티오펜-2-카르복실산의 합성

[1427] MeOH (약 10 mL) 중 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티오펜-2-카르복실레이트 (약 300 mg, 0.939 mmol)의 용액에 H_2O (약 2 mL) 중 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (약 394 mg, 9.39 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수용액을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티오펜-2-카르복실산 (약 300 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 306.0; 측정치 250.0 (t-Bu 절단된 덩어리).

[1428] 단계 5: tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-티에닐]-메틸-옥소-술파닐리덴]카르바메이트의 합성

[1429] 피리딘 (약 2 mL) 중 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티오펜-2-카르복실산 (약 60 mg, 0.196 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 65 mg, 0.215 mmol) 및 EDCI (약 57 mg, 0.297 mmol)의 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-티에닐]-메틸-옥소-술파닐리덴]카르바메이트 (약 100 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 490.1; 측정치 590.2 (Boc 절단된 덩어리).

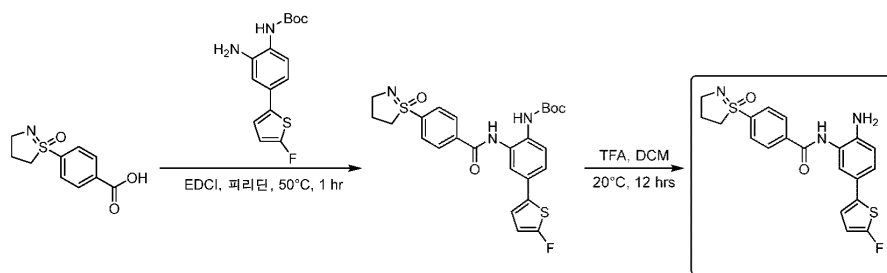
[1430] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티오펜-2-카르복스아미드의 합성

[1431] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-티에닐]-메틸-옥소-술파닐리덴]카르바메이트 (약 100 mg, 0.170 mmol)의 용액에 TFA (약 0.26 mL, 3.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 28% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 를 이용해 약 pH = 8로 조정하였고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm ; 이동상 A: 10 mmol

NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 32%에서 62% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티오펜-2-카르복사미드 (약 45 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.01 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 3.23 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -117.381; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 390.1; 측정치 390.0; HPLC: 99.54%@220nm, 99.78%@254nm.

[1432]

실시예 33. N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (화합물 160)의 합성



[1433]

[1434]

단계 1: tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[1435]

피리딘 (약 3 mL) 중 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산 (약 500 mg, 0.377 mmol)의 용액에 EDCI (약 100 mg, 0.521 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.324 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 물 (약 5 mL)로 희석하였고 DCM (약 10 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 1/2; 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 30 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+Na]⁺ m/z: 계산치 538.1, 측정치 538.1.

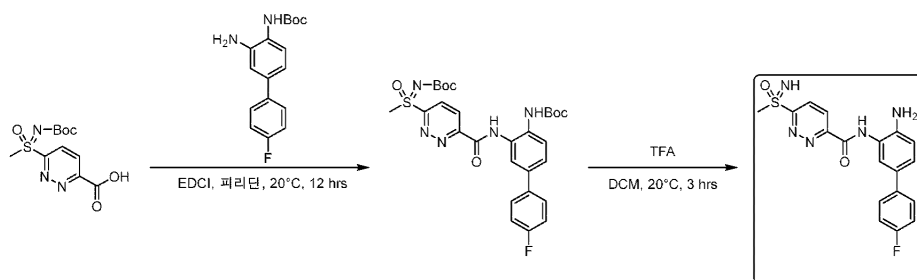
[1436]

단계 2: N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드의 합성

[1437]

DCM (약 3 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 25 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TFA (약 0.07 mL, 0.973 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 15 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2-Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 31%에서 61% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃ 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (약 13.3 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.95 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.84 (dd, *J* = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.70 (dt, *J* = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.46 (m, 2H), 2.21 - 2.32 (m, 2H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -133.744; LCMS [M+H]⁺ m/z: 계산치 416.1; 측정치 416.0; HPLC: 98.95%@220nm; 96.92%@254nm.

[1438] 실시예 34. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리다진-3-카르복사미드 (화합물 159)의 합성



[1439]

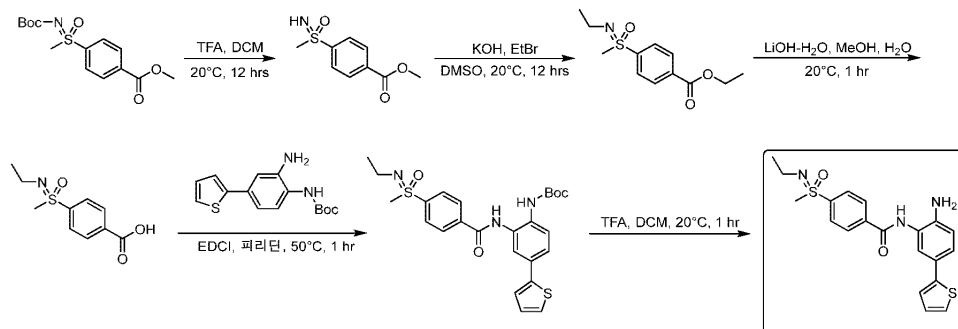
[1440] 단계 1: tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]피리다진-3-일]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1441] 피리딘 (약 5 mL) 중 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실산 (약 150 mg, 0.498 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.331 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 100 mg, 0.522 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르 /EtOAc = 1/1; 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]피리다진-3-일]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 150 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 608.2, 측정치 608.1

[1442] 단계 2: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리다진-3-카르복사미드의 합성

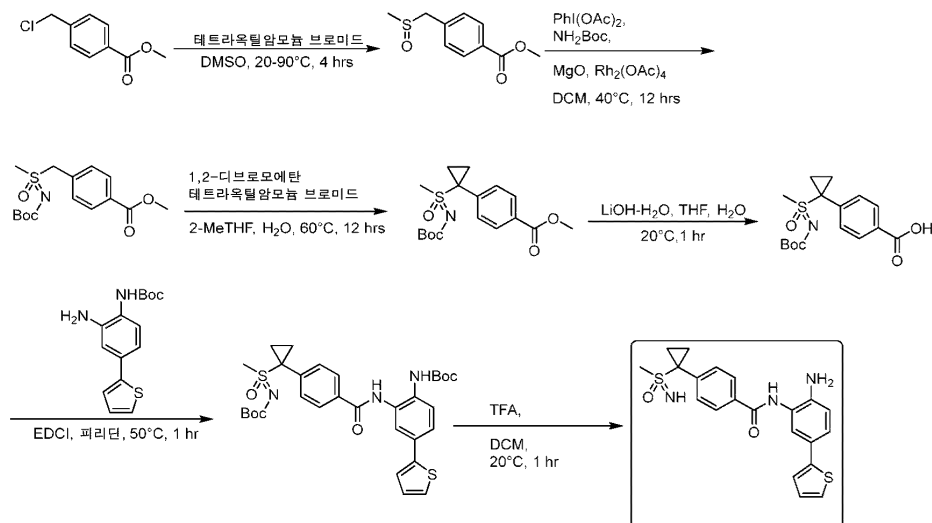
[1443] DCM (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]피리다진-3-일]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 130 mg, 0.222 mmol)의 용액에 TFA (약 0.35 mL, 4.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na_2CO_3 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM (약 10 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μ m; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 물; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 28%에서 58% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 약 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리다진-3-카르복사미드 (약 11.4 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.62 - 8.68 (m, 1 H), 8.52 - 8.58 (m, 1 H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2 H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H); ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm -119.293; HPLC: 99.02%@220nm; 98.37%@254nm; LCMS: LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 386.1, 측정치 386.0.

[1444] 실시예 35. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 141)의 합성



[1445]

- [1446] 단계 1: 메틸 4-(메틸술폰이미도일)벤조에이트의 합성
- [1447] DCM (약 10 mL) 중 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 1 g, 3.19 mmol)의 혼합물에 TFA (약 5 mL, 64.9 mmol)를 약 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 포화된 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 약 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 4-(메틸술폰이미도일)벤조에이트 (약 600 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 214.0, 측정치 214.0.
- [1448] 단계 2: 에틸 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트의 합성
- [1449] DMSO (약 10 mL) 중 메틸 4-(메틸술폰이미도일)벤조에이트 (약 200 mg, 0.938 mmol) 및 KOH (약 210 mg, 3.74 mmol)의 혼합물을 약 20℃에서 약 5 분 동안 교반하였다. 그 다음 BrC₂H₅ (약 0.35 mL, 4.68 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 약 10 mL의 물을 첨가하였고 혼합물을 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 감압 하에 농축시켜 에틸 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 400 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 256.1, 측정치 255.9.
- [1450] 단계 3: 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조산의 합성
- [1451] MeOH (약 3 mL) 및 H₂O (약 3 mL) 중 에틸 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 400 mg, 1.66 mmol) 및 LiOH-H₂O (약 350 mg, 8.34 mmol)의 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 1N HCl 수용액을 첨가하여 약 pH = 5로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 1.8 g)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 228.1, 측정치 228.0.
- [1452] 단계 4: tert-부틸 N-[2-[[4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성
- [1453] 피리딘 (5 mL) 중 4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 500 mg, 2.20 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 110 mg, 0.379 mmol) 및 EDCI (약 100 mg, 0.522 mmol)의 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 900 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 500.2, 측정치 500.1.
- [1454] 단계 5: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드의 합성
- [1455] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 900 mg, 1.80 mmol)의 혼합물에 TFA (약 3 mL, 38.9 mmol)를 약 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 포화된 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 약 pH = 8로 조정하였다. 그 다음 혼합물을 DCM (약 10 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 33%에서 63% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤즈아미드 (약 17.7 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.90 - 3.05 (m, 1H), 2.79 - 2.88 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H); HPLC: 95.56%@220nm, 95.63%@254nm; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 400.1, 측정치 400.1.
- [1456] 실시예 36. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-[1-(메틸술폰이미도일)시클로프로필]벤즈아미드 (화합물 140)의 합성



[1457]

[1458] 단계 1: 메틸 4-(메틸술피닐메틸)벤조에이트의 합성

[1459]

DMSO (약 50 mL) 중 메틸 4-(클로로메틸)벤조에이트 (약 5 g, 27.1 mmol)의 혼합물에 테트라옥틸암모늄;브로미드 (약 15 g, 27.4 mmol)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 약 90°C에서 약 4 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 약 50 mL의 물을 첨가하였고 혼합물을 DCM (약 50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL * 3)에 의해 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 감압 하에 여과하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~4%로부터 메탄올과 디클로로메탄/메탄올, 유속 = 100 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(메틸술피닐메틸)벤조에이트 (약 4.13 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 213.1, 측정치 213.0; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.02-8.07 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

[1460]

단계 2: 메틸 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조에이트의 합성

[1461]

DCM (100 mL) 중 메틸 4-(메틸술피닐메틸)벤조에이트 (2 g, 9.42 mmol), NH₂Boc (2.2 g, 18.8 mmol), MgO (1.9 g, 47.1 mmol), PhI(OAc)₂ (4.6 g, 14.3 mmol) 및 Rh₂(OAc)₄ (210 mg, 0.475 mmol)의 혼합물을 40°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~41%로부터 메탄올과 디클로로메탄/메탄올, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조에이트 (약 920 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.05-8.08 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 328.1, 측정치 328.1.

[1462]

단계 3: 메틸 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조에이트의 합성

[1463]

2-메틸옥솔란 (약 5 mL) 및 H₂O (0.4 mL) 중 메틸 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조에이트 (약 300 mg, 0.916 mmol), 테트라옥틸암모늄;브로미드 (약 55 mg, 0.100 mmol), NaOH (약 400 mg, 10.0 mmol) 및 1,2-디브로모에탄 (약 1 mL, 11.6 mmol)의 혼합물을 약 60°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 약 20 mL의 물을 첨가하였고 혼합물을 EtOAc (약 20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 20 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~36%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조에이트 (약 75 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.02 - 8.06 (m, 2H), 7.75 - 7.79 (m, 2H),

3.92 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.11 - 2.17 (m, 1H), 1.80 - 1.86 (m, 1H), 1.49 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 354.1, 측정치 354.1.

[1464] 단계 4: 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조산의 합성

[1465] H₂O (약 2 mL) 및 THF (약 2 mL) 중 메틸 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조에이트 (약 45 mg, 0.127 mmol) 및 LiOH-H₂O (약 30 mg, 0.715 mmol)의 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 2N HCl 수용액을 첨가하여 약 pH = 5로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였고, 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켜 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조산 (약 50 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.11 - 2.18 (m, 1H), 1.80 - 1.87 (m, 1H), 1.49 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 340.1, 측정치 340.1.

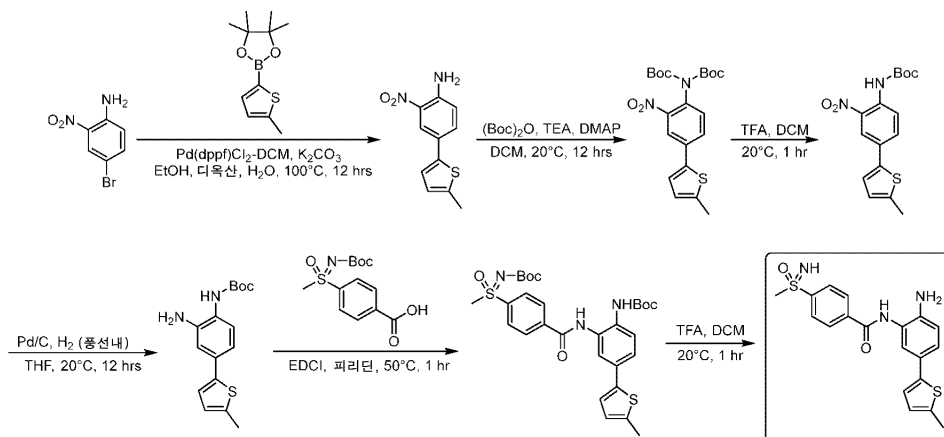
[1466] 단계 5: tert-부틸 N-[[1-[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]시클로프로필]-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트의 합성

[1467] 피리딘 (약 5 mL) 중 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조산 (약 40 mg, 0.118 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 40 mg, 0.138 mmol) 및 EDCI (약 30 mg, 0.156 mmol)의 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~51%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[1-[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]시클로프로필]-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (약 40 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 612.2, 측정치 612.2.

[1468] 단계 6: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-[1-(메틸술폰이미도일)시클로프로필]벤즈아미드의 합성

[1469] DCM (약 3 mL) 중 tert-부틸 N-[[1-[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]시클로프로필]-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (약 40 mg, 0.654 mmol)의 혼합물에 TFA (약 0.1 mL, 1.30 mmol)를 약 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 36%에서 66% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-[1-(메틸술폰이미도일)시클로프로필]벤즈아미드 (약 13.7 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 4.9, 3.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.82 - 1.88 (m, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.33 - 1.41 (m, 2H); HPLC: 98.64%@220 nm, 99.45%@254 nm; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 412.1, 측정치 412.1.

[1470] 실시예 37. N-[2-아미노-5-(5-메틸-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 139)의 합성



[1471]

[1472] 단계 1: 4-(5-메틸-2-티에닐)-2-니트로-아닐린의 합성

[1473] EtOH (약 2 mL), H₂O (2 mL) 및 디옥산 (약 6 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(5-메틸-2-티에닐)-1,3,2-디옥사보롤란 (750 mg, 3.35 mmol) 및 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 550 mg, 2.53 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂-DCM (약 210 mg, 0.258 mmol) 및 K₂CO₃ (약 1.05 g, 7.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 100 °C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 4-(5-메틸-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 590 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.18 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 235.0; 측정치 235.0.

[1474] 단계 2: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1475] DCM (10 mL) 중 4-(5-메틸-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 590 mg, 2.52 mmol), TEA (약 1.05 mL, 7.56 mmol), DMAP (약 61 mg, 0.499 mmol) 및 (Boc)₂O (1.65 g, 7.56 mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (약 40 mL)에서 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 720 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.88 - 6.97 (m, 1H), 2.51 - 2.51 (m, 3H), 1.35 (s, 18H).

[1476] 단계 3: tert-부틸 N-[4-(5-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1477] tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 670 mg, 1.54 mmol), DCM (약 10 mL) 및 TFA (약 0.18 mL, 2.31 mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (약 20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[4-(5-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 520 mg)를 제공하였다.

[1478] 단계 4: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-메틸-2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1479] THF (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(5-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 520 mg, 1.56 mmol)의 용액에 Pd/C (약 200 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 약 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에 (풍선내) 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과

하였고 필터 케이크를 MeOH (약 50 mL * 3)에 의해 세정하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 다음 단계에 추가 정제 없이 사용된 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-메틸-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 450 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.28 - 8.37 (m, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.04 - 7.10 (m, 1H), 6.87 - 6.92 (m, 1H), 6.73 - 6.80 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.44 - 1.48 (m, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 305.1, 측정치 305.1.

[1480] 단계 5: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-메틸-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트의 합성

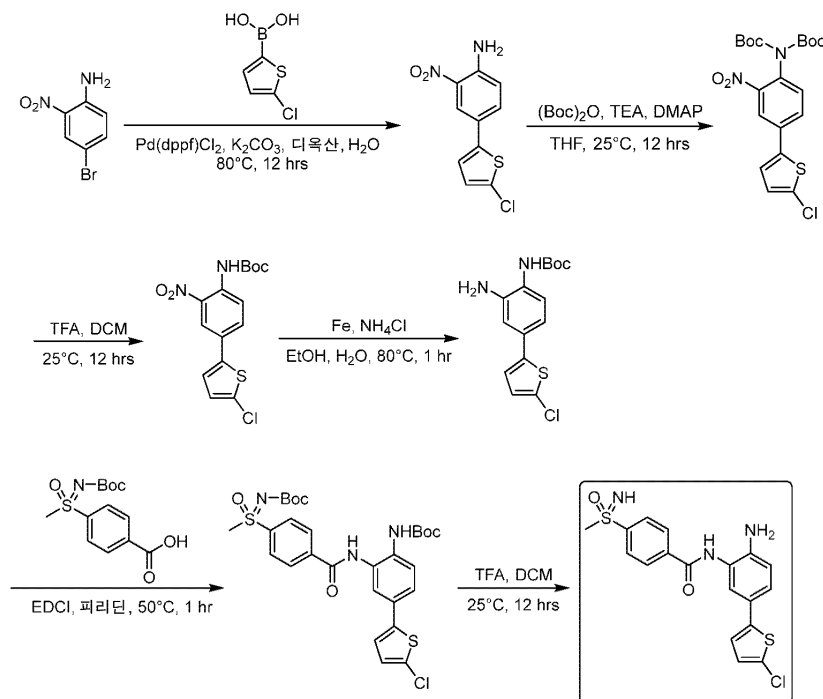
[1481] 피리딘 (약 4 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 100 mg, 0.334 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-메틸-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 123 mg, 0.404 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 97 mg, 0.506 mmol)의 혼합물에 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 12 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제됨에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-메틸-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 120 mg)를 제공하였다.

[1482] 단계 6: N-[2-아미노-5-(5-메틸-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1483] tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-메틸-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 120 mg, 0.205 mmol), DCM (2 mL) 및 TFA (약 2 mL, 25.9 mmol)의 용액에 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 28% NH₃-H₂O를 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol NH₄HCO₃)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 33%에서 63% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(5-메틸-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 32.1 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.38, 2.13 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.50 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 6.69 - 6.76 (m, 1H), 5.17 (brs, 2H), 4.40 (brs, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 386.1, 측정치 386.1; HPLC: 99.73%@220nm, 99.85%@254nm.

[1484]

실시예 38. N-[2-아미노-5-(5-클로로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 137)의 합성



[1485]

[1486]

단계 1: 4-(5-클로로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린의 합성

[1487]

H₂O (약 3 mL) 및 디옥산 (약 15 mL) 중 (5-클로로-2-티에닐)보론산 (약 898 mg, 5.53 mmol), 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 1 g, 4.61 mmol), 삼칼륨:카르보네이트 (약 1.91 g, 13.8 mmol) 및 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐;철 (약 337 mg, 0.461 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 약 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 약 80°C에서 약 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 4-(5-클로로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 700 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.73 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.06 - 7.13 (m, 2 H).

[1488]

단계 2: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-클로로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1489]

THF (약 10 mL) 중 4-(5-클로로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 700 mg, 2.75 mmol)의 용액에 4-(5-클로로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 700 mg, 2.75 mmol), N,N-디에틸에탄아민 (약 1.2 mL, 8.24 mmol), 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (약 34 mg, 0.278 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (약 20 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 30 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-클로로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 920 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 1.43 (s, 18 H).

[1490]

단계 3: tert-부틸 N-[4-(5-클로로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1491]

DCM (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-클로로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 920 mg, 2.02 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (약 0.2 mL, 3.03 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 30 mL)으로 희석하였고, 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압

하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(5-클로로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 561 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.69 (s, 1 H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.88 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 1.45 (s, 9 H).

[1492] 단계 4: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-클로로-2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1493] EtOH (약 6 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(5-클로로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 523 mg, 1.47 mmol)의 용액에 철 (약 412 mg, 7.38 mmol) 및 암모니아;히드로클로리드 (약 394 mg, 7.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 80℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 H₂O (약 30 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-클로로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 270 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.93 - 7.01 (m, 3 H), 6.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 6.34 (s, 2 H), 1.53 (s, 9 H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 325.1, 측정치 268.8 (t-Bu 절단된 덩어리).

[1494] 단계 5: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-클로로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

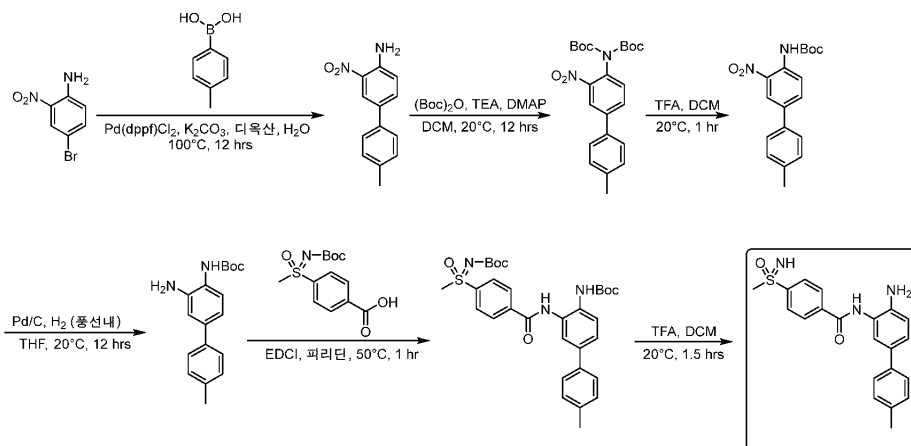
[1495] 피리딘 (약 6 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-클로로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 221 mg, 0.680 mmol) 및 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-숯이미도일)벤조산 (약 170 mg, 0.568 mmol)의 용액에 3-(에틸미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민 (약 130 mg, 0.837 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl (약 30 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-클로로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-숯�팜닐리덴]카르바메이트 (약 270 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 3 H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.41 (s, 9 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 606.1, 측정치 506.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1496] 단계 6: N-[2-아미노-5-(5-클로로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸숯이미도일)벤즈아미드의 합성

[1497] DCM 중 (약 10 mL) tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-클로로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-숯�팜닐리덴]카르바메이트 (약 240 mg, 0.396 mmol)의 용액에 TFA (약 0.3 mL, 3.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 25℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 30 mL)으로 희석하였고 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 원하는, 그러나 불순한 생산물을 제공하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 32%에서 62% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제시켜 N-[2-아미노-5-(5-클로로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸숯이미도일)벤즈아미드 (약 27.2 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.91 (s, 1 H), 8.15 - 8.20 (m, 2 H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.26 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 4.40 (s, 1 H), 3.12 (s, 3

H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.0, 측정치 405.9. HPLC: 97.48%@220nm, 99.47%@254nm.

실시예 39. N-[2-아미노-5-(p-톨릴)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 136)의 합성



단계 1: 2-니트로-4-(p-톨릴)아닐린의 합성

디옥산 (약 15 mL) 및 H_2O (약 5 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 2 g, 9.22 mmol), p-톨릴보론산 (1.88 g, 13.8 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (약 670 mg, 0.917 mmol) 및 K_2CO_3 (약 3.82 g, 27.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 NH_4Cl 수용액 (약 100 mL * 2), 염수 (약 100 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 2-니트로-4-(p-톨릴)아닐린 (약 2.08 g)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 4H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 229.1; 측정치 229.1.

단계 2: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(p-톨릴)페닐]카르바메이트의 합성

DCM (약 25 mL) 중 2-니트로-4-(p-톨릴)아닐린 (약 2.08 g, 9.11 mmol), TEA (약 3.8 mL, 27.3 mmol), DMAP (약 220 mg, 1.80 mmol) 및 $(Boc)_2O$ (5.97 g, 27.3 mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 용액 MeOH (약 10 mL)에서 분쇄시켰다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(p-톨릴)페닐]카르바메이트 (약 3.08 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.35 (s, 18H).

단계 3: tert-부틸 N-[2-니트로-4-(p-톨릴)페닐]카르바메이트의 합성

tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(p-톨릴)페닐]카르바메이트 (약 3.08 g, 7.19 mmol), DCM (약 31 mL) 및 TFA (약 0.8 mL, 10.8 mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 $NaHCO_3$ 수용액 (약 50 mL * 2), 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(p-톨릴)페닐]카르바메이트 (약 2.5 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.59 - 9.67 (m, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 - 8.01 (m, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 2.32 - 2.37 (m, 3H), 1.42 - 1.49 (m, 9H).

[1506] 단계 4: *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(*p*-톨릴)페닐]카르바메이트의 합성

[1507] *tert*-부틸 N-[2-니트로-4-(*p*-톨릴)페닐]카르바메이트 (약 2.5 g, 7.61 mmol), THF (약 25 mL) 및 Pd/C (약 400 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)의 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 H₂ 하에 (풍선내) 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(*p*-톨릴)페닐]카르바메이트 (약 2.15 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.32 (brs, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 - 7.31 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

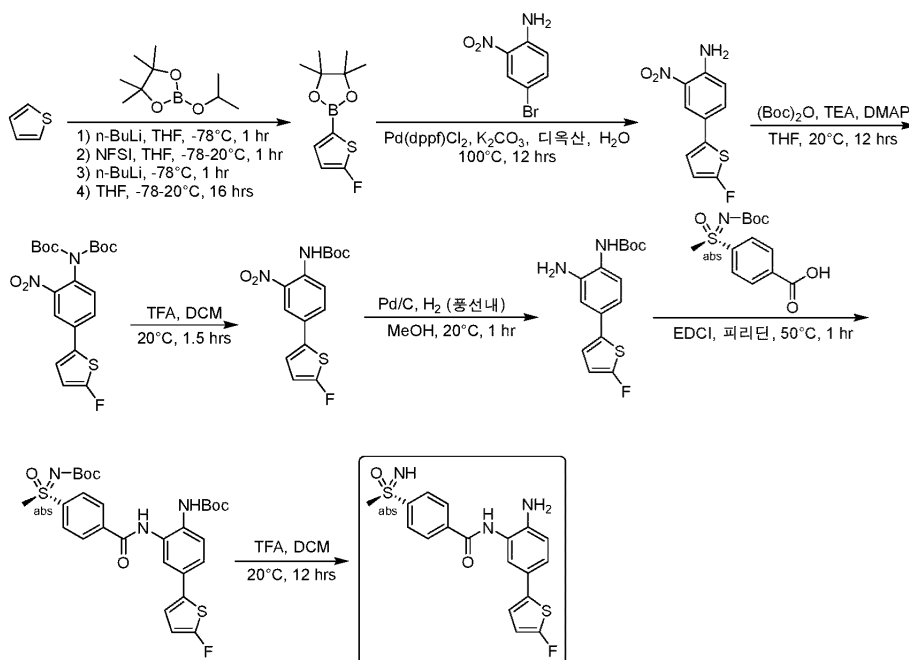
[1508] 단계 5: *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(*p*-톨릴)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1509] 피리딘 (약 4 mL) 중 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(*p*-톨릴)페닐]카르바메이트 (약 130 mg, 0.436 mmol), 4-(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 100 mg, 0.334 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-*N,N*-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 96 mg, 0.501 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 8 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(*p*-톨릴)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 78 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 580.2; 측정치 580.2.

[1510] 단계 6: *N*-[2-아미노-5-(*p*-톨릴)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1511] *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(*p*-톨릴)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (87 mg, 0.150 mmol), DCM (2 mL) 및 TFA (1.5 mL, 19.5 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 35%에서 65% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 *N*-[2-아미노-5-(*p*-톨릴)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (30 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.92 (s, 1H), 8.16 - 8.24 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.54 (m, 3H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 380.1; 측정치 380.1; HPLC: 99.08%@220nm, 99.62%@254nm.

[1512] 실시예 40. (S)-*N*-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 149)의 합성



[1513]

[1514] 단계 1: 2-(5-플루오로-2-티에닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 합성

[1515]

질소 분위기 하에 THF 중 (약 150 mL) 티오펜 (약 6 g, 71.3 mmol)의 용액에 2.5 M $n\text{-BuLi}$ /헥산 (약 30 mL, 75.0 mmol)을 액적으로 약 -78°C 에서 첨가하였고 반응 혼합물을 약 -78°C 에서 1 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 그 다음 THF (약 90 mL) 중 N-(벤젠술포닐)-N-플루오로-벤젠술포나미드 (약 23.7 g, 75.2 mmol)를 상기 혼합물에 액적으로 약 -78°C 에서 첨가하였고 약 20°C 로 약 1 시간 동안 가온하였다. 그 다음 반응 혼합물을 약 -78°C 로 냉각시켰고, 약 2.5 M $n\text{-BuLi}$ /헥산 (약 30 mL, 75.0 mmol)의 또 다른 부문을 -78°C 에서 적가하였고 약 -78°C 에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 마지막으로, THF (약 60 mL) 중 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (약 15.5 mL, 76.0 mmol)을 상기 혼합물에 액적으로 약 -78°C 에서 첨가하였고, 반응 혼합물을 약 20°C 로 가온시켰고 약 20°C 에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 0°C 로 냉각시켰고 포화된 NH_4Cl 수용액 (약 100 mL)으로 킁칭하였다. 생성된 혼합물을 석유 에테르 (약 200 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 200 mL)로 세정하였고, Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 2-(5-플루오로-2-티에닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (약 12 g)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 7.17 - 7.24 (m, 1 H), 6.48 (dd, J = 4.0, 0.8 Hz, 1 H), 1.25(s, 12 H); ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름- d) δ ppm -125.61.

[1516]

단계 2: 4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린의 합성

[1517]

디옥산 (약 50 mL) 및 H_2O (약 10 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 2.8 g, 12.9 mmol)의 용액에 2-(5-플루오로-2-티에닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (약 7 g, 30.7 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (약 1.2 g, 1.64 mmol) 및 K_2CO_3 (약 5.32 g, 38.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 100°C 에서 약 12 시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 45 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 1.8 g)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 6.79 - 6.86 (m, 2 H), 6.45 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H).

[1518]

단계 3: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1519]

THF (약 40 mL) 중 4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 3.3 g, 13.9 mmol)의 용액에 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 7 mL, 30.5 mmol), TEA (약 7 mL, 50.2 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (약 180 mg, 1.47 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C 에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물

을 물 (약 50 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 80 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 4.9 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+Na]⁺ m/z: 계산치 461.1; 측정치 461.0.

[1520] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1521] DCM (약 50 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 4.9 g, 11.2 mmol)의 용액에 TFA (약 1.2 mL, 15.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수정을 이용해 약 pH = 8로 킨칭하였고 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~9%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 3.3 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.65 (s, 1 H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.95 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1 H), 1.56 (s, 9 H).

[1522] 단계 5: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1523] MeOH (약 100 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 4.4 g, 13.0 mmol)의 용액에 Pd/C (약 2 g, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂로 3 회 동안 퍼징하였고 약 20°C에서 1 시간 동안 H₂ 하에 (풍선내) 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 3.7 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 6.92 - 6.97 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 6.42 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 1.52 (s, 9 H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ ppm -130.476.

[1524] 단계 6: (S)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

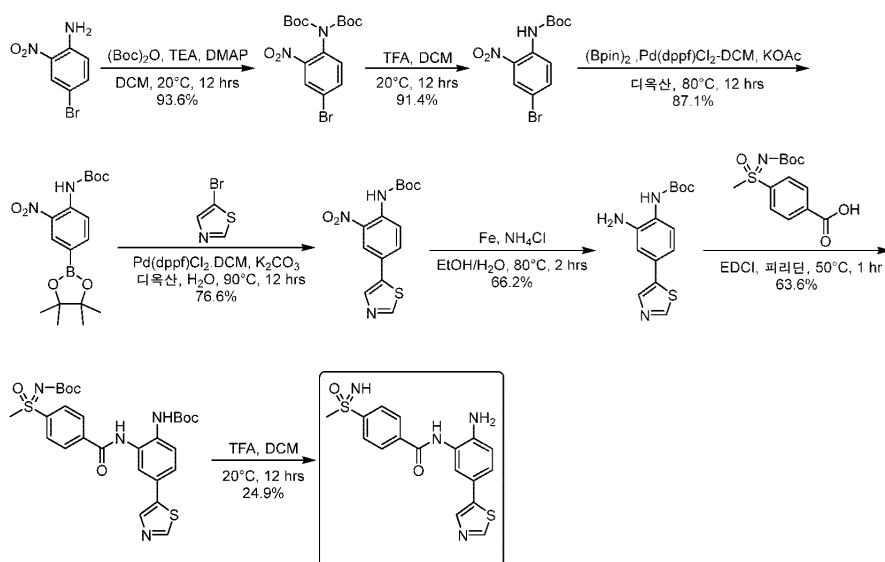
[1525] 피리딘 (약 57.5 mL) 중 (S)-4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 2.3 g, 7.68 mmol)의 용액에 EDCI (약 2.21 g, 11.5 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 3.08 g, 9.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (약 20 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 (S)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 3.9 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 590.2, 측정치 490.1 (Boc 절단된 덩어리).

[1526] 단계 7: (S)-N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1527] DCM (약 40 mL) 중 (S)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 3.9 g, 6.61 mmol)의 용액에 TFA (약 5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 DCM/MeOH, 유속: 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Shimadzu LC-20AP; 컬럼: Phenomenex C18 250 × 50 mm × 7 μm; 이동상 A: 0.04% NH₃-H₂O + 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 물; 이동상 B: MeCN; 구배: 25 분 내에 5%에서 95% B, 3 분 동안 100% B

유지; 유속: 120 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제시켜 (S)-N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 1065.6 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.29 - 8.33 (m, 2 H), 8.23 - 8.27 (m, 2 H), 7.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.94 (t, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 6.58 (dd, *J* = 3.8, 2.1 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm -135.507; LCMS [M+H]⁺ m/z: 계산치 390.1; 측정치 389.9; HPLC: 93.26%@220nm; 94.27%@254nm; 98.9%ee.

[1528] 실시예 41. N-(2-아미노-5-티아졸-5-일-페닐)-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 148)의 합성



[1529]

[1530] 단계 1: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트의 합성

[1531]

DCM (약 40 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 2 g, 9.22 mmol), tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르바메이트 (약 5.03 g, 23.0 mmol), N,N-디에틸에탄아민 (약 2.8 g, 27.7 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (약 113 mg, 0.922 mmol)의 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (약 50 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 80 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 60 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 18 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (약 3.6 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 18H); LCMS (ESI) [M+Na]⁺ m/z: 계산치 439.1, 측정치 440.8.

[1532] 단계 2: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트의 합성

[1533]

DCM (약 30 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (약 3.6 g, 8.63 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (약 984 mg, 8.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃ 용액 (약 50 mL)에 의해 퀀칭시켰고 DCM (약 50 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 18 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 2.5 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.61 (brs, 1H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 1.56 - 1.53 (m, 9H).

[1534] 단계 3: tert-부틸 N-[2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트의 합성

[1535] 디옥산 (약 30 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 2.5 g, 7.88 mmol), 4,4,5,5-테

트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (약 3 g, 11.8 mmol), 칼륨;아세테이트 (약 1.93 g, 19.7 mmol) 및 시클로헥틸(디페닐)포스판;디클로로메탄;디클로로팔라듐;철 (약 644 mg, 0.788 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 약 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 약 80℃에서 약 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트 (약 2.5 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 365.2, 측정치 264.9 (Boc 절단된 덩어리).

[1536] 단계 4: tert-부틸 N-(2-니트로-4-티아졸-5-일-페닐)카르바메이트의 합성

[1537] 디옥산 (약 10 mL) 및 H₂O (약 2 mL) 중 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트 (약 1.33 g, 3.66 mmol), 5-브로모티아졸 (약 500 mg, 3.05 mmol), 시클로헥틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철 (약 335 mg, 0.457 mmol), 삼칼륨;카르보네이트 (약 843 mg, 6.10 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 약 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (약 50 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 80 mL * 2)로 추출하였고, 조합된 유기 층을 염수 (약 80 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 18 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-(2-니트로-4-티아졸-5-일-페닐)카르바메이트 (약 750 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.71 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 322.1, 측정치 321.9.

[1538] 단계 5: tert-부틸 N-(2-아미노-4-티아졸-5-일-페닐)카르바메이트의 합성

[1539] EtOH (약 10 mL) 및 H₂O (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-(2-니트로-4-티아졸-5-일-페닐)카르바메이트 (약 200 mg, 0.622 mmol)의 용액에 Fe (약 174 mg, 3.11 mmol) 및 암모니아;히드로클로리드 (약 167 mg, 3.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 그 다음 H₂O (약 10 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 20 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 100 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-(2-아미노-4-티아졸-5-일-페닐)카르바메이트 (약 120 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 6.44 - 6.23 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 292.1, 측정치 291.9.

[1540] 단계 6: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-티아졸-5-일-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰파닐리덴]카르바메이트의 합성

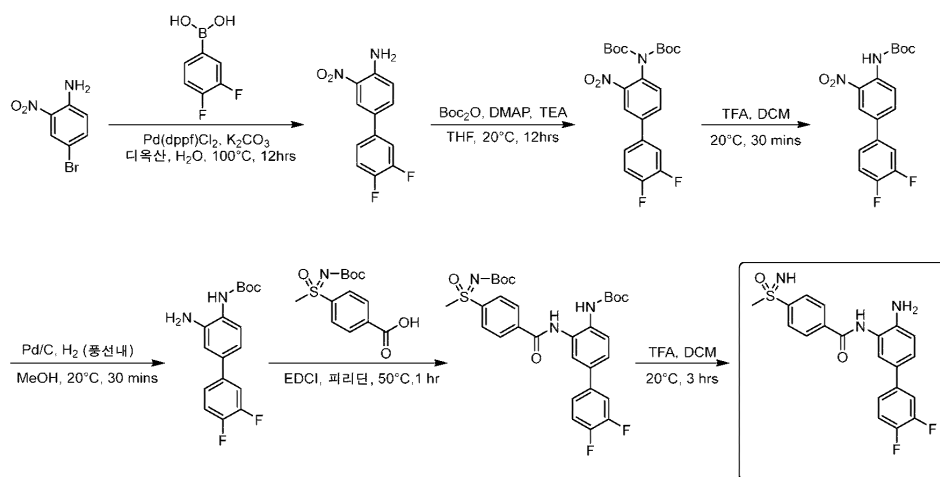
[1541] 피리딘 (약 2 mL) 중 tert-부틸 N-(2-아미노-4-티아졸-5-일-페닐)카르바메이트 (약 120 mg, 0.412 mmol) 및 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 136 mg, 0.453 mmol)의 용액에 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민 (약 96 mg, 0.618 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NH₄Cl 수용액 (약 10 mL)으로 희석하였고 EtOAc (약 20 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-티아졸-5-일-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰파닐리덴]카르바메이트 (약 150 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+Na]⁺ m/z: 계산치 595.2, 측정치 595.1.

[1542] 단계 7: N-(2-아미노-5-티아졸-5-일-페닐)-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1543] DCM (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-티아졸-5-일-페닐]카르바모일]페닐]-

메틸-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 150 mg, 0.262 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (약 0.2 mL, 2.62 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 15 mL)으로 희석하였고 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 첨가하여 약 pH = 8로 조정하였고, 그 다음 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Welch Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μm; 이동상 A: 물 (FA); 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 10%에서 40% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-(2-아미노-5-티아졸-5-일-페닐)-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 24.3 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.94 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.09 - 8.01 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.35 (brs, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.12 (s, 3H). LCMS (ESI) [M+Na]⁺ *m/z*: 계산치 395.1, 측정치 394.9. HPLC: 98.91%@220nm, 98.94%@254nm.

[1544] 실시예 42. N-[2-아미노-5-(3,4-디플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 147)의 합성



[1545]

[1546] 단계 1: 4-(3,4-디플루오로페닐)-2-니트로-아닐린의 합성

[1547] 디옥산 (약 10 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 1 g, 4.61 mmol)의 용액에 시클로헥틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철 (약 500 mg, 0.683 mmol), 삼칼륨;카르보네이트 (약 1.91 g, 13.8 mmol) 및 (3,4-디플루오로페닐)보론산 (약 1.09 g, 6.91 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 100℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 4-(3,4-디플루오로페닐)-2-니트로-아닐린 (약 1.03 g)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 11.2, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (brs, 2H).

[1548] 단계 2: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(3,4-디플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1549] THF (약 20 mL) 중 4-(3,4-디플루오로페닐)-2-니트로-아닐린 (약 1 g, 4.00 mmol)의 용액에 DMAP (약 50 mg, 0.409 mmol), TEA (약 1.4 mL, 10.0 mmol) 및 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 2 mL, 8.71 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (약 20 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (약 30 mL)로 교반하였고 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(3,4-디플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 1.3 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 18H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -136.038, -136.093, -137.281, -137.336.

[1550] 단계 3: *tert*-부틸 N-[4-(3,4-디플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1551] DCM (약 10 mL) 중 *tert*-부틸 N-*tert*-부톡시카르보닐-N-[4-(3,4-디플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 1 g, 2.22 mmol)의 용액에 TFA (약 0.18 mL, 2.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~25%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[4-(3,4-디플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 700 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.69 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 11.2, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 1.57 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -136.465, -136.520, -138.528, -138.583.

[1552] 단계 4: *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(3,4-디플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1553] MeOH (약 10 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(3,4-디플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 450 mg, 1.28 mmol)의 용액에 Pd/C (약 200 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(3,4-디플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 400 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 321.1, 측정치 220.9 (Boc 절단된 덩어리).

[1554] 단계 5: *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(3,4-디플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-솔파닐리덴]카르바메이트의 합성

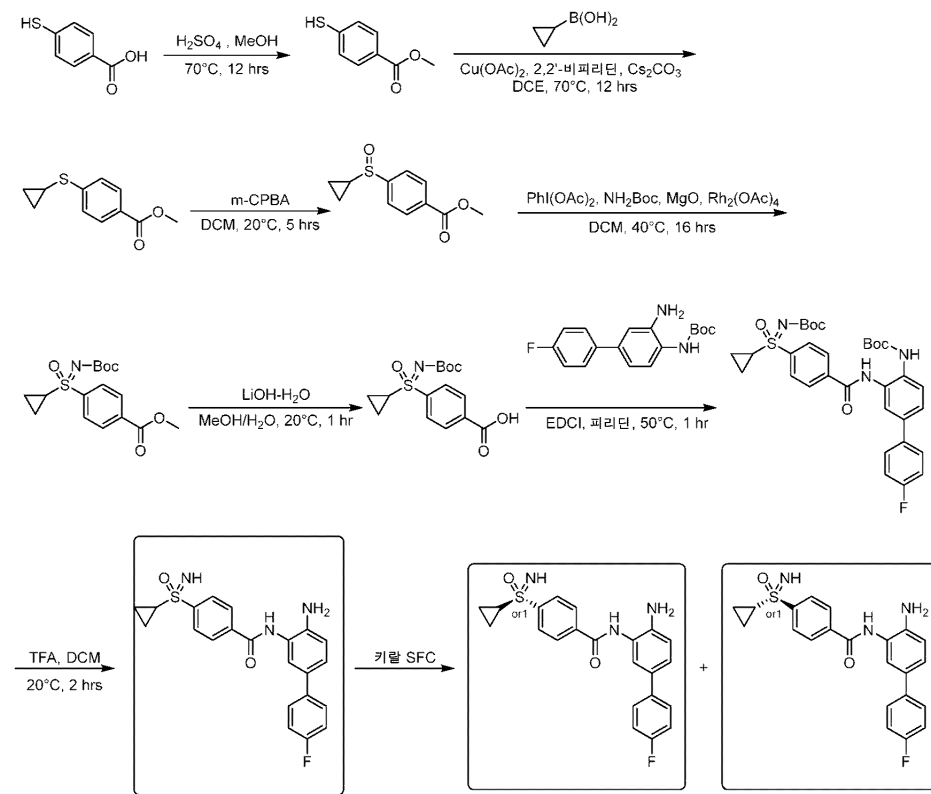
[1555] 피리딘 (약 3 mL) 중 4-(N-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 100 mg, 0.334 mmol)의 용액에 EDCI (약 100 mg, 0.521 mmol) 및 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(3,4-디플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 130 mg, 0.405 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 물 (약 10 mL)로 희석하였고 DCM (약 15 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(3,4-디플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-솔파닐리덴]카르바메이트 (약 130 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 602.2, 측정치 502.1 (Boc 절단된 덩어리).

[1556] 단계 6: N-[2-아미노-5-(3,4-디플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1557] DCM (약 3 mL) 중 *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(3,4-디플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-솔파닐리덴]카르바메이트 (약 130 mg, 0.216 mmol)의 용액에 TFA (약 0.3 mL, 3.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 10 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 또 다른 배치와 조합하였고 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 34%에서 64% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(3,4-디플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 62.4 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.20 - 8.24 (m, 2H), 8.13 - 8.17 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.26 (dt, *J* = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm -140.598, -140.651, -144.598, -144.650; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 402.1, 측정치 402.0; HPLC: 99.33%@220nm, 99.54%@254nm.

[1558] 실시예 43. *rac*-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 111)

rel-(*S*)-*N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 146) 및 *rel*-(*R*)-*N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 145)의 합성



[1559]

[1560]

단계 1: 메틸 4-술폰벤조에이트의 합성

[1561]

MeOH (약 100 mL) 중 4-술폰벤조산 (약 10 g, 64.9 mmol)의 용액에 황산 (약 2 mL, 37.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 다음 가온하여 약 16 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~26%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 100 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-술폰벤조에이트 (약 10.1 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 169.0, 측정치 169.0.

[1562]

단계 2: 메틸 4-시클로프로필술폰벤조에이트의 합성

[1563]

1,2-디클로로에탄 (약 50 mL) 중 메틸 4-술폰벤조에이트 (약 10.1 g, 60.0 mmol), 시클로프로필보론산 (약 7.8 g, 90.8 mmol), 디세슘;카르보네이트 (약 20 g, 61.4 mmol), 구리;디아세테이트 (약 11 g, 60.6 mmol) 및 2-(2-피리딜)피리딘 (약 9.5 g, 60.8 mmol)의 혼합물을 약 70°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 수성 NH₄OH 25% (약 20 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고, 여과물을 DCM (약 50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 100 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-시클로프로필술폰벤조에이트 (약 10.2 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.85-7.91 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.17 (s, 1H), 1.13-1.16 (m, 2H), 0.57-0.64 (m, 2H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 209.1, 측정치 209.0.

[1564]

단계 3: 메틸 4-시클로프로필술폰벤조에이트의 합성

[1565]

DCM (약 100 mL) 중 메틸 4-시클로프로필술폰벤조에이트 (약 10 g, 48.0 mmol)의 용액에 m-CPBA (약 8.5 g, 49.3 mmol, 85 wt%)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. m-CPBA (약 1 g, 5.80 mmol, 85 wt%)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (약 100 mL * 3), 포화된 Na₂CO₃ 수용액 (약 150 mL)의

첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 150 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 4-시클로프로필술폰피닐벤조에이트 (약 8.2 g)를 제공하였다.

[1566] 단계 4: 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1567] DCM (약 100 mL) 중 NH₂Boc (약 9.5 g, 81.1 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (약 18 g, 55.9 mmol), MgO (약 8.5 g, 0.206 mol), 디로듐 테트라아세테이트 (약 810 mg, 1.83 mmol) 및 메틸 4-시클로프로필술폰피닐벤조에이트 (약 8.2 g, 36.6 mmol)의 혼합물을 약 40℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 80 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~40%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조에이트 (약 3 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 340.1; 측정치 340.1.

[1568] 단계 5: 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산의 합성

[1569] MeOH (약 25 mL) 중 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조에이트 (약 3 g, 8.84 mmol)의 용액에 H₂O (약 10 mL) 중 LiOH-H₂O (약 3.7 g, 88.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (약 40 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산 (약 1.8 g)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 326.1; 측정치 326.1.

[1570] 단계 6: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트의 합성

[1571] 피리딘 (약 20 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산 (약 1.8 g, 5.53 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 1.7 g, 5.62 mmol) 및 EDCI (약 1.6 g, 8.35 mmol)의 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 60 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 2.9 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 610.2; 측정치 610.2.

[1572] 단계 7: rac-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1573] DCM (약 15 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 2.9 g, 4.76 mmol)의 용액에 TFA (약 7.5 mL, 97.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물 (약 50 mL)로 희석하였고 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 DCM/MeOH (10:1, 50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 1.9 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.18 (brs, 2H), 2.69 - 2.78 (m, 1H), 1.09 - 1.16 (m, 1H), 0.87 - 1.04 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.460; HPLC: 92.78%@220nm; 97.64%@254nm.

[1574] 단계 8: rel-(S)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 및 rel-(R)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

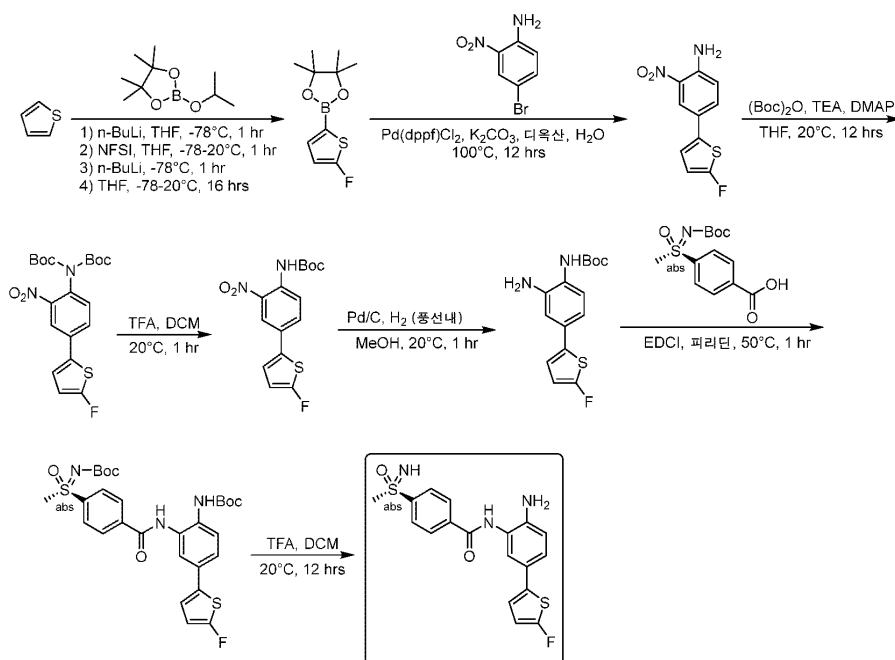
[1575] N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 1.9 g, 4.64 mmol)를 키랄 SFC (계기: Berger MG III; 컬럼: Daicel chiralpak IC 250 × 50 mm I.D. 10 μm; 이동상: 초임계

CO₂/EtOH (0.1% NH₃-H₂O, v%) = 55/45; 유속: 200 mL/분; 컬럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 분리시켜 생산물을 제공하였다. 입체화학을 임의대로 할당하였다

[1576] *rel*-(*S*)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 773.1 mg, 피크 1, 체류 시간 = 3.251 분, 단일 거울상이성질체). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.69 - 2.77 (m, 1H), 1.10 - 1.19 (m, 1H), 0.89 - 1.04 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm - 117.464; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 410.1, 측정치 410.1; HPLC: 97.58%@220nm, 98.28%@254nm; 98.9%ee.

[1577] *rel*-(*R*)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 775.1 mg, 피크 2, 체류 시간 = 5.706 분, 단일 거울상이성질체). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.69 - 2.79 (m, 1H), 1.10 - 1.19 (m, 1H), 0.88 - 1.04 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm - 117.464; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 410.1, 측정치 410.1; HPLC: 95.87%@220nm, 97.18%@254nm; 99.1%ee.

[1578] 실시예 44. (*R*)-N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 144)의 합성



[1579]

[1580] 단계 1: 2-(5-플루오로-2-티에닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 합성

[1581] 질소 분위기 하에 THF (약 150 mL) 중 티오펜 (약 6 g, 71.3 mmol)의 용액에 2.5M *n*-BuLi/헥산 (약 30 mL, 75.0 mmol)을 액적으로 약 -78℃에서 첨가하였고 반응 혼합물을 약 -78℃에서 약 1 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 그 다음 THF (약 90 mL) 중 N-(벤젠술폰일)-N-플루오로-벤젠술폰아미드 (약 23.7 g, 75.2 mmol)를 상기 혼합물에 액적으로 약 -78℃에서 첨가하였고 약 20℃로 약 1 시간 동안 가온하였다. 그 다음 반응 혼합물을 약 -78℃로 냉각시켰고, 2.5M *n*-BuLi/헥산 (약 30 mL, 75.0 mmol)의 또 다른 부문을 약 -78℃에서 적가하였고 약 -78℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 마지막으로, THF (약 60 mL) 중 2-이소프로폭시-

4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (약 15.5 mL, 76.0 mmol)을 상기 혼합물에 액적으로 약 -78℃에서 첨가하였고, 반응 혼합물을 약 20℃로 가온시켰고 약 20℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 0℃로 냉각시켰고 포화된 NH₄Cl (약 150 mL)로 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 석유 에테르 (약 300 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 200 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 2-(5-플루오로-2-티에닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (약 12.7 g)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.19 (t, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 6.47 (dd, *J* = 4.0, 0.8 Hz, 1 H), 1.25 (s, 12 H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -125.63.

[1582] 단계 2: 4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린의 합성

[1583] 디옥산 (약 100 mL) 및 H₂O (약 20 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 5 g, 23.0 mmol)의 용액에 2-(5-플루오로-2-티에닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (약 12.5 g, 54.8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (약 2 g, 2.73 mmol) 및 K₂CO₃ (약 9.5 g, 68.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 100℃에서 약 12 시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 45 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 5 g)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.69 (m, 3 H), 6.80 - 6.90 (m, 2 H), 6.40 - 6.54 (m, 1 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -130.10.

[1584] 단계 3: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1585] THF (약 50 mL) 중 4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 5 g, 21.0 mmol)의 용액에 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 11 mL, 47.9 mmol), TEA (약 11 mL, 78.9 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (약 288 mg, 2.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (약 50 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 80 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (약 30 mL)로 분쇄하였고 여과하였다. 케이크를 감압 상에서 건조시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 3.8 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.07 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.54 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1 H), 1.38 - 1.49 (m, 18 H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -126.707; LCMS (ESI) [M+Na]⁺ m/z: 계산치 461.1; 측정치 461.0.

[1586] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1587] DCM (약 40 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 3.8 g, 8.67 mmol)의 용액에 TFA (약 1 mL, 13.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수성을 이용해 약 pH = 8로 퀀칭하였고 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~9%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 2.88 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.66 (s, 1 H), 8.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.95 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.50 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1 H), 1.56 (s, 9 H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -128.42.

[1588] 단계 5: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1589] MeOH (약 100 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 2.88 g, 8.51 mmol)의 용액에 Pd/C (약 1.5 g, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂로 약 3 회 동안 퍼징 하였고 약 20℃에서 약 1 시간 동안 H₂ (풍선내) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하

에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 2.55 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.29 (s, 1 H), 6.92 - 6.98 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 6.42 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 1.52 (s, 9 H).

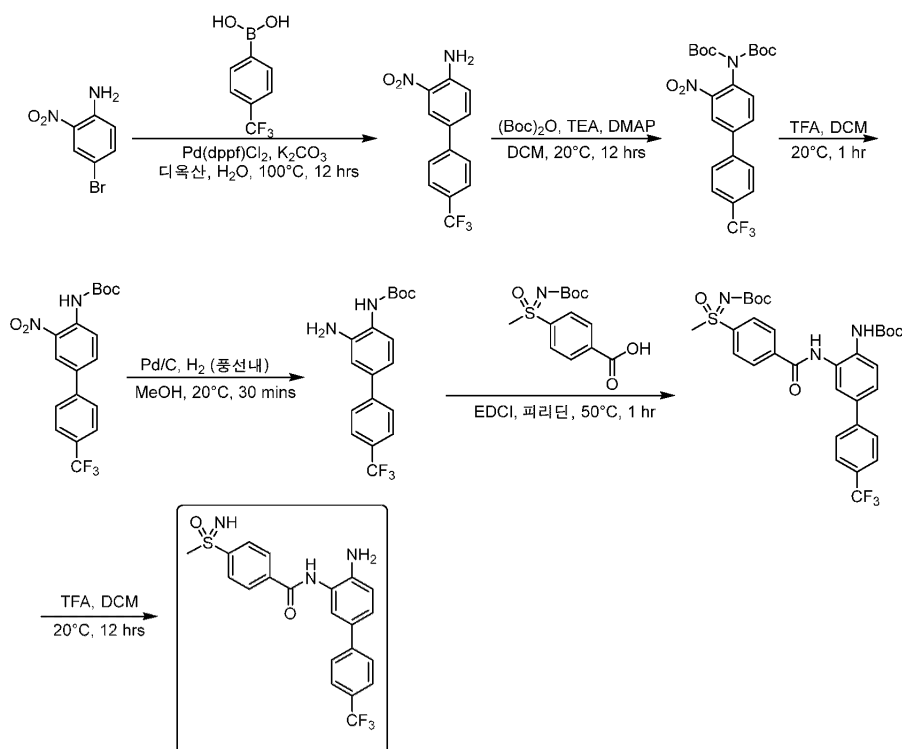
[1590] 단계 6: (R)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-솔파닐리덴]카르바메이트의 합성

[1591] 피리딘 (약 50 mL) 중 (R)-4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 2 g, 6.68 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 2.7 g, 8.76 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 2 g, 10.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (약 30 mL)로 희석하였고 DCM (약 50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL * 2)로 세정하였고, Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 (R)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-솔파닐리덴]카르바메이트 (약 3.3 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.76 (brs, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 - 8.12 (m, 3 H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.12 - 7.22 (m, 1 H), 6.92 (t, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.74 - 6.82 (m, 1 H), 6.46 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.41 (s, 9 H); ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -129.526; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 590.2, 측정치 490.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1592] 단계 7: (R)-N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1593] DCM (약 40 mL) 중 (R)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-솔파닐리덴]카르바메이트 (약 3.3 g, 5.60 mmol)의 용액에 TFA (약 3.8 mL, 49.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na_2CO_3 수용액을 이용해 약 pH = 9로 킁칭하였다. 현탁액을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 생성된 현탁액을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 DCM (약 30 mL)으로 분쇄하였고 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc (약 30 mL)로 분쇄하였고 여과하였다. 필터 케이크를 그 다음 EtOAc/MeOH (V/V = 10/1, 약 30 mL)로 분쇄하였고 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Shimadzu LC-20AP; 컬럼: Phenomenex C18 250 * 50 mm * 7 μm ; 이동상 A: 0.04% $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ + 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 물; 이동상 B: MeCN; 구배: 25 분 내에 5%에서 95% B, 3 분 동안 100% B 유지; 유속: 120 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 (R)-N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 1.05 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.19 - 8.23 (m, 2 H), 8.13 - 8.17 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.84 (t, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 4.0, 2.3 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H); ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm -135.54; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 390.1, 측정치 389.9; HPLC: 96.79%@220 nm; 96.20%@254 nm; SFC: 96.4%ee.

[1594] 실시예 45. N-[2-아미노-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 142)의 합성



[1595]

[1596] 단계 1: 2-니트로-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]아닐린의 합성

[1597]

4-브로모-2-니트로-아닐린 (2 g, 9.22 mmol), [4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산 (약 2.7 g, 14.2 mmol), 시클로헥틸(디페닐)포스판;디클로로메탄;디클로로팔라듐;철 (약 750 mg, 0.918 mmol), 삼칼륨;카르보네이트 (약 3.8 g, 27.5 mmol), H₂O (약 10 mL) 및 디옥산 (약 20 mL)의 용액을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 150 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 2-니트로-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]아닐린 (약 2.5 g)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 283.1, 측정치 283.0.

[1598]

단계 2: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바메이트의 합성

[1599]

2-니트로-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]아닐린 (약 2.5 g, 8.86 mmol), tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 3.1 mL, 13.5 mmol), TEA (약 3.7 mL, 26.6 mmol), DMAP (약 540 mg, 4.42 mmol) 및 DCM (약 20 mL)의 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (약 50 mL)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바메이트 (약 3.2 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.36 (s, 18H).

[1600]

단계 3: tert-부틸 N-[2-니트로-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바메이트의 합성

[1601]

DCM (15 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바메이트 (3.2 g, 6.63 mmol)의 용액에 TFA (1.3 mL, 16.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 NaHCO₃ (100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (100 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-니트로-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바메이트 (약 3.2 g)를 제공하였다.

루오로메틸]페닐]페닐]카르바메이트 (2.5 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.73 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -60.974; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 383.1, 측정치 282.9 (Boc 절단된 덩어리).

[1602] 단계 4: *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바메이트의 합성

[1603] MeOH (약 20 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[2-니트로-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바메이트 (약 2.5 g, 6.54 mmol)의 용액에 Pd-C (약 250 mg, 50%의 물이 있는 10%의 Pd, wt%)를 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 약 5 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에 (풍선내) 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 MeOH (약 20 mL) 및 THF (약 30 mL)로 세정하였다. 여과물을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바메이트 (약 2.2 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.42 (brs, 1H), 7.76 (s, 4H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -60.757; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 353.1, 측정치 353.1.

[1604] 단계 5: *tert*-부틸 *N*-[[4-[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술포닐리덴]카르바메이트의 합성

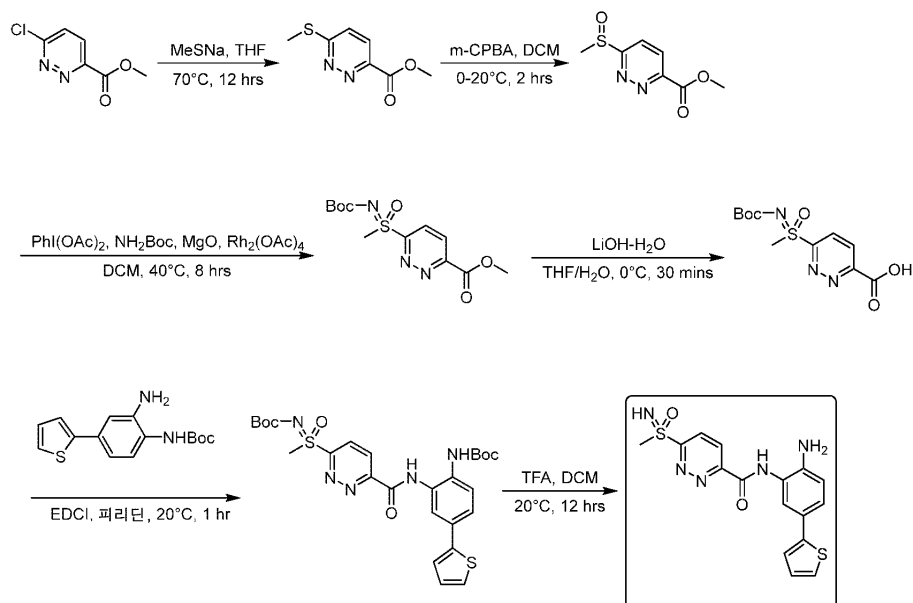
[1605] 4-(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술포이미도일)벤조산 (약 200 mg, 0.668 mmol), *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바메이트 (약 240 mg, 0.681 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-*N,N*-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 200 mg, 1.04 mmol) 및 피리딘 (약 12 mL)의 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[[4-[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술포닐리덴]카르바메이트 (약 360 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.16 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (br d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.65 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -60.824; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 634.2, 측정치 534.2 (Boc 절단된 덩어리).

[1606] 단계 6: *N*-[2-아미노-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]-4-(메틸술포이미도일)벤즈아미드의 합성

[1607] DCM (약 10 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[[4-[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술포닐리덴]카르바메이트 (약 360 mg, 0.568 mmol)의 용액에 TFA (약 1.1 mL, 14.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 NaHCO_3 (약 20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 75 $\times$ 40 mm $\times$ 3 μm ; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 34%에서 64% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 *N*-[2-아미노-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]페닐]-4-(메틸술포이미도일)벤즈아미드 (약 100 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.77 - 7.81 (m, 2H), 7.71 - 7.75 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.13 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -60.622; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 434.1, 측정치 434.2; HPLC: 98.86%@220nm;

99.20%@254nm.

[1608] 실시예 46. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리다진-3-카르복사미드 (화합물 124)의 합성



[1609]

[1610] 단계 1: 메틸 6-메틸술폰피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1611] THF (약 15 mL) 중 메틸 6-클로로피리다진-3-카르복실레이트 (약 1 g, 5.79 mmol)의 용액에 나트륨;메탄티올레이트 (약 440 mg, 6.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 70°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-메틸술폰피리다진-3-카르복실레이트 (약 800 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 185.0, 측정치 184.8.

[1612] 단계 2: 메틸 6-메틸술폰피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1613] DCM (약 40 mL) 중 메틸 6-메틸술폰피리다진-3-카르복실레이트 (약 1.8 g, 9.77 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (약 2.18 g, 10.8 mmol, 85 wt%)을 약 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수성 (약 30 mL)으로 킁칭하였고 DCM (약 50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-메틸술폰피리다진-3-카르복실레이트 (약 1.6 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 201.0; 측정치 200.8.

[1614] 단계 3: 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1615] DCM (약 15 mL) 중 메틸 6-메틸술폰피리다진-3-카르복실레이트 (약 300 mg, 1.50 mmol), tert-부틸 카르바메이트 (약 210 mg, 1.79 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 730 mg, 2.27 mmol) 및 옥소마그네슘 (약 300 mg, 7.44 mmol)의 용액에 디아세톡시로듐 (약 16 mg, 0.0720 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40°C에서 약 8 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실레이트 (약 250 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H),

8.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 316.1, 측정치 215.8 (Boc 절단된 덩어리).

[1616] 단계 4: 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실산의 합성

[1617] THF (약 10 mL) 및 H₂O (약 1 mL) 중 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실레이트 (약 170 mg, 0.539 mmol)의 용액에 리튬 히드록시드;히드레이트 (약 50 mg, 1.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 0℃에서 약 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하였고, 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 현탁액을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켜 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실산 (약 160 mg)을 제공하였다.

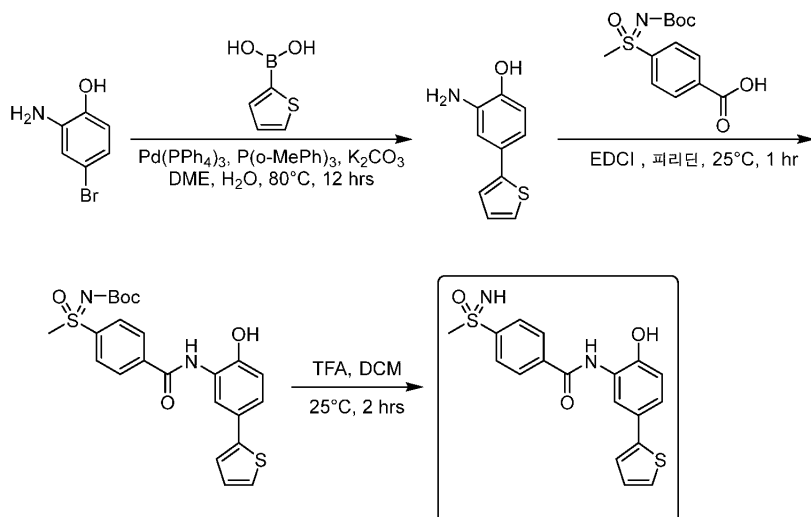
[1618] 단계 5: tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]피리다진-3-일]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트의 합성

[1619] 피리딘 (약 2 mL) 중 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리다진-3-카르복실산 (약 90 mg, 0.299 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 70 mg, 0.241 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 70 mg, 0.365 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 킨칭하였고 DCM (약 20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, PE/EtOAc = 2/1; 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]피리다진-3-일]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 90 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 574.2, 측정치 373.9 (Boc 절단된 덩어리)

[1620] 단계 6: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리다진-3-카르복스아미드의 합성

[1621] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]피리다진-3-일]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 75 mg, 0.131 mmol)의 용액에 TFA (약 0.1 mL, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 30 mL)으로 희석하였고 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, DCM/MeOH = 10/1, 254 nm)에 의해 정제시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 물; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 25%에서 55% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리다진-3-카르복스아미드 (약 6.8 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.61 - 8.68 (m, 1 H), 8.50 - 8.56 (m, 1 H), 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.24 (t, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 7.04 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H); LCMS(ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 374.1, 측정치 373.9. HPLC: 97.70%@220 nm, 96.54%@254nm.

[1622] 실시예 47. N-[2-히드록시-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 123)의 합성



[1623]

[1624] 단계 1: 2-아미노-4-(2-티에닐)페놀의 합성

[1625] H₂O (약 7 mL) 및 DME (21 mL) 중 2-아미노-4-브로모-페놀 (약 1 g, 5.32 mmol), 2-티에닐보론산 (약 1 g, 7.82 mmol), 팔라듐;트리페닐포스판 (약 615 mg, 0.532 mmol), 트리스-*o*-톨릴포스판 (약 324 mg, 1.06 mmol) 및 K₂CO₃ (약 2 g, 14.47 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 약 3 회 동안 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 약 80 °C에서 약 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (약 50 mL)로 희석하였고 DCM (약 80 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 2-아미노-4-(2-티에닐)페놀 (약 618 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47 (s, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 6.92 - 6.96 (m, 2 H), 6.85 - 6.88 (m, 1 H), 6.72 - 6.76 (m, 3 H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 192.0, 측정치 191.8.

[1626] 단계 2: *tert*-부틸 N-[[4-[[2-히드록시-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1627] 피리딘 (약 3 mL) 중 4-(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (100 mg, 0.334 mmol)의 용액에 2-아미노-4-(2-티에닐)페놀 (약 96 mg, 0.502 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-*N,N*-디메틸-프로판-1-아민 (약 78 mg, 0.502 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl (약 30 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[[4-[[2-히드록시-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 70 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (br s, 1 H), 8.08 - 8.18 (m, 2 H), 8.04 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.68 - 7.78 (m, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H), 7.00 - 7.10 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 473.1, 측정치 372.9 (Boc 절단된 덩어리).

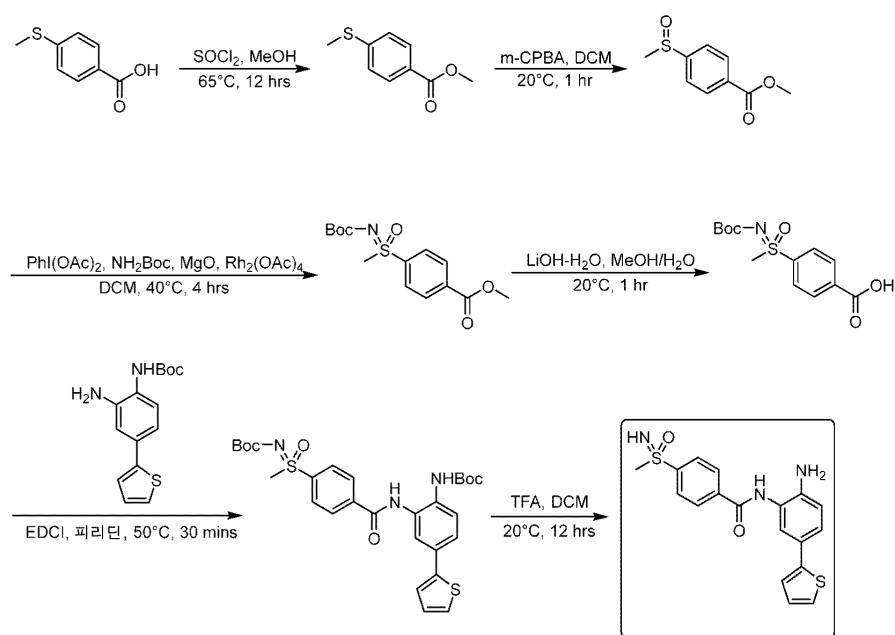
[1628] 단계 3: N-[2-히드록시-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1629] DCM (약 7 mL) 중 *tert*-부틸 N-[[4-[[2-히드록시-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 70 mg, 0.148 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (약 0.11 mL, 1.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (약 30 mL)로 희석하였고 EtOAc

(약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μm ; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; 이동상 B: ACN; 구배: 7.8 분 내에 29%에서 59% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-히드록시-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 19 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.20 (br s, 1 H), 8.96 (br s, 1 H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.21 - 7.25 (m, 2 H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.26 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1 H), 6.14 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.57 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 373.1, 측정치 372.9; HPLC: 95.60%@220nm, 97.19%@254nm.

[1630]

실시예 48. tert-부틸 N-[2-[[4-(메틸술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (화합물 101)의 합성



[1631]

[1632]

단계 1: 메틸 4-메틸술폰피닐벤조에이트의 합성

[1633]

MeOH (약 20 mL) 중 4-메틸술폰피닐벤조산 (약 1 g, 5.94 mmol)의 용액에 SOCl_2 (약 5 mL, 68.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 65°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 생산물을 제공하였고, 이것을 EtOAc (약 30 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화된 Na_2CO_3 수용액 (약 50 mL)으로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 메틸 4-메틸술폰피닐벤조에이트 (약 1.1 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 183.0; 측정치 183.0.

[1634]

단계 2: 메틸 4-메틸술폰피닐벤조에이트의 합성

[1635]

DCM (약 20 mL) 중 메틸 4-메틸술폰피닐벤조에이트 (약 1.1 g, 6.04 mmol)의 용액에 m-CPBA (약 1.3 g, 6.40 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액 (약 30 mL), 포화된 Na_2CO_3 수용액 (약 30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 50 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 메틸 4-메틸술폰피닐벤조에이트 (약 1.2 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm

8.20 - 8.23 (m, 2H), 7.79 - 7.84 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.84 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 199.0; 측정치 199.0.

[1636] 단계 3: 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1637] DCM (약 5 mL) 중 메틸 4-메틸술피닐벤조에이트 (약 300 mg, 1.51 mmol), NH_2Boc (약 355 mg, 3.03 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (약 731 mg, 2.27 mmol) 및 MgO (약 305 mg, 7.57 mmol)의 용액에 디로듐 테트라세테이트 (약 30 mg, 0.0679 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40°C에서 약 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~36%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 80 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 260 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.24 - 8.32 (m, 2H), 8.07 - 8.14 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 314.1; 측정치 314.1.

[1638] 단계 4: 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산의 합성

[1639] MeOH (약 6 mL) 중 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 260 mg, 0.830 mmol)의 용액에 H_2O (약 3 mL) 중 LiOH- H_2O (약 348 mg, 8.29 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 200 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 300.1; 측정치 244.0 (t-Bu 절단된 덩어리).

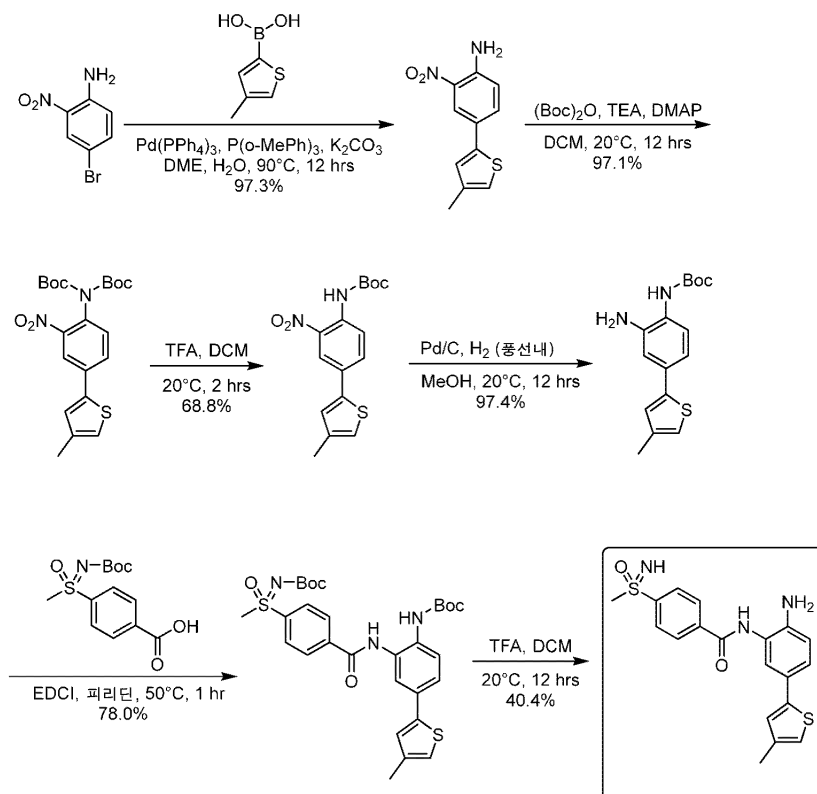
[1640] 단계 5: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-{6}-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1641] 피리딘 (약 3 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 100 mg, 0.334 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 80 mg, 0.276 mmol) 및 EDCI (약 79 mg, 0.412 mmol)의 혼합물을 약 50°C에서 약 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 생산물을 제공하였고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-{6}-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 120 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 572.1; 측정치 472.1 (Boc 절단된 덩어리).

[1642] 단계 6: tert-부틸 N-[2-[[4-(메틸술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1643] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-{6}-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 120 mg, 0.210 mmol)의 용액에 TFA (약 0.16 mL, 2.08 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고, DCM/MeOH (약 15 mL * 3, v/v = 10:1)의 혼합물로 추출하였다. 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켜 생산물을 제공하였고, 이것을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX 80 $\times$ 40 mm $\times$ 3 μ m; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 23%에서 53% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-(메틸술폰이미도일)벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 65 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.92 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.13 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 372.1; 측정치 372.0; HPLC: 95.10%@220nm, 95.63%@254nm; 라세미 혼합물.

[1644] 실시예 49. N-[2-아미노-5-(4-메틸-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 135)의 합성



[1645]

[1646] 단계 1: 4-(4-메틸-2-티에닐)-2-니트로-아닐린의 합성

[1647] H₂O (약 10 mL) 및 DME (약 30 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 1 g, 4.61 mmol), (4-메틸-2-티에닐)보론산 (약 981 mg, 6.91 mmol), 팔라듐;트리페닐포스판 (약 532 mg, 0.461 mmol), 삼칼륨;카르보네이트 (약 1.91 g, 13.8 mmol) 및 트리스-*o*-톨릴포스판 (약 281 mg, 0.922 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 약 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 약 90°C에서 약 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (약 50 mL)로 희석하였고 DCM (약 80 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 4-(4-메틸-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 1.05 g)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.61 - 5.61 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 235.0, 측정치 234.9.

[1648] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-*tert*-부톡시카르보닐-*N*-[4-(4-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1649] DCM (약 15 mL) 중 4-(4-메틸-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 1.05 g, 4.48 mmol), *tert*-부톡시카르보닐 *tert*-부틸 카르보네이트 (약 2.45 g, 11.2 mmol), *N,N*-디에틸에탄아민 (약 1.36 g, 13.5 mmol), *N,N*-디메틸피리딘-4-아민 (약 55 mg, 0.448 mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (약 20 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 18 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-*tert*-부톡시카르보닐-*N*-[4-(4-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 1.89 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.42 (s, 18H). LCMS (ESI) [M+Na]⁺ *m/z*: 계산치 457.2, 측정치 457.0.

[1650] 단계 3: *tert*-부틸 N-[4-(4-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1651] DCM (약 30 mL) 중 *tert*-부틸 N-*tert*-부톡시카르보닐-N-[4-(4-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 1.89 g, 4.35 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (약 0.35 mL, 4.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃ 용액 (약 50 mL)에 의해 퀀칭시켰고 DCM (약 50 mL * 2)으로 추출하였고, 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감소된 하에 농축시켜 *tert*-부틸 N-[4-(4-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 1 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.66 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

[1652] 단계 4: *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-메틸-2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1653] MeOH (약 20 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-메틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 400 mg, 1.20 mmol)의 용액에 Pd/C (약 76 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 H₂ 하에 (풍선내) 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-메틸-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 340 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 1.6, 12.4 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 2.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H).

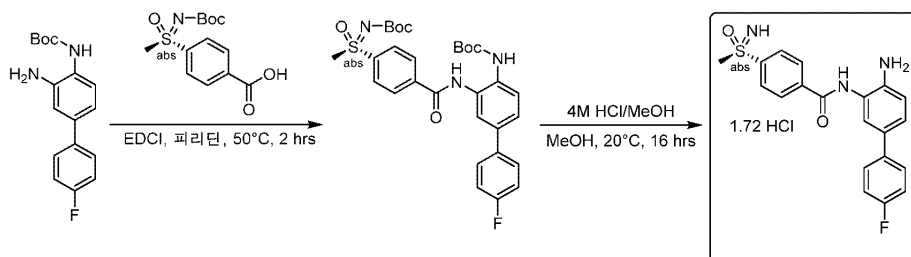
[1654] 단계 5: *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-메틸-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1655] 피리딘 (약 2 mL) 중 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-메틸-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.329 mmol)의 용액에 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민 (약 77 mg, 0.493 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NH₄Cl 수용액 (약 10 mL)으로 희석하였고 EtOAc (약 20 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-메틸-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 150 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.88 - 9.63 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 9H), 1.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 9H). LCMS (ESI) [M+Na]⁺ m/z: 계산치 608.2, 측정치 608.1.

[1656] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-메틸-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술팜이미도일)벤즈아미드의 합성

[1657] DCM (약 10 mL) 중 *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-메틸-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 150 mg, 0.256 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (약 0.2 mL, 2.56 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 15 mL)으로 희석하였고 포화된 수성 Na₂CO₃ 용액을 첨가하여 약 pH = 8로 조정하였다. 그 다음 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 28%에서 58% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-메틸-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술팜이미도일)벤즈아미드 (약 39.9 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 386.1, 측정치 386.0. HPLC: 100%@220nm, 99.58%@254nm.

[1658] 실시예 50. (S)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 134)의 합성



[1659]

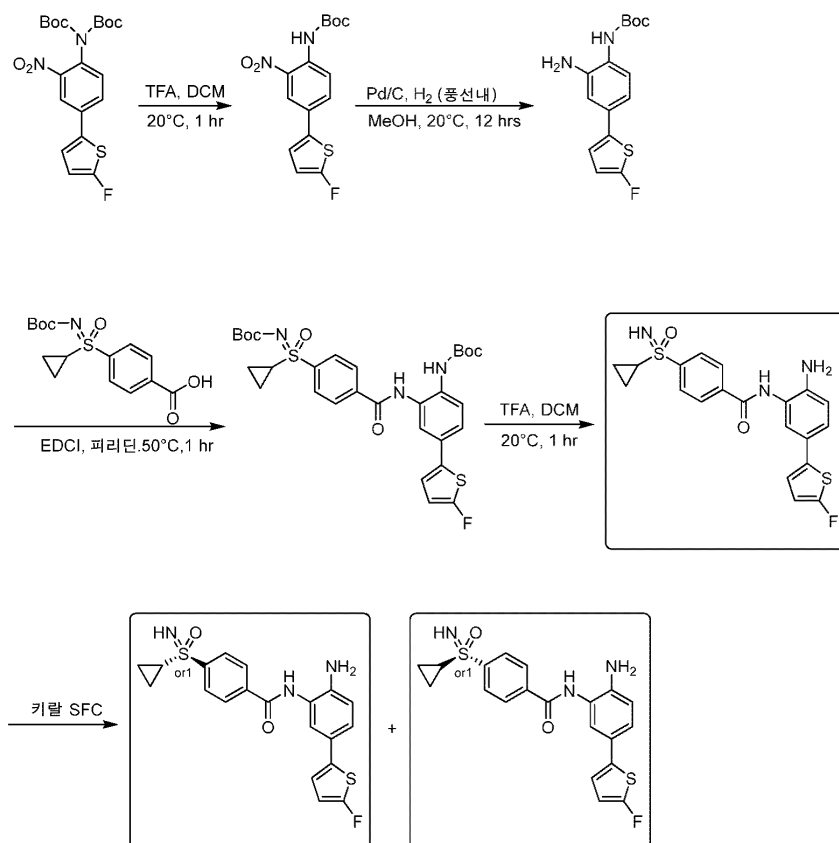
[1660] 단계 1: (S)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1661] 피리딘 (약 100 mL) 중 EDCI (약 9.3 g, 48.5 mmol)의 용액에 (S)-4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 9 g, 30.1 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 10 g, 33.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 고체가 거의 분리되지 않을 때까지 몇 시간 동안 용액 (PE 45 mL, EtOAc 5 mL 함유된 약 50 mL)에서 분쇄시켰다. 그 다음 모액을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 80 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~58%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 80 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 (S)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 15.5 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.14 (s, 1H), 8.82 (brs, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.04 - 8.16 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.63 - 7.76 (m, 3H), 7.53 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (s, 9H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -115.580; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 584.2, 측정치 428.0 (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리); HPLC: 99.50%@220nm, 99.51%@254nm.

[1662] 단계 2: (S)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1663] MeOH (약 50 mL) 중 (S)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 14.5 g, 24.8 mmol)의 용액에 4M HCl/MeOH (약 50 mL, 0.200 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 고체가 거의 분리되지 않을 때까지 몇 시간 동안 용액 (MeOH 약 60 mL, EtOAc 약 20 mL, DCM 약 20 mL 함유된 약 100 mL)으로 분쇄하여 (S)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 6.1 g, 1.72 HCl)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.91 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -115.160; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 384.1, 측정치 384.1; HPLC: 92.36%@220nm, 90.88%@254nm; 99.8%ee. 모액을 감압 하에 농축시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 3.4 g)를 제공하였다.

[1664] 실시예 51. *rac*-N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 127), *rel*-(S)-N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 133) 및 *rel*-(R)-N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 131)의 합성



[1665]

[1666]

[1667]

단계 1: tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

DCM (약 3 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 320 mg, 0.730 mmol)의 혼합물에 TFA (약 0.9 mL, 1.17 mmol)를 약 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (약 20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고, DCM (약 15 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 200 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.97 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 1.88 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -128.442.

[1668]

단계 2: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1669]

MeOH (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (200 mg, 0.591 mmol)의 용액에 Pd-C (약 50 mg, 50%의 물이 있는 10%의 Pd, wt%)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 약 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에 (풍선내) 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 180 mg)를 제공하였다.

[1670]

단계 3: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰아미드]카르바메이트의 합성

[1671]

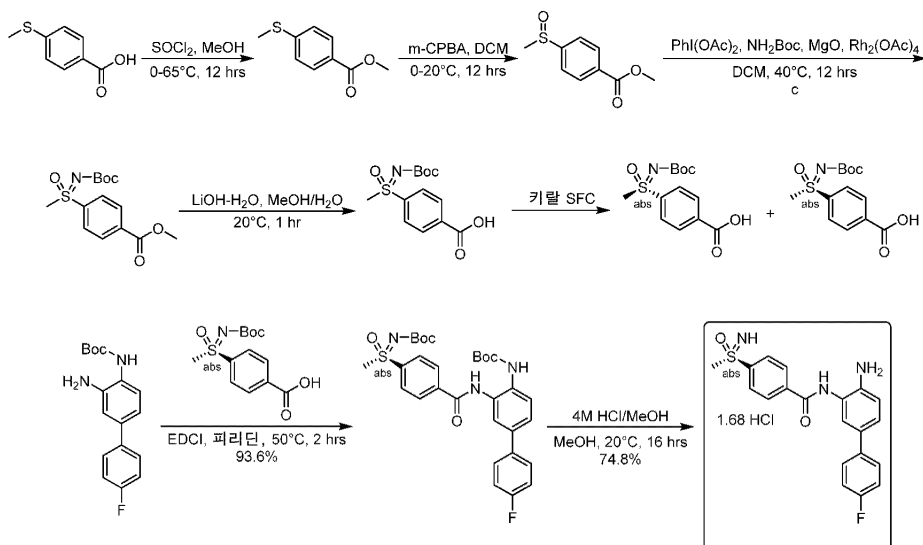
피리딘 (약 5 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산 (약 190 mg, 0.584 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (180 mg, 0.584 mmol) 및 EDCI (약 135 mg, 0.870 mmol)의 혼합물을 50°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰아미드]카르바메이트 (약 230 mg)를 제공하였다.

[1672]

단계 4: N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

- [1673] DCM (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 230 mg, 0.374 mmol)의 혼합물에 TFA (약 0.580 mL, 7.53 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 40%에서 70% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 97.8 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 3.9, 2.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.69 - 2.78 (m, 1H), 1.10 - 1.18 (m, 1H), 0.98 - 1.05 (m, 1H), 0.87 - 0.97 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -133.740; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 416.1, 측정치 415.9; HPLC: 97.68%@220 nm, 99.16%@254 nm.
- [1674] 단계 5: N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 및 N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드의 합성
- [1675] N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 85 mg, 0.205 mmol)를 키랄 SFC (계기: Berger, multigr AM-II; 컬럼: Daicel chiralcel OJ (250 mm * 30 mm * 10 μm); 이동상: 초임계 CO₂/MeOH (0.1% NH₃-H₂O, v%) = 60/60; 유속: 80 mL/분; 컬럼 온도: 약 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 약 60℃; 증발기 온도: 약 20℃; 트리머 온도: 약 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 생산물을 제공하였다. 입체화학을 임의대로 할당하였다.
- [1676] *rel*-(S)-N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 32.5 mg, 단일 거울상이성질체, 피크 1, 체류 시간: 4.492 분). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.89 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 4.0, 2.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 2.68 - 2.76 (m, 1H), 1.14 (t, *J* = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 0.97 - 1.03 (m, 1H), 0.87 - 0.95 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -133.766; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 416.1, 측정치 415.9; HPLC: 98.80%@220 nm, 98.07%@254 nm; 95.0%ee.
- [1677] *rel*-(R)-N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 33.1 mg, 단일 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간: 6.836 분). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.89 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 3.8, 2.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.67 - 2.76 (m, 1H), 1.11 - 1.16 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 0.88 - 0.95 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -133.772; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 416.1, 측정치 416.0; HPLC: 99.66%@220 nm, 99.45%@254 nm; 98.4%ee.

[1678] 실시예 52. (R)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 132)의 합성



[1679]

[1680] 단계 1: 메틸 4-메틸술폰피닐벤조에이트의 합성

[1681] MeOH (약 200 mL) 중 4-메틸술폰피닐벤조산 (약 50 g, 0.297 mol)의 용액에 SOCl_2 (6 약 5 mL, 0.896 mol)를 약 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 약 65°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (약 500 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO_3 수용액 (약 500 mL * 2)으로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 메틸 4-메틸술폰피닐벤조에이트 (약 54 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.87 - 7.93 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 3.86 - 3.89 (m, 3H), 2.49 - 2.53 (m, 3H).

[1682] 단계 2: 메틸 4-메틸술폰피닐벤조에이트의 합성

[1683] DCM (약 400 mL) 중 메틸 4-메틸술폰피닐벤조에이트 (약 54 g, 0.296 mol)의 용액에 m-CPBA (약 66 g, 0.325 mol, 85% 순도)를 약 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na_2SO_3 수용액 (약 150 mL), 포화된 Na_2CO_3 수용액 (약 150 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 150 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 메틸 4-메틸술폰피닐벤조에이트 (약 58 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.17 - 8.23 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.84 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 199.0; 측정치 199.0.

[1684] 단계 3: 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트의 합성

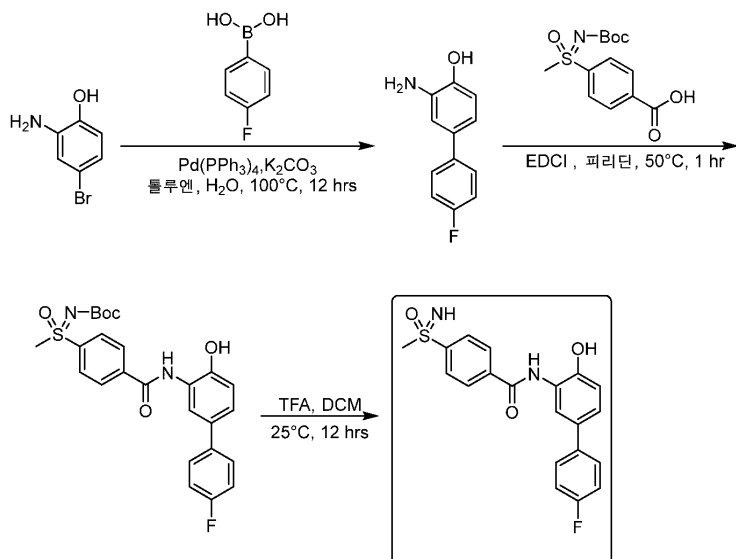
[1685] DCM (약 500 mL) 중 메틸 4-메틸술폰피닐벤조에이트 (약 24 g, 0.121 mol), NH_2Boc (약 28.4 g, 0.242 mol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (약 58.5 g, 0.182 mmol) 및 MgO (약 25 g, 0.605 mol)의 용액에 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (약 2.41 g, 5.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 또 다른 배치와 조합하였다. 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (약 100 mL)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 69 g)를 제공하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 60 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.19 - 8.23 (m, 2H), 8.06 - 8.10 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.43 - 3.46 (m, 3H), 1.20 - 1.24 (m, 9H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 314.1, 측정치 258.0 (t-Bu 절단된 덩어리).

[1686] 단계 4: 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산의 합성

- [1687] MeOH (260 mL) 중 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 34 g, 0.109 mol)의 용액에 H₂O (약 90 mL) 중 LiOH-H₂O (약 45.9 g, 1.09 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 또 다른 배치와 조합하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL)로 추출하였다. 물 층을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 39 g)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.22 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 300.1; 측정치 244.0 (t-Bu 절단된 덩어리).
- [1688] 단계 5: (R)-4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 및 (S)-4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산의 합성
- [1689] 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 39 g, 0.130 mol)을 키랄 SFC (계기: Thar SFC Prep 200; 컬럼: Daicel chiralpak IG (250 mm * 50 mm, 10 μm); 이동상: 초임계 CO₂/Neu-EtOH = 75/25; 유속: 200 mL/분; 컬럼 온도: 약 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 약 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 약 25℃; 파장: 220 nm에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 생산물을 제공하였다.
- [1690] (S)-4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 16 g, 단일 알려진 거울상이성질체, 피크 1, 체류 시간: 2.740 분). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.40 - 3.42 (m, 3H), 1.22 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 300.1, 측정치 300.0; 99.7%ee.
- [1691] (R)-4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 14.3 g, 단일 알려진 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간: 3.212 분). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.20 - 1.25 (m, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 300.1, 측정치 300.0; 95.0%ee.
- [1692] 단계 6: (R)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트의 합성
- [1693] 피리딘 (약 100 mL) 중 EDCI (약 8.2 g, 42.8 mmol)의 용액에 (R)-4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 8 g, 26.7 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 9 g, 29.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 용액 (석유 에테르 약 50 mL, EtOAc 약 50 mL 함유된 약 100 mL)에서 분쇄시켰다. 혼합물을 여과하였다. 여과된 케이크를 감압 하에 농축시켜 (R)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 14.6 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.26 (m, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 3H), 7.53 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (s, 9H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -115.603; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 584.2, 측정치 484.1 (Boc 절단된 덩어리); HPLC: 98.35%@220nm, 99.18%@254nm.
- [1694] 단계 7: (R)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성
- [1695] MeOH (약 70 mL) 중 (R)-tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 14.6 g, 25.0 mmol)의 용액에 4M HCl/MeOH (약 70 mL, 0.280 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 (MeOH 약 60 mL, EtOAc 약 20 mL, DCM 20 mL 함유된 약 100 mL) 용액에서 분쇄시켰다. 혼합물을 여과하였다. 여과된 케이크를 감압 하에 농축시켜 (R)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 7.17 g, 1.68 HCl)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.89 (s, 1 H), 8.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H),

7.60 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H); ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -115.228; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 384.1, 측정치 384.1; HPLC: 89.40%@220nm; 89.68%@254nm; 97.3%ee.

[1696] 실시예 53. N-[5-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 130)의 합성



[1697]

[1698] 단계 1: 2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페놀의 합성

[1699] H_2O (약 3 mL) 및 톨루엔 (약 9 mL) 중 2-아미노-4-브로모-페놀 (약 1 g, 5.32 mmol), (4-플루오로페닐)보론산 (약 1.1 g, 7.86 mmol), 팔라듐;트리페닐포스판 (약 1.23 g, 1.06 mmol) 및 삼칼륨;카르보네이트 (약 2.21 g, 16.0 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N_2 로 약 3 회 동안 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 약 100°C 에서 약 12 시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (약 30 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페놀 (약 300 mg)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.16 - 7.22 (m, 2 H), 6.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.50 - 6.59 (m, 1 H), 4.59 (brs, 2 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 204.1, 측정치 203.8.

[1700] 단계 2: tert-부틸 N-[[4-[[5-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트의 합성

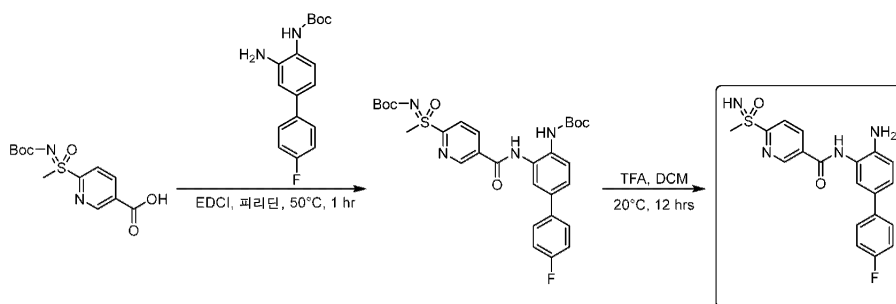
[1701] 피리딘 (약 3 mL) 중 2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페놀 (약 163 mg, 0.802 mmol)의 용액에 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 160 mg, 0.534 mmol) 및 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민 (약 124 mg, 0.799 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C 에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (약 30 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[5-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 170 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 485.1, 측정치 385.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1702] 단계 3: N-[5-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1703] DCM (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[5-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 170 mg)를 제공하였다.

리덴]카르바메이트 (약 110 mg, 0.227 mmol)의 용액에 TFA (약 0.18 mL, 2.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 25℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 30 mL)으로 희석하였고 포화된 Na_2CO_3 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0-60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm ; 이동상 A: 0.05% FA (v%)가 있는 H_2O ; B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 30%에서 60% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제시켜 N-[5-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 11.7 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.98 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.05 - 8.09 (m, 2 H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2 H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.13 (s, 3 H); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -116.643; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 385.1, 측정치 385.0. HPLC: 97.89%@220nm, 98.17%@254nm.

[1704] 실시예 54. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리딘-3-카르복사미드 (화합물 129)의 합성



[1705]

[1706] 단계 1: tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-메틸-옥소-술팜리덴]카르바메이트의 합성

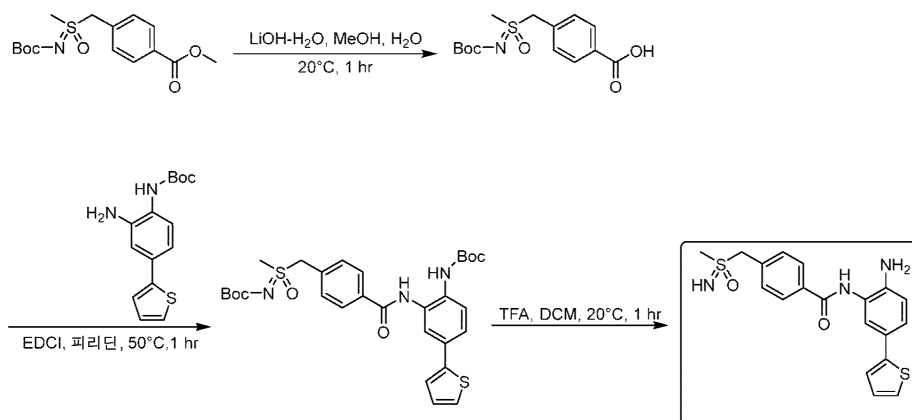
[1707] 피리딘 (약 3 mL) 중 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산 (약 100 mg, 0.332 mmol)의 용액에 EDCI (약 95 mg, 0.495 mmol) 및 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산 (약 100 mg, 0.332 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 3/1; 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-메틸-옥소-술팜리덴]카르바메이트 (약 150 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 585.2, 측정치 485.1. (Boc 절단된 덩어리).

[1708] 단계 2: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리딘-3-카르복사미드의 합성

[1709] DCM (약 2 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-메틸-옥소-술팜리덴]카르바메이트 (약 50 mg, 0.0850 mmol)의 용액에 TFA (약 0.06 mL, 0.843 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO_3 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 15 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조 하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 × 40mm × 3 μm ; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 물; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 28%에서 58% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리딘-3-카르복사미드 (약 12.9 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H); ^{19}F

NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -116.158; LCMS $[M+H]^+$ m/z : 계산치 385.1; 측정치 384.9; HPLC: 99.63%@220nm; 99.64%@254nm.

[1710] 실시예 55. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤즈아미드 (화합물 128)의 합성



[1711]

[1712] 단계 1: 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조산의 합성

[1713] MeOH (약 2 mL) 및 H₂O (약 2 mL) 중 메틸 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조에이트 (약 200 mg, 0.611 mmol) 및 LiOH-H₂O (약 175 mg, 3.07 mmol)의 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 그 다음 1N HCl 수용액을 첨가하여 pH 약 6으로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였고, 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 감압 하에 농축시켜 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조산 (약 250 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.05-8.08 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z : 계산치 314.1, 측정치 258.0 (t-Bu 절단된 덩어리).

[1714] 단계 2: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]메틸-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

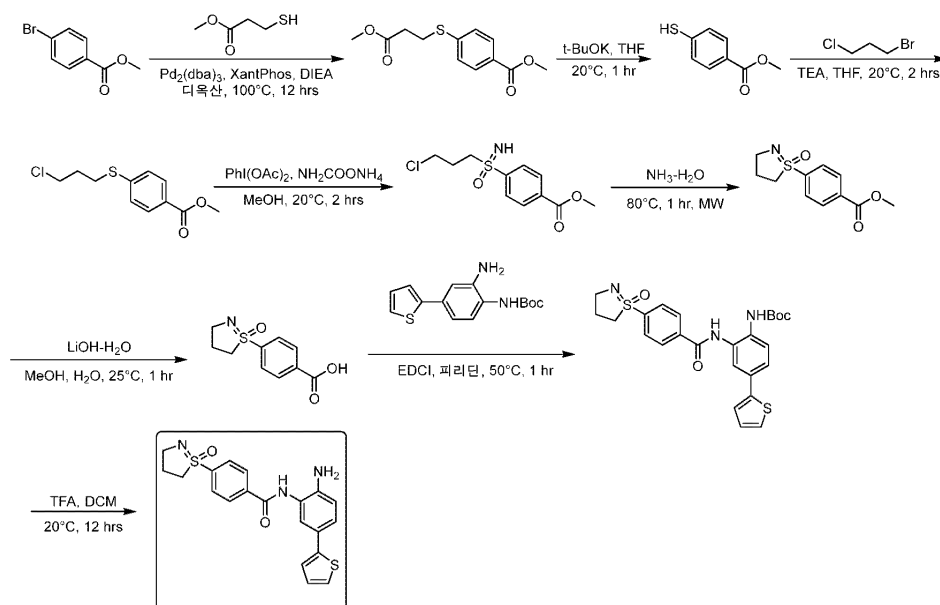
[1715] 피리딘 (약 5 mL) 중 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조산 (약 200 mg, 0.638 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 250 mg, 0.861 mmol) 및 EDCI (약 170 mg, 0.887 mmol)의 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~53%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]메틸-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 300 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z : 계산치 586.2, 측정치 586.2.

[1716] 단계 3: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤즈아미드의 합성

[1717] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]메틸-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 300 mg, 0.512 mmol)의 혼합물에 TFA (약 0.8 mL, 10.4 mmol)를 약 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2-Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 30%에서 60% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤즈아미드 (약 60.4 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.96 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z : 계산치 386.1, 측

정치 386.2; HPLC: 99.38%@220 nm, 99.17%@254 nm.

[1718] 실시예 56. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (화합물 126)의 합성



[1719] 단계 1: 메틸 4-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술파닐벤조에이트의 합성

[1721] 디옥산 (약 20 mL) 중 메틸 4-브로모벤조에이트 (약 1 g, 4.65 mmol), 메틸 3-술파닐프로파노에이트 (약 615 mg, 5.12 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐헵타-1,4-디엔-3-온;팔라듐 (약 426 mg, 0.465 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (약 538 mg, 0.930 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민 (약 1.6 mL, 9.30 mmol)의 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 NH₄Cl 수용액 (약 50 mL * 2), 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술파닐벤조에이트 (약 1.18 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

[1722] 단계 2: 메틸 4-술파닐벤조에이트의 합성

[1723] THF (약 10 mL) 중 메틸 4-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술파닐벤조에이트 (약 600 mg, 2.36 mmol)의 용액에 1M 칼륨;2-메틸프로판-2-올레이트/THF (약 7.1 mL, 36.0 mmol)를 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에는 1N HCl을 첨가하여 약 pH=5로 조정하였고, 그 다음 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 4-술파닐벤조에이트 (약 340 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

[1724] 단계 3: 메틸 4-(3-클로로프로필술파닐)벤조에이트의 합성

[1725] THF (약 10 mL) 중 메틸 4-술파닐벤조에이트 (약 340 mg, 2.02 mmol) 및 1-브로모-3-클로로-프로판 (약 637 mg, 4.05 mmol)의 용액에 N,N-디에틸에탄아민 (약 0.6 mL, 4.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (약 20 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 18 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-클로로프로필술파닐)벤조에이트 (약 220 mg)

g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.14 (quin, J = 6.4 Hz, 2H).

[1726] 단계 4: 메틸 4-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1727] MeOH (약 5 mL) 중 메틸 4-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조에이트 (약 220 mg, 0.899 mmol)의 용액에 암모니아;카르바메이트 (약 150 mg, 1.92 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 730 mg, 2.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (약 10 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 20 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 18 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조에이트 (약 210 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 2H).

[1728] 단계 5: 메틸 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트의 합성

[1729] $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (약 2 mL, 0.1% 순도) 중 메틸 4-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조에이트 (약 210 mg, 0.762 mmol)를 마이크로파 튜브에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 약 80°C에서 약 1 시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 18 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (약 100 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.29 (td, J = 8.8, 13.2 Hz, 1H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H).

[1730] 단계 6: 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산의 합성

[1731] MeOH (약 2 mL) 및 H_2O (약 1 mL) 중 메틸 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (약 100 mg, 0.418 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 176 mg, 4.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 5로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산 (약 100 mg)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 4.38 - 4.11 (m, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 2H).

[1732] 단계 7: tert-부틸 5-[[2-히드록시-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]이소인돌린-2-카르복실레이트의 합성

[1733] 피리딘 (약 1 mL) 중 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산 (약 100 mg, 0.444 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 194 mg, 0.666 mmol)의 용액에 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민 (약 76 mg, 0.488 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NH_4Cl 수용액 (10 mL)으로 희석하였고 EtOAc (약 20 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 10 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 5-[[2-히드록시-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]이소인돌린-2-카르복실레이트 (약 190 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 498.1, 측정치 498.1.

[1734] 단계 8: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드의 합성

[1735] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 70 mg, 0.141 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (약 0.1 mL, 1.41 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 15 mL)으로 희석하였고 포화된 수성 Na_2CO_3 용액을 첨가하여 pH~8 조정하였고, 그 다음 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기:

Reaction scheme for the synthesis of compound 10:

Starting material: 2-mercapto-4-pyridinecarboxylic acid.

Step 1: Reaction with $\text{N}_2\text{N}^+\text{Si}(\text{Me})_3$ in THF, 20°C, 16 hrs.

Step 2: Reaction with $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 2,2'-bipyridine, Cs_2CO_3 in DCE, 70°C, 16 hrs.

Step 3: Reaction with m-CPBA in DCM, 20°C, 2 hrs.

Step 4: Reaction with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NH_2Boc , MgO , $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ in DCM, 40°C, 16 hrs.

Step 5: Reaction with $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 20°C, 2 hrs.

Step 6: Reaction with EDCI , pyridine, 50°C, 2 hrs.

Step 7: Reaction with TFA in DCM, 20°C, 3 hrs.

2M 디아조메틸(트리메틸)실란/헥산 (약 1.8 mL, 3.22 mmol)의 용액에 THF (약 20 mL) 중 6-술폰닐피리딘-3-카르복실산 (약 500 mg, 3.22 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~16%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 유속 = 80 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-술폰닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 700 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+ m/z$: 계산치 170.0, 측정치 170.1.

1,2-디클로로에탄 (약 8 mL) 중 메틸 6-술파닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 430 mg, 2.54 mmol), 시클로프로필보로산 (약 350 mg, 4.07 mmol), 디세슘; 카르보네이트 (약 860 mg, 2.64 mmol), 구리; 디아세테이트 (약 475 mg, 2.62 mmol) 및 2,2'-비피리딘 (약 410 mg, 2.63 mmol)의 혼합물을 약 70℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 30 mL), 28% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (약 5 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고, DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-시클로프로필술파닐피리딘-3-카르복실레이트 (약 145 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.34 (ddd, J = 7.5, 4.3, 3.1 Hz, 1H), 1.16 - 1.38 (m, 2H), 0.62 - 0.81 (m, 2H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 210.1, 측정치 210.0.

[1742] 단계 3: 메틸 6-시클로프로필술폰피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1743] DCM (약 5 mL) 중 m-CPBA (약 110 mg, 0.637 mmol, 85 wt%)의 용액에 메틸 6-시클로프로필술폰피리딘-3-카르복실레이트 (약 130 mg, 0.621 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (약 20 mL), 포화된 Na₂CO₃ 수용액 (약 20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 30 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 6-시클로프로필술폰피리딘-3-카르복실레이트 (약 190 mg)를 제공하였다.

[1744] 단계 4: 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1745] DCM (약 10 mL) 중 NH₂Boc (약 440 mg, 3.76 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (약 820 mg, 2.55 mmol), MgO (약 380 mg, 9.20 mmol) 및 디아세톡시로듐 (약 40 mg, 0.181 mmol)의 용액에 메틸 6-시클로프로필술폰피리딘-3-카르복실레이트 (약 190 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 150 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.24 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (tt, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 1.29 - 1.40 (m, 2H), 1.15 - 1.17 (m, 9H), 0.93 - 1.02 (m, 2H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 341.1; 측정치 341.1.

[1746] 단계 5: 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산의 합성

[1747] MeOH (약 4 mL) 중 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 150 mg, 0.441 mmol)의 용액에 H₂O (약 2 mL) 중 LiOH·H₂O (약 220 mg, 5.24 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 물 (약 30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 20 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켜 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산 (약 100 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 327.1; 측정치 327.0.

[1748] 단계 6: tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-시클로프로필-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트의 합성

[1749] EDCI (약 120 mg, 0.626 mmol)의 용액에 피리딘 (약 5 mL) 중 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산 (약 100 mg, 0.306 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 90 mg, 0.310 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~37%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-시클로프로필-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (약 75 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 599.2, 측정치 599.2.

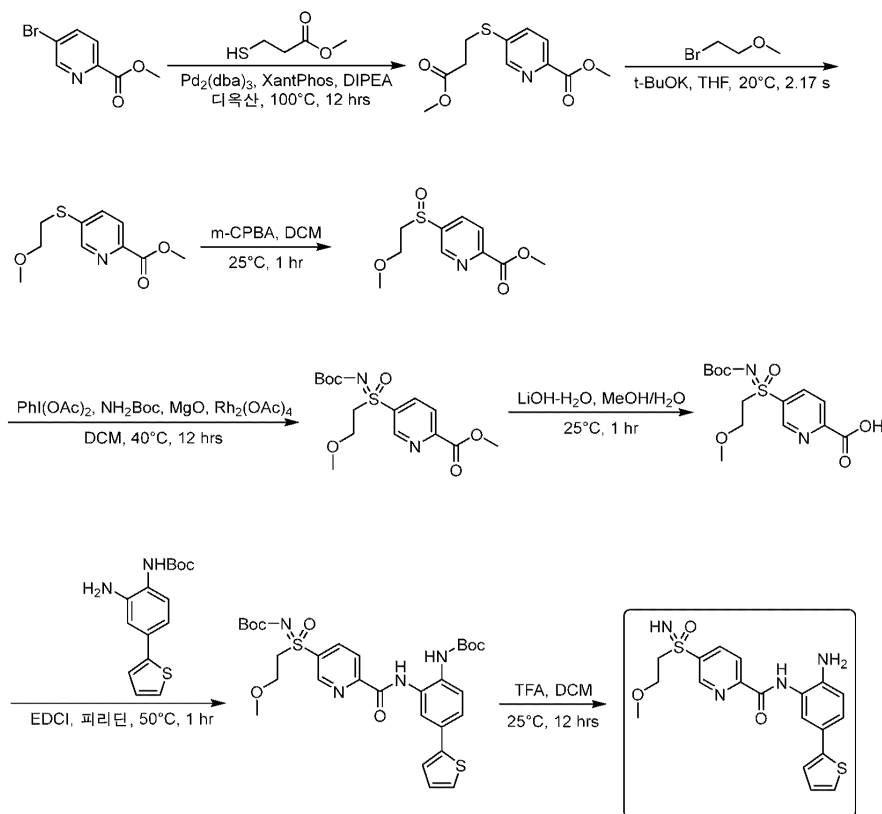
[1750] 단계 7: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-6-(시클로프로필술폰이미도일)피리딘-3-카르복스아미드의 합성

[1751] DCM (약 4 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-시클로프로필-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (약 75 mg, 0.125 mmol)의 용액에 TFA (약 0.2 mL, 2.60 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 × 40mm × 3um; 이동상 A: 물 (10 mmol NH₄HCO₃); 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 27%에서 57% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 약 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-6-(시클로프로필술폰이미도일)피리딘-3-카르복스아미드 (약 19 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.03 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* =

5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 2.87 - 2.97 (m, 1H), 1.10 - 1.18 (m, 1H), 0.94 - 1.02 (m, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 399.1; 측정치 399.1; HPLC: 97.71%@220nm; 97.09%@254nm.

[1752]

실시예 58. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(2-메톡시에틸술폰이미도일)피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 121)의 합성



[1753]

[1754]

단계 1: 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술폰아닐피리딘-2-카르복실레이트의 합성

[1755]

디옥산 (약 20 mL) 중 메틸 5-브로모피리딘-2-카르복실레이트 (약 3 g, 13.9 mmol), 메틸 3-술폰아닐프로파노에이트 (약 1.6 mL, 14.5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (약 318 mg, 0.347 mmol), XantPhos (약 402 mg, 0.695 mmol) 및 DIPEA (약 4.8 mL, 27.6 mmol)의 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 NH_4Cl 수용액 (약 50 mL * 2), 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 35 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술폰아닐피리딘-2-카르복실레이트 (약 3.1 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 256.1; 측정치 256.0.

[1756]

단계 2: 메틸 5-(2-메톡시에틸술폰아닐)피리딘-2-카르복실레이트의 합성

[1757]

THF (약 15 mL) 중 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술폰아닐피리딘-2-카르복실레이트 (약 3.1 g, 12.1 mmol)의 용액에 1M t-BuOK/THF (36.0 mmol, 36 mL)를 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 약 20°C에서 약 10 분 동안 교반하였다. 1-브로모-2-메톡시-에탄 (약 1.3 mL, 13.8 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 1-브로모-2-메톡시-에탄 (약 1.3 mL, 13.8 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(2-메톡시에틸술폰아닐)피리딘-2-카르복실레이트 (약 2 g)를 제공하였

다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.27 - 3.31 (m, 2H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 228.1; 측정치 228.0.

[1758] 단계 3: 메틸 5-(2-메톡시에틸술피닐)피리딘-2-카르복실레이트의 합성

[1759] DCM (약 10 mL) 중 메틸 5-(2-메톡시에틸술피닐)피리딘-2-카르복실레이트 (약 500 mg, 2.20 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (약 491 mg, 2.42 mmol, 85 wt%)을 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 의 첨가에 의해 퀀칭하였고, H_2O (약 30 mL)로 희석하였고 DCM (약 30 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(2-메톡시에틸술피닐)피리딘-2-카르복실레이트 (약 360 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.89 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.30 - 8.33 (m, 1 H), 8.22 - 8.25 (m, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.90 (ddd, J = 10.8, 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 3.70 - 3.76 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.09 - 3.13 (m, 2 H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 244.1, 측정치 243.9.

[1760] 단계 4: 메틸 5-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시에틸)술폰이미도일]피리딘-2-카르복실레이트의 합성

[1761] DCM (약 10 mL) 중 메틸 5-(2-메톡시에틸술피닐)피리딘-2-카르복실레이트 (360 mg, 1.48 mmol), tert-부틸 카르바메이트 (약 196 mg, 1.67 mmol), 옥소마그네슘 (약 295 mg, 7.32 mmol), 디아세톡시로듐 (약 30 mg, 0.0680 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 715 mg, 2.22 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N_2 로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 약 40°C에서 약 12 시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시에틸)술폰이미도일]피리딘-2-카르복실레이트 (약 320 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.18 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.27 - 8.33 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.67 - 3.88 (m, 4 H), 3.11 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 359.1, 측정치 302.9 (Boc 절단된 덩어리).

[1762] 단계 5: 5-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시에틸)술폰이미도일]피리딘-2-카르복실산의 합성

[1763] MeOH (약 6 mL) 및 H_2O (약 3 mL) 중 메틸 5-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시에틸)술폰이미도일]피리딘-2-카르복실레이트 (약 320 mg, 0.893 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 375 mg, 8.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 5-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시에틸)술폰이미도일]피리딘-2-카르복실산 (약 170 mg)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.12 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.43 - 8.52 (m, 1 H), 8.38 - 8.41 (m, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 4 H), 3.11 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 345.1, 측정치 244.9 (Boc 절단된 덩어리).

[1764] 단계 6: tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-3-피리딜]-(2-메톡시에틸)-옥소-술피닐리덴]카르바메이트의 합성

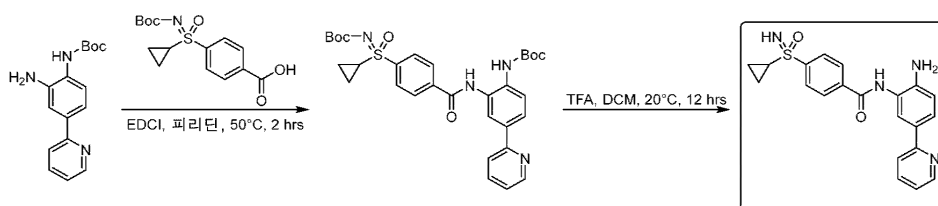
[1765] 피리딘 (약 2 mL) 중 5-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시에틸)술폰이미도일]피리딘-2-카르복실산 (85 mg, 0.247 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 74 mg, 0.255 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민 (약 60 mg, 0.387 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N_2 로 약 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (약 30 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 40 mL)로 세정하였고, 무

수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-3-피리딜]-(2-메톡시에틸)-옥소-술팜리덴]카르바메이트 (약 48 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 616.2, 측정치 417.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1766] 단계 7: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(2-메톡시에틸술팜이미도일)피리딘-2-카르복사미드의 합성

[1767] DCM (약 8 mL) 중 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-3-피리딜]-(2-메톡시에틸)-옥소-술팜리덴]카르바메이트 (약 54 mg, 0.0880 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (약 0.1 mL, 0.877 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 25°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 30 mL)으로 희석하였고 포화된 Na_2CO_3 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 또 다른 배치와 조합하였고, 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 생산물을 제공하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μm ; 이동상 A: 0.05% $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (v/v)가 있는 H_2O ; B: ACN; 구배: 7.8 분 내에 28%에서 58% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(2-메톡시에틸술팜이미도일)피리딘-2-카르복사미드 (약 37.5 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.88 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.42 - 8.53 (m, 2 H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.22 (br d, J = 4.4 Hz, 2 H), 7.04 - 7.07 (m, 1 H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.51 (q, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 417.1, 측정치 416.9; HPLC: 93.35%@220nm, 95.67%@254nm.

[1768] 실시예 59. N-[2-아미노-5-(2-피리딜)페닐]-4-(시클로프로필술팜이미도일)벤즈아미드 (화합물 120)의 합성



[1769]

[1770] 단계 1: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술팜리덴]카르바메이트의 합성

[1771] tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.350 mmol), 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-숯이미도일)벤조산 (약 137 mg, 0.421 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 101 mg, 0.527 mmol) 및 피리딘 (약 8 mL)의 혼합물을 약 50°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술팜리덴]카르바메이트 (약 200 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.28 (m, 3H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 - 7.98 (m, 4H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.36 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 593.2, 측정치 593.3.

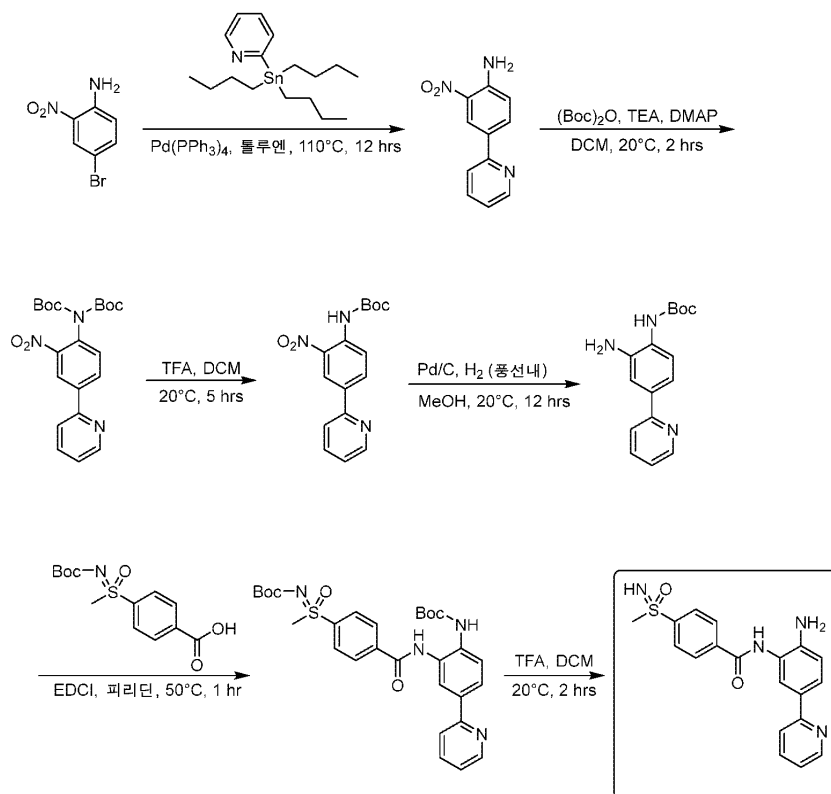
[1772] 단계 2: N-[2-아미노-5-(2-피리딜)페닐]-4-(시클로프로필숯이미도일)벤즈아미드의 합성

[1773] DCM (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-숯리덴]카르바메이트 (약 200 mg, 0.337 mmol)의 용액에 TFA (약 0.6 mL, 7.79 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰고 28% $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ 수용액 (약 1 mL)을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액

체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 80 × 40mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v/v)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 14%에서 44% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-피리딜)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 47.7 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.98 - 8.05 (m, 3H), 7.73 - 7.79 (m, 3H), 7.19 (td, *J* = 5.2, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 2.64 - 2.79 (m, 1H), 1.11 - 1.19 (m, 1H), 0.88 - 1.04 (m, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 393.1, 측정치 393.2; HPLC: 98.49%@220nm, 100%@254nm.

[1774]

실시예 60. N-[2-아미노-5-(2-피리딜)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 119)의 합성



[1775]

[1776]

단계 1: 2-니트로-4-(2-피리딜)아닐린의 합성

[1777]

4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 3 g, 13.8 mmol), 트리부틸(2-피리딜)스탄난 (약 5.4 mL, 16.7 mmol), 팔라듐;트리페닐포스판 (약 800 mg, 0.692 mmol) 및 톨루엔 (약 30 mL)의 혼합물을 약 110℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물에는 무수 불화칼륨을 첨가하였고, 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 50 mL)의 첨가에 의해 킁칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~39%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 2-니트로-4-(2-피리딜)아닐린 (약 1.6 g)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 216.1, 측정치 216.1.

[1778]

단계 2: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(2-피리딜)페닐]카르바메이트의 합성

[1779]

DCM (약 15 mL) 중 2-니트로-4-(2-피리딜)아닐린 (약 1.6 g, 7.43 mmol), TEA (약 3.1 mL, 22.2 mmol) 및 DMAP (약 454 mg, 3.72 mmol)의 용액에 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 4.3 mL, 18.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (약 10 mL)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(2-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 2 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺

m/z: 계산치 416.2, 측정치 416.1.

[1780] 단계 3: tert-부틸 N-[2-니트로-4-(2-피리딜)페닐]카르바메이트의 합성

[1781] DCM (약 12 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(2-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 1.92 g, 4.62 mmol)의 용액에 TFA (약 0.9 mL, 11.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 TFA (약 0.36 mL, 4.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 NaHCO₃ (약 20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하여 pH = 8로 조정하였고, DCM (약 20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(2-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 1.42 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 7.4, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 316.1, 측정치 316.0.

[1782] 단계 4: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-피리딜)페닐]카르바메이트의 합성

[1783] MeOH (약 12 mL) 중 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(2-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 1.42 g, 4.50 mmol)의 용액에 Pd-C (약 142 mg, 50%의 물이 있는 10%의 Pd, wt%)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에 (풍선내) 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 1.3 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 - 7.87 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.32 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 286.1, 측정치 286.1.

[1784] 단계 5: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트의 합성

[1785] tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.350 mmol), 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 105 mg, 0.351 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 101 mg, 0.527 mmol) 및 피리딘 (약 4 mL)의 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0-69%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제됨에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 140 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.28 (m, 3H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 6.7, 5.4, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 567.2, 측정치 567.3.

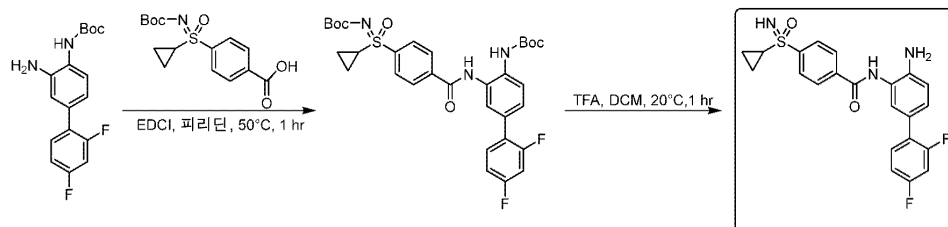
[1786] 단계 6: N-[2-아미노-5-(2-피리딜)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1787] DCM (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 140 mg, 0.247 mmol)의 용액에 TFA (약 0.4 mL, 5.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 용액에 TFA (약 0.4 mL, 5.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰고 28% NH₃-H₂O 수용액을 이용하여 약 pH = 8로 조정하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 80 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 12%에서 42% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 약 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-피리딜)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 44.8 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.94 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.8

Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.75 - 7.80 (m, 3H), 7.20 (td, $J = 5.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.13 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.1, 측정치 367.2; HPLC: 96.62%@220nm; 98.44%@254nm.

[1788]

실시예 61. N-[2-아미노-5-(2,4-디플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 118)의 합성



[1789]

[1790]

단계 1: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2,4-디플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1791]

피리딘 (약 10 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산 (약 150 mg, 0.461 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2,4-디플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 150 mg, 0.468 mmol) 및 EDCI (약 100 mg, 0.522 mmol)의 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~45%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 15 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2,4-디플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 180 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 628.2, 측정치 628.3.

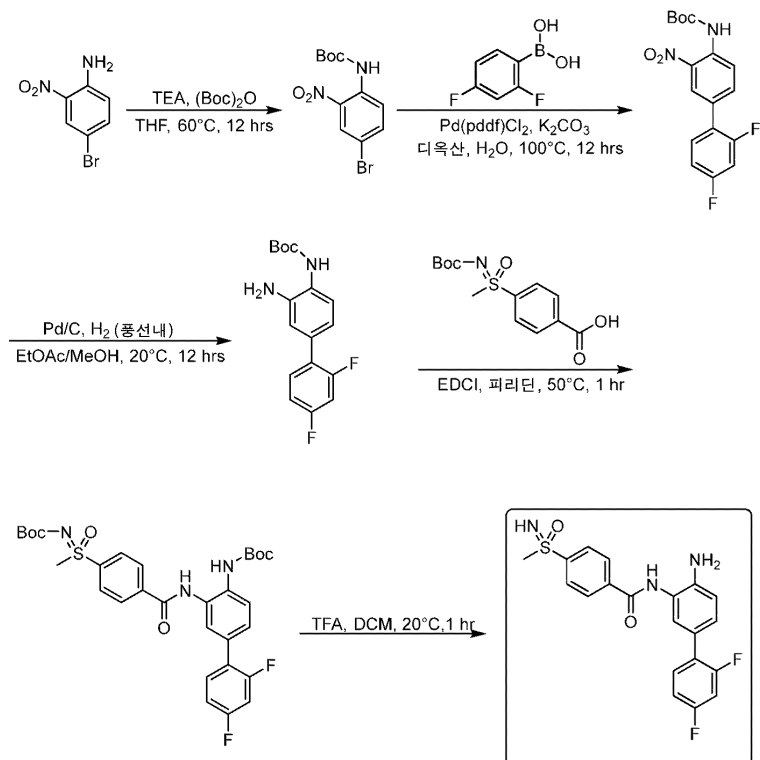
[1792]

단계 2: N-[2-아미노-5-(2,4-디플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1793]

DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2,4-디플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 180 mg, 0.287 mmol)의 혼합물에 TFA (약 0.45 mL, 5.84 mmol)를 약 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 30%에서 60% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 약 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2,4-디플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 30.4 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (ddd, $J = 11.4, 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.69-2.77 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 1H), 0.98-1.04 (m, 1H), 0.90-0.97 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -113.023, -113.907; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 428.1, 측정치 428.1; HPLC: 95.09%@220nm, 98.28%@254nm.

[1794] 실시예 62. N-[2-아미노-5-(2,4-디플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 117)의 합성



[1795]

[1796] 단계 1: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트의 합성

[1797] THF (약 50 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 4.1 g, 18.9 mmol), (Boc)₂O (약 10 g, 45.8 mmol) 및 TEA (약 10 mL, 71.8 mmol)의 혼합물을 약 60°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~0%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 1.97 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 317.0, 측정치 217.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1798] 단계 2: tert-부틸 N-[4-(2,4-디플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1799] H₂O (약 40 mL) 및 디옥산 (약 40 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 1.97 g, 6.21 mmol), (2,4-디플루오로페닐)보론산 (약 1.3 g, 8.23 mmol), K₂CO₃ (약 2.6 g, 18.8 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (약 455 mg, 0.622 mmol)의 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (약 50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~21%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 100 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(2,4-디플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 580 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.42 (ddd, J = 11.3, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -109.916, -113.775.

[1800] 단계 3: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2,4-디플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1801] EtOAc (약 10 mL) 및 MeOH (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(2,4-디플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트

(약 580 mg, 1.66 mmol)의 혼합물에 Pd-C (약 60 mg, 50%의 물이 있는 10%의 Pd, wt%)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 약 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에 (풍선내) 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2,4-디플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 520 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.9, 6.8 Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 321.1, 측정치 321.1. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -112.090, -113.416.

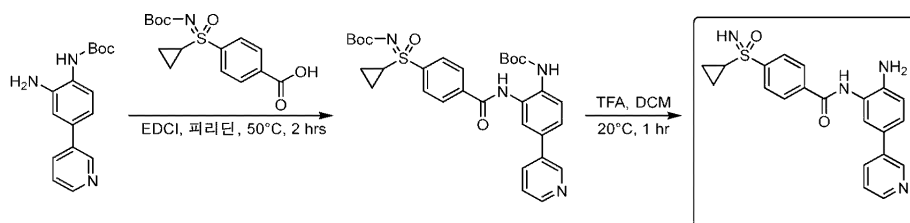
[1802] 단계 4: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2,4-디플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1803] 피리딘 (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2,4-디플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 200 mg, 0.624 mmol), 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-숯폰이미도일)벤조산 (약 100 mg, 0.334 mmol) 및 EDCI (약 132 mg, 0.689 mmol)의 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~47%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 15 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2,4-디플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-숯�팜닐리덴]카르바메이트 (약 110 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 602.2, 측정치 502.1 (Boc 절단된 덩어리).

[1804] 단계 5: N-[2-아미노-5-(2,4-디플루오로페닐)페닐]-4-(메틸숯폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1805] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(2,4-디플루오로페닐)-2-[[4-(메틸숯폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (약 110 mg, 0.219 mmol)의 혼합물에 TFA (약 0.34 mL, 4.41 mmol)를 약 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 35%에서 65% B, 0 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2,4-디플루오로페닐)페닐]-4-(메틸숯폰이미도일)벤즈아미드 (약 29 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 402.1, 측정치 402.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.92 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 11.4, 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -113.032, -113.916; HPLC: 97.72%@220 nm, 98.75%@254 nm.

[1806] 실시예 63. N-[2-아미노-5-(3-피리딜)페닐]-4-(시클로프로필숯폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 116)의 합성



[1807]

[1808] 단계 1: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-숯�팜닐리덴]카르바메이트의 합성

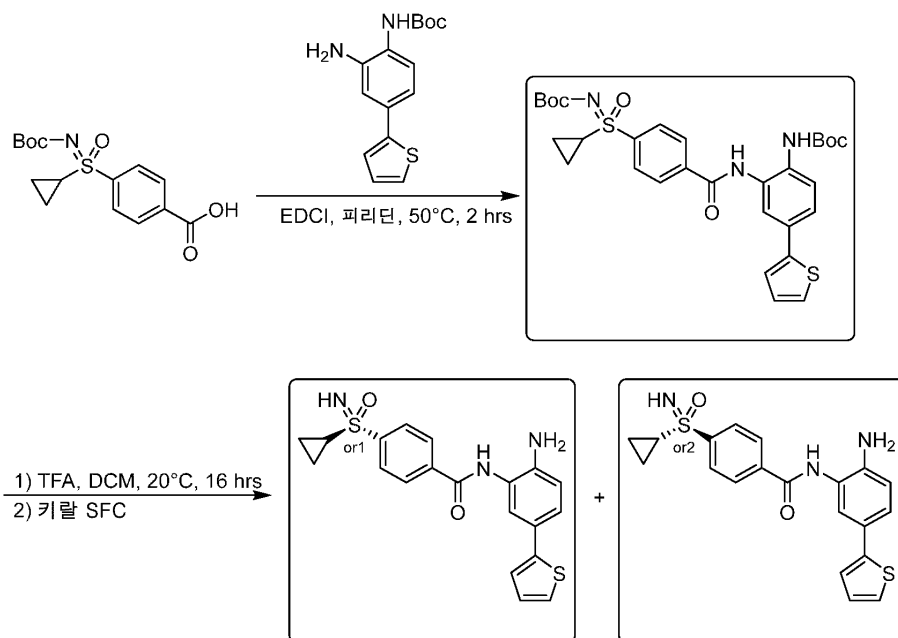
[1809] tert-부틸 N-[2-아미노-4-(3-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.350 mmol), 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-숯폰이미도일)벤조산 (약 137 mg, 0.421 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌)아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 101 mg, 0.527 mmol) 및 피리딘 (약 8 mL)의 혼합물을 약 50℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~69%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로

로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 180 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 593.2, 측정치 593.3.

[1810] 단계 2: *N*-[2-아미노-5-(3-피리딜)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1811] tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 180 mg, 0.304 mmol), TFA (약 0.47 mL, 6.10 mmol) 및 DCM (약 8 mL)의 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 80 × 40mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 22%에서 52% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 약 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 생산물은 HPLC에서 명확하지 않았다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 80 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 20%에서 50% B, 0 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제시켜 *N*-[2-아미노-5-(3-피리딜)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 100 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.28 (brs, 2H), 4.40 (brs, 1H), 2.69 - 2.76 (m, 1H), 1.11 - 1.19 (m, 1H), 0.88 - 1.04 (m, 3H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 393.1, 측정치 393.2. HPLC: 97.28%@220nm, 96.85%@254nm.

[1812] 실시예 64. *N*-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (화합물 112), *rel*-(*R*)-*N*-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 114) 및 *rel*-(*S*)-*N*-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 115)의 합성



[1813]

[1814] 단계 1: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트의 합성

[1815] 피리딘 (약 10 mL) 중 4-(*N*-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산 (약 350 mg, 1.08 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 470 mg, 1.62 mmol)의 용액에 EDCI (약 410 mg, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~78%

로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 500 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.11 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 3.03 - 3.14 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.31 - 1.40 (m, 1H), 1.17 - 1.30 (m, 10H), 0.94 - 1.08 (m, 2H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 598.2; 측정치 598.2; HPLC: 100%@220nm; 100%@254nm.

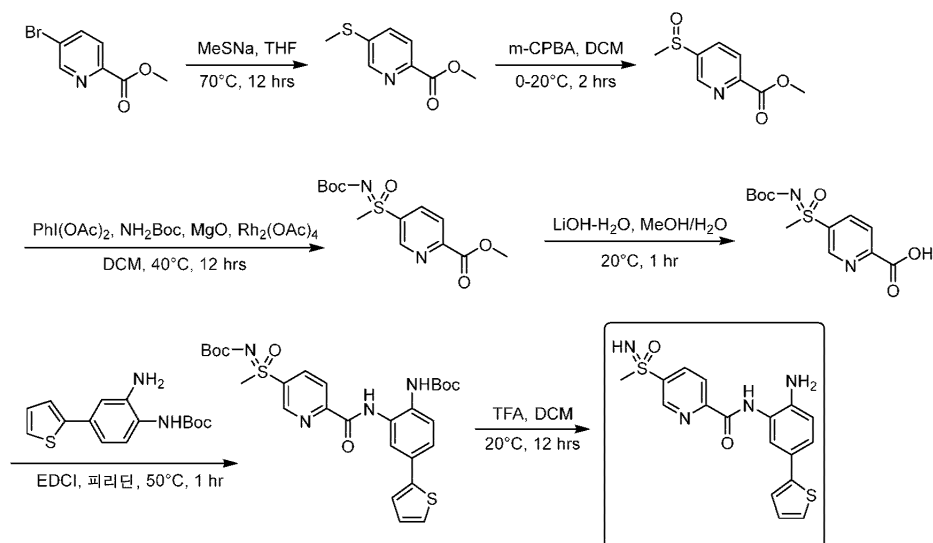
[1816] 단계 2: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 및 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1817] DCM (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 485 mg, 0.811 mmol)의 용액에 TFA (약 1 mL, 13.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®, 컬럼: SepaFlash®Sphercial C18, 20 g, 40-60 μm , 120Å; 0~40%로부터 MeCN과 MeCN/물 (0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 220 mg)를 제공하였다. 잔류물을 SFC (계기: Thar800Q; 컬럼: Daicel chiralcel OJ (250 mm * 30 mm, 10 μm); 이동상: 초임계 CO_2 /EtOH (0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, 60%) = 40/60; 유속: 80 mL/분; 컬럼 온도: 약 38°C; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 약 60°C ; 증발기 온도: 약 20°C; 트리머 온도: 약 25°C ; 파장: 220 nm)에 의해 정제시켜 생산물을 제공하였다. 입체화학을 임의대로 할당하였다

[1818] *Rel-(R)*-N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 66 mg, 단일 거울상이성질체, 피크 1, 체류 시간: 3.763 분). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.92 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 2.68 - 2.79 (m, 1H), 1.14 (dt, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 0.86 - 1.05 (m, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 398.1, 측정치 398.1; HPLC: 99.82%@220nm, 99.83%@254nm; 100%ee.

[1819] *Rel-(S)*-N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 76 mg, 단일 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간: 3.763 분). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.66 - 2.76 (m, 1H), 1.14 (ddd, J = 10.3, 7.2, 3.1 Hz, 1H), 0.88 - 1.03 (m, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 398.1, 측정치 398.0; HPLC: 99.17%@220nm, 100%@254nm; 96.9%ee.

[1820] 실시예 65. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)피리딘-2-카르복사아미드 (화합물 113)의 합성



[1821]

[1822] 단계 1: 메틸 5-메틸술폰피리딘-2-카르복실레이트의 합성

[1823] THF (30 mL) 중 메틸 5-브로모피리딘-2-카르복실레이트 (약 2 g, 9.26 mmol)의 용액에 나트륨;메탄디올레이트 (약 810 mg, 11.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 70°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술폰피리딘-2-카르복실레이트 (약 1.25 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 184.0, 측정치 183.8

[1824] 단계 2: 메틸 5-메틸술폰피리딘-2-카르복실레이트의 합성

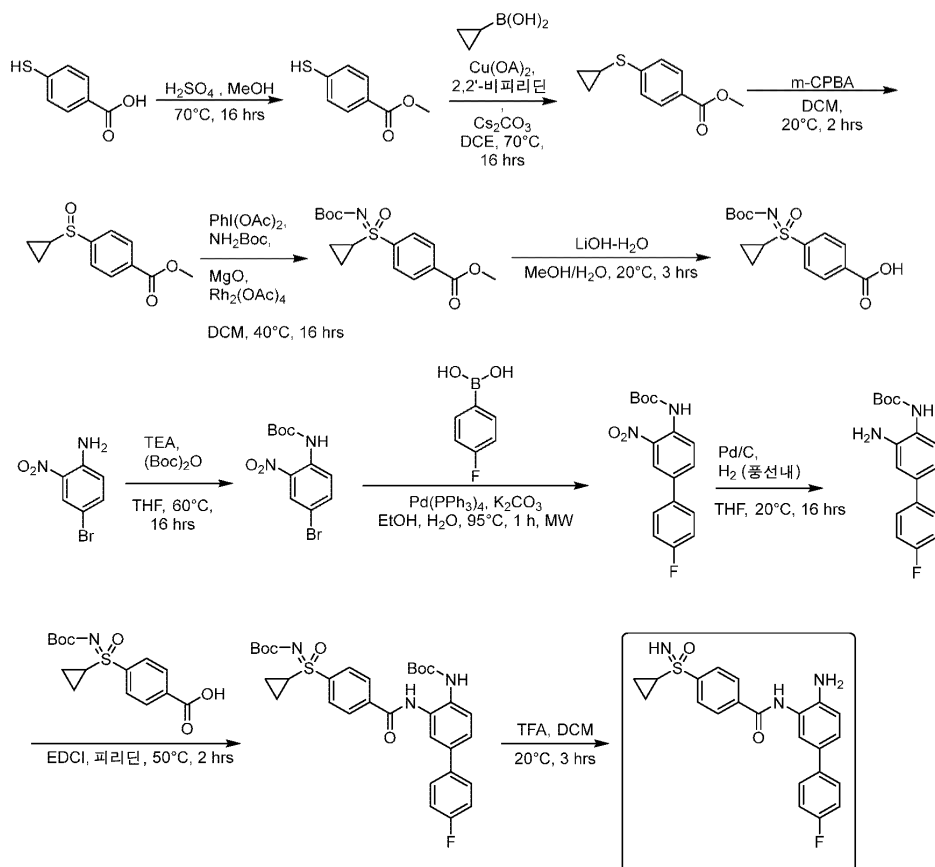
[1825] DCM (약 20 mL) 중 메틸 5-메틸술폰피리딘-2-카르복실레이트 (약 1.25 g, 6.82 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠 카르보퍼옥소산 (약 1.53 g, 7.54 mmol, 85 wt%)을 약 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수성 (약 20 mL)으로 킁칭하였고 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 MeOH와 EtOAc/MeOH, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술폰피리딘-2-카르복실레이트 (약 1.2 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.83 - 8.93 (m, 1 H), 8.28 - 8.37 (m, 1 H), 8.24 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 200.0, 측정치 199.8.

[1826] 단계 3: 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-2-카르복실레이트의 합성

[1827] DCM (약 50 mL) 중 메틸 5-메틸술폰피리딘-2-카르복실레이트 (약 1.2 g, 6.02 mmol), tert-부틸 카르바메이트 (약 800 mg, 6.83 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 2.91 g, 9.03 mmol) 및 옥소마그네슘 (약 1.20 g, 29.8 mmol)의 용액에 디아세톡시로듐 (약 60 mg, 0.272 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-2-카르복실레이트 (약 1.26 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 259.1, 측정치 258.9 (t-Bu 절단된 덩어리).

[1828] 단계 4: 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-2-카르복실산의 합성

- [1829] MeOH (약 20 mL) 및 H₂O (약 10 mL) 중 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-2-카르복실레이트 (약 1.26 g, 4.01 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (1.68 g, 40.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-2-카르복실산 (약 0.9 g)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.49 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 1.23 (s, 9 H).
- [1830] 단계 5: tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-3-피리딜]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트의 합성
- [1831] 피리딘 (약 2 mL) 중 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-2-카르복실산 (약 60 mg, 0.20 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 60 mg, 0.207 mmol) 및 3-(에틸 이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 60 mg, 0.313 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 1/1)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-3-피리딜]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 40 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 573.2; 측정치 373.0 (Boc 절단된 덩어리).
- [1832] 단계 6: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)피리딘-2-카르복스아미드의 합성
- [1833] DCM (약 2 mL) 중 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-3-피리딜]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 40 mg, 0.070 mmol)의 용액에 TFA (약 0.05 mL, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 30 mL)으로 희석하였고 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, DCM/MeOH = 10/1, 254 nm)에 의해 정제시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 80 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 23%에서 53% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)피리딘-2-카르복스아미드 (약 14.0 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.86 (s, 1 H), 9.23 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1 H), 8.45 - 8.56 (m, 2 H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 7.05 (dd, *J* = 5.2, 4.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.02 (br s, 2 H), 3.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H), 2.97 (s, 1 H), LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 373.1, 측정치 372.9; HPLC: 100%@220 nm; 99.81%@254 nm.
- [1834] 실시예 66. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 111)의 합성



[1835]

[1836]

[1837]

단계 1: 메틸 4-술파닐벤조에이트의 합성

MeOH (약 20 mL) 중 4-술파닐벤조산 (약 2.9 g, 18.8 mmol)의 용액에 황산 (약 1 mL, 0.0190 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 70°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~16%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-술파닐벤조에이트 (약 2.98 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 169.1, 측정치 169.0.

[1838]

단계 2: 메틸 4-시클로프로필술파닐벤조에이트의 합성

1,2-디클로로에탄 (약 30 mL) 중 메틸 4-술파닐벤조에이트 (약 2.9 g, 17.2 mmol), 시클로프로필보론산 (약 2.3 g, 26.8 mmol), 디세슘;카르보네이트 (약 5.7 g, 17.5 mmol), 구리;디아세테이트 (약 3.2 g, 17.6 mmol) 및 2,2'-비피리딘 (약 2.7 g, 17.3 mmol)의 혼합물을 약 70°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 수성 NH₃-H₂O 25% (약 5 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DCM (30 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~16%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-시클로프로필술파닐벤조에이트 (약 3.2 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 7.84 - 7.96 (m, 2H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.19 - 2.31 (m, 1H), 1.11 - 1.19 (m, 2H), 0.57 - 0.68 (m, 2H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 209.1, 측정치 209.0.

[1840]

단계 3: 메틸 4-시클로프로필술파닐벤조에이트의 합성

DCM (약 15 mL) 중 m-CPBA (약 2.7 g, 15.7 mmol)의 용액에 메틸 4-시클로프로필술파닐벤조에이트 (약 3.2 g, 15.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (약 30 mL), 포화된 Na₂CO₃ 수용액 (약 30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 50 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 4-시클로프로

[1841]

로필술피닐벤조에이트 (약 3 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 225.1, 측정치 225.0.

[1842] 단계 4: 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1843] DCM (약 20 mL) 중 NH_2Boc (약 3.5 g, 29.9 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (약 6.5 g, 20.2 mmol), MgO (약 3 g, 72.6 mmol) 및 디로듐 테트라아세테이트 (약 300 mg, 0.679 mmol)의 용액에 메틸 4-시클로프로필술피닐벤조에이트 (약 3 g, 13.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조에이트 (약 2.9 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.25 - 8.30 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.90 (ddd, J = 8.0, 4.6, 3.3 Hz, 1H), 1.51 (ddt, J = 10.3, 7.2, 5.1, 5.1 Hz, 1H), 1.26 - 1.33 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.17 (ddt, J = 10.5, 7.2, 5.2, 5.2 Hz, 1H), 0.98 - 1.11 (m, 1H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 340.1; 측정치 340.1.

[1844] 단계 5: 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산의 합성

[1845] MeOH (약 20 mL) 중 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조에이트 (약 2.9 g, 8.54 mmol)의 용액에 H_2O (약 10 mL) 중 $LiOH \cdot H_2O$ (약 4.3 g, 103 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산 (약 2.5 g)을 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 326.1; 측정치 326.0.

[1846] 단계 6: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트의 합성

[1847] TEA (약 20 mL, 143 mmol) 및 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 20 mL, 87.2 mmol)의 용액에 THF (약 50 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 10 g, 46.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 60°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 NH_4Cl 수용액 (약 100 mL $\times$ 2), 염수 (약 100 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 3.7 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H).

[1848] 단계 7: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1849] tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 2 g, 6.31 mmol), (4-플루오로페닐)보론산 (약 900 mg, 6.43 mmol), 팔라듐;트리페닐포스판 (약 700 mg, 0.606 mmol) 및 K_2CO_3 (약 2.4 g, 17.4 mmol)을 EtOH (약 40 mL) 및 H_2O (약 4 mL) 중 마이크로파 튜브에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 약 95°C에서 약 1 시간 동안 마이크로파에서 가열하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~8%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 1.45 g)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.34 - 8.39 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.55 (s, 9 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -116.652.

[1850] 단계 8: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1851] THF (약 20 mL) 중 Pd/C (약 500 mg, 50% 물이 있는 10 wt% Pd)의 용액에 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-

2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 1.4 g, 4.21 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고 진공 하에 탈기 하였고 H₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 약 20℃에서 약 16 시간 동안 H₂ 하에 (풍선내) 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 1.2 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 (br s, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 7.30 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.42 - 1.52 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -166.354; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 303.1, 측정치 303.1.

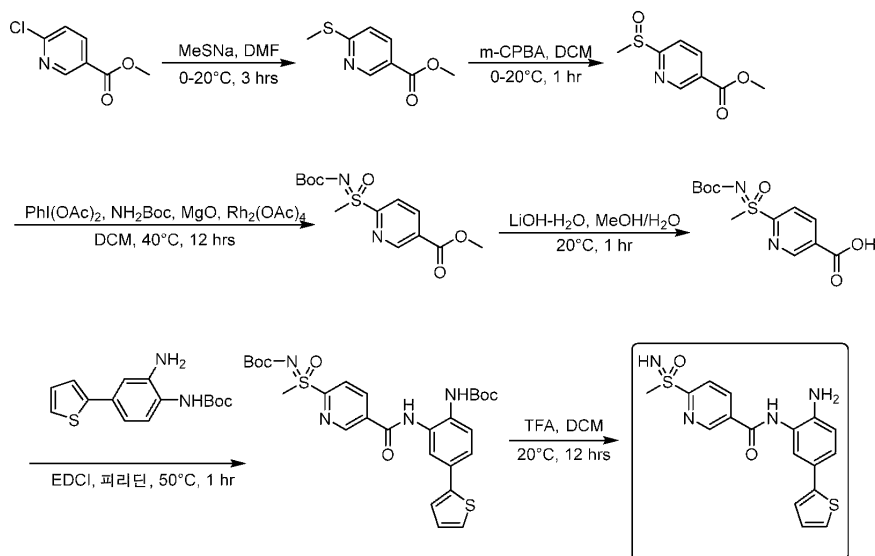
[1852] 단계 9: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트의 합성

[1853] 피리딘 (약 10 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산 (약 200 mg, 0.615 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 280 mg, 0.926 mmol)의 용액에 EDCI (약 230 mg, 1.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 20 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0-8%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 370 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 610.2; 측정치 510.2 (Boc 절단된 덩어리).

[1854] 단계 10: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1855] DCM (약 6 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (약 370 mg, 0.607 mmol)의 용액에 TFA (약 1 mL, 13.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-215, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30mm × 3um; 이동상 A: 물 (FA); 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 22%에서 52% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 잔류물 (약 150 mg)을 제공하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX 80 × 40mm × 3um; 이동상 A: 물 (10 mmol NH₄HCO₃); 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 35%에서 65% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 약 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 45 mg)를 제공하였다. 분획을 감압 하에 농축하였고 밤새 동안 동결건조시켰다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.14 (s, 1H), 8.16 - 8.28 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.54 - 7.66 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.65 - 2.78 (m, 1H), 1.07 - 1.17 (m, 1H), 0.85 - 1.02 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -117.47; LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 410.1; 측정치 410.1; HPLC: 93.98%@220nm, 99.52%@254nm.

[1856] 실시예 67. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리딘-3-카르복스아미드 (화합물 110)의 합성



[1857]

[1858] 단계 1: 메틸 6-메틸술폰피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1859] DMF (약 45 mL) 중 메틸 6-클로로피리딘-3-카르복실레이트 (약 3 g, 17.5 mmol)의 용액에 나트륨;메탄티올레이트 (약 7 g, 20.1 mmol, H₂O 중 20 wt%)를 약 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 약 20°C에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (약 30 mL)과 첨가하였고 EtOAc (약 50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-메틸술폰피리딘-3-카르복실레이트 (약 2 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.05 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H).

[1860] 단계 2: 메틸 6-메틸술폰피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1861] DCM (약 18 mL) 중 메틸 6-메틸술폰피리딘-3-카르복실레이트 (약 1.5 g, 8.19 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠 카르보옥소산 (약 1.83 g, 9.01 mmol, 85 wt%)을 약 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수성 (약 20 mL)으로 킁쳤다 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-메틸술폰피리딘-3-카르복실레이트 (약 1.05 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.17 - 9.24 (m, 1 H), 8.54 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H).

[1862] 단계 3: 메틸 6-(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[1863] DCM (10 mL) 중 메틸 6-메틸술폰피리딘-3-카르복실레이트 (약 1.05 g, 5.27 mmol), *tert*-부틸 카르바메이트 (약 700 mg, 5.98 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (약 2.55 g, 7.91 mmol) 및 옥소마그네슘 (약 1.1 g, 27.3 mmol)의 용액에 디아세톡시로듐 (약 50 mg, 0.226 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 700 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 315.1, 측정치 214.8 (Boc 절단된 덩어리).

[1864] 단계 4: 6-(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산의 합성

[1865] MeOH (약 20 mL) 및 H₂O (약 10 mL) 중 메틸 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실레이트 (약 1.1 g, 3.50 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드 히드레이트 (약 1.47 g, 35.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산 (약 840 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.61 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 8.21 – 8.28 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H).

[1866] 단계 5: tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트의 합성

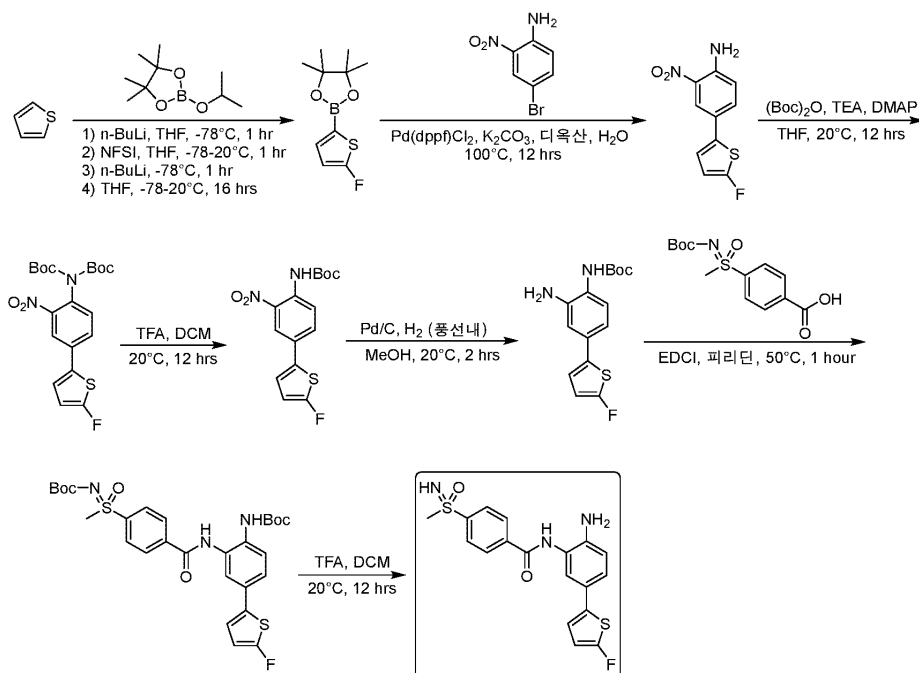
[1867] 피리딘 (약 2 mL) 중 6-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)피리딘-3-카르복실산 (약 60 mg, 0.200 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 60 mg, 0.207 mmol) 및 3-(에틸 이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 60 mg, 0.313 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 1:1, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 85 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 573.2; 측정치 473.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1868] 단계 6: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리딘-3-카르복스아미드의 합성

[1869] DCM (약 3 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 85 mg, 0.148 mmol)의 용액에 TFA (약 0.1 mL, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (약 30 mL)으로 희석하였고 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다.

잔류물을 분취형 TLC (실리카, DCM/MeOH= 1:1, 254nm)에 의해 정제시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 80 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 23%에서 53% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 약 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)피리딘-3-카르복스아미드 (약 23.0 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.22 (brs, 1H), 8.40 – 8.51 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 5.2, 4.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.31 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 373.1, 측정치 372.9. HPLC: 99.15%@220 nm; 99.86%@254 nm.

[1870] 실시예 68. N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 109)의 합성



[1871]

[1872] 단계 1: 2-(5-플루오로-2-티에닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 합성

[1873] 질소 분위기 하에 THF (약 50 mL) 중 티오펜 (약 2.0 g, 23.8 mmol)의 용액에 2.5M *n*-BuLi/헥산 (약 10 mL, 25.0 mmol)을 액적으로 약 -78°C에서 첨가하였고 반응 혼합물을 약 -78°C에서 약 1 시간 동안 질소 분위기에 교반하였다. 그 다음 THF (약 30 mL) 중 N-(벤젠술포닐)-N-플루오로-벤젠술폰아미드 (약 7.9 g, 25.1 mmol)를 상기 혼합물에 액적으로 약 -78°C에서 첨가하였고 20°C로 1 시간 동안 가온하였다. 그 다음 반응 혼합물을 약 -78°C로 냉각시켰고, 2.5M *n*-BuLi/헥산 (약 10 mL, 25.0 mmol)의 또 다른 부문을 약 -78°C에서 적가하였고 약 -78°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 마지막으로, THF (약 20 mL) 중 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (약 5.2 mL, 25.3 mmol)을 상기 혼합물에 액적으로 약 -78°C에서 첨가하였고, 반응 혼합물을 약 20°C로 가온시켰고 약 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시켰고 포화된 NH₄Cl 수용액 (약 50 mL)으로 킁칭하였다. 생성된 혼합물을 석유 에테르 (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (약 100 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 2-(5-플루오로-2-티에닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (약 5 g)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.17 - 7.22 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 12H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm -125.64.

[1874] 단계 2: 4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린의 합성

[1875] 디옥산 (약 10 mL) 및 H₂O (약 2 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 500 mg, 2.30 mmol)의 용액에 2-(5-플루오로-2-티에닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (약 1.3 g, 5.70 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (약 250 mg, 0.342 mmol) 및 K₂CO₃ (약 950 mg, 6.87 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 45 mL/분, 254nm)로 정제시켜 4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 370 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 239.0; 측정치 238.7

[1876] 단계 3: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1877] THF (약 5 mL) 중 4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-아닐린 (약 370 mg, 1.55 mmol)의 용액에 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 0.8 mL, 3.49 mmol), TEA (약 0.7 mL, 5.02 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (약 20 mg, 0.164 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합

물을 물 (약 20 mL)로 희석하였고 EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 30 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 620 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.07 (t, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 6.54 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1 H), 1.43 (s, 18 H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 439.1; 측정치 238.8 (Boc 절단된 덩어리).

[1878] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1879] DCM (약 2 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 200 mg, 0.456 mmol)의 용액에 TFA (약 0.05 mL, 0.649 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액으로 킁칭하여 약 pH = 8로 조정하였고, DCM (약 20 mL * 1)으로 희석하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 150 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.64 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H).

[1880] 단계 5: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1881] MeOH (약 30 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(5-플루오로-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 150 mg, 0.443 mmol)의 용액에 Pd/C (약 100 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂로 3 회 동안 퍼징하였고 약 20℃에서 약 2 시간 동안 H₂ 하에 (풍선내) 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 130 mg)를 제공하였다.

[1882] 단계 6: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

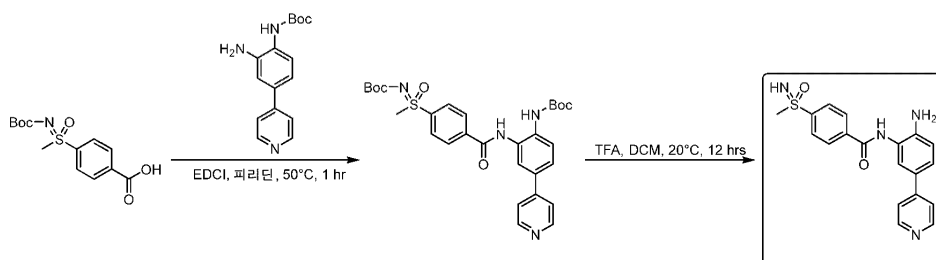
[1883] 피리딘 (약 2 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 50 mg, 0.167 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 70 mg, 0.227 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (약 50 mg, 0.261 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 2:1, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 86 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 590.2, 측정치 490.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1884] 단계 7: N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1885] DCM (약 2 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 86 mg, 0.146 mmol)의 용액에 TFA (약 0.1 mL, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수성 (약 20 mL)으로 킁칭하였고 DCM/IPA (v/v = 3/1, 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 물; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 19%에서 49% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(5-플루오로-2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 18.7 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.18 - 8.26 (m, 2 H), 8.10 - 8.18 (m, 2 H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.84 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.48 (dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm -135.59; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 390.1, 측정치 390.0.

HPLC: 98.84%@220nm; 98.48%@254nm.

실시예 69. N-[2-아미노-5-(4-피리딜)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 108)의 합성



단계 1: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트의 합성

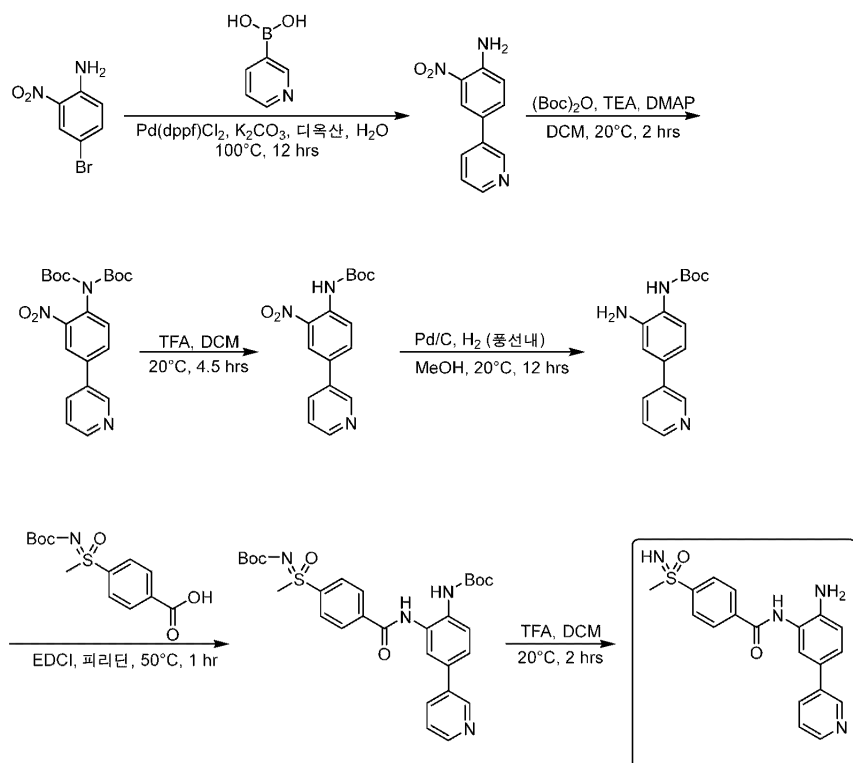
피리딘 (약 2 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (50 mg, 0.167 mmol)의 용액에 EDCI (약 60 mg, 0.313 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 55 mg, 0.193 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 0/1, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (약 60 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 567.2, 측정치 567.2.

단계 2: N-[2-아미노-5-(4-피리딜)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

DCM (약 2 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (약 60 mg, 0.105 mmol)의 용액에 TFA (약 0.1 mL, 0.105 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na_2CO_3 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM/IPA = 3/1 (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX 80 × 40 mm × 3 μ m; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 10%에서 40% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-피리딜)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 21.7 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.22 - 8.33 (m, 2H), 8.12 - 8.20 (m, 2H), 7.66 - 7.74 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H); LCMS $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.1; 측정치 366.9; HPLC: 93.63% @220nm, 96.15% @254nm.

[1892]

실시예 70. N-[2-아미노-5-(3-피리딜)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 107)의 합성



[1893]

[1894]

단계 1: 2-니트로-4-(3-피리딜)아닐린의 합성

[1895]

4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 2 g, 9.22 mmol), 3-피리딜보론산 (약 1.36 g, 11.1 mmol), 시클로헥틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐 철 (약 680 mg, 0.929 mmol), K₂CO₃ (약 3.84 g, 27.8 mmol), 디옥산 (약 20 mL) 및 H₂O (약 10 mL)의 혼합물을 약 100°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 100 mL * 4)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~85%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 2-니트로-4-(3-피리딜)아닐린 (약 850 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dt, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 216.1, 측정치 216.1.

[1896]

단계 2: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(3-피리딜)페닐]카르바메이트의 합성

[1897]

DCM 약 (10 mL) 중 2-니트로-4-(3-피리딜)아닐린 (약 0.85 g, 3.95 mmol), TEA (약 1.7 mL, 12.2 mmol) 및 DMAP (약 241 mg, 1.97 mmol)의 혼합물에 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (약 2.3 mL, 10.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (약 10 mL)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 다음 단계에 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(3-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 1 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (dt, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 1.36 (s, 18H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 416.2, 측정치 416.1.

[1898]

단계 3: tert-부틸 N-[2-니트로-4-(3-피리딜)페닐]카르바메이트의 합성의 합성

[1899]

DCM (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(3-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 900

mg, 2.17 mmol)의 용액에 TFA (약 0.25 mL, 3.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 용액에 TFA (약 0.25 mL, 3.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 TFA (약 0.05 mL, 0.648 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 30 분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 100 mL)의 첨가에 의해 키팅하였고, 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 약 pH 8로 조정하였고 DCM (약 100 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(3-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 730 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.71 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 - 8.19 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 316.1, 측정치 316.1.

[1900] 단계 4: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(3-피리딜)페닐]카르바메이트의 합성

[1901] MeOH (약 10 mL) 중 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(3-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 680 mg, 2.16 mmol)의 용액에 Pd-C (약 70 mg, 50%의 물이 있는 10%의 Pd, wt%)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에 (풍선내) 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 다음 단계에 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(3-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 570 mg, 2.00 mmol)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (dt, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 7.36 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 286.1, 측정치 286.1.

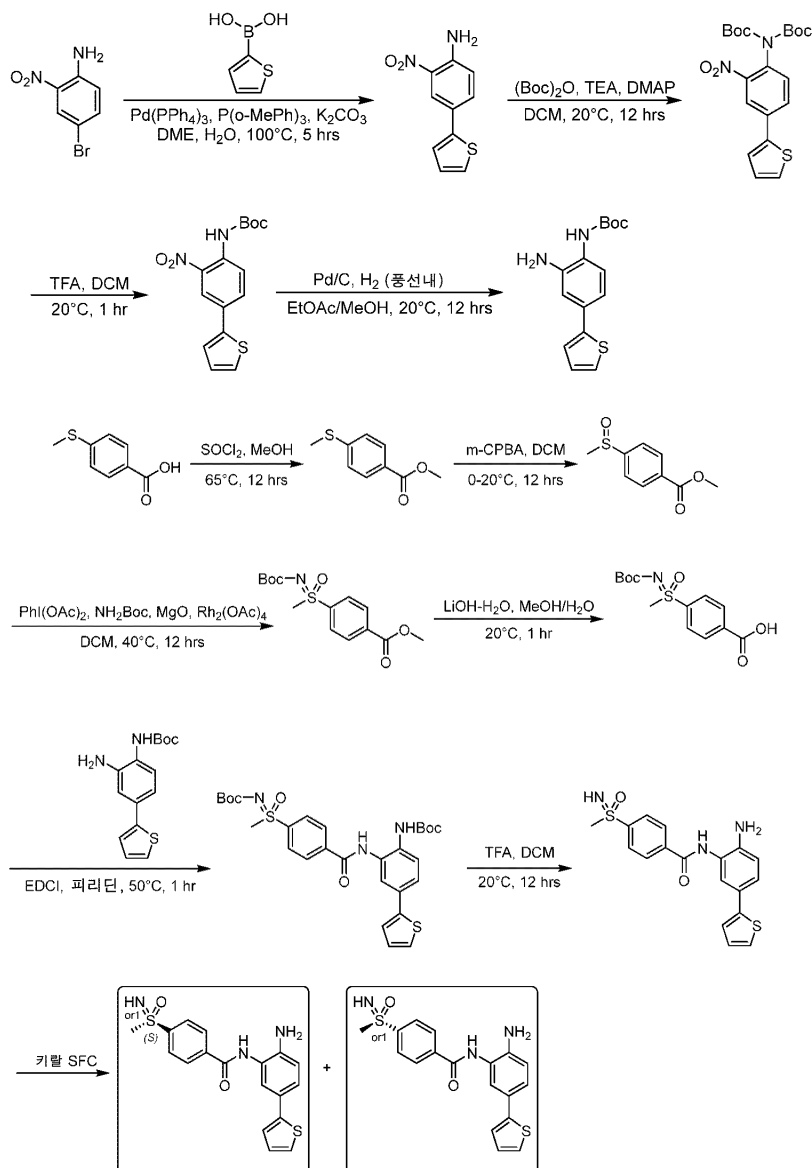
[1902] 단계 5: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트의 합성

[1903] tert-부틸 N-[2-아미노-4-(3-피리딜)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.350 mmol), 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 110 mg, 0.367 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민 히드로클로리드 (약 100 mg, 0.522 mmol) 및 피리딘 (약 4 mL)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 20 mL/분, 254 nm)에 의해 정제됨에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 220 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 567.2, 측정치 567.2.

[1904] 단계 6: N-[2-아미노-5-(3-피리딜)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1905] tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-피리딜)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰닐리덴]카르바메이트 (약 220 mg, 0.388 mmol), TFA (약 0.6 mL, 7.79 mmol) 및 DCM (약 10 mL)의 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 용액에 TFA (약 0.6 mL, 7.79 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX 80 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 14%에서 44% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(3-피리딜)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 100 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.14 - 8.25 (m, 4H), 8.04 - 8.09 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 367.1, 측정치 367.1; HPLC: 99.64%@220nm, 99.92%@254nm.

[1906] 실시예 71. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 101), *rel*-(S)-N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 106) 및

rel-(*R*)-*N*-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 105)의 합성

[1907]

[1908]

단계 1: 2-니트로-4-(2-티에닐)아닐린의 합성

[1909]

4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 20 g, 92.2 mmol), 2-티에닐보론산 (약 13 g, 0.102 mol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (약 5.32 g, 4.60 mmol), $\text{P}(\text{o-MePh})_3$ (약 7.01 g, 23.0 mmol), K_2CO_3 (약 25 g, 0.181 mol), DME (약 300 mL) 및 H_2O (약 100 mL)의 혼합물을 약 100°C 에서 약 5 시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하였다. 여과물을 EtOAc (약 100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 2-니트로-4-(2-티에닐)아닐린 (약 21 g)을 제공하였다.

[1910]

단계 2: tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1911]

DCM (약 300 mL) 중 2-니트로-4-(2-티에닐)아닐린 (약 21 g, 95.4 mmol) 및 DMAP (약 5.8 g, 47.5 mmol)의 용액에 TEA (약 40 mL, 0.287 mol) 및 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (약 50 mL, 0.217 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C 에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 330 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 100 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 6 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 421.1; 측정치 221.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1912] 단계 3: *tert*-부틸 N-[2-니트로-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1913] DCM (약 60 mL) 중 *tert*-부틸 N-*tert*-부톡시카르보닐-N-[2-니트로-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 6 g, 14.3 mmol)의 용액에 TFA (약 1.6 mL, 20.8 mmol)를 액적으로 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (약 50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 유기 층은 분리하였다. 수성 상을 DCM (약 50 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 *tert*-부틸 N-[2-니트로-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 4.3 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.64 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 321.1; 측정치 221.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1914] 단계 4: *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1915] EtOAc (약 50 mL) 및 MeOH (약 150 mL) 중 *tert*-부틸 N-[2-니트로-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 4.3 g, 13.4 mmol)의 용액에 Pd-C (약 500 mg, 50%의 물이 있는 10%의 Pd, wt%)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 헥사메틸디아졸을 탈기하였고 수소로 약 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에 (풍선내) 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 4 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 291.1; 측정치 291.1.

[1916] 단계 5: 메틸 4-메틸술팜피닐벤조에이트의 합성

[1917] MeOH (약 100 mL) 중 4-메틸술팜피닐벤조산 (약 25 g, 0.149 mol)의 용액에 SOCl₂ (약 32 mL, 0.441 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 65℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (약 250 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (약 250 mL * 2)으로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 메틸 4-메틸술팜피닐벤조에이트 (약 26 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.89 - 8.00 (m, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 183.0; 측정치 183.1.

[1918] 단계 6: 메틸 4-메틸술팜피닐벤조에이트의 합성

[1919] DCM (약 200 mL) 중 메틸 4-메틸술팜피닐벤조에이트 (약 26 g, 0.143 mol)의 용액에 *m*-CPBA (약 32 g, 0.158 mol, 85 wt%)를 약 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (약 150 mL), 포화된 Na₂CO₃ 수용액 (약 150 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 150 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 메틸 4-메틸술팜피닐벤조에이트 (약 28 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 199.0; 측정치 199.0.

[1920] 단계 7: 메틸 4-(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1921] DCM (약 300 mL) 중 메틸 4-메틸술팜피닐벤조에이트 (약 23 g, 0.116 mol), NH₂Boc (약 27.2 g, 0.232 mol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (약 56 g, 0.174 mol) 및 MgO (약 23.4 g, 0.581 mol)의 용액에 디로듐 테트라아세테이트 (약 2.3 g, 5.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (약 50 mL)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 (약 20 g) 생산물을 제공하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 330 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 100 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 (약 12 g) 생산물을 제공하였다. 전부 메틸 4-(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 32 g)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.39

(s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 314.1; 측정치 314.0.

[1922] 단계 8: 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산의 합성

[1923] MeOH (약 150 mL) 중 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조에이트 (약 20 g, 63.8 mmol)의 용액에 H₂O (약 50 mL) 중 LiOH-H₂O (약 27 g, 0.643 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 22 g)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.22 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 300.1; 측정치 244.0 (t-Bu 절단된 덩어리).

[1924] 단계 9: tert-부틸 (2-(4-(N-(tert-부톡시카르보닐)-S-메틸술폰이미도일)벤즈아미도)-4-(티오펜-2-일)페닐)카르바메이트의 합성

[1925] 피리딘 (약 50 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 7.2 g, 24.1 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 7 g, 24.1 mmol) 및 EDCI (약 6.9 g, 36.0 mmol)의 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (약 150 mL)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2-(4-(N-(tert-부톡시카르보닐)-S-메틸술폰이미도일)벤즈아미도)-4-(티오펜-2-일)페닐)카르바메이트 (약 9 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 572.2; 측정치 472.2 (Boc 절단된 덩어리).

[1926] 단계 10: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1927] DCM (약 100 mL) 중 tert-부틸 (2-(4-(N-(tert-부톡시카르보닐)-S-메틸술폰이미도일)벤즈아미도)-4-(티오펜-2-일)페닐)카르바메이트 (약 9 g, 15.7 mmol)의 용액에 TFA (약 15 mL, 0.195 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 5.5 g)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.01 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 372.1; 측정치 372.0; HPLC: 90.35%@220nm, 90.09%@254nm.

[1928] 단계 11: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일) 및 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1929] N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 5.5 g, 14.8 mmol)를 키랄 SFC (계기: Berger, Multigr AM-II; 컬럼: Daicel chiralpak IC 250 × 50 mm I.D. 10 μm; 이동상: 초임계 CO₂/EtOH (0.1% NH₃-H₂O, v%) = 45/55; 유속: 200 mL/분; 컬럼 온도: 약 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 약 60℃; 증발기 온도: 약 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 분리시켜 생산물을 제공하였다. 입체화학을 임의대로 할당하였다.

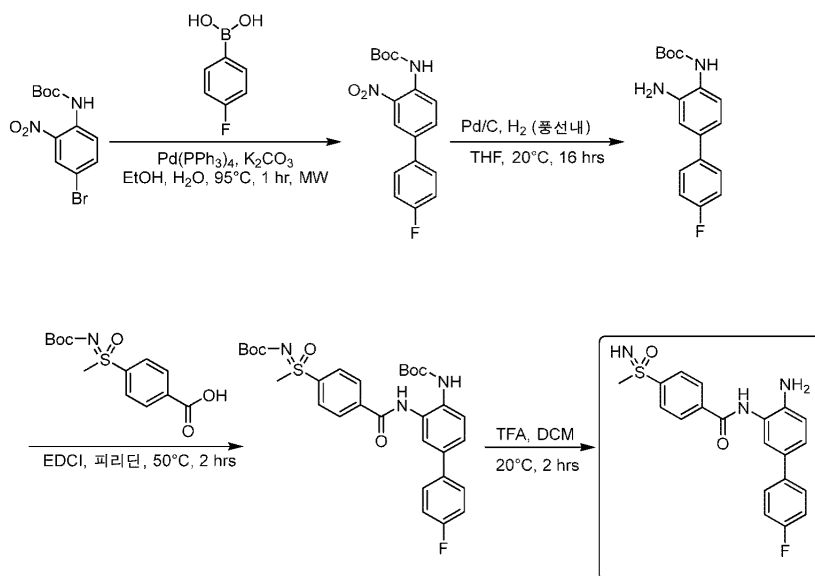
[1930] Rel-(S)-N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드: HNMR은 생산물이 불순함을 보여주었다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 40 mL/분, 254nm)에 의해 추가로 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 1.8 g 피크 1, 체류 시간 = 2.144 분, 단일 거울상이성질체)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.92 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.03 - 7.08 (m, 1H), 6.78 - 6.86 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.13 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 372.1, 측정치 372.0; HPLC: 97.04%@220nm, 97.58%@254nm; 99.8%ee. UROT = 5.3 (MeOH).

[1931]

Rel-(R)-N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드: HPLC는 생산물이 불순함을 보여주었다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 40 mL/분, 254nm)에 의해 추가로 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 1.69 g, 피크 2, 체류 시간 = 2.572 분, 단일 거울상이성질체)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.92 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.13 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 계산치 372.1, 측정치 372.0; HPLC: 96.28%@220nm, 96.95%@254nm; 98.6%ee. UROT = -6.0 (MeOH).

[1932]

실시예 72. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 104)의 합성



[1933]

[1934]

단계 1: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[1935]

tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 300 mg, 0.946 mmol), (4-플루오로페닐)보론산 (약 150 mg, 1.07 mmol), K₂CO₃ (약 350 mg, 2.53 mmol) 및 팔라듐;트리페닐포스판 (약 100 mg, 0.087 mmol)을 EtOH (약 10 mL) 및 H₂O (약 1 mL) 중 마이크로파 튜브에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 약 95°C에서 약 1 시간 동안 마이크로파에서 가열하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (170 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.29 - 8.46 (m, 2H), 7.93 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm -166.66.

[1936]

단계 2: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1937]

THF (약 5 mL) 중 Pd/C (약 62 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)의 용액에 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (약 170 mg, 0.512 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고 진공 하에 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 약 20°C에서 약 2 시간 동안 H₂ 하에 (풍선내) 교반하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고 진공 하에 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 약 20°C에서 약 2 시간 동안 H₂ 하에 (풍선내) 교반하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고 진공 하에 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 약 20°C에서 약 12 시간 동안 H₂ 하에 (풍선내) 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바

메이트 (약 150 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 - 8.03 (m, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -116.353; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 303.1; 측정치 303.1.

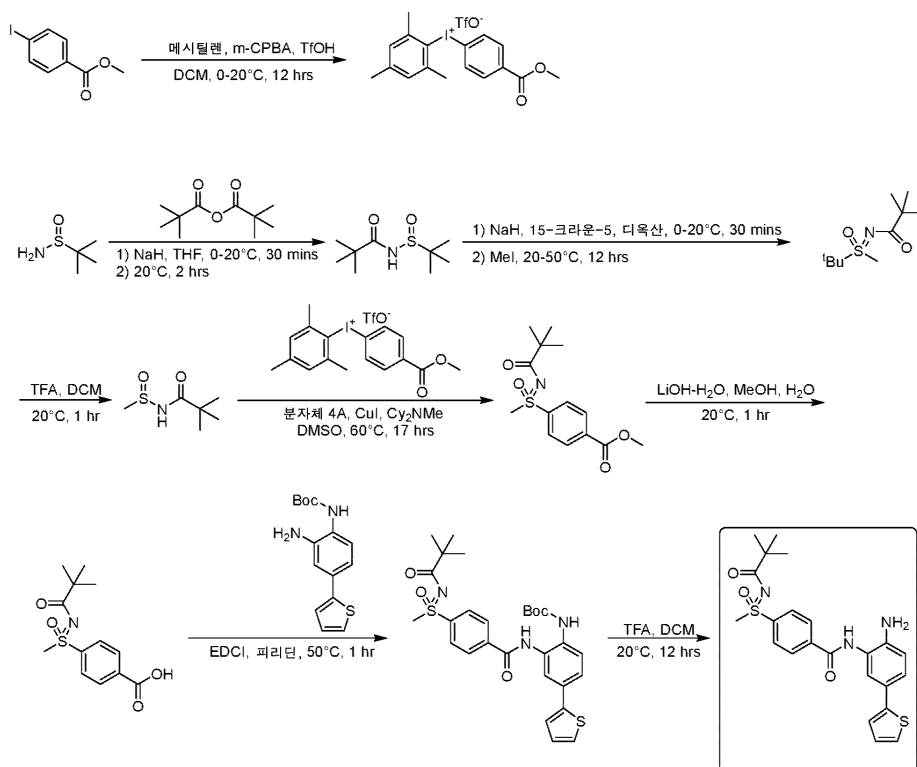
[1938] 단계 3: *tert*-부틸 *N*-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[1939] 피리딘 (약 6 mL) 중 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-*N,N*-디메틸-프로판-1-아민; 히드로클로리드 (약 120 mg, 0.626 mmol)의 용액에 4-(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (약 100 mg, 0.334 mmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (약 100 mg, 0.496 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO[®]; 약 12 g AgelaFlash[®] 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 MeOH/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 100 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 584.2; 측정치 484.2 (Boc 절단된 덩어리).

[1940] 단계 4: *N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1941] DCM (약 2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (약 100 mg, 0.171 mmol)의 용액에 TFA (약 0.1 mL, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX 80 × 40 mm × 3 μm ; 이동상 A: 물 (10 mmol NH_4HCO_3); 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 32%에서 62% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 약 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 *N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (약 29.8 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.13 (s, 3H); ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm -117.463; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 384.1; 측정치 383.9; HPLC: 100%@220nm, 99.91%@254nm.

[1942] 실시예 73. *N*-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-[*N*-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 125)의 합성



[1943]

[1944] 단계 1: (4-메톡시카르보닐페닐)-(2,4,6-트리메틸페닐)요도늄의 합성

[1945] 약 0°C에서 DCM (약 30 mL) 중 메틸 4-요오도벤조에이트 (약 1 g, 3.82 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (약 720 mg, 4.17 mmol), 메시틸렌 (약 0.6 mL, 4.32 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 (약 0.8 mL, 9.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰고 메틸 tert 부틸 에테르 (약 5 mL)를 첨가하였다. 불균일 혼합물을 약 -30°C로 냉각시켰고 약 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 잔류물을 여과하였고 필터 상에서 메틸 tert 부틸 에테르를 이용해 세정시켜 (4-메톡시카르보닐페닐)-(2,4,6-트리메틸페닐)요도늄 (약 370 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 3.84 - 4.01 (m, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.37 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 382.0, 측정치 380.9.

[1946] 단계 2: N-[(S)-tert-부틸술피닐]-2,2-디메틸-프로판아미드의 합성

[1947] THF (약 20 mL) 중 2-메틸프로판-2-술포나미드 (약 2 g, 16.5 mmol)의 용액에 NaH (약 1 g, 25.0 mmol, 60 wt%)를 첨가하였다. 혼합물을 약 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 최대 약 20°C 가온하였고, 2,2-디메틸프로판-2-일 2,2-디메틸프로판-2-에이트 (약 3.4 g, 18.2 mmol)를 혼합물에 약 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 약 20°C에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 N-[(S)-tert-부틸술피닐]-2,2-디메틸-프로판아미드 (약 2.12 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 206.1, 측정치 205.9.

[1948] 단계 3: N-(tert-부틸-메틸-옥소-술파닐리덴)-2,2-디메틸-프로판아미드의 합성

[1949] 디옥산 (약 30 mL) 중 N-[(S)-tert-부틸술피닐]-2,2-디메틸-프로판아미드 (약 2 g, 9.74 mmol)의 용액에 15-크라운-5 (약 0.5 mL, 2.52 mmol) 및 NaH (약 600 mg, 15.0 mmol, 미네랄 오일 중 60 wt%)를 첨가하였다. 혼합물을 약 0°C에서 약 30 분 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 최대 약 20°C 가온하였고, 요오도메탄 (약 1.8 mL, 28.9 mmol)을 혼합물에 약 20°C에서 첨가하였고 약 50°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO

®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~25%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 N-(tert-부틸-메틸-옥소-술파닐리덴)-2,2-디메틸-프로판아미드 (약 1.78 g)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 220.1, 측정치 219.9.

[1950] 단계 4: 2,2-디메틸-N-(메틸술파닐)프로판아미드의 합성

[1951] DCM (약 30 mL) 중 N-(tert-부틸-메틸-옥소-술파닐리덴)-2,2-디메틸-프로판아미드 (약 1.7 g, 7.75 mmol)의 용액에 TFA (약 4 mL, 51.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 2,2-디메틸-N-(메틸술파닐)프로판아미드 (약 670 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 164.1, 측정치 163.8.

[1952] 단계 5: 메틸 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[1953] DMSO (약 2 mL) 중 2,2-디메틸-N-[(S)-메틸술파닐]프로판아미드 (55 mg, 0.336 mmol)의 용액에 분자체 4A (약 2 g, 0.336 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)-(2,4,6-트리메틸페닐)요도늄;트리플루오로메탄술폰산 (약 360 mg, 0.677 mmol), CuI (약 7 mg, 0.0360 mmol) 및 N-시클로헥실-N-메틸-시클로헥산아민 (약 0.15 mL, 0.700 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 60℃에서 약 17 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (약 30 mL)로 용리하는 실리카 겔 패드를 통해서 여과하였다. 여과물을 염수 (약 30 mL * 3)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 그 다음 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 4/1; 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤조에이트 (약 55 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 298.1, 측정치 297.9; 라세미 혼합물.

[1954] 단계 6: 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤조산의 합성

[1955] MeOH (약 2 mL) 및 H₂O (약 1 mL) 중 메틸 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤조에이트 (약 45 mg, 0.151 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 19 mg, 0.452 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤조산 (약 25 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 284.1, 측정치 283.9.

[1956] 단계 7: tert-부틸 N-[2-[[4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

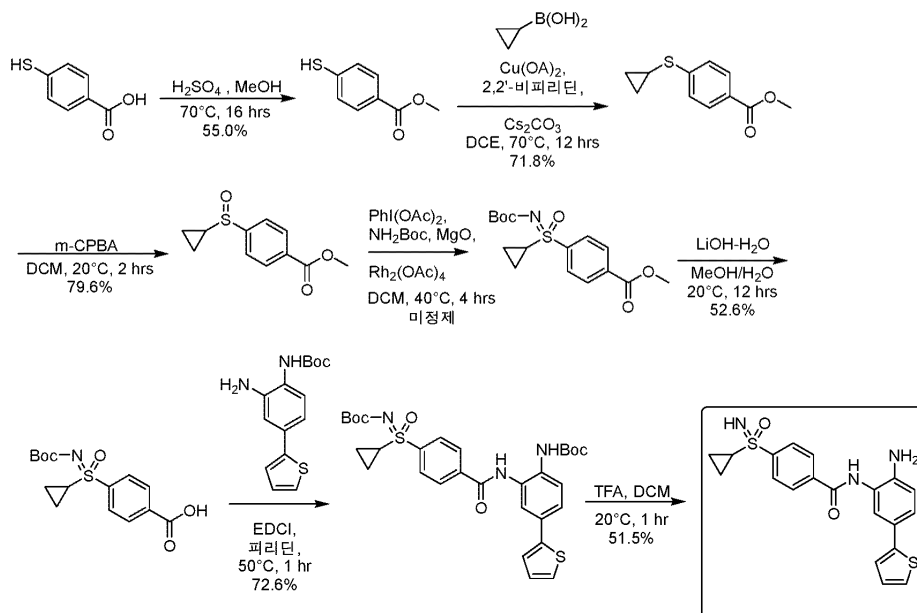
[1957] 피리딘 (약 2 mL) 중 4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤조산 (약 40 mg, 0.141 mmol)의 용액에 EDCI (약 40 mg, 0.208 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 49 mg, 0.168 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 50℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 3/1; 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 40 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 556.2, 측정치 456.0 (Boc 절단된 덩어리).

[1958] 단계 8: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

[1959] DCM (약 3 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 20 mg, 0.036 mmol)의 용액에 TFA (약 0.1 mL, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM (약 15 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 물; 이동

상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 40%에서 70% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 약 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-[N-(2,2-디메틸프로파노일)-S-메틸-술폰이미도일]벤즈아미드 (약 5.3 mg)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.63 (brs, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.31 (m, 2H), 6.98 - 7.12 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.23 - 3.33 (m, 3H), 1.20 (s, 9H); LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z : 계산치 456.1; 측정치 478.0; HPLC: 98.48%@220nm, 100%@254nm.

[1960] 실시예 74. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 103)의 합성



[1961]

[1962] 단계 1: 메틸 4-술파닐벤조에이트의 합성

[1963] MeOH (약 20 mL) 중 4-술파닐벤조산 (약 1 g, 6.49 mmol)의 용액에 황산 (약 0.3 mL, 5.63 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 16 시간 동안 가열 환류하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~16%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분)에 의해 정제시켜 메틸 4-술파닐벤조에이트 (약 600 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 169.0, 측정치 169.1.

[1964] 단계 2: 메틸 4-시클로프로필술파닐벤조에이트의 합성

[1965] 1,2-디클로로에탄 (약 15 mL) 중 메틸 4-술파닐벤조에이트 (약 450 mg, 2.68 mmol), 시클로프로필보론산 (약 344 mg, 4.00 mmol), 디세슘;카르보네이트 (약 872 mg, 2.68 mmol), 구리;디아세테이트 (약 487 mg, 2.68 mmol) 및 2,2'-비피리딘 (약 418 mg, 2.68 mmol)의 혼합물을 약 70°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 혼합물에 첨가된 25% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (약 5 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM (약 30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~18%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 15 mL/분)에 의해 정제시켜 메틸 4-시클로프로필술파닐벤조에이트 (약 400 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 209.1, 측정치 209.1.

[1966] 단계 3: 메틸 4-시클로프로필술파닐벤조에이트의 합성

[1967] DCM (약 15 mL) 중 메틸 4-시클로프로필술파닐벤조에이트 (약 350 mg, 1.68 mmol)의 용액에 m-CPBA (약 342 mg, 1.68 mmol, 85 wt%)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. m-CPBA (약 70 mg, 0.344 mmol, 85 wt%)를 첨가하였고 혼합물 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 수용액 (약 10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고, 그 다음 포화된 NaHCO_3 수용액을 첨가하여 pH 약 8로

조정하였다. 혼합물을 DCM (약 20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 4-시클로프로필술폰피닐벤조에이트 (약 300 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.48 (tt, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 1.10-1.19 (m, 2H), 0.96-1.07 (m, 2H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 225.1, 측정치 225.1.

[1968] 단계 4: 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1969] DCM (약 15 mL) 중 메틸 4-시클로프로필술폰피닐벤조에이트 (약 300 mg, 1.34 mmol), NH₂Boc (약 315 mg, 2.69 mmol), 아세테이트 요오도소벤젠 디아세테이트 (약 647 mg, 2.01 mmol), MgO (약 270 mg, 6.70 mmol) 및 디아세톡시도름 (약 11 mg, 0.024 mmol)의 혼합물을 약 40°C에서 약 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~45%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조에이트 (약 350 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 340.1, 측정치 340.1.

[1970] 단계 5: 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산의 합성

[1971] MeOH (약 3 mL) 중 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조에이트 (약 300 mg, 0.883 mmol)의 용액에 약 20°C에서 H₂O (약 3 mL) 중 리튬;히드록시드;히드레이트 (약 185 mg, 4.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 1N HCl 용액을 첨가하여 pH 약 3~4로 조정하였고, 혼합물을 EtOAc (약 10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 농축시켜 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산 (약 180 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.30-1.36 (m, 1H), 1.15-1.25 (m, 11H), 0.95-1.03 (m, 2H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 326.1, 측정치 326.1.

[1972] 단계 6: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-시클로프로필-옥소-\$I^6\$-술폰피리덴]카르바메이트의 합성

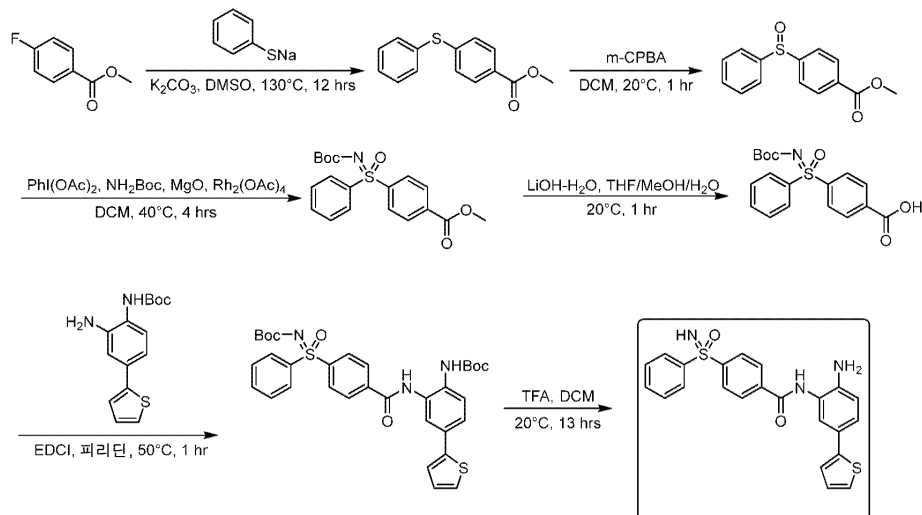
[1973] 피리딘 (약 10 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조산 (약 150 mg, 0.461 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 150 mg, 0.516 mmol) 및 EDCI (약 133 mg, 0.693 mmol)의 혼합물을 약 50°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~47%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (2-(4-(N-(tert-부톡시카르보닐)시클로프로판술폰이미도일)벤즈아미도)-4-(티오펜-2-일)페닐)카르바메이트 (약 200 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.11 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 4.9, 3.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32-1.38 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.17 (s, 1H), 0.97-1.07 (m, 2H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 598.2, 측정치 598.3.

[1974] 단계 7: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[1975] DCM (약 10 mL) 중 tert-부틸 (2-(4-(N-(tert-부톡시카르보닐)시클로프로판술폰이미도일)벤즈아미도)-4-(티오펜-2-일)페닐)카르바메이트 (약 180 mg, 0.301 mmol)의 용액에 TFA (약 0.47 mL, 6.10 mmol)를 약 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX 80 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 물; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 27%에서 57% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 약 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(시클로프로필술폰이미도일)벤즈아미드 (약 61.7 mg)를 제공하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.90 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 1.14 (ddd, J = 10.2, 7.2, 3.1 Hz, 1H), 0.87-1.04 (m, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 398.1, 측정치 398.1; HPLC: 94.84@220 nm, 99.52@254 nm.

[1976] 실시예 75. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(페닐술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 102)의 합성



[1977]

[1978] 단계 1: 메틸 4-페닐술폰파닐벤조에이트의 합성

[1979] DMSO (약 10 mL) 중 메틸 4-플루오로벤조에이트 (약 2 g, 13.0 mmol), 페닐술폰파닐소듐 (약 1.9 g, 14.4 mmol) 및 K_2CO_3 (약 5.4 g, 39.1 mmol)의 혼합물을 약 130°C 에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (약 30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (약 30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (약 100 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 생산물을 제공하였고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~2%로부터 EtOAc 와 석유 에테르/ EtOAc , 35 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-페닐술폰파닐벤조에이트 (약 210 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 245.1; 측정치 244.9.

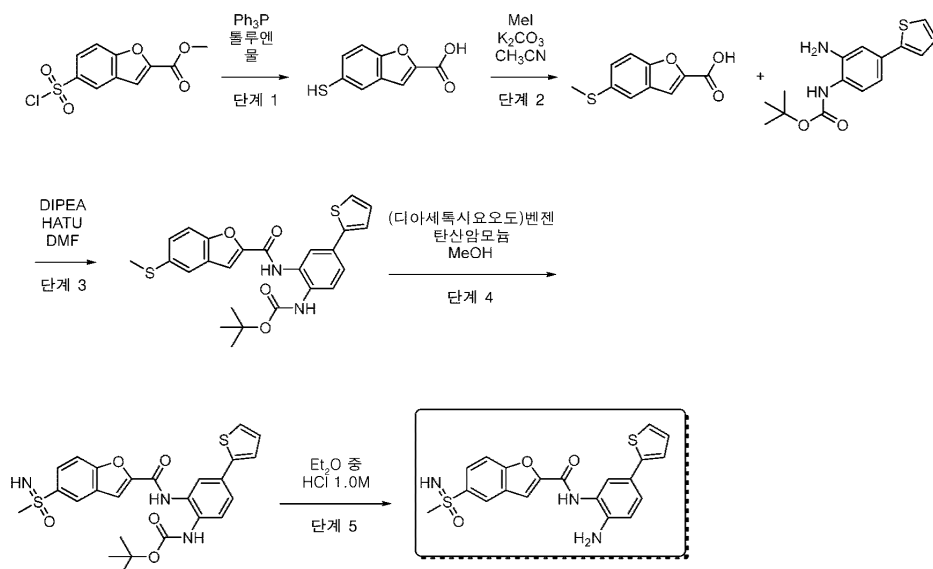
[1980] 단계 2: 메틸 4-(벤젠술폰파닐)벤조에이트의 합성

[1981] DCM (약 10 mL) 중 메틸 4-페닐술폰파닐벤조에이트 (약 210 mg, 0.860 mmol)의 용액에 $m\text{-CPBA}$ (약 185 mg, 0.911 mmol, 85 wt%)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20°C 에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액 (약 15 mL), 포화된 Na_2CO_3 수용액 (약 15 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (약 20 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 메틸 4-(벤젠술폰파닐)벤조에이트 (약 240 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 261.1; 측정치 260.9.

[1982] 단계 3: 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-페닐-술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[1983] DCM (약 5 mL) 중 메틸 4-(벤젠술폰파닐)벤조에이트 (약 240 mg, 0.922 mmol), NH_2Boc (약 216 mg, 1.84 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (약 445 mg, 1.38 mmol) 및 MgO (약 191 mg, 4.62 mmol)의 용액에 디로듐 테트라아세테이트 (약 18 mg, 0.0407 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40°C 에서 약 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc 와 석유 에테르/ EtOAc , 35 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-페닐-술폰이미도일)벤조에이트 (약 180 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 376.1; 측정치 376.1.

- [1984] 단계 4: 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-페닐-술폰이미도일)벤조산의 합성
- [1985] THF (약 3 mL) 및 MeOH (약 3 mL) 중 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-페닐-술폰이미도일)벤조에이트 (약 180 mg, 0.479 mmol)의 용액에 H₂O (약 2 mL) 중 LiOH-H₂O (약 201 mg, 4.79 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수용액을 2N HCl 수용액을 이용해 약 pH = 5로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-페닐-술폰이미도일)벤조산 (약 120 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 362.1; 측정치 362.0.
- [1986] 단계 5: tert-부틸 (2-(4-(N-(tert-부톡시카르보닐)페닐술폰이미도일)벤즈아미도)-4-(티오펜-2-일)페닐)카르바메이트의 합성
- [1987] 피리딘 (약 3 mL) 중 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-페닐-술폰이미도일)벤조산 (약 50 mg, 0.138 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 40 mg, 0.138 mmol) 및 EDCI (약 40 mg, 0.209 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 약 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 20 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (2-(4-(N-(tert-부톡시카르보닐)페닐술폰이미도일)벤즈아미도)-4-(티오펜-2-일)페닐)카르바메이트 (약 80 mg)를 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 634.2; 측정치 634.4.
- [1988] 단계 6: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(페닐술폰이미도일)벤즈아미드의 합성
- [1989] DCM (약 1 mL) 중 tert-부틸 (2-(4-(N-(tert-부톡시카르보닐)페닐술폰이미도일)벤즈아미도)-4-(티오펜-2-일)페닐)카르바메이트 (약 80 mg, 0.126 mmol)의 용액에 TFA (약 0.1 mL, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. TFA (약 0.1 mL, 1.30 mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 약 20℃에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 약 pH = 8로 조정하였고 DCM/MeOH (약 15 mL * 3, v/v = 10:1)의 혼합물로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 27%에서 57% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-4-(페닐술폰이미도일)벤즈아미드 (약 30 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.04 - 8.14 (m, 4H), 7.96 - 8.03 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 3H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.8 Hz, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 434.1; 측정치 434.0; HPLC: 98.87%@220nm, 99.16%@254nm.
- [1990] 실시예 76. N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복스아미드 (화합물 143)의 합성



[1991]

[1992]

[1993]

단계 1: 5-술파닐벤조푸란-2-카르복실산의 합성

아르곤 분위기 하에 톨루엔 (약 17 mL) 중 메틸 5-클로로술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (약 1.71 g, 6.23 mmol)의 교반된 용액에 약 5℃에서 톨루엔 (약 17 mL) 중 트리페닐포스핀 (약 5.31 g, 20.23 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 물 (약 1.9 mL)을 약 5℃에서 적가하였고 생성된 혼합물을 약 20℃로 가온시켰고 약 20 분 동안 교반하였다. 그 다음 생산물을 5% 수성 K₂CO₃ 용액으로 추출하였고, 톨루엔으로 세정하였고 5 M HCl을 이용해 pH=1로 산성화하였다. 형성된 침전물을 여과제거하였고, 물로 세정하였고 건조시켜 5-술파닐벤조푸란-2-카르복실산 (약 0.82 g)을 수득하였다. LCMS(ESI): [M+H]⁺ m/z: 계산치 195.21; 측정치 195.0.

[1994]

단계 2: 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실산의 합성

[1995]

CH₃CN (약 9.99 mL) 중 5-술파닐벤조푸란-2-카르복실산 (약 0.82 g, 4.22 mmol)의 교반된 현탁액에 탄산칼륨, 무수, 99% (약 1.75 g, 12.67 mmol, 764.47 μL) 이어서 구리로 안정화된 요오도메탄, 99% (약 3.00 g, 21.11 mmol, 1.31 mL)를 첨가하였고 생성된 혼합물을 약 40℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 탄산칼륨, 무수, 99% (약 583.55 mg, 4.22 mmol, 254.82 μL) 및 구리로 안정화된 요오도메탄, 99% (약 1.80 g, 12.67 mmol, 788.56 μL)의 추가의 양을 첨가하였고 생성된 혼합물을 약 50℃에서 약 40 시간 동안 교반하였다. 냉각 후 반응 혼합물을 얼음 물에 부었고 CHCl₃으로 추출하였다. 수성 층을 분리하였고 5 M HCl을 이용해 약 pH=1로 산성화하였다. 형성된 침전물을 여과제거하였고, 물로 세정하였고 건조시켜 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실산 (약 0.47 g)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.51 (s, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 13.3 (br s, 1H).

[1996]

단계 3: tert-부틸 N-[2-[(5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르보닐)아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1997]

DMF (약 1 mL) 중 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실산 (약 50 mg, 240.12 μmol)의 교반된 용액에 HATU (약 136.95 mg, 360.17 μmol) 이어서 DIPEA (약 93.10 mg, 720.35 μmol, 125.47 μL)를 첨가하였고 생성된 혼합물을 약 20℃에서 약 15 분 동안 교반하였다. 그 다음 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 69.72 mg, 240.12 μmol)를 첨가하였고 반응 혼합물을 약 50℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하였고, EtOAc로 추출하였고, 염수로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 농축시켜 tert-부틸 N-[2-[(5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르보닐)아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 95 mg)를 수득하였다. LCMS(ESI): [M+H-Boc]⁺ m/z: 계산치 381.12; 측정치 381.0.

[1998]

단계 4: tert-부틸 N-[2-[[5-(메틸술파닐이미도일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[1999]

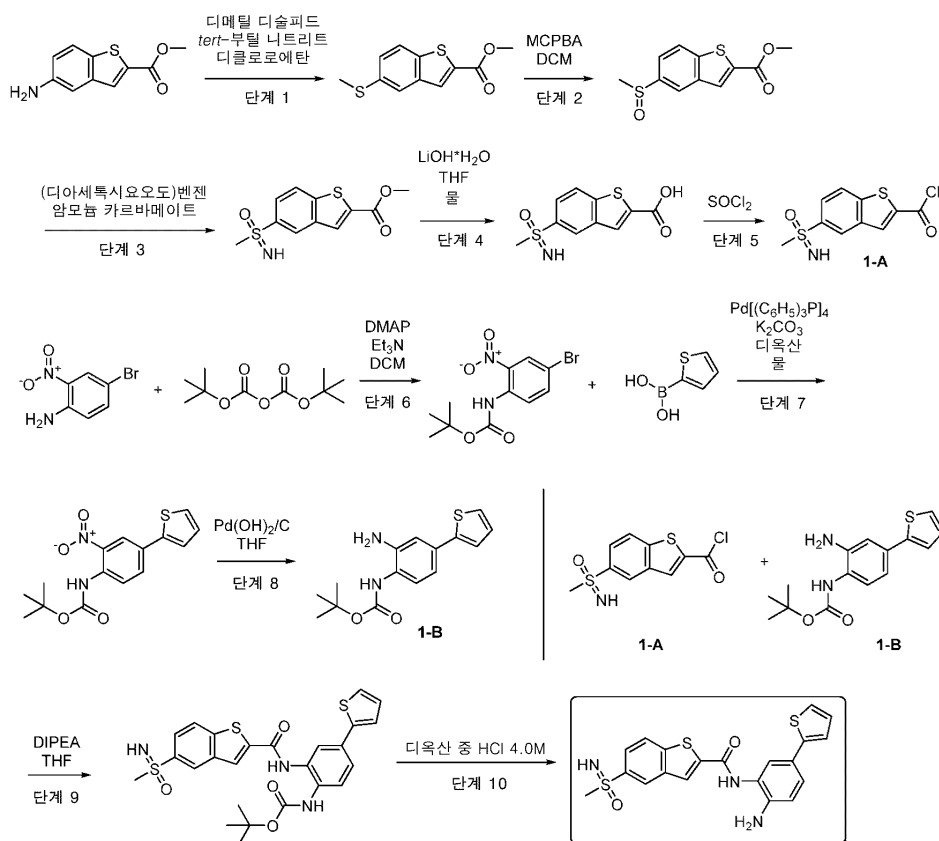
메탄올 (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[(5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르보닐)아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트

트 (약 95 mg, 197.67 μmol)의 교반된 용액에 탄산암모늄 (약 51.93 mg, 296.51 μmol) 이어서 (디아세톡시오도)벤젠 (약 146.44 mg, 454.64 μmol)을 첨가하였고 생성된 혼합물을 약 25℃에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-[[5-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 132 mg)를 수득하였다. LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 512.12; 측정치 512.0.

[2000] 단계 5: *N*-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복사미드의 합성

[2001] CH_2Cl_2 (약 1 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[2-[[5-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 132 mg, 258.01 μmol)의 교반된 현탁액에 디에틸 에테르 중 염화수소 용액 1M (약 1.60 g, 43.88 mmol, 2 mL)을 첨가하였고 생성된 혼합물을 약 30℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 생산물을 HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복사미드 (약 12.6 mg)를 수득하였다. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.12 (s, 3H), 4.29 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.08 (s, 1H). LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 412.07; 측정치 412.2.

[2002] 실시예 77. *N*-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복사미드 (화합물 138)의 합성



[2003] 단계 1: 메틸 5-메틸술폰파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2004] 디클로로에탄 (약 120 mL) 중 메틸 5-아미노벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 3.71 g, 17.90 mmol) 및 디메틸 디설피드 (약 2.19 g, 23.27 mmol, 1.50 mL)의 교반된 용액에, *tert*-부틸 니트라이트 (약 2.22 g, 21.48 mmol, 2.55 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 55℃에서 약 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (ISCO® Interchim; 약 메틸술폰파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 400 mg)에 의해 정제시켰다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.55 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.98 (s, 1H).

[2006] 단계 2: 메틸 5-메틸술피닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2007] DCM (약 15 mL) 중 메틸 5-메틸술피닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 260 mg, 1.09 mmol)의 교반된 용액에, mCPBA (약 197.67 mg, 1.15 mmol)를 약 0℃에서 부분식으로 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 약 20℃에서 약 16 시간 동안 교반하였고 그 다음 증발 건조시켰다. 수득된 잔류물을 EtOAc (약 40 mL)에 용해시켰다. 유기 상을 NaOH (약 30 mL) 및 염수 (약 15 mL)의 2 M 용액으로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 5-메틸술피닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 280 mg)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.79 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

[2008] 단계 3: 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2009] MeOH (8 mL) 중 메틸 5-메틸술피닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 280 mg, 1.10 mmol) 및 암모늄 카르바메이트 (약 343.81 mg, 4.40 mmol)의 교반된 용액에, (디아세톡시요오도)벤젠 (약 1.06 g, 3.30 mmol)을 부분식으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 20℃에서 약 5 시간 동안 교반하였고 증발 건조시켰다. 수득된 잔류물을 EtOAc (약 50 mL)에 용해시켰다. 유기 상을 염수 (약 25 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 620 mg)를 제공하였다. LCMS(ESI): [M+H]⁺ m/z: 계산치 370.02; 측정치 370.0.

[2010] 단계 4: 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산의 합성

[2011] 자기 교반기가 장착된 50-mL 둥근-바닥 플라스크를 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (약 620 mg, 2.30 mmol), 리튬 히드록시드 모노히드레이트, 98% (약 482.99 mg, 11.51 mmol, 319.86 μL), THF (약 16 mL) 및 물 (약 4 mL)로 채웠다. 생성된 반응 혼합물을 약 40℃에서 약 16 시간 동안 교반하였고 그 다음 감압 하에 농축시켰다. 물 (약 5 mL)을 잔류물에 첨가하였고 혼합물을 1M HCl을 이용해 약 pH = 3으로 산성화하였다. 형성된 침전물을 여과하였고, 물로 세정하였고 감압 하에 건조시켜 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산 (약 186 mg)을 수득하였다. LCMS(ESI): [M+H]⁺ m/z: 계산치 256.02; 측정치 256.0.

[2012] 단계 5: 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐 클로리드의 합성

[2013] 염화티오닐 (약 6.50 g, 54.64 mmol, 3.96 mL)을 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산 (약 186 mg, 728.52 μmol)에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 약 80℃에서 약 3 시간 동안 교반하였고 그 다음 감압 하에 농축시켜 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐 클로리드 (약 210 mg)를 제공하였다.

[2014] 단계 6: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트의 합성

[2015] DCM (약 1200 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (약 100 g, 460.79 mmol)의 교반된 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (약 2.81 g, 23.04 mmol) 및 트리에틸아민 (약 97.92 g, 967.65 mmol, 134.87 mL) 이어서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (약 110.62 g, 506.87 mmol, 116.32 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 18℃에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 약 5% 수성 NaHSO₄ 용액으로 퀀칭하였다. 유기 상을 분리하였고, 약 5% 수성 NaHCO₃ 용액으로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 감압 하에 농축시켰다. 생산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 클로로포름내 0-100% MTBE)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 82 g)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.43 (s, 9H), 7.59 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).

[2016] 단계 7: tert-부틸 N-[2-니트로-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2017] 물 (약 400 mL) 및 디옥산 (약 100 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (약 30.1 g, 94.91 mmol) 및 2-티에닐보론산 (약 15.79 g, 123.39 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨, 무수, 99% (약 39.35 g, 284.74 mmol, 17.18 mL) 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 99.8% (금속 기준), Pd 9% min (약 10.97 g, 9.49 mmol)을 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 100℃에서 약 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하였다. 여과물을 스캐빈저로 처리하였고 감압 하에 농축시켰다. 생산물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (ISCO® Interchim; 880 g SiO₂, 헥산내 0-100 % EtOAc, 유속 = 125 mL/분)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 18.6 g)를 제공하였다. ¹H NMR

(500 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (s, 9H), 7.08 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.64 (s, 1H).

[2018] 단계 8: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2019] THF (약 500 mL) 중 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 18.6 g, 58.06 mmol)의 용액을 약 48 시간 동안 약 20°C에서 H_2 의 약 1 바 압력 하에 탄소, 20wt.% 50% 물 (약 4.08 g, 29.03 mmol) 상의 팔라듐 히드록시드 상에서 수소화하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트 (약 1000 mL)에 용해시켰고, 염수 (약 600 mL)로 세정하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 스캐빈저로 처리하였고 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 14.2 g)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.45 (s, 9H), 5.0 (br s, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 8.34 (br s, 1H).

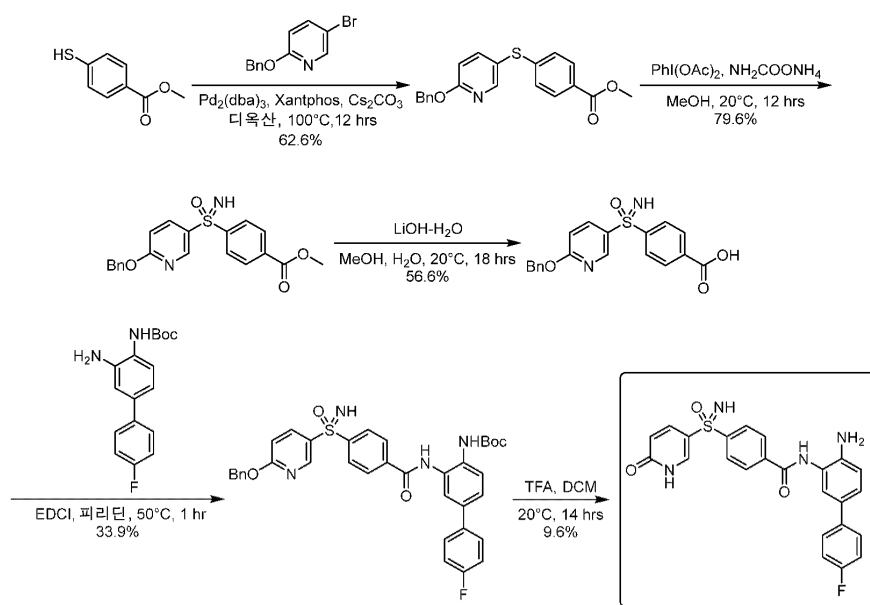
[2020] 단계 9: tert-부틸 N-[2-[[5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2021] THF (약 5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 222.75 mg, 767.10 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (약 297.43 mg, 2.30 mmol, 400.84 μL)의 교반된 용액에 약 0°C에서 THF (약 2 mL) 중 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐 클로리드 (약 210 mg, 767.10 μmol)의 용액을 첨가하였다. 그 다음 생성된 반응 혼합물을 약 20°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[2-[[5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 300 mg)를 수득하였다. LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 528.10; 측정치 528.0.

[2022] 단계 10: N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복사미드의 합성

[2023] 디옥산 중 염화수소 용액 4.0M (약 1.55 g, 42.64 mmol, 1.94 mL)을 tert-부틸 N-[2-[[5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐]아미노]-4-(2-티에닐)페닐]카르바메이트 (약 300 mg, 568.53 μmol)에 첨가하였고 생성된 용액을 약 20°C에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생산물을 분취형-HPLC (27-42% 0.5-6.5 분 물-아세트니트릴; 유동 30 ml/분 (로딩 펌프 4ml/분 아세트니트릴); 컬럼 SunFireC18 100x19mm 5 μm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2-티에닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복사미드 (약 71 mg)를 제공하였다.

[2024] 실시예 78. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-옥소-1H-피리딘-3-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 192)의 합성



[2025] 단계 1: 메틸 4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트의 합성

[2027] 디옥산 (10 mL) 중 2-벤질옥시-5-브로모-피리딘 (780 mg, 2.95 mmol), 메틸 4-술포닐벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol), Cs₂CO₃ (3 g, 9.21 mmol), Pd₂(dba)₃ (85 mg, 0.0930 mmol) 및 XantPhos (105 mg, 0.181 mmol)의 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 H₂O (30 mL)로 희석하였다. 여과물을 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL * 3)로 세정하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술포닐]벤조에이트 (650 mg, 62.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.91 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 3H), 7.33 - 7.41 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 352.1, 측정치 352.1.

[2028] 단계 2: 메틸 4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술포나미도일]벤조에이트의 합성

[2029] MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술포닐]벤조에이트 (600 mg, 1.71 mmol), NH₂COONH₄ (270 mg, 3.46 mmol) 및 PhI(OAc)₂ (1.4 g, 4.35 mmol)의 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~40%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술포나미도일]벤조에이트 (520 mg, 79.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 8.07 - 8.13 (m, 5H), 7.41 - 7.45 (m, 2H), 7.32 - 7.39 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 383.1, 측정치 383.1.

[2030] 단계 3: 4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술포나미도일]벤조산의 합성

[2031] MeOH (5 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 메틸 4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술포나미도일]벤조에이트 (550 mg, 1.44 mmol) 및 LiOH-H₂O (650 mg, 15.5 mmol)의 혼합물을 20°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 2N HCl 수용액을 첨가하여 pH = 5로 조정하였고, 그 다음 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술포나미도일]벤조산 (300 mg, 56.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.52 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 8.01 - 8.14 (m, 4H), 7.29 - 7.46 (m, 5H), 6.98 - 7.05 (m, 1H), 5.40 (s, 2H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z 계산치 369.1, 측정치 369.1.

[2032] 단계 4: tert-부틸 N-[2-[[4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술포나미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2033] 피리딘 (2 mL) 중 4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술포나미도일]벤조산 (250 mg, 0.679 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (160 mg, 0.529 mmol) 및 EDCI (200 mg, 1.04 mmol)의 혼합물을 50°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유에테르/ EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술포나미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (150 mg, 33.9% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.00 (s, 1H), 8.70 - 8.82 (m, 2H), 8.13 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.62 - 7.73 (m, 3H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.26 - 7.40 (m, 5H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 1.43 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 115.639; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 653.2, 측정치 653.2.

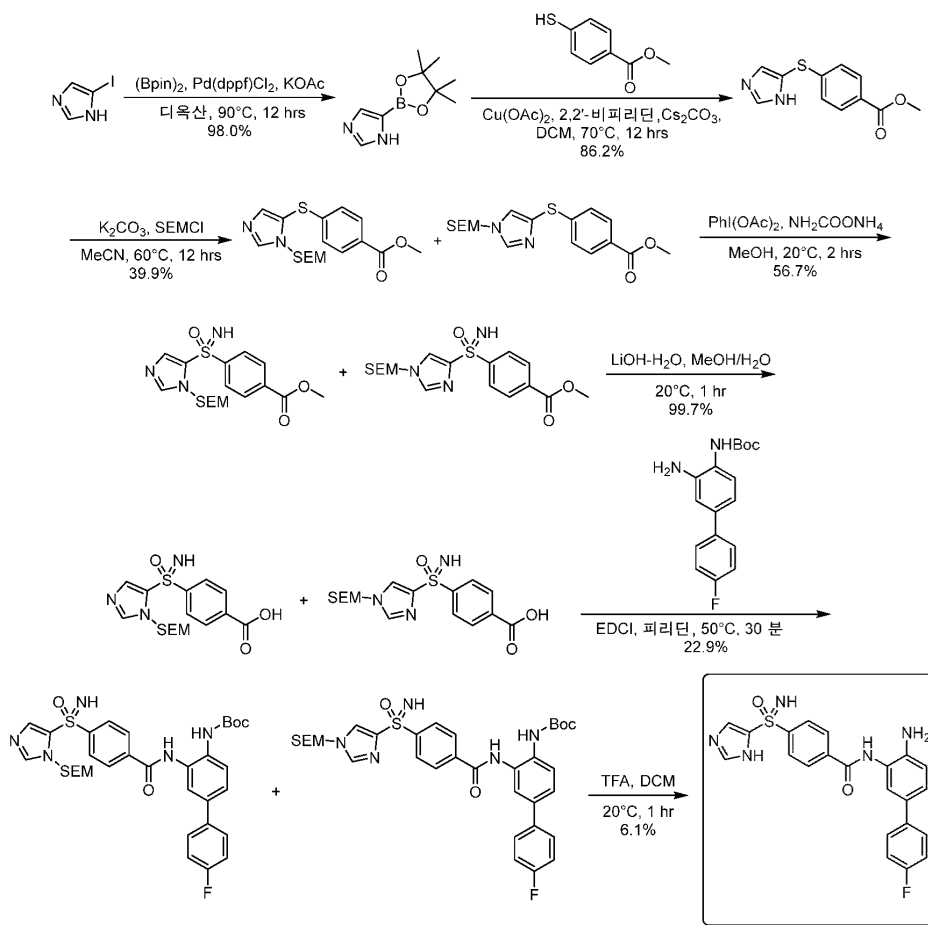
[2034] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-옥소-1H-피리딘-3-일)술포나미도일]벤즈아미드 (화합물 192)의 합성

[2035] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-[(6-벤질옥시-3-피리딜)술포나미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페

닐]카르바메이트 (140 mg, 0.214 mmol)의 혼합물에 TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 14 시간 동안 교반하였다. 포화된 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 pH = 8로 조정하였고, 그 다음 혼합물을 DCM (5 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v/v)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 8 분 내에 25%에서 55% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-옥소-1H-피리딘-3-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (9.5 mg, 9.6% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.28 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 8.11 - 8.16 (m, 2 H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.73 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 3H); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.48; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 463.1, 측정치 463.2; HPLC: 95.43%@220 nm, 100%@254 nm.

[2036]

실시예 79. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(2-피리딜술폰이미도일)피리딘-3-카르복사미드 (화합물 238)의 합성



[2037]

[2038]

단계 1: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-이미다졸의 합성

[2039]

디옥산 (50 mL) 중 5-요오도-1H-이미다졸 (5 g, 25.7 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (9.8 g, 38.5 mmol), 시클로헥틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (2 g, 2.73 mmol), 칼륨; 아세테이트 (5 g, 50.9 mmol)의 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL) 및 H₂O (30 mL)로 희석하였다. 수성 층을 분리하였고 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (25 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-이미다졸 (4.9 g, 98.0% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 1.17 (s, 12H);

LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 195.1, 측정치 195.0.

[2040] 단계 2: 메틸 4-(1H-이미다졸-5-일술폴닐)벤조에이트의 합성

[2041] DCM (30 mL) 중 메틸 4-술폴닐벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-이미다졸 (3.5 g, 18.0 mmol)의 용액에 $Cu(OAc)_2$ (540 mg, 2.97 mmol), 2,2'-비피리딘 (464 mg, 2.97 mmol) 및 CS_2CO_3 (969 mg, 2.97 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (30 mL) 및 H_2O (30 mL)로 희석하였다. 수성 층을 분리하였고 DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (25 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10:0 내지 0:10, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(1H-이미다졸-5-일술폴닐)벤조에이트 (600 mg, 86.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 235.0, 측정치 235.1.

[2042] 단계 3: 메틸 4-[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폴닐벤조에이트 및 메틸 4-[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폴닐벤조에이트의 합성

[2043] MeCN (5 mL) 중 메틸 4-(1H-이미다졸-5-일술폴닐)벤조에이트 (500 mg, 2.13 mmol), 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸-실란 (463 mg, 2.78 mmol), 삼칼륨;카르보네이트 (885 mg, 6.40 mmol)의 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에는 H_2O (10 mL)를 첨가하였고 EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 4-[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폴닐벤조에이트 및 메틸 4-[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폴닐벤조에이트 (310 mg, 39.9% 수율)의 혼합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 365.1, 측정치 365.2.

[2044] 단계 4: 메틸 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 및 메틸 4-[[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2045] MeOH (4 mL) 중 메틸 4-[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폴닐벤조에이트 및 메틸 4-[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폴닐벤조에이트 (260 mg, 0.713 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (574 mg, 1.78 mmol), 암모니아; 카르바산 (117 mg, 1.50 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에는 H_2O (10 mL)를 첨가하였고 EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10:0 내지 0:10, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 및 메틸 4-[[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 (160 mg, 56.7% 수율)의 혼합물을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.1, 측정치 396.2.

[2046] 단계 5: 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 및 4-[[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산의 합성

[2047] MeOH (1 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 및 메틸 4-[[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 (130 mg, 0.328 mmol), 리튬; 히드록시드; 히드레이트 (69 mg, 1.64 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl을 이용해 pH = 6~7로 산성화하였고 EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (10 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 및 4-[[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 (125 mg, 99.7% 수율)의 혼합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.1, 측정치 382.2.

[2048] 단계 6: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)

이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2049]

피리딘 (3 mL) 중 4-[[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 및 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 (100 mg, 0.262 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (87 mg, 0.288 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민; 히드로클로리드 (60 mg, 0.314 mmol)의 혼합물을 50℃에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 10:0 내지 0:10, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (40 mg, 22.9% 수율)의 혼합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 666.3, 측정치 666.4.

[2050]

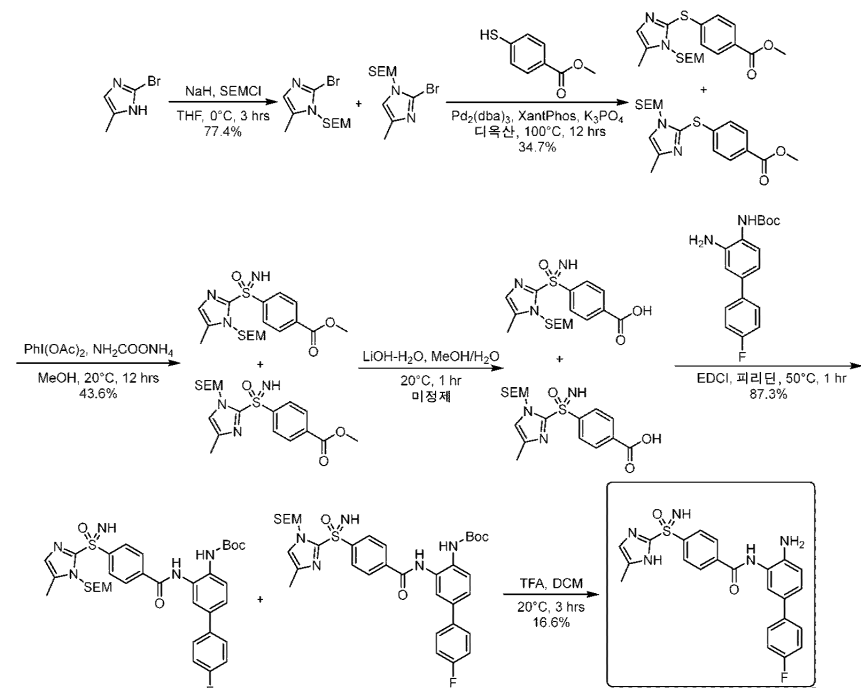
단계 7: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

[2051]

DCM (2 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (40 mg, 0.0601 mmol), 2,2,2-트리플루오로아세트산 (274 mg, 2.40 mmol)의 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (4 mL)로 희석하였고 Na₂CO₃을 이용해 pH를 6-7로 조정하였고, 여과하였다. 여과물을 분취형 HPLC (계기: AD; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: NH₄HCO₃이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 20%에서 50% B, 3 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (1.6 mg, 6.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.01-8.14 (m, 4H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.45-7.61 (m, 3H), 7.16-7.36 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.80 (s, 1H); 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.472; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.1, 측정치 436.2; HPLC: 94.21%@220nm, 94.70%@254nm.

[2052]

실시예 80. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 228)의 합성



[2053]

[2054]

단계 1: 2-[(2-브로모-5-메틸-이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 및 2-[(2-브로모-4-메틸-이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란의 합성

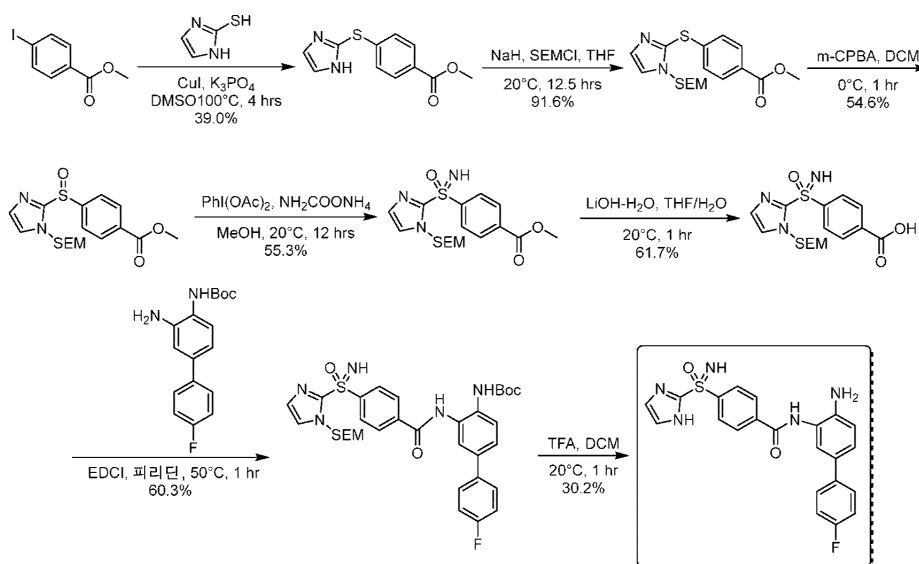
- [2055] THF (50 mL) 중 2-브로모-5-메틸-1H-이미다졸 (5 g, 31.1 mmol) 및 NaH (1.04 g, 43.5 mmol)의 용액 혼합물에 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸-실란 (7.15 mL, 40.4 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 킁칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조하였고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 2-[(2-브로모-5-메틸-이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 및 2-[(2-브로모-4-메틸-이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (7 g, 77.4% 수율)의 혼합물을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 291.0, 측정치 291.1.
- [2056] 단계 2: 메틸 4-[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트 및 메틸 4-[4-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트의 합성
- [2057] 디옥산 (20 mL) 중 메틸 4-술폰벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol), 2-[(2-브로모-5-메틸-이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 및 2-[(2-브로모-4-메틸-이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (1.73 g, 5.94 mmol), Pd₂(dba)₃ (272 mg, 0.297 mmol), XantPhos (344 mg, 0.595 mmol) 및 K₃PO₄ (1.89 g, 8.92 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~40%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트 및 메틸 4-[4-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트 (390 mg, 34.7% 수율)의 혼합물을 갈색 오일로서 제공하였다.
- [2058] 단계 3: 메틸 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조에이트 및 메틸 4-[[4-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조에이트의 합성
- [2059] MeOH (15 mL) 중 메틸 4-[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트 및 메틸 4-[4-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트 (350 mg, 0.925 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (744 mg, 2.31 mmol) 및 암모니아;카르바메이트 (144 mg, 1.84 mmol)의 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 35 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조에이트 및 메틸 4-[[4-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조에이트 (165 mg, 43.6% 수율)의 혼합물을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 410.1, 측정치 410.2
- [2060] 단계 4: 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조산 및 4-[[4-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조산의 합성
- [2061] MeOH (5 mL) 중 메틸 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조에이트 및 메틸 4-[[4-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조에이트 (165 mg, 0.403 mmol)의 혼합물에 H₂O (2 mL) 중 LiOH-H₂O (85 mg, 2.03 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 5 조정하였고, EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조산 및 4-[[4-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조산 (160 mg, 미정제)의 혼합물을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 396.1; 측정치 396.2.
- [2062] 단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[4-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성
- [2063] 피리딘 (3 mL) 중 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조산 및 4-[[4-메틸-

1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조산 (160 mg, 0.405 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (122 mg, 0.404 mmol) 및 EDCI (116 mg, 0.605 mmol)의 혼합물을 50 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~85%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[4-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (240 mg, 87.27% 수율)의 혼합물을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 780.3; 측정치 680.3 (Boc 절단된 덩어리).

[2064] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 228)의 합성

[2065] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[4-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (210 mg, 0.309 mmol)의 혼합물에 TFA (0.72 mL, 9.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 25% NH₃-H₂O를 이용해 pH = 8로 조정한다. 혼합물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 25%에서 95% B, 3 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (23 mg, 16.6% 수율)를 황색 건 조 분말로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.98 (brs, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.03 - 8.19 (m, 4H), 7.57 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.51 - 2.55 (m, 1H), 2.14 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 117.464; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 450.1; 측정치 450.2; HPLC: 96.91%@220nm, 99.32%@254nm.

[2066] 실시예 81. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1H-이미다졸-2-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 257)의 합성



[2067] 단계 1: 메틸 4-(1H-이미다졸-2-일)술폰벤조에이트의 합성

[2069] DMSO (50 mL) 중 1H-이미다졸-2-티올 (3 g, 30.0 mmol), 메틸 4-요오도벤조에이트 (11.78 g, 44.9 mmol), CuI (286 mg, 1.50 mmol) 및 K₃PO₄ (9.54 g, 44.9 mmol)의 혼합물을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 3)로 세정하였고, 무

수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~52%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(1H-이미다졸-2-일)술폰벤조에이트 (2.74 g, 39.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.23 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 235.0, 측정치 235.0.

[2070] 단계 2: 메틸 4-[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트의 합성

[2071] THF (20 mL) 중 메틸 4-(1H-이미다졸-2-일)술폰벤조에이트 (2 g, 8.54 mmol)의 혼합물에 NaH (515 mg, 12.9 mmol, 미네랄 오일 중 60wt%)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 30 분 동안 교반하였다. SEMCl (1.8 mL, 10.2 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 5 mL의 물을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (15 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~12%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트 (2.85 g, 91.6% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.94 - 4.02 (m, 3H), 3.43 - 3.49 (m, 2H), 0.84 - 0.91 (m, 2H), 0.02 (s, 9H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 365.1, 측정치 365.1.

[2072] 단계 3: 메틸 4-[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트의 합성

[2073] DCM (10 mL) 중 메틸 4-[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트 (1 g, 2.74 mmol)의 혼합물에 m-CPBA (500 mg, 2.90 mmol, 85 wt%)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 1 mL의 물을 첨가하였고 포화된 NaHCO_3 수용액을 첨가하여 pH 8로 조정하였다. 그 다음 혼합물을 DCM (10 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (10 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~46%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트 (570 mg, 54.6% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.08 - 8.15 (m, 2H), 7.71 - 7.79 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.47 - 5.63 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.17 - 3.32 (m, 2H), 0.50 - 0.72 (m, 2H), -0.16 - -0.08 (m, 9H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 381.1, 측정치 381.1.

[2074] 단계 4: 메틸 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2075] MeOH (5 mL) 중 메틸 4-[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰벤조에이트 (470 mg, 1.24 mmol), PhI(OAc)₂ (800 mg, 2.48 mmol) 및 암모늄카르바메이트 (240 mg, 3.07 mmol)의 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~38%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조에이트 (270 mg, 55.3% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.10 (s, 4H), 7.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.66 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.13 - 3.25 (m, 2H), 0.48 - 0.60 (m, 2H), -0.15 - -0.12 (m, 9H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 396.1, 측정치 396.1.

[2076] 단계 5: 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조산의 합성

[2077] THF (2 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 메틸 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조에이트 (210 mg, 0.531 mmol) 및 LiOH-H₂O (100 mg, 2.38 mmol)의 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 1N HCl 수용액을 첨가하여 pH 5로 조정하였다. 그 다음 혼합물을 EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조산 (125 mg, 61.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ

ppm 8.18 (s, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.79 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.30 (m, 1H), 3.18 (ddd, J = 10.8, 9.3, 5.8 Hz, 1H), 0.57 - 0.66 (m, 1H), 0.47 - 0.55 (m, 1H), -0.13 - -0.10 (m, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 382.1, 측정치 382.2.

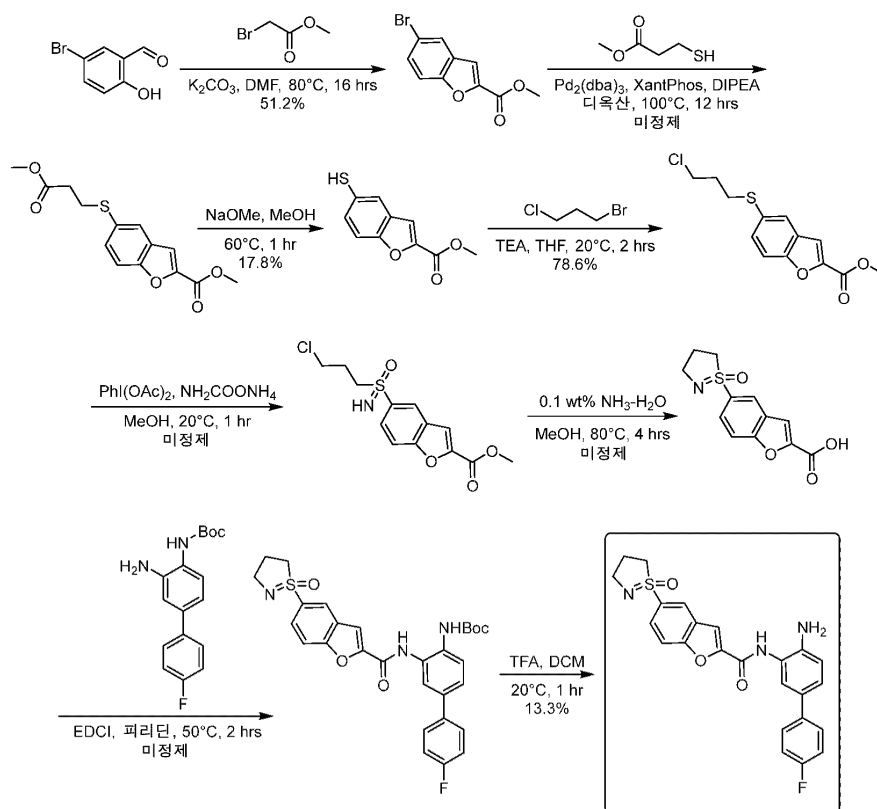
[2078] 단계 6: *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2079] 피리딘 (5 mL) 중 4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조산 (95 mg, 0.249 mmol), *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (95 mg, 0.314 mmol) 및 EDCI (55 mg, 0.287 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 4 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~33%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 15 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (100 mg, 60.3% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 666.3, 측정치 666.3.

[2080] 단계 7: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1H-이미다졸-2-일술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 257)의 합성

[2081] DCM (2 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (90 mg, 0.135 mmol)의 혼합물에 TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 30%에서 60% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1H-이미다졸-2-일술폰이미도일)벤즈아미드 (17.8 mg, 30.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.42 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.04 - 8.11 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.35 (m, 5H), 6.85 - 6.85 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.52 (s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.481; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 436.1, 측정치 436.0; HPLC: 96.98%@220 nm, 99.69%@254 nm.

[2082] 실시예 82. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조푸란-2-카르복사미드 (화합물 210)의 합성



[2083]

[2084]

[2085]

단계 1: 메틸 5-브로모벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

DMF (200 mL) 중 5-브로모-2-히드록시-벤즈알데히드 (10 g, 49.8 mmol) 및 K_2CO_3 (20.7 g, 0.150 mol)의 용액에 5-브로모-2-히드록시-벤즈알데히드 (10 g, 49.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고, 물 (100 mL)의 첨가에 의해 킁칭하였고 DCM (100 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 NH_4Cl 수용액 (50 mL), 염수 (100 mL $\times$ 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-브로모벤조푸란-2-카르복실레이트 (6.5 g, 51.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 257.0, 측정치 257.0.

[2086]

단계 2: 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)솔파닐벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[2087]

디옥산 (100 mL) 중 메틸 5-브로모벤조푸란-2-카르복실레이트 (6.5 g, 25.5 mmol), 메틸 3-술폰닐프로파노에이트 (3.4 mL, 30.7 mmol), (5-디페닐포스포닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (1.5 g, 2.59 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온; 팔라듐 (1.2 g, 1.31 mmol), DIPEA (13.5 mL, 77.5 mmol)의 혼합물을 진공 하에 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 100℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0-25%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술폰닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (7.6 g, 미정제)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 295.1, 측정치 295.1.

[2088]

단계 3: 메틸 5-술팜닐벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[2089]

MeOH (200 mL) 중 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)솔파닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (6.5 g, 22.1 mmol)의 용액에 NaOMe (4.8 g, 88.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, EtOAc (20 mL)로 희석하였고, 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였고, 물 (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (50 mL × 3), DCM (50 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크

로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~34%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-술폰벤조푸란-2-카르복실레이트 (820 mg, 17.8% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 209.0, 측정치 209.1.

[2090] 단계 4: 메틸 6-(3-클로로프로필술폰과닐)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[2091] THF (30 mL) 중 메틸 6-술폰벤조푸란-2-카르복실레이트 (400 mg, 1.92 mmol) 및 1-브로모-3-클로로-프로판 (0.4 mL, 4.04 mmol)의 용액에 N,N-디에틸에탄아민 (0.6 mL, 4.30 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~19%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(3-클로로프로필술폰과닐)벤조푸란-2-카르복실레이트 (430 mg, 78.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.73 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97 (quin, J = 6.7 Hz, 2H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 285.0, 측정치 285.1.

[2092] 단계 5: 메틸 5-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[2093] MeOH (100 mL) 중 메틸 5-(3-클로로프로필술폰과닐)벤조푸란-2-카르복실레이트 (420 mg, 1.47 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (1.2 g, 3.73 mmol) 및 암모니아;카르바메이트 (230 mg, 2.95 mmol)의 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~87%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트 (370 mg, 미정제)를 백색 검으로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.99 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 3.28 - 3.33 (m, 2H), 1.94 - 2.02 (m, 2H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 316.0, 측정치 316.1.

[2094] 단계 6: 5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조푸란-2-카르복실산의 합성

[2095] 0.1 wt% NH₃-H₂O (100 mL, 1.16 mmol) 및 MeOH (30 mL) 중 메틸 5-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트 (365 mg, 1.16 mmol)의 혼합물을 80°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조푸란-2-카르복실산 (380 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 3.78 - 3.84 (m, 1H), 3.70 (dt, J = 10.2, 6.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.44 (m, 2H), 2.16 - 2.33 (m, 2H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 266.0, 측정치 266.1.

[2096] 단계 7: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

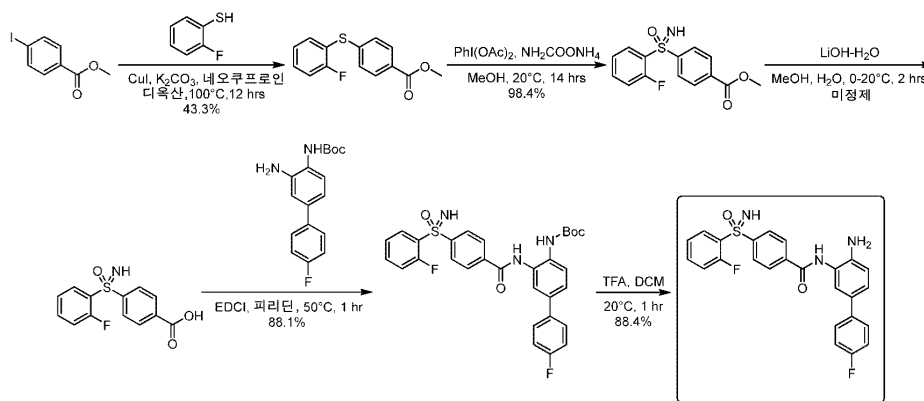
[2097] 피리딘 (30 mL) 중 5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조푸란-2-카르복실산 (100 mg, 0.377 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (120 mg, 0.397 mmol)의 용액에 EDCI (110 mg, 0.574 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (120 mg, 미정제)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 550.2, 측정치 550.3.

[2098] 단계 8: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조푸란-2-카르복스아미드 (화합물 210)의 합성

[2099] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (120 mg, 0.218 mmol)의 용액에 TFA (0.4 mL, 5.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였고, DCM (30 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL $\times$ 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에

서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃); 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 32%에서 62% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 밤새 동안 동결건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조푸란-2-카르복스아미드 (13 mg, 13.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.11 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.81 - 3.88 (m, 1H), 3.73 (dt, J = 10.3, 6.5 Hz, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 2H), 2.21 - 2.35 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.417; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 450.1, 측정치 450.2; HPLC: 98.86%@220nm; 99.30%@254nm.

[2100] 실시예 83. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 197)의 합성



[2101]

[2102] 단계 1: 메틸 4-(2-플루오로페닐)술폰벤조에이트의 합성

[2103] 디옥산 (6 mL) 중 메틸 4-요오도벤조에이트 (300 mg, 1.14 mmol), 2-플루오로벤젠티올 (0.15 mL, 1.41 mmol), CuI (24 mg, 0.126 mmol), K₂CO₃ (480 mg, 3.47 mmol), 네오쿠프로인 (24 mg, 0.115 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~8%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(2-플루오로페닐)술폰벤조에이트 (130 mg, 43.3% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 263.0, 측정치 263.0.

[2104] 단계 2: 메틸 4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2105] MeOH (6 mL) 중 메틸 4-(2-플루오로페닐)술폰벤조에이트 (100 mg, 0.381 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐]아세테이트 (310 mg, 0.962 mmol), 암모니아;카르바산 (60 mg, 0.769 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 [아세톡시(페닐)-요오다닐]아세테이트 (310 mg, 0.962 mmol) 및 암모니아;카르바산 (60 mg, 0.769 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트 (110 mg, 98.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.02 - 8.18 (m, 5H), 7.63 - 7.73 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 3.87 (s, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -108.608; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 294.1, 측정치 294.0.

[2106] 단계 3: 4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2107] H₂O (1 mL) 및 MeOH (3 mL) 중 메틸 4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트 (90 mg, 0.307 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (130 mg, 3.10 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 린

칭하였고 EtOAc (30 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산 (120 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 280.0, 측정치 280.0.

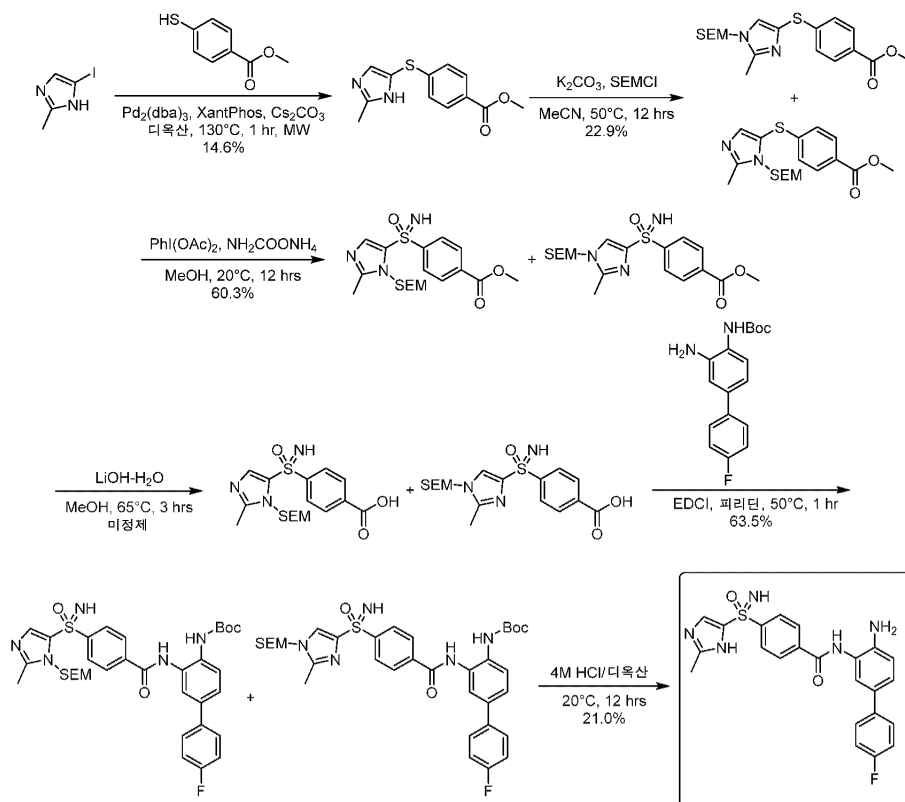
[2108] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2109] 피리딘 (4 mL) 중 4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산 (90 mg, 0.322 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (100 mg, 0.331 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (60 mg, 0.313 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~38% 로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (160 mg, 88.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 564.2, 측정치 564.1.

[2110] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

[2111] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (110 mg, 0.195 mmol)의 용액에 TFA (0.4 mL, 5.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰고 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL) 및 EtOAc (30 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O 및 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 40%에서 70% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드 (80 mg, 88.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.05 - 8.19 (m, 5H), 7.65 - 7.74 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.16 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -108.55, -117.49; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 464.1, 측정치 464.1; HPLC: 98.24%@220nm, 100%@254nm.

[2112] 실시예 84. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 217)의 합성



[2113]

[2114] 단계 1: 메틸 4-[(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)술팜닐]벤조에이트의 합성

[2115] 디옥산 (30 mL) 중 메틸 4-술팜닐벤조에이트 (1 g, 5.94 mmol), 5-요오도-2-메틸-1H-이미다졸 (1.5 g, 7.21 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐헨타-1,4-디엔-3-온; 팔라듐 (1.1 g, 1.20 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (690 mg, 1.19 mmol) 및 Cs₂CO₃ (4.85 g, 14.9 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 130°C에서 1 시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과 하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 유속: 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)술팜닐]벤조에이트 (430 mg, 14.6% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 249.1, 측정치 249.1.

[2116] 단계 2: 메틸 4-[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술팜닐벤조에이트 및 메틸 4-[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술팜닐벤조에이트의 혼합물의 합성

[2117] 아세토니트릴 (8 mL) 중 메틸 4-[(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)술팜닐]벤조에이트 (430 mg, 1.73 mmol)의 용액에 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸-실란 (0.46 mL, 2.60 mmol) 및 K₂CO₃ (600 mg, 4.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하였고 EtOAc (50 mL* 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술팜닐벤조에이트 및 메틸 4-[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술팜닐벤조에이트의 혼합물 (150 mg, 22.9% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 379.1, 측정치 379.2.

[2118] 단계 3: 메틸 4-[[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술팜이미도일]벤조에이트 및 메틸 4-[[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술팜이미도일]벤조에이트의 합성

[2119] MeOH (5 mL) 중 메틸 4-[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술팜닐벤조에이트 및 메틸 4-[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술팜닐벤조에이트 (230 mg, 0.608 mmol)의 혼합물의 용액에 [아

세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (490 mg, 1.52 mmol) 및 암모니아;카르밤산 (95 mg, 1.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 18 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 및 메틸 4-[[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트의 혼합물 (150 mg, 60.3% 수율)을 담황색 오일로써 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 410.1, 측정치 410.2.

[2120] 단계 4: 4-[[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 및 4-[[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산의 혼합물의 합성

[2121] MeOH (5 mL) 중 메틸 4-[[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 및 메틸 4-[[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 (130 mg, 0.317 mmol)의 혼합물의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (130 mg, 3.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 4-[[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 및 4-[[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산의 혼합물 (120 mg, 미정제)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.1, 측정치 396.1.

[2122] 단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

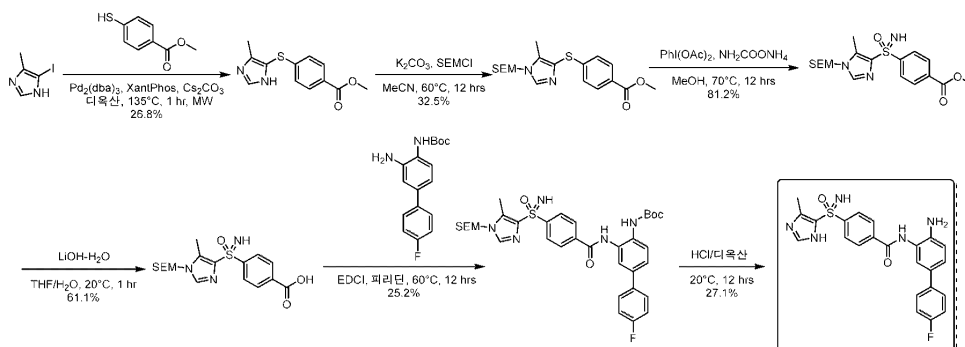
[2123] 피리딘 (3 mL) 중 4-[[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 및 4-[[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 (110 mg, 0.278 mmol)의 혼합물의 용액에 EDCI (80 mg, 0.417 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (100 mg, 0.331 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 혼합물 (120 mg, 63.5% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 680.3, 측정치 679.9.

[2124] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 217)의 합성

[2125] 4M HCl/디옥산 (5 mL, 20.0 mmol) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[2-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[2-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 용액 (100 mg, 0.147 mmol)을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였고 DCM (10 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: NH₃-H₂O (v%) 및 NH₄HCO₃이 있는 H₂O (v%); 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 25%에서 55% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메틸-1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (13.9 mg, 21.0% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.08 - 8.12 (m, 2H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 2.23

(s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.48; LCMS [M+H]⁺ m/z: 계산치 450.1; 측정치 450.1; HPLC: 95.68%@220nm; 98.82%@254nm.

[2126] 실시예 85. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 209)의 합성



[2127]

[2128] 단계 1: 메틸 4-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)술폰닐]벤조에이트의 합성

[2129] 디옥산 (10 mL) 중 5-요오도-4-메틸-1H-이미다졸 (500 mg, 2.40 mmol), 메틸 4-술폰닐벤조에이트 (400 mg, 2.38 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (270 mg, 0.467 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온; 팔라듐 (432 mg, 0.472 mmol), Cs₂CO₃ (2.35 g, 7.23 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂ 기체로 주변 온도에서 3 분 동안 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 135°C에서 1 시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 쿼칭하였고 EtOAc (200 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~77%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)술폰닐]벤조에이트 (800 mg, 26.8% 수율, 5 배치)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 249.1, 측정치 249.0.

[2130] 단계 2: 메틸 4-[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰닐벤조에이트의 합성

[2131] MeCN (7 mL) 중 메틸 4-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)술폰닐]벤조에이트 (800 mg, 3.22 mmol), K₂CO₃ (1.11 g, 8.03 mmol), 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸-실란 (0.8 mL, 4.35 mmol)의 혼합물을 60°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하였고 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~40%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰닐벤조에이트 및 메틸 4-[5-메틸-3-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰닐벤조에이트의 혼합물 (330 mg, 32.5% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 379.1, 측정치 379.1.

[2132] 단계 3: 메틸 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2133] MeOH (7 mL) 중 메틸 4-[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰닐벤조에이트 (330 mg, 0.872 mmol), 암모니아; 카르바산 (400 mg, 5.12 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (880 mg, 2.73 mmol)의 혼합물을 70°C에서 12 시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~7%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 (290 mg, 81.2% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 410.2, 측정치 410.1.

[2134] 단계 4: 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산의 합성

[2135] THF (5 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 메틸 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 (390 mg, 0.952 mmol), 리튬;히드록시드;히드레이트 (390 mg, 9.29 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl 수용액을 이용해 pH 5-6으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 희석하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 (230 mg, 61.1% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 396.1, 측정치 396.2.

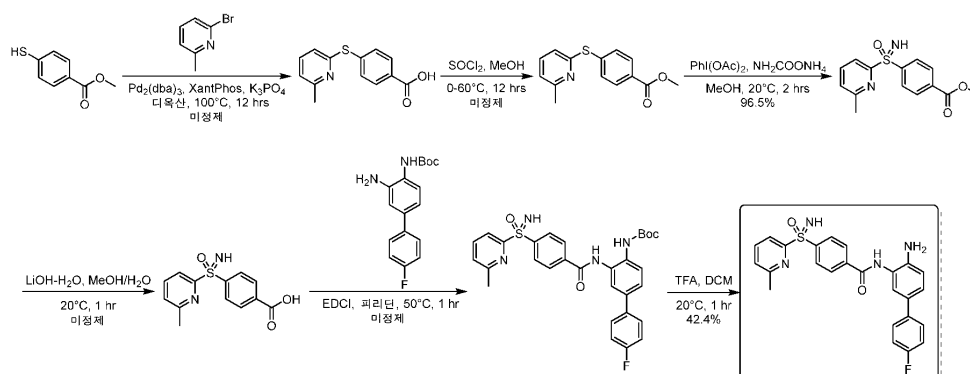
[2136] 단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2137] 피리딘 (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (230 mg, 0.761 mmol), 4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 (330 mg, 0.834 mmol), EDCI (170 mg, 0.887 mmol)의 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~95%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (130 mg, 25.2% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 680.3, 측정치 680.3.

[2138] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

[2139] 4M HCl/디옥산 (5 mL, 20.0 mmol) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[5-메틸-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (125 mg, 0.184 mmol)의 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 용액을 이용해 pH 7-8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 희석하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-215, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Xtimate C18 150 * 40 mm * 5 μm; 이동상 A: NH₃-H₂O 및 NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 20 분 내에 23%에서 53% B, 5 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-메틸-1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (22.4 mg, 27.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.57 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.07 - 8.15 (m, 2H), 7.97 - 8.06 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.78 - 5.41 (m, 2H), 2.47 (s, 3H); 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.45; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 450.1, 측정치 450.1; HPLC: 96.85%@220nm, 98.30%@254nm.

[2140] 실시예 86. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 215)의 합성



[2141]

[2142] 단계 1: 4-[(6-메틸-2-피리딜)술파닐]벤조산의 합성

[2143] 디옥산 (10 mL) 중 2-브로모-6-메틸-피리딘 (1.2 mL, 10.5 mmol), 메틸 4-술파닐벤조에이트 (600 mg, 3.57 mmol), K_3PO_4 (2.28 g, 10.7 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (420 mg, 0.726 mmol) 및 (1E,4E)-1,5-디페닐헨타-1,4-디엔-3-온;팔라듐 (360 mg, 0.393 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 4-[(6-메틸-2-피리딜)술파닐]벤조산 (350 mg, 미정제)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 246.1, 측정치 246.1.

[2144] 단계 2: 메틸 4-[(6-메틸-2-피리딜)술파닐]벤조에이트 제공하기의 합성

[2145] MeOH (10 mL) 중 4-[(6-메틸-2-피리딜)술파닐]벤조산 (300 mg, 1.22 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (1.2 mL, 16.5 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 몇 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(6-메틸-2-피리딜)술파닐]벤조에이트 (290 mg, 미정제)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 260.1, 측정치 260.1.

[2146] 단계 3: 메틸 4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2147] 메틸 4-[(6-메틸-2-피리딜)술파닐]벤조에이트 (250 mg, 0.964 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (775 mg, 2.41 mmol), 암모니아;카르바산 (150 mg, 1.92 mmol) 및 MeOH (5 mL)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 16 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (270 mg, 96.5% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.11 (s, 4H), 8.02 - 8.06 (m, 1H), 7.92 - 8.00 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 291.1, 측정치 291.1.

[2148] 단계 4: 4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2149] MeOH (3 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (250 mg, 0.861 mmol)의 용액에 LiOH- H_2O (360 mg, 8.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 혼합물을 포화된 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 5로 조정하였다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (770 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.01 - 8.09 (m, 5H), 7.93 - 7.99 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.43 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 277.1, 측정치 277.1.

[2150] 단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2151] 피리딘 (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (108 mg, 0.357 mmol), 4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (100 mg, 0.362 mmol) 및 3-(에틸아미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (104 mg, 0.543 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (50 mg, 미정제)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 561.2, 측정치 561.3.

[2152] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 215)의

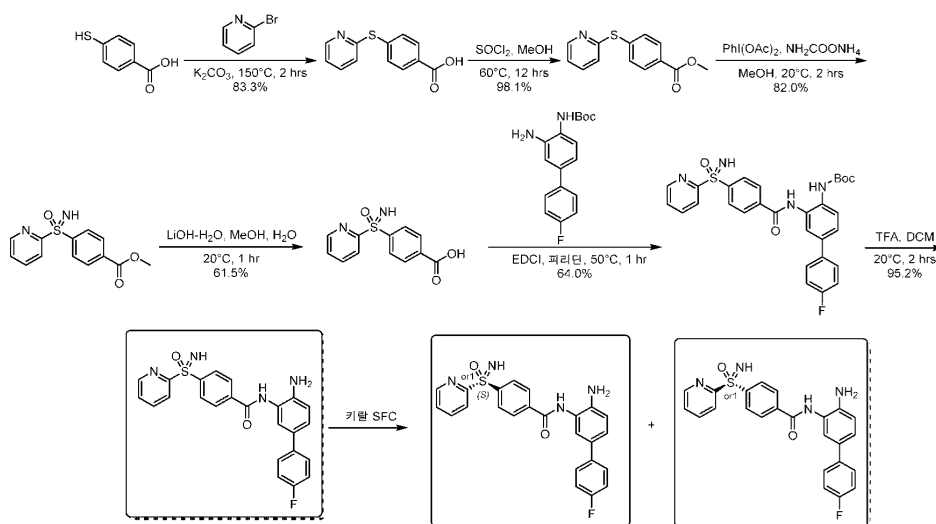
합성

[2153]

tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (50 mg, 0.0891 mmol), DCM (2 mL) 및 TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 30℃; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃); 이동상 B: ACN; 구배: 7.8 분 내에 40%에서 70% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (17.4 mg, 42.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.04 - 8.18 (m, 5H), 7.93 - 8.00 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 117.463; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 461.1, 측정치 461.0; HPLC: 99.59%@220nm, 100%@254nm.

[2154]

실시예 87. rac-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 260), *rel*-(S)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 220) 및 *rel*-(R)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 212)의 합성



[2155]

[2156]

단계 1: 4-(2-피리딜술폰아닐)벤조산의 합성

[2157]

4-술폰아닐벤조산 (20 g, 0.130 mol) 및 2-브로모피리딘 (75.7 mL, 0.778 mol)의 용액에 K₂CO₃ (35.9 g, 0.259 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 150℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (500 mL)의 첨가에 의해 원청하였고 메틸 tert-부틸 에테르 (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 물 층을 2N HCl (aq)를 이용해 pH 5로 산성화하였다. 그 다음 혼합물을 10% MeOH/CH₂Cl₂ (200 mL * 4)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-(2-피리딜술폰아닐)벤조산 (25 g, 83.3% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.45 (d, J = 3.76 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.71 (td, J = 7.78, 1.76 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 7.16 - 7.25 (m, 2H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 232.0, 측정치 232.1.

[2158]

단계 2: 메틸 4-(2-피리딜술폰아닐)벤조에이트의 합성

[2159]

MeOH (100 mL) 중 4-(2-피리딜술폰아닐)벤조산 (25 g, 0.108 mol)의 용액에 SOCl₂ (55 mL, 0.757 mol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 포화된 NaHCO₃ 용액을 이용해 pH 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하였고 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 4-(2-피리딜술폰아닐)벤조에이트 (26 g, 98.1% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d6) δ ppm 8.45 (dt, $J = 3.89$, 0.94 Hz, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 2H), 7.72 (td, $J = 7.72$, 1.88 Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 246.1, 측정치 246.1.

[2160] 단계 3: 메틸 4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[2161] MeOH (100 mL) 중 메틸 4-(2-피리딜술폰과닐)벤조에이트 (26 g, 0.106 mol)의 용액에 [아세트시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (85.4 g, 0.265 mol), 암모니아;카르바산 (16.5 g, 0.211 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 120 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 100 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조에이트 (24 g, 82.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.59 - 8.66 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H), 8.07 - 8.14 (m, 5H), 7.60 (d, $J = 7.65$, 4.64, 1.00 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.87 (s, 3H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 277.1, 측정치 277.1.

[2162] 단계 4: 4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조산의 합성

[2163] MeOH (100 mL) 및 H₂O (30 mL) 중 메틸 4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조에이트 (24 g, 86.9 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O (10.9 g, 0.261 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH 3으로 조정하였고, EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 다음 단계 직접적으로 사용된 4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조산 (14 g, 61.5% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.64 (br d, $J = 3.88$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 5H), 7.54 - 7.68 (m, 1H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 263.0, 측정치 263.1.

[2164] 단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2165] 피리딘 (80 mL) 중 4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조산 (13.5 g, 51.5 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (23.4 g, 77.3 mmol)의 용액에 EDCI (14.8 g, 77.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 220 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 100 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (18 g, 64.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.04 (s, 1H), 8.71 - 8.77 (m, 1H), 8.63 (d, $J = 4.02$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 8.12 (s, 5H), 7.77 (s, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 3H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 1.43 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm - 115.57; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 547.2, 측정치 547.3.

[2166] 단계 6: rac-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 260)의 합성

[2167] DCM (50 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(2-피리딜술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (18 g, 32.9 mmol)의 용액에 TFA (54 mL, 0.702 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH 8로 조정하였다. 잔류물을 DCM (100 mL)으로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 rac-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (14 g, 95.2% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.90 (brs, 1H), 8.63 (d, $J = 4.02$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 8.05 - 8.16 (m, 5H), 7.54 - 7.65 (m, 3H), 7.44 - 7.53 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 7.15 - 7.26 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1 H), 5.16 (s, 2H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 447.1, 측정치 447.1.

[2168] 단계 7: rel-(S)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 220) 및

rel-(R)-N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 212)의 합성

[2169]

혼합물을 키랄 SFC (계기: 계기: Thar 800Q; 컬럼: Chiralpak AD 250 × 50 mm I.D. 10 μm; 이동상: 초임계 CO₂/Neu-MeOH = 60/60; 유속: 200 mL/분; 컬럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 화합물 220 및 화합물 212를 제공하였다. 입체화학을 임의대로 할당하였다.

[2170]

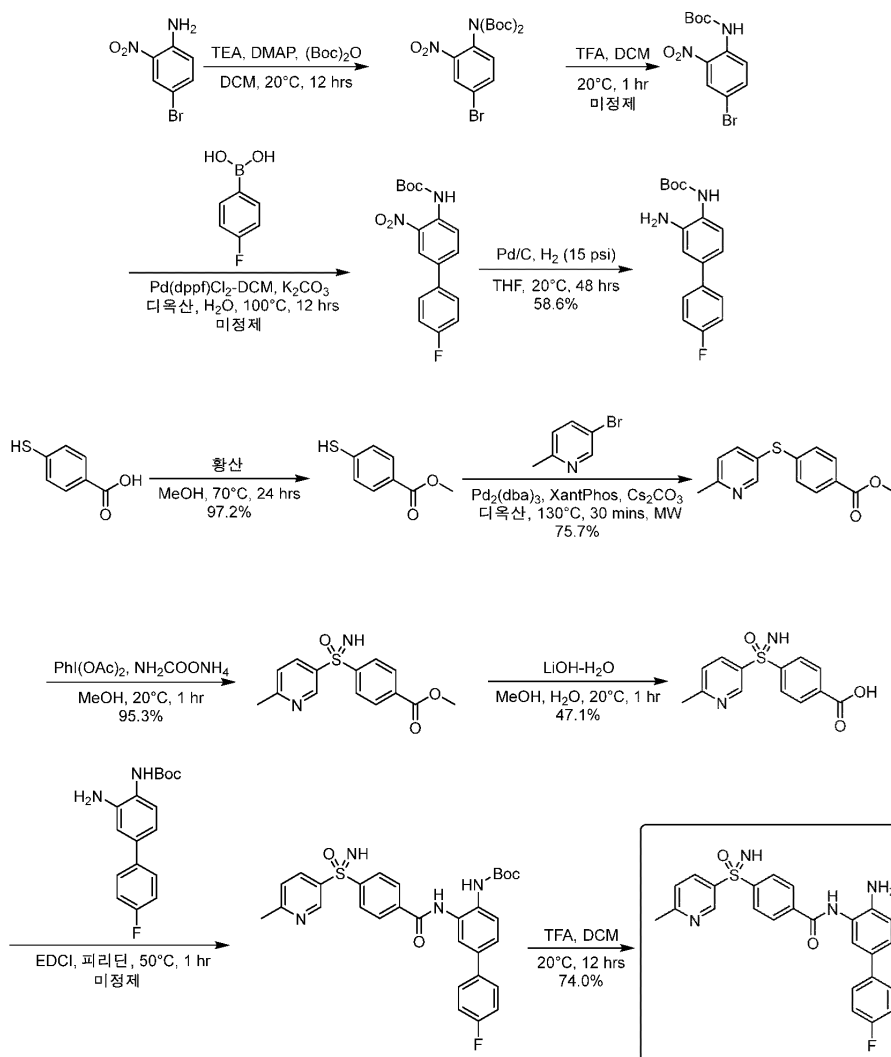
화합물 220: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (4.2 g, 28.6% 수율, 피크 1, 체류 시간 = 3.283 분, 단일 알려지지 않은 거울상이성질체)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.08 - 8.16 (m, 5H), 7.54 - 7.62 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.28, 2.01 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.91 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.16 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.481; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 447.1, 측정치 447.2; HPLC: 98.44%@220nm; 99.30%@254nm; 100%ee.

[2171]

화합물 212: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(2-피리딜술폰이미도일)벤즈아미드 (3.9 g, 26.5% 수율, 피크 2, 체류 시간 = 5.324 분, 단일 알려지지 않은 거울상이성질체) 백색 고체로서. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.88 (brs, 1H), 8.64 (d, J = 4.27 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.08 - 8.16 (m, 5H), 7.54 - 7.62 (m, 3H), 7.46 - 7.50 (m, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 5.29 (brs, 1H), 5.19 (brs, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.472; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 447.1, 측정치 447.2; HPLC: 96.25%@220nm, 97.22%@254nm; 99.8%ee.

[2172]

실시예 88. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 233)의 합성



[2173]

[2174] 단계 1: *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)-*N*-*tert*-부톡시카르보닐-카르바메이트의 합성

[2175] DCM (1000 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (250 g, 1.15 mol), DMAP (15 g, 0.123 mol), TEA (480 mL, 3.44 mol)의 용액에 *tert*-부톡시카르보닐 *tert*-부틸 카르보네이트 (555 mL, 2.42 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 또 다른 배치와 조합하였다. 잔류물을 용액 (2000 mL * 3, MeOH)에서 분쇄시켰고 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)-*N*-*tert*-부톡시카르보닐-카르바메이트 (760 g, 79.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 그 다음 잔류물 (30 mg)을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 60%에서 90% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)-*N*-*tert*-부톡시카르보닐-카르바메이트 (6 mg)를 전달을 위한 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.33 (s, 18H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 417.1, 측정치 217.1 (Boc 절단된 덩어리); HPLC: 99.56%@220nm, 98.86%@254nm.

[2176] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트의 합성

[2177] DCM (1600 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)-*N*-*tert*-부톡시카르보닐-카르바메이트 (160 g, 0.383 mol)의 용액에 TFA (50 mL, 0.649 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 또 다른 배치와 조합하였다. 생성된 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였고 DCM (500 mL*3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (270 g, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.67 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

[2178] 단계 3: *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[2179] 디옥산 (1500 mL) 및 H₂O (400 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (170 g, 0.536 mol), (4-플루오로페닐)보론산 (96 g, 0.686 mol), K₂CO₃ (225 g, 1.63 mol)의 용액에 시클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로메탄;디클로로팔라듐;철 (8.76 g, 10.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 혼합물을 얼음 물에 부었다. 혼합물을 NH₄Cl 고체를 이용해 pH = 8로 조정하였고 1 시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 여과하였고, 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (288 g, 미정제)를 녹색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.65 (brs, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 114.402.

[2180] 단계 4: *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2181] THF (1200 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (150 g, 0.451 mol)의 용액에 Pd/C (33 g, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 수소 (15 Psi) 하에 20℃에서 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 용액 (1000 mL * 3, MeOH)에서 분쇄시켰고 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (80 g, 58.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.35 (brs, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.20 - 7.33 (m, 3H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 116.354.

[2182] 단계 5: 메틸 4-술팜닐벤조에이트의 합성

[2183] MeOH (300 mL) 중 4-술팜닐벤조산 (50 g, 0.324 mol)의 용액에 황산 (2 mL, 37.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 황산 (2 mL, 37.5 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 70℃에서

8 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (50 mL)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과 하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 원하는 생산물 (23 g)을 백색 고체로서 제공하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (30 mL)로 재차 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 원하는 생산물 (15 g)을 백색 고체로서 제공하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 330 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 원하는 생산물 (15 g)을 백색 고체로서 제공하였다. 전부 메틸 4-술팜벤조에이트 (53 g, 97.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.77 - 7.83 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.99 (brs, 1H), 3.82 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 169.0, 측정치 169.1.

[2184] 단계 6: 메틸 4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜벤조에이트의 합성

[2185] 디옥산 (12 mL) 중 메틸 4-술팜벤조에이트 (300 mg, 1.78 mmol), 5-브로모-2-메틸-피리딘 (310 mg, 1.80 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온; 팔라듐 (160 mg, 0.174 mmol), (5-디페닐포스포닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (520 mg, 0.899 mmol), 디세슘; 카르보네이트 (1.74 g, 5.35 mmol)의 혼합물을 130 °C에서 30 분 동안 N₂ 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~12%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜벤조에이트 (350 mg, 75.7% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 260.1, 측정치 260.1.

[2186] 단계 7: 메틸 4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜이미도일]벤조에이트의 합성

[2187] MeOH (5 mL) 중 메틸 4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜벤조에이트 (300 mg, 1.16 mmol)의 용액에 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (930 mg, 2.89 mmol) 및 암모니아; 카르바산 (180 mg, 2.31 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜이미도일]벤조에이트 (320 mg, 95.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 291.1, 측정치 291.1.

[2188] 단계 4: 4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜이미도일]벤조산의 합성

[2189] MeOH (6 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 메틸 4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜이미도일]벤조에이트 (290 mg, 0.999 mmol)의 용액에 리튬; 히드록시드; 히드레이트 (420 mg, 10.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 2N HCl을 이용해 pH 5로 조정하였고 EtOAc (30 mL * 2) 및 물로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜이미도일]벤조산 (130 mg, 47.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 277.1, 측정치 277.1.

[2190] 단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2191] 4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜이미도일]벤조산 (100 mg, 0.362 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (170 mg, 0.562 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민; 히드로클로리드 (110 mg, 0.574 mmol) 및 피리딘 (6 mL)의 혼합물을 50°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~64%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (240 mg, 미정제)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 561.2, 측정치 561.3.

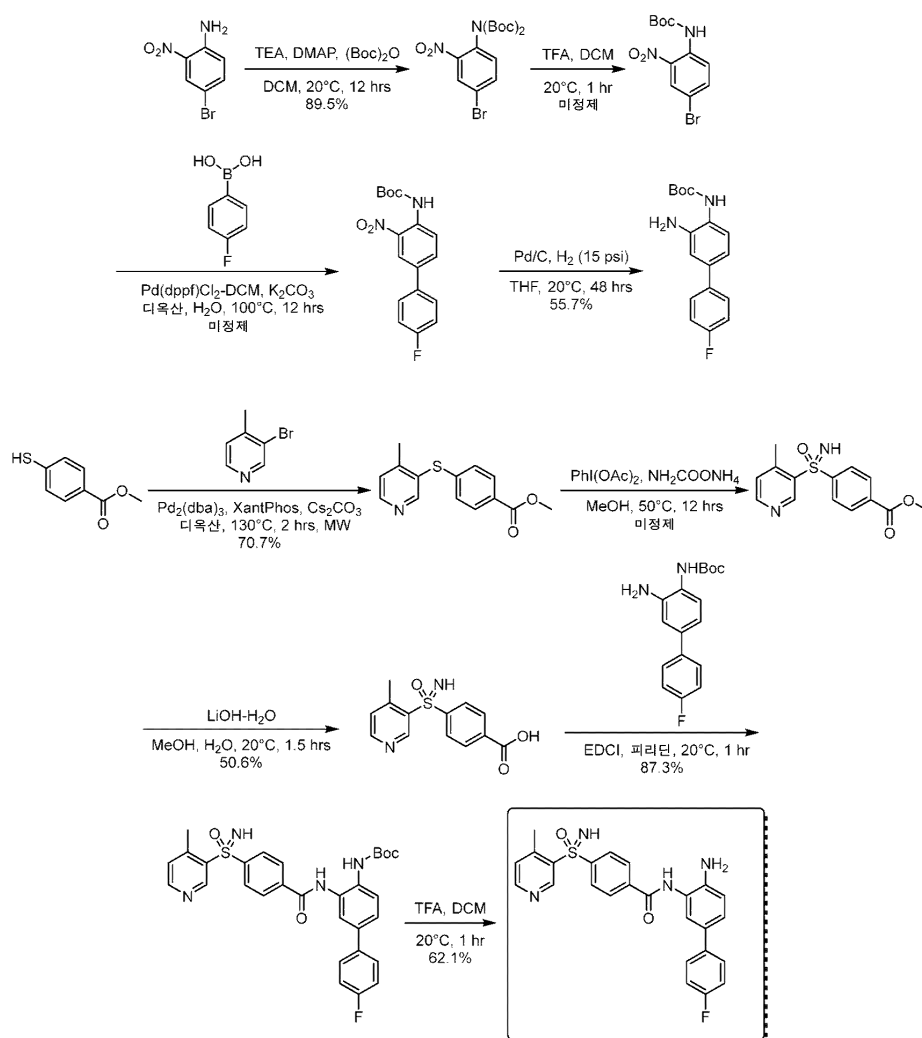
[2192] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜이미도일]벤즈아미드의 합성

[2193] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(6-메틸-3-피리딜)술팜이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (200 mg, 0.357 mmol)의 용액에 TFA (0.7 mL, 9.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)

및 DCM (20 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 34%에서 64% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (122 mg, 74.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 4H), 7.56 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.53 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.486; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 461.1, 측정치 461.3; HPLC: 98.60%@220nm; 99.42%@254nm.

[2194]

실시예 89. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 198)의 합성



[2195]

[2196]

단계 1: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트의 합성

[2197]

DCM (1.3 L) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (250 g, 1.15 mol), DMAP (15 g, 0.123 mol), TEA (485 mL, 3.48 mol)의 용액에 tert부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (560 mL, 2.44 mol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 또 다른 배치와 조합하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 용액 (MeOH, 1500 mL * 4)에서 분쇄시켰다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (860 g, 89.5% 수율)를 백색 고체

로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.35 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.30 (s, 18H).

[2198] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트의 합성

[2199] DCM (1.8 L) 중 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)-*N*-*tert*-부톡시카르보닐-카르바메이트 (210 g, 0.503 mol)의 혼합물에 TFA (67 mL, 0.870 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 또 다른 배치와 조합하였다. 생성된 혼합물을 포화된 Na_2CO_3 수용액 (500 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (1000 mL * 3)으로 추출하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (668 g, 77.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.61 - 9.76 (m, 1H), 8.03 - 8.17 (m, 1H), 7.85 (dd, J =8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J =8.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

[2200] 단계 3: *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[2201] 디옥산 (1.9 L) 및 H_2O (400 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (260 g, 0.820 mol), (4-플루오로페닐)보론산 (147 g, 1.05 mol), K_2CO_3 (340 g, 2.46 mol)의 용액에 시클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로메탄;디클로로팔라듐;철 (14.3 g, 17.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 얼음 물에 부었다. 혼합물을 또 다른 배치와 조합하였다. 혼합물을 NH_4Cl 고체를 이용해 pH = 8로 조정하였고 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 여과하였고, 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (1.2 kg, 미정제)를 녹색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.86 (m, 3H), 7.31 (s, 3H), 1.35 - 1.56 (m, 9H). 잔류물 (200 mg)을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~7%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 추가로 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (123 mg)를 전달을 위한 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.65 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.85 (m, 3H), 7.24 - 7.39 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -114.395; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 233.1, 측정치 333.1 (Boc 절단된 덩어리); HPLC: 96.66%@220nm, 98.64%@254nm.

[2202] 단계 4: *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2203] THF (1.2 L) 중 *tert*-부틸 *N*-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (150 g, 0.451 mol)의 혼합물에 Pd/C (33 g, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 H_2 하에 (풍선내) 20°C에서 48 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (1 L * 5)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (76 g, 55.7% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.35 (brs, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.16 - 7.36 (m, 3H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 344.1, 측정치 344.2; HPLC: 96.88%@220nm, 97.90%@254nm.

[2204] 단계 5: 메틸 4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트의 합성

[2205] 디옥산 (10 mL) 중 메틸 4-술폰닐벤조에이트 (310 mg, 1.84 mmol), 3-브로모-4-메틸-피리딘 (0.2 mL, 1.80 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐헨타-1,4-디엔-3-온;팔라듐 (830 mg, 0.906 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (530 mg, 0.916 mmol) 및 디세슘;카르보네이트 (1.76 g, 5.42 mmol)의 혼합물을 N_2 기체로 주변 온도에서 3 분 동안 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 130°C에서 2 시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트 (330 mg,

70.7% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 260.1, 측정치 259.9.

[2206] 단계 6: 메틸 4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2207] MeOH (5 mL) 중 메틸 4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (280 mg, 1.08 mmol), 암모니아;카르바메이트 (506 mg, 6.48 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (1.04 g, 3.24 mmol)의 혼합물을 50℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (420 mg, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 - 8.22 (m, 4H), 7.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.89 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 291.1, 측정치 290.9.

[2208] 단계 7: 4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2209] MeOH (6 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 메틸 4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (370 mg, 1.27 mmol), LiOH-H₂O (165 mg, 3.93 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 2N HCl 수용액을 이용해 pH 5로 조정하였다. 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하였고 DCM (50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (178 mg, 50.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 277.1, 측정치 276.9.

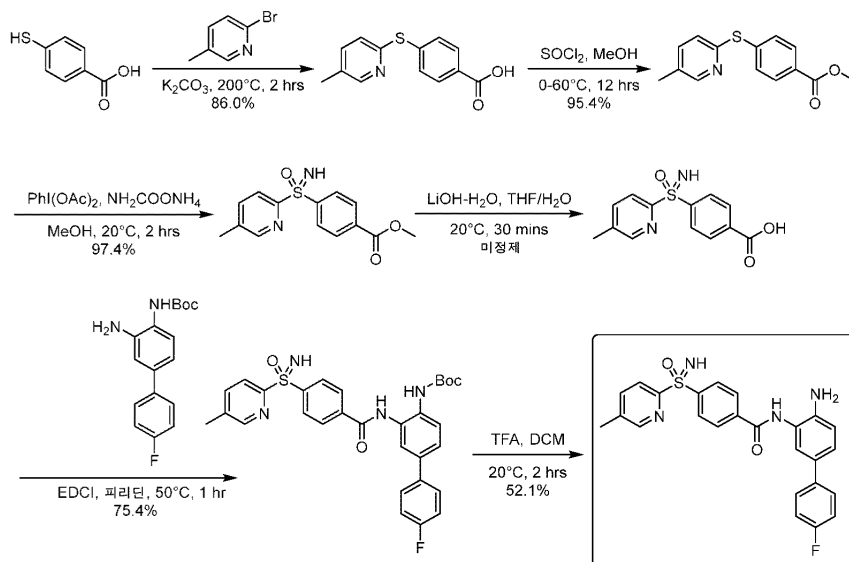
[2210] 단계 8: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2211] 피리딘 (3 mL) 중 4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (160 mg, 0.580 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (190 mg, 0.628 mmol), EDCI (170 mg, 0.887 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 또 다른 배치와 조합하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (310 mg, 87.3% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 561.2, 측정치 561.1.

[2212] 단계 9: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

[2213] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (100 mg, 0.178 mmol), TFA (0.4 mL, 5.19 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μ m; 이동상 A: NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 34%에서 64% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결 건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (51 mg, 62.1% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.93 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.417; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 461.1, 측정치 461.2; HPLC: 96.79%@220nm, 97.29%@254nm.

[2214] 실시예 90. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1-옥소-1티아-2-아자시클로헥센-1-일)벤즈아미드 (화합물 231)의 합성



단계 1: 4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜닐]벤조산의 합성

4-술팜닐벤조산 (200 mg, 1.30 mmol) 및 2-브로모-5-메틸-피리딘 (1.34 g, 7.77 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (360 mg, 2.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 200°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O (70 mL) 및 메틸 tert-부틸 에테르 (20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 (20 mL)로 추출하였다. 수 상을 10% HCl 수용액을 이용해 pH = 3으로 조정하였고, 10:1 CH_2Cl_2 /MeOH (20 mL * 4)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켜 4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜닐]벤조산 (273 mg, 86.0% 수율)을 담주황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 246.1, 측정치 246.1.

단계 2: 메틸 4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜닐]벤조에이트의 합성

MeOH (10 mL) 중 4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜닐]벤조산 (240 mg, 0.978 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (0.98 mL, 13.5 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~9%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜닐]벤조에이트 (242 mg, 95.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 260.1, 측정치 260.1.

단계 3: 메틸 4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜이미도일]벤조에이트의 합성

MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜닐]벤조에이트 (200 mg, 0.771 mmol)의 용액에 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (620 mg, 1.92 mmol) 및 암모니아;카르바산 (120 mg, 1.54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜이미도일]벤조에이트 (218 mg, 97.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 291.1, 측정치 291.1.

단계 4: 4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜이미도일]벤조산의 합성

THF (6 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 메틸 4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜이미도일]벤조에이트 (188 mg, 0.648 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (137 mg, 3.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 30 분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였고, EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜이미도일]벤조산 (205 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다.

단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[4-[(5-메틸-2-피리딜)술팜이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메

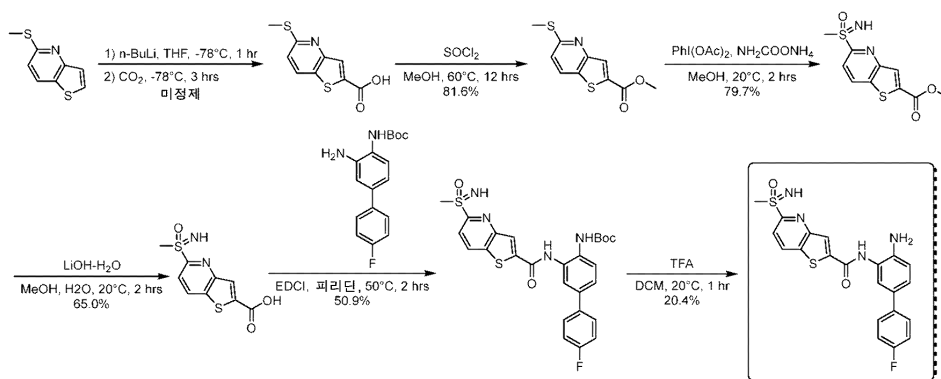
이트의 합성

[2225] 피리딘 (20 mL) 중 4-[(5-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (185 mg, 0.670 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (305 mg, 1.01 mmol)의 용액에 EDCI (194 mg, 1.01 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g Agela Flash®실리카 플래시 컬럼, 0~80 %로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (283 mg, 75.4% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 561.2, 측정치 561.3.

[2226] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

[2227] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (250 mg, 0.446 mmol)의 용액에 TFA (0.69 mL, 8.92 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 35 %에서 65 % B, 2 분 동안 100 % B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (107 mg, 52.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.87 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 - 8.25 (m, 5H), 7.89 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.65 (m, 3H), 7.10 - 7.36 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 461.1, 측정치 461.2; 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.460; HPLC: 97.09%@220nm, 100%@254nm.

[2228] 실시예 91. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 254)의 합성



[2229]

[2230] 단계 1: 5-메틸술폰피리딘티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산의 합성

[2231] THF (35 mL) 중 5-메틸술폰피리딘티에노[3,2-b]피리딘 (2 g, 11.0 mmol)의 용액에 2.5M n-BuLi/헥산 (6 mL, 15.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1 시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 그 다음 CO₂를 용액에 통과시켰다. 혼합물을 -78℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (5 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-메틸술폰피리딘티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (3.2 g, 미정제)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 226.0, 측정치 226.0.

[2232] 단계 2: 메틸 5-메틸술폰피리딘티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2233] MeOH (5 mL) 중 5-메틸술폰피리딘티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (600 mg, 2.66 mmol)의 용액에 SOCl₂ (1 mL, 13.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 희석하였고 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 5-메틸술폰피리딘티에노

[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (520 mg, 81.6% 수율)를 암황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 240.0, 측정치 239.9.

[2234] 단계 3: 메틸 5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2235] MeOH (7 mL) 중 메틸 5-메틸술폰아닐티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (500 mg, 2.09 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (2 g, 6.21 mmol), 암모니아; 카르바산 (820 mg, 10.5 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~78%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (450 mg, 79.7% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 271.0, 측정치 270.9.

[2236] 단계 4: 5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산의 합성

[2237] H₂O (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 메틸 5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (430 mg, 1.59 mmol), 리튬;히드록시드;히드레이트 (330 mg, 7.86 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 1N HCl 수용액을 이용해 pH 4-5로 조정하였다. 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 희석하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (265 mg, 65.0% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 257.0, 측정치 256.8.

[2238] 단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

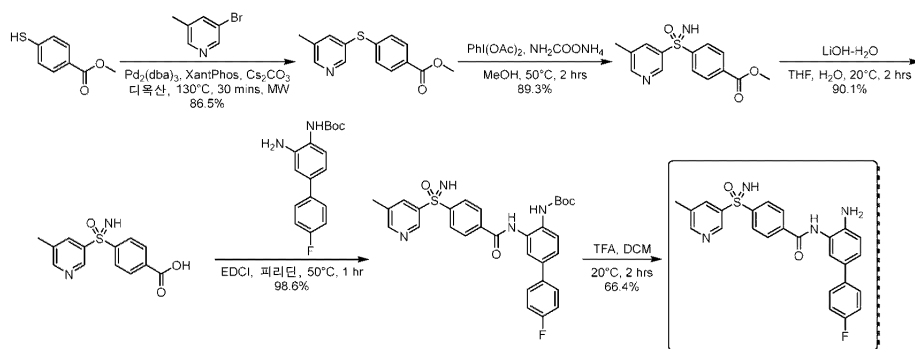
[2239] 피리딘 (3 mL) 중 5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (200 mg, 0.780 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (215 mg, 0.711 mmol), EDCI (230 mg, 1.20 mmol)의 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (195 mg, 50.9% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 541.1, 측정치 541.3.

[2240] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 254)의 합성

[2241] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (180 mg, 0.333 mmol), TFA (1 mL, 13.0 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH 7~8로 조정하였다. 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 희석하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson 281, Gilson 333 및 334 펌프, Gilson 159 UV 검출기; 컬럼: Xtimate C18 150 * 40 mm * 5 μm; 이동상 A: NH₃-H₂O 및 NH₄HCO₃ (v %)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 24 분 내에 35%에서 50% B, 4 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복사미드 (29.9 mg, 20.4% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.25 (brs, 1H), 8.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.27 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.39; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 441.1, 측정치 441.0; HPLC: 96.99%@220nm, 96.87%@254nm.

[2242] 실시예 92. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 199)

의 합성



[2243]

[2244] 단계 1: 메틸 4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰아미도일]벤조에이트의 합성

[2245]

디옥산 (8 mL) 중 메틸 4-술폰아미도벤조에이트 (300 mg, 1.78 mmol), 3-브로모-5-메틸-피리딘 (360 mg, 2.09 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐헵타-1,4-디엔-3-온; 팔라듐 (326 mg, 0.356 mmol), (5-디페닐포스포닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (309 mg, 0.534 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.74 g, 5.35 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N_2 로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 130°C에서 30 분 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 NH_4Cl 수용액 (100 mL * 2), 염수 (100 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰아미도일]벤조에이트 (400 mg, 86.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 260.1, 측정치 260.1.

[2246] 단계 2: 메틸 4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2247]

MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰아미도일]벤조에이트 (350 mg, 1.35 mmol)의 혼합물에 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (1.3 g, 4.05 mmol) 및 암모니아; 카르바메이트 (210 mg, 2.69 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고 진공 하에 탈기하였고 N_2 로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 50°C에서 2 시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 또 다른 배치와 조합하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 MeOH와 EtOAc/MeOH, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (400 mg, 89.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 291.1, 측정치 291.1.

[2248] 단계 3: 4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2249]

THF (4 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 메틸 4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (350 mg, 1.21 mmol), LiOH- H_2O (245 mg, 5.84 mmol)의 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (300 mg, 90.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.43 (brs, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 - 8.13 (m, 4H), 5.45 (s, 1H), 2.36 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 277.1, 측정치 277.1.

[2250] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2251]

피리딘 (3 mL) 중 4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (100 mg, 0.362 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (109 mg, 0.361 mmol), EDCI (104 mg, 0.543 mmol)의 혼합물을 50°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 MeOH와 EtOAc/MeOH, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트

(200 mg, 98.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 561.2, 측정치 561.3.

[2252]

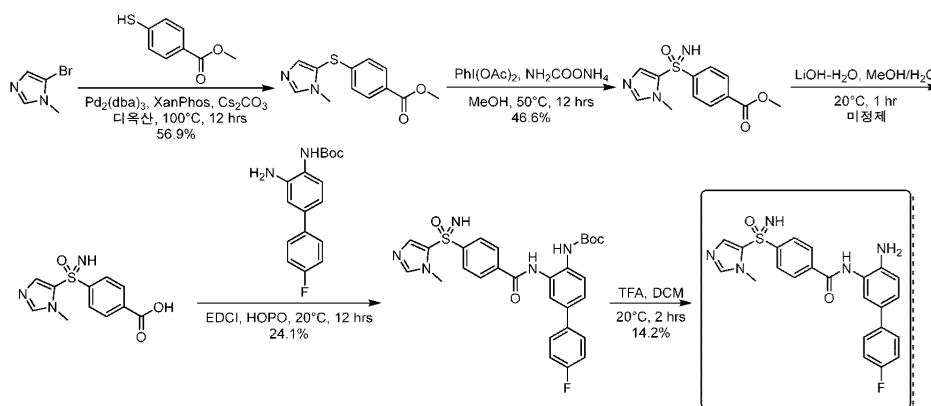
단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 199)의 합성

[2253]

DCM (3 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (200 mg, 0.357 mmol), TFA (0.6 mL, 7.79 mmol)의 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $NH_3 \cdot H_2O$ (12 N)를 이용해 pH = 9로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm ; 이동상 A: 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ (v%)가 있는 H_2O ; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 33%에서 63% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (109 mg, 66.4% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 - 8.17 (m, 4H), 7.56 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.08 - 5.21 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -117.46; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 461.1, 측정치 461.2; HPLC: 93.35%@220nm, 100%@254nm.

[2254]

실시예 93. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 242)의 합성



[2255]

[2256]

단계 1: 메틸 4-(3-메틸이미다졸-4-일)술폰벤조에이트의 합성

[2257]

디옥산 (5 mL) 중 메틸 4-술폰벤조에이트 (1 g, 5.94 mmol) 및 5-브로모-1-메틸-이미다졸 (1.16 g, 7.20 mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (560 mg, 0.61 mmol), Xantphos (350 mg, 0.600 mmol) 및 Cs_2CO_3 (6 g, 18.42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 메탄올과 디클로로메탄/메탄올, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-메틸이미다졸-4-일)술폰벤조에이트 (840 mg, 56.9% 수율)를 적색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.01 - 8.08 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (s, 3H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 249.1, 측정치 249.1.

[2258]

단계 2: 메틸 4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2259]

MeOH (5 mL) 중 메틸 4-(3-메틸이미다졸-4-일)술폰벤조에이트 (840 mg, 3.38 mmol)의 용액에 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (2.69 g, 8.35 mmol) 및 암모니아;카르바메이트 (504 mg, 6.46 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 50°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤조에이트 (440 mg, 46.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 280.1, 측정치

280.1.

[2260] 단계 3: 4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2261] MeOH (5 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 메틸 4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤조에이트 (440 mg, 1.58 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (200 mg, 4.77 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 2N HCl 수용액을 이용해 pH 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 원침하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 물 층을 감압 하에 농축시켜 4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤조산 (500 mg, 미정제)을 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.92 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.38 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.61 (s, 3H). LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 266.1, 측정치 266.1.

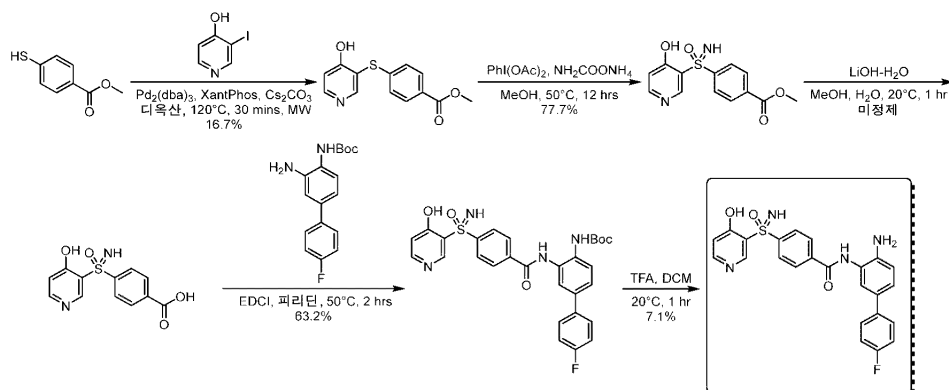
[2262] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2263] THF (5 mL) 중 4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤조산 (200 mg, 0.750 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (200 mg, 0.660 mmol)의 용액에 EDCI (160 mg, 0.830 mmol) 및 1-옥시도피리딘-1-이움-2-올 (120 mg, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 원침하였고 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (100 mg, 24.1% 수율)를 적색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 550.2, 측정치 550.3.

[2264] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 242)의 합성

[2265] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (100 mg, 0.180 mmol)의 용액에 TFA (0.3 mL, 3.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하였고 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₃-H₂O + NH₄HCO₃ v/v) - ACN; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 30%에서 60% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220nm, 254nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(3-메틸이미다졸-4-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (11.6 mg, 14.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 8.06 - 8.13 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.78 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.66 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.47; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 450.1, 측정치 450.2; HPLC: 97.10%@220nm; 98.05%@254nm.

[2266] 실시예 94. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 227)의 합성



단계 1: 메틸 4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰아미도일]벤조에이트의 합성

디옥산 (5 mL) 중 메틸 4-술폰아미도벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol), 3-요오도피리딘-4-올 (800 mg, 3.62 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (270 mg, 0.290 mmol), Xantphos (340 mg, 0.590 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.94 g, 5.95 mmol)의 혼합물을 130°C에서 30 분 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰아미도일]벤조에이트 (130 mg, 16.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.73 - 11.93 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.72 - 7.79 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 262.0, 측정치 262.1.

단계 2: 메틸 4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

MeOH (5 mL) 중 메틸 4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰아미도일]벤조에이트 (230 mg, 0.880 mmol)의 용액에 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (690 mg, 2.14 mmol), 암모니아;카르바산 (140 mg, 1.79 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 메탄올과 디클로로메탄/메탄올, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (200 mg, 77.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 - 8.56 (m, 1H), 8.07 (d, J = 7.78 Hz, 5H), 7.63 - 7.77 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.79 (brs, 1H), 3.88 (s, 3H).

단계 3: 4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

MeOH (9 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 메틸 4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (180 mg, 0.620 mmol)의 용액에, $\text{LiOH-H}_2\text{O}$ (81 mg, 1.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 2N HCl 수용액을 이용해 pH 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하였고 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 물 층을 감압 하에 농축시켜 4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (200 mg, 미정제)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 279.1, 측정치 279.0.

단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

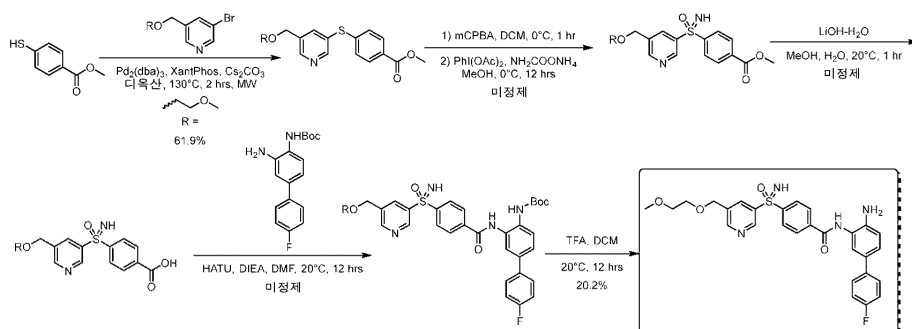
피리딘 (3 mL) 중 4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (180 mg, 0.650 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (200 mg, 0.660 mmol)의 용액에 EDCI (180 mg, 0.940 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0 ~ 8%로부터 메탄올과 석유 디클로로메탄/메탄올, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (230 mg, 63.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 563.2, 측정치 563.4.

단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 22

7)의 합성

[2277] DCM (5 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (200 mg, 0.360 mmol)의 용액에 TFA (0.6 mL, 7.79 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하였고 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₃H₂O + NH₄HCO₃ v/v) - ACN; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 20%에서 50% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-히드록시-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (11.7 mg, 7.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 4H), 7.73 (d, J = 7.03 Hz, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 5.15 (brs, 2H), 4.74 (s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 117.499; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 463.1, 측정치 463.3; HPLC: 99.61%@220nm; 100.00%@254nm.

[2278] 실시예 95. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-피페라진-1-일-테트라린-6-카르복사미드 (화합물 193)의 합성



[2279]

[2280] 단계 1: *tert*-부틸 4-(6-메톡시카르보닐테트라린-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[2281] 디옥산 (15 mL) 중 메틸 4-술폰벤조에이트 (1.0 g, 5.94 mmol), 3-브로모-5-(2-메톡시에톡시메틸)피리딘 (1.73 g, 7.03 mmol), Cs₂CO₃ (5.80 g, 17.8 mmol)의 용액에. 그 다음 Pd₂(dba)₃ (544.38 mg, 0.595 mmol) 및 XantPhos (1.03 g, 1.77 mmol)를 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 130℃에서 2 시간 동안 마이크로파 조사 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 물 (100 mL) 첨가에 의해 쿨링시켰고, EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시키고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 245 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-((5-((2-메톡시에톡시)메틸)피리딘-3-일)티오)벤조에이트 (430 mg, 61.9% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.57 (dd, J = 11.01, 1.50 Hz, 2H) 7.94 (d, J = 8.38 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1H) 7.28 (s, 1H) 7.26 (s, 1H) 4.59 (s, 2H) 3.91 (s, 3H) 3.65 - 3.72 (m, 2H) 3.55 - 3.62 (m, 2H) 3.39 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 334.1, 측정치 334.1.

[2282] 단계 2: *tert*-부틸 4-(6-메톡시카르보닐테트라린-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[2283] DCM (6 mL) 중 메틸 4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰]벤조에이트 (200 mg, 0.599 mmol)의 용액에 m-CPBA (130 mg, 0.602 mmol, 80% 순도)를 0℃에서 첨가하였고 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에는 쿨링하는데 사용된 포화된 티오황산나트륨 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 물 (30 mL) 첨가에 의해 쿨링시켰고, DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 35 mL/

분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트 (130 mg, 62.0% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.57 - 8.77 (m, 2H) 8.09 - 8.10 (m, 1H) 8.07 - 8.09 (m, 1H) 7.93 (s, 1 H) 7.68 - 7.70 (m, 1H) 7.66 - 7.68 (m, 1H) 4.55 (s, 2H) 3.86 (s, 3 H) 3.57 - 3.61 (m, 2H) 3.48 - 3.52 (m, 2H) 3.32 (s, 3H) 1.55 (br s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 350.4, 측정치 350.6.

[2284] 단계 3: *tert*-부틸 4-(6-메톡시카르보닐테트라린-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[2285] MeOH (3 mL) 중 메틸 4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트 (130 mg, 0.372 mmol) 및 $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ (58 mg, 0.743 mmol)의 용액에 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (300 mg, 0.931 mmol)를 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에는 퀀칭하는데 사용된 포화된 티오황산나트륨 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 물 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 50~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트 (80 mg, 미정제)를 황색 오일로서 제공하였다.

[2286] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.14 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.72 - 8.77 (m, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.15 (d, J=5.52 Hz, 4 H) 4.64 (s, 2H) 3.95 (s, 3H) 3.67 - 3.72 (m, 2H) 3.58 - 3.61 (m, 2H) 3.40 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 365.2, 측정치 365.6.

[2287] 단계 4: 4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산의 합성

[2288] H_2O (1 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트 (80 mg, 0.219 mmol)의 용액에 LiOH- H_2O (46.0 mg, 1.10 mmol)를 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 물 (5 mL)을 농축된 시스템에 첨가하였고, 혼합물의 pH 값을 0.5 N HCl 용액을 이용해 4로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산 (70 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 351.1, 측정치 351.6.

[2289] 단계 5: *tert*-부틸 (4'-플루오로-3-(4-(5-((2-메톡시에톡시)메틸)피리딘-3-술폰이미도일)벤즈아미도)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트의 합성

[2290] DMF (5 mL) 중 4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산 (350 mg, 1.00 mol) 및 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (290 mg, 0.960 mmol)의 용액에 HATU (583 mg, 1.53 mmol) 및 DIEA (630 mg, 4.87 mmol)를 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 물 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 50~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (4'-플루오로-3-(4-(5-((2-메톡시에톡시)메틸)피리딘-3-술폰이미도일)벤즈아미도)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트 (500 mg, 미정제)를 황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.69 (br s, 1H) 9.15 (br s, 1 H) 8.75 (br s, 1H) 8.33 (br s, 1H) 8.14 - 8.19 (m, 2H) 8.03 (br s, 1H) 7.79 (br d, J = 8.28 Hz, 1H) 7.54 - 7.57 (m, 2H) 7.35 (br d, J = 8.28 Hz, 1H) 7.31 - 7.40 (m, 1H) 7.11 (br t, J = 8.66 Hz, 2H) 6.77 (br s, 1H) 4.66 (s, 2 H) 3.67 - 3.71 (m, 2H) 3.58 - 3.62 (m, 2H) 3.40 (d, J = 3.51 Hz, 3H) 1.54 (s, 5H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 635.1, 측정치 635.2

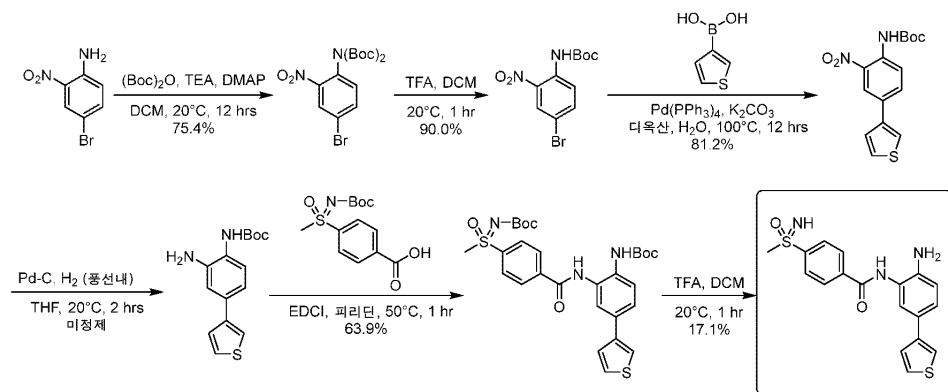
[2291] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 193)의 합성

[2292] HFIP (2 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (200 mg, 0.315 mmol)의 용액에 TFA (174 mg, 1.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합

물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, DCM/MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 (34 mg, 20.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2293] 화합물 193: ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.15 (d, J = 2.01 Hz, 1H) 8.74 (d, J = 1.76 Hz, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.18 (d, J = 8.28 Hz, 2H) 8.08 (br s, 1H) 8.04 (br d, J = 8.28 Hz, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.47 (br dd, J = 8.41, 5.40 Hz, 2H) 7.30 (dd, J = 8.16, 2.13 Hz, 1H) 7.08 (t, J = 8.78 Hz, 2H) 6.92 (d, J = 8.28 Hz, 1H) 4.65 (s, 2H) 3.69 - 3.72 (m, 2H) 3.59 - 3.62 (m, 2H) 3.40 (s, 3H) LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 535.1, 측정치 535.2; HPLC: 92.70%@220 nm, 93.01%@254 nm.

[2294] 실시예 96. N-[2-아미노-5-(3-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 249)의 합성



[2295]

[2296] 단계 1: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트의 합성

[2297] DCM (200 mL) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (20 g, 92.2 mmol)의 용액에 TEA (38.5 mL, 0.277 mol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (1.13 g, 9.22 mmol) 및 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (42.2 g, 0.194 mol)를 액적으로 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하였고 DCM (100 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생산물을 MeOH (100 mL)로 30 분 동안 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (29 g, 75.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.41 (s, 18H).

[2298] 단계 2: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트의 합성

[2299] DCM (210 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (21 g, 50.3 mmol)의 용액에 TFA (11.9 g, 0.104 mol)를 액적으로 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였고 DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (14.4 g, 90.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.60 (brs, 1H), 8.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H).

[2300] 단계 3: tert-부틸 N-[2-니트로-4-(3-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2301] H₂O (0.8 mL) 및 디옥산 (4 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (200 mg, 0.631 mmol), 3-티에닐보론산 (80 mg, 0.625 mmol)의 용액에 이칼륨;카르보네이트 (220 mg, 1.59 mmol) 및 팔라듐;트리페닐 포스판 (110 mg, 0.0952 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 10/1; 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-니트로-4-(3-티에닐)페닐]카르바메이트 (164 mg, 81.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2302] 단계 4: *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(3-티에닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2303] THF (30 mL) 중 *tert*-부틸 N-[2-니트로-4-(3-티에닐)페닐]카르바메이트 (164 mg, 0.512 mmol)의 용액에 Pd-C (100 mg, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 H₂ 하에 (풍선내) 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(3-티에닐)페닐]카르바메이트 (147 mg, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 291.1, 측정치 234.8 (t-Bu 절단된 덩어리).

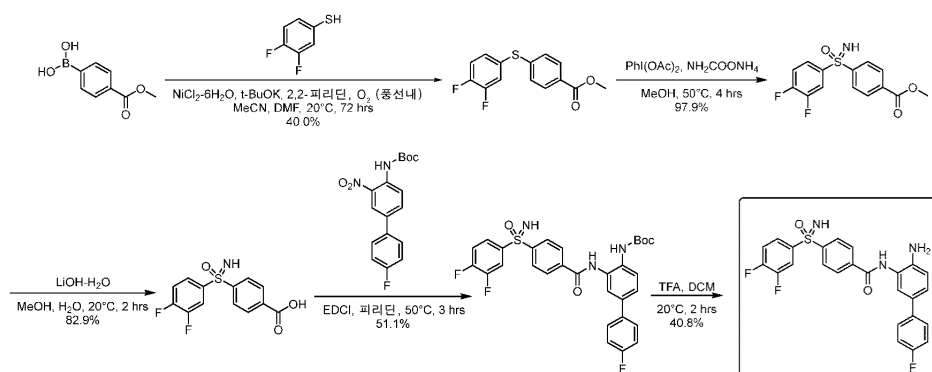
[2304] 단계 5: *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-λ6-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[2305] 피리딘 (6 mL) 중 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(3-티에닐)페닐]카르바메이트 (147 mg, 0.506 mmol)의 용액에 EDCI (145 mg, 0.756 mmol) 및 4-(N-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (167 mg, 0.558 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 1/1; 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-λ6-술팜닐리덴]카르바메이트 (185 mg, 63.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 572.2, 측정치 572.2.

[2306] 단계 6: N-[2-아미노-5-(3-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 249)의 합성

[2307] DCM (10 mL) 중 *tert*-부틸 N-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(3-티에닐)페닐]카르바모일]페닐]-옥소-λ6-술팜닐리덴]카르바메이트 (185 mg, 0.332 mmol)의 용액에 TFA (1.52 g, 13.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였고 DCM (10 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: NH₃-H₂O + NH₄HCO₃ (v%)이 있는 물; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 17%에서 47% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(3-티에닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (20.6 mg, 17.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.12 (s, 3H); HPLC: 98.86%@220nm; 99.90%@254nm; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 372.1, 측정치 371.9.

[2308] 실시예 97. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 221)의 합성



[2309]

[2310] 단계 1: 메틸 4-(3,4-디플루오로페닐)술팜닐벤조에이트의 합성

[2311] MeCN (10 mL) 및 DMF (2 mL) 중 3,4-디플루오로벤젠티올 (1.5 g, 10.3 mmol)의 용액에 디클로로니켈;헥사히드레이트 (245 mg, 1.03 mmol), 2-(2-피리딜)피리딘 (320 mg, 2.05 mmol)을 첨가하였고 20℃에서 5 분 동안 교반하였다. 혼합물에 (4-메톡시카르보닐페닐)보론산 (2.22 g, 12.3 mmol) 및 칼륨;2-메틸프로판-2-올레이트 (1.73 g, 15.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 48 시간 동안 공기 하에 교반하였다. 그러나 원하는 생산물을

관찰하지 못했다. 이것을 그 다음 20℃에서 24 시간 동안 O₂ 하에 (풍선내) 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트 (1.15 g, 40.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 281.0, 측정치 281.0.

[2312] 단계 2: 메틸 4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2313] MeOH (10 mL) 중 메틸 4-(3,4-디플루오로페닐)술폰벤조에이트 (1.15 g, 4.10 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (4.03 g, 12.5 mmol), 암모니아;카르바산 (1.84 g, 23.6 mmol)의 혼합물을 50℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~32%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트 (1.25 g, 97.9% 수율)를 담황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 312.0, 측정치 312.0.

[2314] 단계 3: 4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2315] MeOH (7 mL) 및 H₂O (7 mL) 중 메틸 4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트 (1.25 g, 4.02 mmol), LiOH-H₂O (880 mg, 21.0 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 1 N HCl 수용액을 이용해 pH 4-5로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산 (990 mg, 82.9% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 298.0, 측정치 298.0.

[2316] 단계 4: tert-부틸 N-[2-[[4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

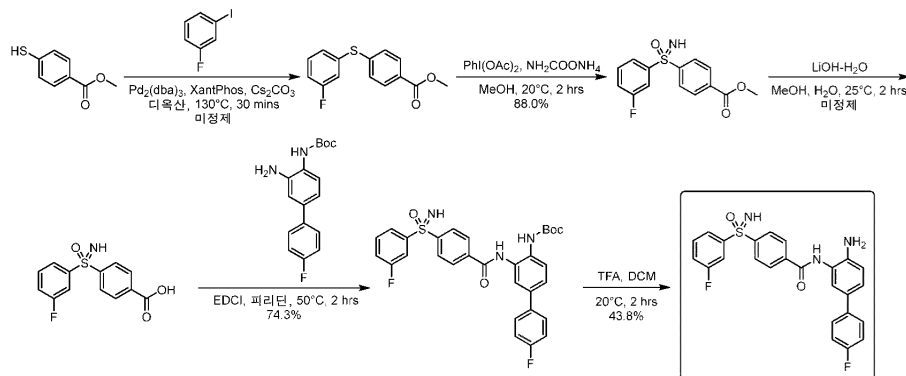
[2317] 피리딘 (7 mL) 중 4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산 (400 mg, 1.35 mmol), tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (520 mg, 1.56 mmol), EDCI (400 mg, 2.09 mmol)의 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 희석하였고 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 염수 (60 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~25%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (400 mg, 51.1% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 582.2, 측정치 582.1.

[2318] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 221)의 합성

[2319] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (400 mg, 0.668 mmol), TFA (2 mL, 26.0 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH 7-8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고 EtOAc (80 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson 281, Gilson 333 및 334 펌프, Gilson 159 UV 검출기; 컬럼: Xtimate C18 150 * 40 mm * 5 μm; 이동상 A: NH₃-H₂O 및 NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 20 분 내에 40%에서 70% B, 5 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(3,4-디플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드 (135.1 mg, 40.8% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.89 (s, 1H), 8.05 - 8.31 (m, 5H), 7.83 - 7.92 (m, 1H), 7.61 - 7.72 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.16 (brs, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.43, -131.56, -135.10; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치

482.1, 측정치 482.0; HPLC: 96.55%@220nm, 96.84%@254nm.

[2320] 실시예 98. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 216)의 합성



[2321]

[2322] 단계 1: 메틸 4-(3-플루오로페닐)술폰닐벤조에이트의 합성

[2323] 디옥산 (10 mL) 중 메틸 4-술폰닐벤조에이트 (350 mg, 2.08 mmol), 1-플루오로-3-요오도-벤젠 (462 mg, 2.08 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (190.5 mg, 0.208 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (240.8 mg, 0.416 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2 g, 6.24 mmol)의 혼합물을 130°C 에서 30 분 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 쿼칭하였고 EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-플루오로페닐)술폰닐벤조에이트 (518.8 mg, 미정제)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.52 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.24 - 7.35 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 263.0, 측정치 263.1.

[2324] 단계 2: 메틸 4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2325] MeOH (5 mL) 중 메틸 4-(3-플루오로페닐)술폰닐벤조에이트 (498.8 mg, 1.90 mmol), 암모니아;카르바메이트 (296.9 mg, 3.80 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (1.5 g, 4.75 mmol)의 혼합물을 25°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~62%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트 (490.7 mg, 88.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 4 H), 7.76 - 7.89 (m, 2 H), 7.60 - 7.69 (m, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 294.1, 측정치 294.2.

[2326] 단계 3: 4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2327] H_2O (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 메틸 4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트 (470.7 mg, 1.60 mmol) 및 리튬;히드록시드;히드레이트 (673.4 mg, 16.1 mmol)의 혼합물을 25°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (5 mL)의 첨가에 의해 쿼칭하였고 디클로로메탄: 메탄올 = 10:1 (5 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켜 4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산 (416 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 280.0, 측정치 280.7.

[2328] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

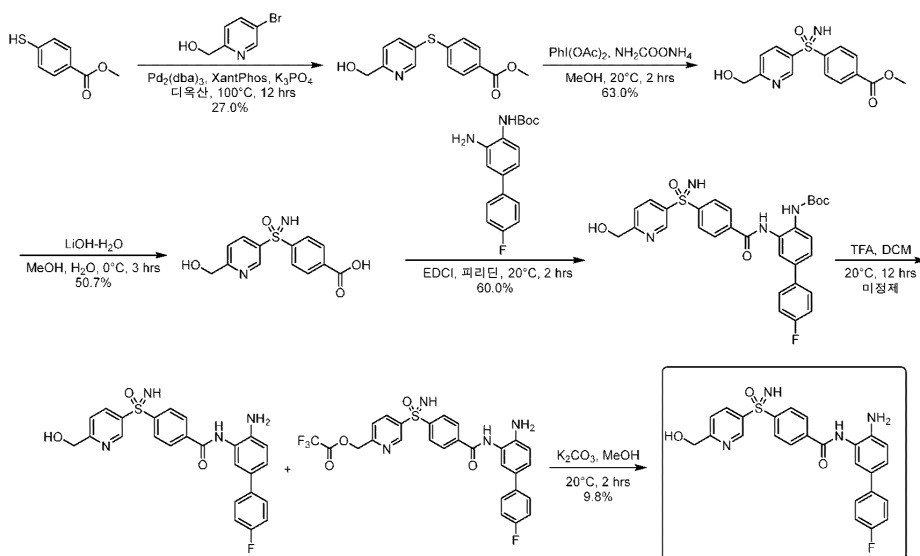
[2329] 피리딘 (1 mL) 중 4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산 (100 mg, 0.358 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (97.4 mg, 0.322 mmol) 및 EDCI (68.6 mg, 0.358 mmol)의 혼합물을 50°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~45%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해

정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (150 mg, 74.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 564.2, 측정치 564.1.

[2330] 단계 4: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

[2331] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (100 mg, 0.177 mmol) 및 TFA (0.41 mL, 5.32 mmol)의 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고 25 wt% $NH_3 \cdot H_2O$ 를 사용해 pH = 8로 조정하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μ m; 이동상 A: 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ (v/v)가 있는 H_2O ; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 40%에서 70% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(3-플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드 (36 mg, 43.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.86 (s, 1 H), 8.13 (s, 4 H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 1 H), 7.57 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -110.52, -117.49; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z 계산치 464.1, 측정치 464.1; HPLC: 97.49%@220nm, 99.53%@254nm.

[2332] 실시예 99. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-시아노-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 239)의 합성



[2333] 단계 1: 메틸 4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰아닐]벤조에이트의 합성

[2334] 디옥산 (15 mL) 중 (5-브로모-2-피리딜)메탄올 (670 mg, 3.56 mmol) 및 메틸 4-술폰아닐벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (136 mg, 0.149 mmol), XantPhos (172 mg, 0.297 mmol) 및 K_3PO_4 (1.90 g, 8.95 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0-75%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰아닐]벤조에이트 (221 mg, 27% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 276.1, 측정치 276.1.

[2335] 단계 2: 메틸 4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2336] MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰아닐]벤조에이트 (221 mg, 0.803 mmol)의 용액에 $PhI(OAc)_2$ (650 mg, 2.02 mmol), NH_2COONH_4 (130 mg, 1.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안

교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 MeOH와 MeOH/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트 (155 mg, 63% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 307.1, 측정치 307.1.

[2338] 단계 3: 4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산의 합성

[2339] H₂O (1 mL) 및 MeOH (3 mL) 중 메틸 4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트 (155 mg, 0.506 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (64 mg, 1.53 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였고, EtOAc (10 mL * 3) 및 물 (30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산 (75 mg, 50.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 293.1, 측정치 293.1.

[2340] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2341] 피리딘 (3 mL) 중 4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산 (75 mg, 0.257 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (120 mg, 0.397 mmol)의 용액에 EDCI (75 mg, 0.391 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 메탄올과 EtOAc/메탄올, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (88.7 mg, 60.0% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 577.2, 측정치 577.3.

[2342] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 및 [5-[[4-[[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]술폰이미도일]-2-피리딜]메틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 합성

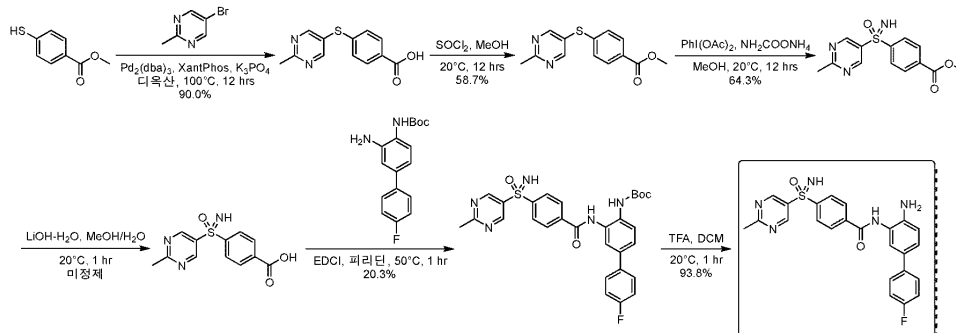
[2343] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (83.7 mg, 0.154 mmol)의 용액에 TFA (0.25 mL, 3.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였고, 10% 메탄올/메틸렌 클로리드로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 및 [5-[[4-[[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]술폰이미도일]-2-피리딜]메틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 혼합물 (300 mg, 미정제)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 477.1, 573.1, 측정치 477.2, 573.2.

[2344] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

[2345] MeOH (5 mL) 중 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 및 [5-[[4-[[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]술폰이미도일]-2-피리딜]메틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 혼합물 (270 mg, 0.472 mmol)에는 K₂CO₃ (325 mg, 2.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하였고, DCM/MeOH (10:1, 15 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 27%에서 57% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[6-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 (22.1 mg, 9.8% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.85 (brs, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.30 - 8.39 (m, 1H), 8.13 (s, 4H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

7.20 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.36 - 5.72 (m, 2H), 5.14 (brs, 1H), 4.61 (s, 2H).
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 117.478; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 477.1, 측정치 477.2; HPLC: 98.97%@220nm; 99.90%@254nm.

[2346] **실시예 100. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조아미드 (화합물 235)의 합성**



[2347]

[2348] **단계 1: 4-(2-메틸피리미딘-5-일)술폰닐벤조산의 합성**

[2349] 디옥산 (200 mL) 중 메틸 4-술폰닐벤조에이트 (5.3 g, 31.5 mmol), 5-브로모-2-메틸-피리미딘 (4.8 g, 27.7 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.3 g, 1.42 mmol), Xantphos (32.2 g, 55.6 mmol) 및 K₃PO₄ (17.7 g, 83.2 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 1N HCl 수용액을 조합된 수성 층에 첨가하여 첨가하여 pH 5로 조정하였다. 그 다음 혼합물을 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-(2-메틸피리미딘-5-일)술폰닐벤조산 (6.15 g, 90.0% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.70 (s, 2H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 247.0, 측정치 247.1.

[2350] **단계 2: 메틸 4-(2-메틸피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트의 합성**

[2351] MeOH (50 mL) 중 4-(2-메틸피리미딘-5-일)술폰닐벤조산 (5 g, 20.3 mmol)의 혼합물에 염화티오닐 (15 mL, 0.207 mol)을 액적으로 20℃에서 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 첨가하여 pH 8로 조정하였다. 그 다음 혼합물을 DCM (100 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL * 3)로 세정하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~19%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 15 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(2-메틸피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트 (3.1 g, 58.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.64 - 8.73 (m, 2H), 7.47 - 7.55 (m, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 261.1, 측정치 261.1.

[2352] **단계 3: 메틸 4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조에이트의 합성**

[2353] MeOH (5 mL) 중 메틸 4-(2-메틸피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트 (500 mg, 1.92 mmol), PhI(OAc)₂ (1.55 g, 4.81 mmol) 및 NH₂COONH₄ (300 mg, 3.84 mmol)의 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~91%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조에이트 (360 mg, 64.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 9.20 (s, 2H), 8.16 - 8.24 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.74 (m, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 292.1, 측정치 292.1.

[2354] **단계 4: 4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조산의 합성**

[2355] H₂O (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 메틸 4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조에이트 (330 mg, 1.13 mmol) 및

LiOH · H₂O (250 mg, 5.96 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하였고, 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조산 (800 mg, 미정제)을 희백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 278.1, 측정치 278.1.

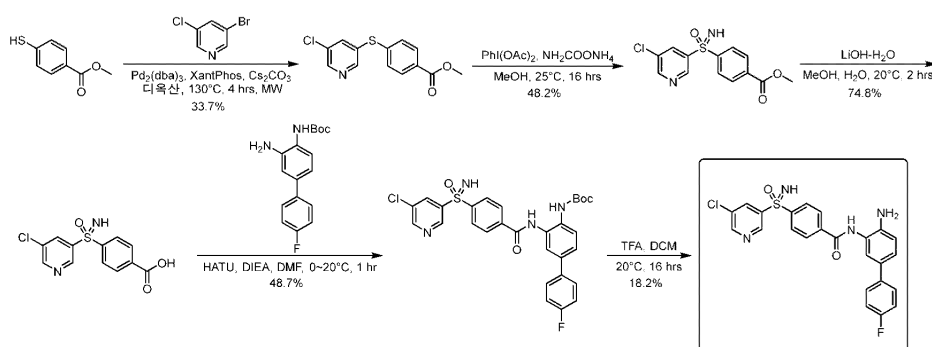
[2356] 단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2357] 피리딘 (3 mL) 중 4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조산 (780 mg, 2.81 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (850 mg, 2.81 mmol) 및 EDCI (810 mg, 4.23 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~66%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (320 mg, 20.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 562.2, 측정치 562.3.

[2358] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 235)의 합성

[2359] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (270 mg, 0.481 mmol)의 혼합물에 TFA (0.8 mL, 10.4 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2-Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 33%에서 63% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메틸피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (208 mg, 93.8% 수율)를 담녹색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 9.22 (s, 2H), 8.23 - 8.29 (m, 2H), 8.16 - 8.22 (m, 2H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm -118.789; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 462.1, 측정치 462.2; HPLC: 93.91%@220 nm, 98.05%@254 nm.

[2360] 실시예 101. N-(4-아미노-4'-플루오로-[1, 1'-비페닐]-3-일)-4-(5-클로로피리딘-3-술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 245)의 합성



[2361] 단계 1: 메틸 4-[(5-클로로-3-피리딜) 술폰아닐] 벤조에이트의 합성

[2362] 디옥산 (10 mL) 중 메틸 4-술폰아닐벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol), 3-브로모-5-클로로-피리딘 (858 mg, 4.46 mmol), Pd₂(dba)₃ (544.0 mg, 0.595 mmol), XantPhos (688 mg, 1.19 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2.91 g, 8.92 mmol)의 혼합물을 N₂ 기체로 주변 온도에서 3 분 동안 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 130℃에서 4 시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조

합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-클로로-3-피리딜) 술폰이미도일] 벤조에이트 (280 mg, 33.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 280.0, 측정치 280.1

[2364] 단계 2: 메틸 4-[(5-클로로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2365] MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[(5-클로로-3-피리딜) 술폰이미도일] 벤조에이트 (280 mg, 1.00 mmol)의 용액에 $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ (156 mg, 2.00 mmol) 및 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (967 mg, 3.00 mmol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)로 희석하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~33%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-클로로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (150 mg, 48.2% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 311.0, 측정치 311.1.

[2366] 단계 3: 4-[(5-클로로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2367] MeOH (3 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 4-[(5-클로로-3-피리딜) 술폰이미도일] 벤조에이트 (70 mg, 0.225 mmol)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (18.9 mg, 0.450 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에 농축시켜 MeOH를 제거하였고, 수성 층을 2M HCl pH ~ 4로 산성화하였고, EtOAc (3 * 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 진공에 농축시켜 4-[(5-클로로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (50 mg, 74.8% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 297.0, 측정치 297.1.

[2368] 단계 4: tert-부틸 N-[2-[[4-[(5-클로로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2369] DMF (10 mL) 중 4-[(5-클로로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (160 mg, 0.539 mmol), DIEA (209 mg, 1.62 mmol)의 용액에 HATU (307 mg, 0.808 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 그 다음 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐) 페닐] 카르바메이트 (179 mg, 0.593 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 조합하여 물 (100 mL)에 부었고, 수성 층을 여과하였고 필터 케이크를 물 (10 mL * 2)로 세정하였다. 필터 케이크를 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[(5-클로로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (200 mg, 48.7% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 581.2, 측정치 581.3.

[2370] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐) 페닐]-4-[(5-클로로-3-피리딜) 술폰이미도일] 벤즈아미드 (화합물 245)의 합성

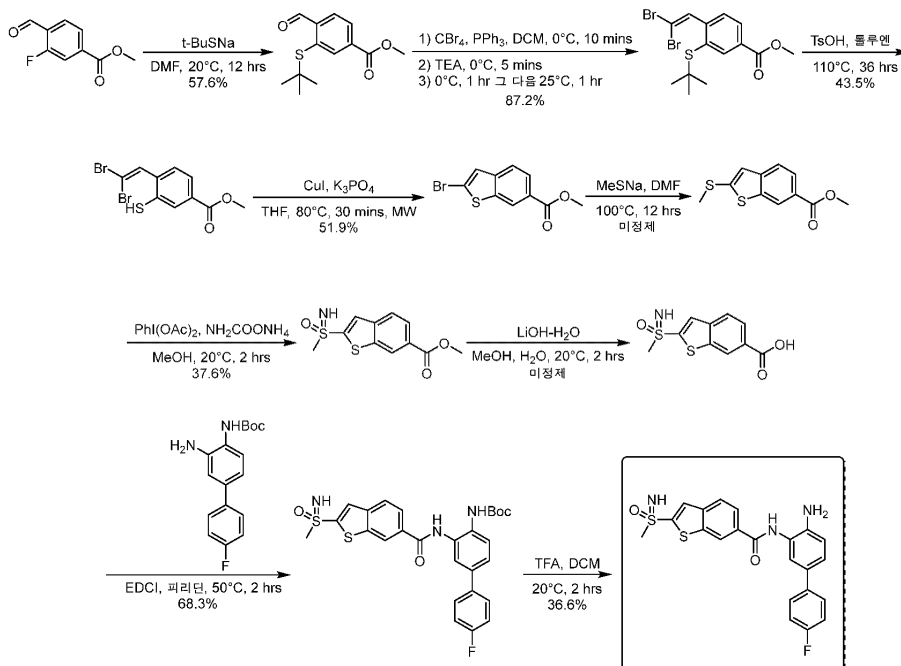
[2371] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-[(5-클로로-3-피리딜) 술폰이미도일] 벤조일] 아미노]-4-(4-플루오로페닐) 페닐] 카르바메이트 (150 mg, 0.258 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 포화된 수성 NaHCO_3 을 이용해 pH ~ 8로 조정하였고, EtOAc (3 * 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 15 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 불순한 생산물 (140 mg)을 제공하였다. 불순한 생산물을 H_2O : EtOAc (2/1, 5 mL)로 분쇄하여 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐) 페닐]-4-[(5-클로로-3-피리딜) 술폰이미도일] 벤즈아미드 (30 mg, 18.2% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다.

[2372] 화합물 245: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.88 (1 H, s) 9.08 (1 H, s) 8.88 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz) 8.48 (1 H, s) 8.11 - 8.26 (5 H, m) 7.56 (2 H, br dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz) 7.47 (1 H, s) 7.31 (1 H, br d, $J = 8.5$ Hz) 7.21 (2 H, br t, $J = 8.7$ Hz) 6.84 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz) 5.69 (1 H, s) 5.11 - 5.23 (2 H, m); ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -117.46; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 481.1, 측정치 481; HPLC: 98.39%@220

nm, 99.19% @ 254 nm.

[2373]

실시예 102. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르복스아미드 (화합물 236)의 합성



[2374]

[2375]

단계 1: 메틸 3-tert-부틸술폰파닐-4-포르밀-벤조에이트의 합성

[2376]

DMF (100 mL) 중 메틸 3-플루오로-4-포르밀-벤조에이트 (10 g, 54.9 mmol), 나트륨;2-메틸프로판-2-티올레이트 (7.39 g, 65.9 mmol)의 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 NaClO (20 mL) 수용액의 첨가에 의해 퀀칭하였고, 그 다음 포화된 Na₂SO₃ (50 mL) 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하였고 EtOAc (200 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (200 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 3-tert-부틸술폰파닐-4-포르밀-벤조에이트 (8 g, 57.6% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.67 (s, 1H), 8.11 - 8.22 (m, 2H), 7.93 - 8.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

[2377]

단계 2: 메틸 3-tert-부틸술폰파닐-4-(2,2-디브로모비닐)벤조에이트의 합성

[2378]

DCM (200 mL) 중 CBr₄ (30.2 g, 91.1 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM (300 mL) 중 PPh₃ (47.8 g, 0.182 mol)의 용액에 적가하였다. 10 분후, TEA (25.4 mL, 0.182 mol)를 적가하였다. 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. DCM (20 mL) 중 메틸 3-tert-부틸술폰파닐-4-포르밀-벤조에이트 (7.66 g, 30.4 mmol)를 적가하였다. 내부 온도를 모든 시약의 첨가 동안 10°C 아래 유지하였다. 혼합물을 1 시간 동안 0°C에서 교반하였다. 그 다음 혼합물을 25°C로 가온하였고 1 시간 동안 25°C에서 교반하였다. 반응을 포화된 수성 NH₄Cl 용액 (300 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (300 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 NH₄Cl 수용액 (200 mL), 염수 (200 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 330 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~8%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 3-tert-부틸술폰파닐-4-(2,2-디브로모비닐)벤조에이트 (10.8 g, 87.2% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

[2379]

단계 3: 메틸 4-(2,2-디브로모비닐)-3-술폰파닐-벤조에이트의 합성

[2380]

톨루엔 (30 mL) 중 메틸 3-tert-부틸술폰파닐-4-(2,2-디브로모비닐)벤조에이트 (4 g, 9.80 mmol)의 혼합물에 TsOH (2.55 g, 49.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110°C에서 36 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물

을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~25%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(2,2-디브로모비닐)-3-술폰닐-벤조에이트 (1.5 g, 43.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.05 - 8.13 (m, 1H), 7.67 - 7.81 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (brs, 1H).

[2381] 단계 4: 메틸 2-브로모벤조티오펜-6-카르복실레이트의 합성

[2382] THF (12 mL) 중 메틸 4-(2,2-디브로모비닐)-3-술폰닐-벤조에이트 (500 mg, 1.42 mmol), CuI (30 mg, 0.158 mmol), 및 K₃PO₄ (600 mg, 2.83 mmol)의 혼합물을 80℃에서 30 분 동안 질소 분위기 하에 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-브로모벤조티오펜-6-카르복실레이트 (200 mg, 51.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 272.9, 측정치 272.9.

[2383] 단계 5: 메틸 2-메틸술폰닐벤조티오펜-6-카르복실레이트의 합성

[2384] DMF (5 mL) 중 메틸 2-브로모벤조티오펜-6-카르복실레이트 (200 mg, 0.738 mmol), MeSNa (65 mg, 0.927 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 액적으로 NaClO (5 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고, 그 다음 Na₂SO₃ (20 mL)을 첨가하였고, EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-메틸술폰닐벤조티오펜-6-카르복실레이트 (300 mg, 미정제)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 239.0, 측정치 239.0.

[2385] 단계 6: 메틸 2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르복실레이트의 합성

[2386] MeOH (8 mL) 중 메틸 2-메틸술폰닐벤조티오펜-6-카르복실레이트 (200 mg, 0.839 mmol), 암모니아;카르바미산 (200 mg, 2.56 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (810 mg, 2.51 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르복실레이트 (85 mg, 37.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 270.0, 측정치 269.9.

[2387] 단계 7: 2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르복실산의 합성

[2388] H₂O (1 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 메틸 2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르복실레이트 (80 mg, 0.297 mmol), LiOH-H₂O (120 mg, 2.86 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르복실산 (195 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 256.0, 측정치 256.0.

[2389] 단계 8: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

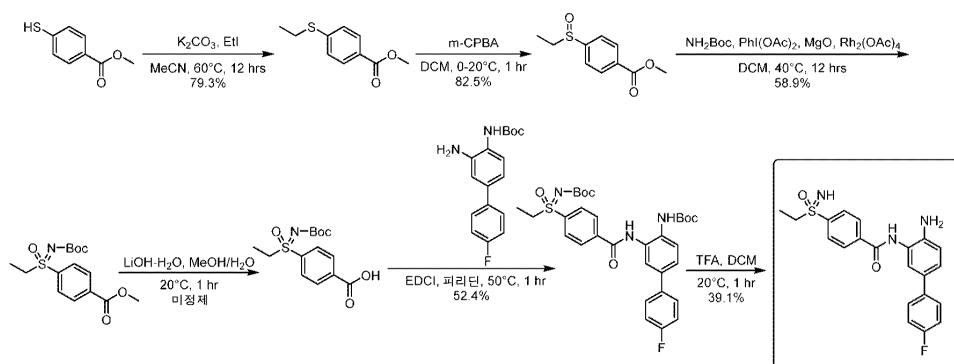
[2390] 피리딘 (2 mL) 중 2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르복실산 (180 mg, 0.705 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (55 mg, 0.182 mmol), EDCI (55 mg, 0.287 mmol)의 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~90%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (65 mg, 68.3% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 540.1,

측정치 540.1.

[2391] 단계 9: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르복사미드 (화합물 23)의 합성

[2392] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (55 mg, 0.102 mmol), TFA (0.3 mL, 3.89 mmol)의 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH 7-8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 희석하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 염수 (40 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson 281, Gilson 333 및 334 펌프, Gilson 159 UV 검출기; 컬럼: Xtimate C18 150 * 40 mm * 5 μm; 이동상 A: NH₃-H₂O 및 NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 13 분 내에 50%에서 56% B, 4 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-6-카르복사미드 (16.4 mg, 36.6% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.92 (brs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.13 - 8.17 (m, 1H), 8.04 - 8.12 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 2H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.00 (brs, 1H), 3.29 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.45; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 440.1, 측정치 440.0; HPLC: 99.88%@220nm, 100%@254nm.

[2393] 실시예 103. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-메틸-2-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 194)의 합성



[2394]

[2395] 단계 1: 메틸 4-에틸술팜닐벤조에이트의 합성

[2396] MeCN (5 mL) 중 메틸 4-술팜닐벤조에이트 (300 mg, 1.78 mmol), 삼칼륨;카르보네이트 (750 mg, 5.43 mmol), 요오도에탄 (0.3 mL, 3.73 mmol)의 혼합물을 60°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 16 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-에틸술팜닐벤조에이트 (370 mg, 79.3% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3 H), 3.07 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 197.1, 측정치 197.1.

[2397] 단계 2: 메틸 4-에틸술팜닐벤조에이트의 합성

[2398] DCM (10 mL) 중 메틸 4-에틸술팜닐벤조에이트 (320 mg, 1.63 mmol)의 용액에 m-CPBA (360 mg, 1.77 mmol, 85 wt%)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (30 mL), 포화된 Na₂CO₃ 수용액 (30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (30 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 16 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~75%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-에틸술팜닐벤조에이트 (330 mg, 82.5% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS

(ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 213.1, 측정치 213.1.

[2399] 단계 3: 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-에틸-술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[2400] DCM (5 mL) 중 메틸 4-에틸술폰벤조에이트 (330 mg, 1.55 mmol), NH_2Boc (365 mg, 3.12 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (750 mg, 2.33 mmol) 및 MgO (320 mg, 7.75 mmol)의 용액에 디로덤 테트라아세테이트 (30 mg, 0.678 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-에틸-술폰이미도일)벤조에이트 (300 mg, 58.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 328.1, 측정치 328.1.

[2401] 단계 4: 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-에틸-술폰이미도일)벤조산의 합성

[2402] H_2O (1 mL) 및 MeOH (3 mL) 중 메틸 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-에틸-술폰이미도일)벤조에이트 (50 mg, 0.153 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (64 mg, 1.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 포화된 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-에틸-술폰이미도일)벤조산 (50 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다.

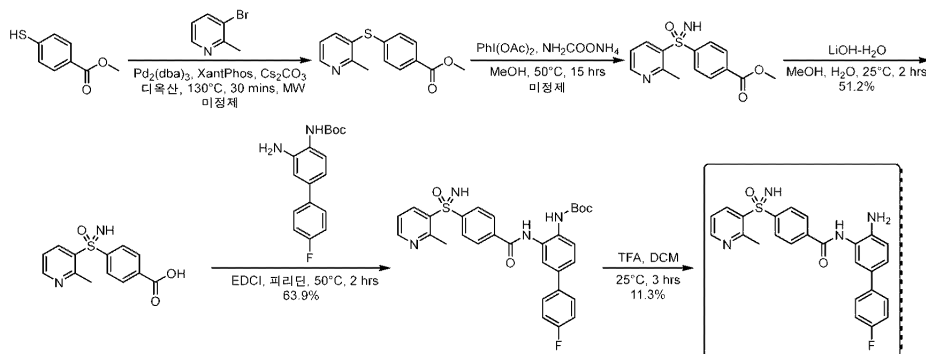
[2403] 단계 5: tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-에틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트의 합성

[2404] 피리딘 (2 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (45 mg, 0.149 mmol), 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-에틸-술폰이미도일)벤조산 (50 mg, 0.160 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (46 mg, 0.240 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-에틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (50 mg, 미정제)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 598.2, 측정치 598.3.

[2405] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(에틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 194)의 합성

[2406] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-에틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (50 mg, 0.0850 mmol) 및 TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 25 wt% $NH_3 \cdot H_2O$ 를 이용해 pH = 8로 조정하였다. 그 다음 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 30℃; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm ; 이동상 A: 물 (NH_4HCO_3); 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 30%에서 60% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속 = 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(에틸술폰이미도일)벤즈아미드 (13 mg, 39.1% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.19 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm - 117.456; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 398.0, 측정치 398.1; HPLC: 99.86%@220nm, 100%@254nm.

[2407] 실시예 104. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 190)의 합성



[2408]

[2409]

단계 1: 메틸 4-[(2-메틸-3-피리딜)술파닐]벤조에이트의 합성

[2410]

디옥산 (4 mL) 중 메틸 4-술파닐벤조에이트 (100 mg, 0.594 mmol), 3-브로모-2-메틸-피리딘 (62 mg, 0.360 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온; 팔라듐 (166 mg, 0.181 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (106 mg, 0.183 mmol), Cs₂CO₃ (353 mg, 1.08 mmol)의 혼합물을 130°C에서 30 분 동안 N₂ 하에 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과 하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~40%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(2-메틸-3-피리딜)술파닐]벤조에이트 (100 mg, 미정제)를 담황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 260.1, 측정치 260.2.

[2411]

단계 2: 메틸 4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2412]

메틸 4-[(2-메틸-3-피리딜)술파닐]벤조에이트 (80 mg, 0.309 mmol), 암모니아;카르바산 (153 mg, 1.96 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (299 mg, 0.928 mmol)의 혼합물을 50°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 그 다음 암모니아;카르바산 (153 mg, 1.96 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (299 mg, 0.928 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (152 mg, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 291.1, 측정치 291.1.

[2413]

단계 3: 4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2414]

MeOH (1 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 메틸 4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (152 mg, 0.524 mmol) 및 LiOH-H₂O (219.7 mg, 5.24 mmol)의 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄:이소프로필 알코올 = 3:1 (10 mL * 3)로 추출하였다. 수 상을 농축시켜 백색 고체를 제공하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 0.05% HCl (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 8.5 분 내에 5%에서 35% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (74 mg, 51.2% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 277.1, 측정치 277.1.

[2415]

단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2416]

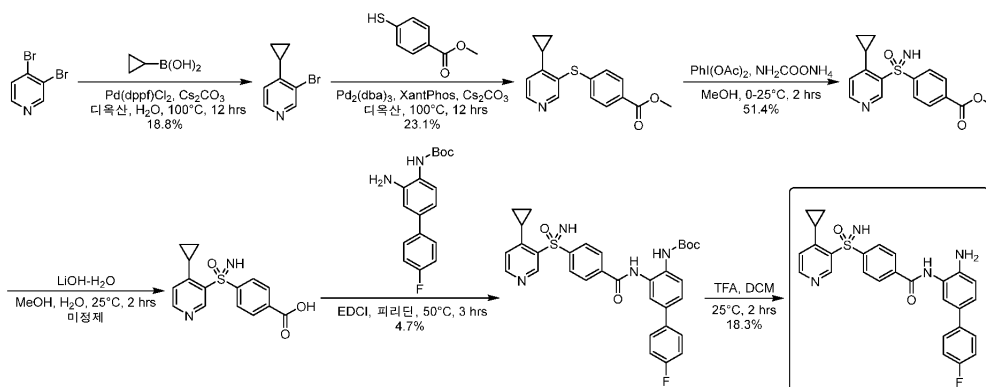
피리딘 (2 mL) 중 4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (54 mg, 0.195 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (59.1 mg, 0.195 mmol) 및 EDCI (37.5 mg, 0.195 mmol)의 혼합물을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜

tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (70 mg, 63.9% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 561.2, 측정치 561.3.

[2417] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 190)의 합성

[2418] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (70 mg, 0.125 mmol) 및 TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)의 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 다음 TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고 NH₃-H₂O 용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v/v)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 10.5 분 내에 33%에서 63% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메틸-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (6.5 mg, 11.3% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.90 (s, 1 H), 8.67 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 8.12 - 8.20 (m, 2 H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.52 - 7.63 (m, 3 H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.478; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 461.1, 측정치 461.2; HPLC: 100%@220nm; 100%@254nm.

[2419] 실시예 105. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 191)의 합성



[2420]

[2421] 단계 1: 3-브로모-4-시클로프로필-피리딘의 합성

[2422] 디옥산 (24 mL) 및 H₂O (8 mL) 중 3,4-디브로모피리딘 (3 g, 12.7 mmol), 시클로프로필보론산 (1.09 g, 12.7 mmol), Cs₂CO₃ (12.4 g, 38.0 mmol) 및 시클로헥센(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철 (927 mg, 1.27 mmol)의 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 3-브로모-4-시클로프로필-피리딘 (472 mg, 18.8% 수율)을 담황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.36 (m, 1H), 1.12 - 1.26 (m, 2H), 0.74 - 0.92 (m, 2H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 198.0, 측정치 198.0.

[2423] 단계 2: 메틸 4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰아미드]벤조에이트의 합성

[2424] 디옥산 (5 mL) 중 3-브로모-4-시클로프로필-피리딘 (708 mg, 3.57 mmol), 메틸 4-메르캅토벤조에이트 (722 mg, 4.29 mmol), XantPhos (207 mg, 0.357 mmol), Pd₂(dba)₃ (207 mg, 0.357 mmol) 및 Cs₂CO₃ (3.49 g, 10.7 mmol)의 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고

EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (236 mg, 23.1% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 286.1, 측정치 286.1.

[2425] 단계 3: 메틸 4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2426] MeOH (2 mL) 중 메틸 4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (200 mg, 0.701 mmol)의 용액에 암모니아; 카르바메이트 (110 mg, 1.40 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (564 mg, 1.75 mmol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (114 mg, 51.4% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 317.1, 측정치 317.1.

[2427] 단계 4: 4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2428] MeOH (0.5 mL) 및 H₂O (1.5 mL) 중 메틸 4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (114 mg, 0.360 mmol) 및 리튬;히드록시드;히드레이트 (0.1 mL, 3.60 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 5로 조정하였다. 혼합물을 농축시켜 4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (323 mg, 미정제)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 303.1, 측정치 303.1.

[2429] 단계 5: tert-부틸 N-[2-[[4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

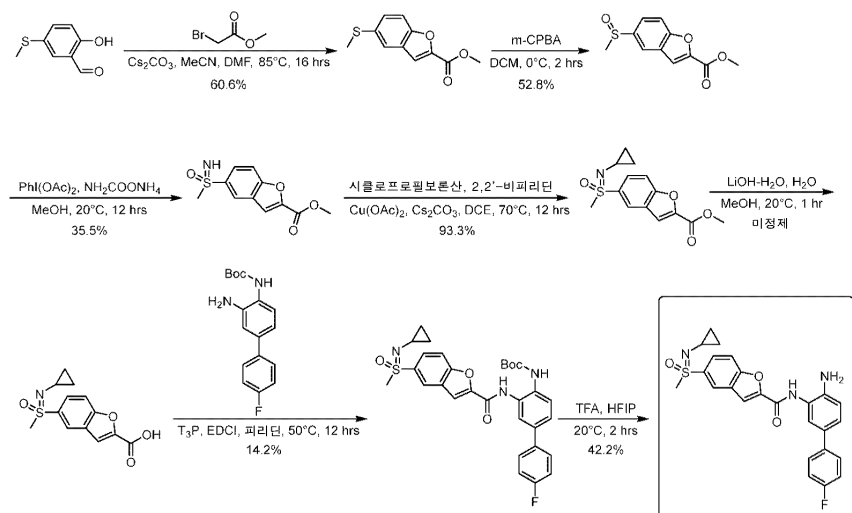
[2430] 피리딘 (0.5 mL) 중 4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (273 mg, 0.903 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (164 mg, 0.542 mmol) 및 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로라이드 (208 mg, 1.08 mmol)의 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~67%로부터 메탄올 에테르와 디클로로메탄 /메탄올 에테르, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (25 mg, 4.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 587.2, 측정치 587.3.

[2431] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 191)의 합성

[2432] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (25 mg, 0.0430 mmol) 및 TFA (0.07 mL, 0.852 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고 28 wt% NH₃-H₂O 용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 35%에서 65% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-시클로프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (3.8 mg, 18.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 9.33 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.14 - 8.21 (m, 2 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 7.50 - 7.61 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 2 H), 6.93 - 7.02 (m, 2 H), 2.85 - 2.97 (m, 1 H), 0.96 - 1.08 (m, 2 H), 0.76 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 2 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 119.385; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 487.2, 측정치 487.3; HPLC: 94.27%@220nm; 100%@254nm.

[2433] 실시예 106. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복

스아미드 (화합물 230)의 합성



[2434]

[2435]

[2436]

단계 1: 메틸 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트

MeCN (20 mL) 및 DMF (20 mL) 중 2-히드록시-5-메틸술파닐-벤즈알데히드 (4.50 g, 26.8 mmol) 및 Cs_2CO_3 (17.5 g, 53.7 mmol)의 용액에 메틸 2-브로모아세테이트 (3 mL, 32.5 mmol)를 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 85°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 물 (50 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (3.60 g, 60.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.59 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 3.96 - 4.01 (m, 3H), 2.54 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 223.0, 측정치 223.1.

[2437]

단계 2: 메틸 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[2438]

DCM (20 mL) 중 메틸 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (1.20 g, 5.40 mmol)의 용액에 m-CPBA (1.32 g, 6.50 mmol, 85% 순도)를 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 물 (50 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (679 mg, 52.8% 수율)를 제공하여 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.12 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.74 - 7.80 (m, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.80 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 239.0, 측정치 239.0.

[2439]

단계 3: 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[2440]

MeOH (10 mL) 중 메틸 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (530 mg, 2.22 mmol) 및 $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ (347 mg, 4.44 mmol)의 용액에 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.79 g, 5.56 mmol)를 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 물 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (15 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트 (200 mg, 35.5% 수율)를 황색 고체로서 제

공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 8.45 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.78, 2.01 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.18 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 254.0, 측정치 254.1.

[2441] 단계 4: 메틸 5-(*N*-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[2442] DCE (4 mL) 중 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.790 mmol), 시클로프로필보론산 (102 mg, 1.19 mmol), Cs_2CO_3 (515 mg, 1.58 mmol), 2,2'-비피리딘 (123 mg, 0.787 mmol) 및 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (143 mg, 0.787 mmol)의 용액에 70°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(*N*-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일) 벤조푸란-2-카르복실레이트 (216 mg, 93.3% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 8.39 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.78, 1.76 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.33 - 2.46 (m, 1H), 0.46 - 0.67 (m, 2 H), 0.38 - 0.46 (m, 2 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 294.0, 측정치 294.0.

[2443] 단계 5: 5-(*N*-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일) 벤조푸란-2-카르복실산의 합성

[2444] H_2O (2.5 mL) 및 THF (2.5 mL) 중 메틸 5-(*N*-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트 (160 mg, 0.545 mmol)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (114 mg, 2.73 mmol)를 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압 하에 농축시켰다. 5-(*N*-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실산 (150 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 280.1, 측정치 280.1.

[2445] 단계 6: *tert*-부틸 *N*-[2-[[5-(*N*-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2446] 피리딘 (2 mL) 중 5-(*N*-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실산 (140 mg, 0.501 mmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (152 mg, 0.501 mmol)의 용액에 T3P (957 mg, 1.50 mmol, 50% 순도)를 첨가하였고 반응 혼합물을 50°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 물 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, 에틸 아세테이트 (30 mL * 3)로 추출하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 50~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-[[5-(*N*-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (40 mg, 14.2% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 564.2, 측정치 564.3.

[2447] 단계 7: *N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(*N*-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복사미드 (화합물 230)의 합성

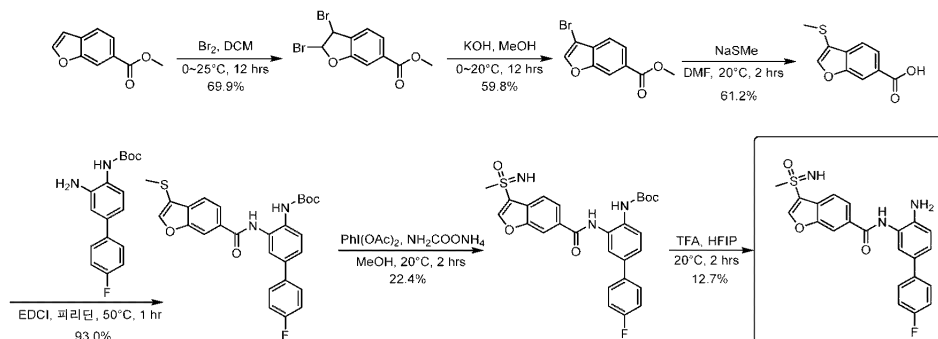
[2448] HFIP (1 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[2-[[5-(*N*-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (30 mg, 0.053 mmol)의 용액에 TFA (12.0 mg, 0.106 mmol)를 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Gemini C18 75×40 mm× 3 μm ; 이동상 A: 10 mm NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 6%에서 69% B, 100% B 유지 2 분 동안; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 *N*-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(*N*-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복사미드 (10.4 mg, 42.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2449] 화합물 230: ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 8.37 - 8.43 (m, 2 H), 8.06 (dd, J = 8.69, 1.81 Hz, 1

H), 7.69 - 7.78 (m, 3H), 7.50 - 7.54 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.25, 2.00 Hz, 1 H), 7.10 (t, J = 8.69 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.39 - 2.45 (m, 1H), 0.41 - 0.58 (m, 4H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 464.1, 측정치 464.2; HPLC: 100.00%@220 nm, 100.00%@254 nm.

[2450]

실시예 107. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-3-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-6-카르복스아미드 (화합물 258)의 합성



[2451]

[2452]

단계 1: 메틸 2,3-디브로모-2,3-디히드로벤조푸란-6-카르복실레이트의 합성

[2453]

DCM (30 mL) 중 메틸 벤조푸란-6-카르복실레이트 (3 g, 17.0 mmol)의 용액에 분자성 브롬 (5.40 g, 33.8 mmol)을 0°C에서 첨가하였고 반응 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 백색 고체로서 화합물 메틸 2,3-디브로모-2,3-디히드로벤조푸란-6-카르복실레이트 (4 g, 69.9% 수율). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.88 (dd, J = 7.88, 1.38 Hz, 1 H) 7.70 - 7.72 (m, 1 H) 7.59 (d, J = 7.88 Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 3.94 (s, 3 H).

[2454]

단계 2: 메틸 3-브로모벤조푸란-6-카르복실레이트의 합성

[2455]

THF (30 mL) 중 메틸 2,3-디브로모-2,3-디히드로벤조푸란-6-카르복실레이트 (11 g, 32.7 mmol) 칼륨;히드록시드 (2.8 g, 49.9 mmol)의 용액에 MeOH (6 mL)를 0°C에서 첨가하였고 반응 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제됨에 의해 정제시켜 화합물 메틸 3-브로모벤조푸란-6-카르복실레이트 (5 g, 59.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ ppm 8.20 (s, 1 H) 8.04 (dd, J = 8.25, 1.13 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.60 (d, J = 8.25 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H).

[2456]

단계 3: 3-메틸술폰파닐벤조푸란-6-카르복실산의 합성

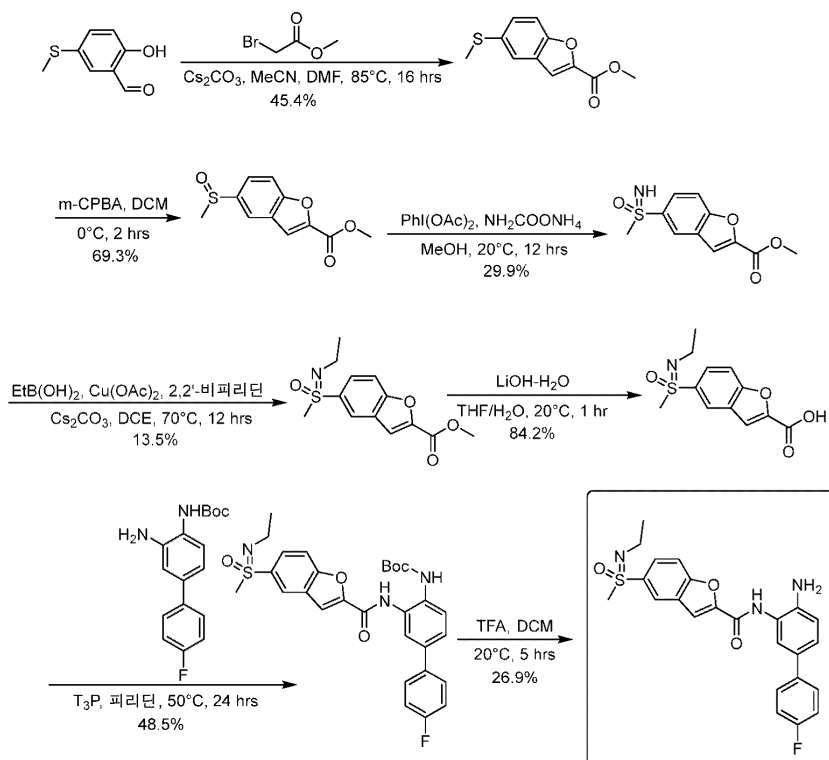
[2457]

DMF (50 mL) 중 메틸 3-브로모벤조푸란-6-카르복실레이트 (5 g, 19.6 mmol)의 혼합물에 나트륨;메탄티올레이트 (2.80 g, 39.9 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제됨에 의해 정제시켜 화합물 3-메틸술폰파닐벤조푸란-6-카르복실산 (2.5 g 61.2% 수율)을 적색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ ppm 8.28 (br d, J = 0.75 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 7.51 (d, J = 8.03 Hz, 1 H) 6.66 (d, J = 0.75 Hz, 1 H) 2.61 (s, 3 H); LCMS (ESI) [M+H+MeCN]⁺ m/z: 계산치 250.0, 측정치 250.1.

[2458]

단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[(3-메틸술폰파닐벤조푸란-6-카르보닐)아미노]페닐]카르바메이트의 합성

- [2459] 피리딘 (3 mL) 중 3-메틸술파닐벤조푸란-6-카르복실산 (100 mg, 0.480 mmol), EDCI (187 mg, 0.975 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (144 mg, 0.476 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (10 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제됨에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[(3-메틸술파닐벤조푸란-6-카르보닐)아미노]페닐]카르바메이트 (220 mg, 93.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 493.1, 측정치 493.2 (Boc 및 *t*-Bu 절단된 덩어리).
- [2460] 단계 5: *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[3-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-6-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트의 합성
- [2461] MeOH (3 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[(3-메틸술파닐벤조푸란-6-카르보닐)아미노]페닐]카르바메이트 (210 mg, 0.426 mmol)의 용액에 PhI(OAc)₂ (210 mg, 0.652 mmol), NH₂COONH₄ (68 mg, 0.871 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (10 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제됨에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[3-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-6-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (50 mg, 22.4% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ ppm 8.28 (s, 1 H) 8.11 - 8.20 (m, 1 H) 7.94 - 8.06 (m, 1 H) 7.80 (d, J = 8.25 Hz, 1 H) 7.44 - 7.63 (m, 3 H) 7.36 (s, 1 H) 7.25 (br d, J = 4.00 Hz, 1 H) 7.12 (s, 2 H) 6.65 - 6.78 (m, 1 H) 3.32 (s, 3 H) 1.57 (s, 9 H).
- [2462] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-3-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-6-카르복사미드 (화합물 258)의 합성
- [2463] HFIP (1 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[3-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-6-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (50 mg, 95.5 μmol) TFA (23 mg, 0.202 mmol)의 용액을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 10 분 내에 39%에서 69% B, 2.5 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 215 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-3-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-6-카르복사미드 (5.1 mg, 12.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.
- [2464] 화합물 258: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.88 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.03 (d, J = 8.28 Hz, 1 H) 7.88 - 7.96 (m, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.60 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.33 (dd, J = 8.28, 2.26 Hz, 1 H) 7.22 (t, J = 8.91 Hz, 2 H) 6.88 (d, J = 5.53 Hz, 1 H) 5.18 (s, 2 H) 5.06 (s, 1 H) 3.27 (s, 3 H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.48; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 424.1, 측정치 424.2; HPLC: 97.19% @254 nm, 94.44% @220 nm.
- [2465] 실시예 108. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복사미드 (화합물 237)의 합성



[2466]

[2467]

[2468]

단계 1: 메틸 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트

MeCN (25 mL) 및 DMF (25 mL) 중 2-히드록시-5-메틸술파닐-벤즈알데히드 (5 g, 29.7 mmol) 및 Cs_2CO_3 (20 g, 61.4 mmol)의 용액에 메틸 2-브로모아세테이트 (3.5 mL 37.9 mmol)를 20°C에서 첨가하였고 혼합물을 85°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 물 (100 mL) 첨가에 의해 원청시켰고, EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (3 g, 45.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.59 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.75 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 0.88 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.76, 2.00 Hz, 1H), 3.95 - 4.05 (m, 3H), 2.45 - 2.60 (m, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 223.0, 측정치 223.1.

[2469]

단계 2: 메틸 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[2470]

DCM (30 mL) 중 메틸 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (3 g, 13.5 mmol)의 용액에 m-CPBA (329 mg, 1.62 mmol, 85% 순도)를 0°C에서 첨가하였고 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 물 (50 mL) 첨가에 의해 원청시켰고, 에틸 아세테이트 (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술파닐벤조푸란-2-카르복실레이트 (2.23 g, 69.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ ppm 8.10 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.60 (d, J = 0.75 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 239.0, 측정치 239.0.

[2471]

단계 3: 메틸 5-(메틸숯피미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[2472]

MeOH (20 mL) 중 메틸 5-메틸숯피미도일벤조푸란-2-카르복실레이트 (2.1 g, 8.81 mmol) 및 $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ (1.38 g, 17.6

mmol)의 용액에 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (7.10 g, 22.0 mmol)를 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 물 (50 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, 에틸 아세테이트 (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트 (669 mg, 29.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.45 (d, J = 1.51 Hz, 1H) 8.13 (dd, J = 8.78, 2.01 Hz, 1H) 7.76 (d, J = 8.78 Hz, 1H) 7.64 (d, J = 0.75 Hz, 1H) 4.03 (s, 3H) 3.18 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 254.0, 측정치 254.1.

[2473] 단계 4: 메틸 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트의 합성

[2474] DCE (4 mL) 중 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트 (400 mg, 1.58 mmol), 에틸보론산 (175 mg, 2.37 mmol), Cs_2CO_3 (1.03 g, 3.16 mmol), 2,2'-비피리딘 (247 mg, 1.58 mmol) 및 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (344 mg, 1.90 mmol)의 용액에 70℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (20 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Gemini C18 75×40 mm× 3 μm ; 이동상 A: 10 mm NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 6%에서 55% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트 (60 mg, 13.5% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.37 - 8.43 (m, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 0.79 - 0.87 (m, 2H), 0.39 - 0.53 (m, 3H).

[2475] 단계 5: 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실산의 합성

[2476] THF (0.5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 메틸 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실레이트 (50 mg, 0.178 mmol)의 용액에 $\text{LiOH-H}_2\text{O}$ (37.3 mg, 0.889 mmol)를 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.5 N의 HCl 수용액을 이용해 pH ~ 5로 산성화하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 물 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, DCM 및 i-PrOH (3:1, 20 mL * 5)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실산 (40 mg, 84.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.50 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.91, 1.88 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.87 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.92 - 3.18 (m, 2H), 1.25 - 1.28 (m, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 268.1, 측정치 268.1.

[2477] 단계 6: tert-부틸 N-[2-[[5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2478] 피리딘 (1 mL) 중 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복실산 (50 mg, 0.187 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (56.5 mg, 0.187 mmol)의 용액에 EDCI (35.7 mg, 0.187 mmol) 및 T3P (357.10 mg, 0.561 mmol, 50% 순도)를 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 50℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 물 (10 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, 에틸 아세테이트 (10 mL * 3)로 추출하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 30~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 20 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (50 mg, 48.5% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 552.2, 측정치 552.3.

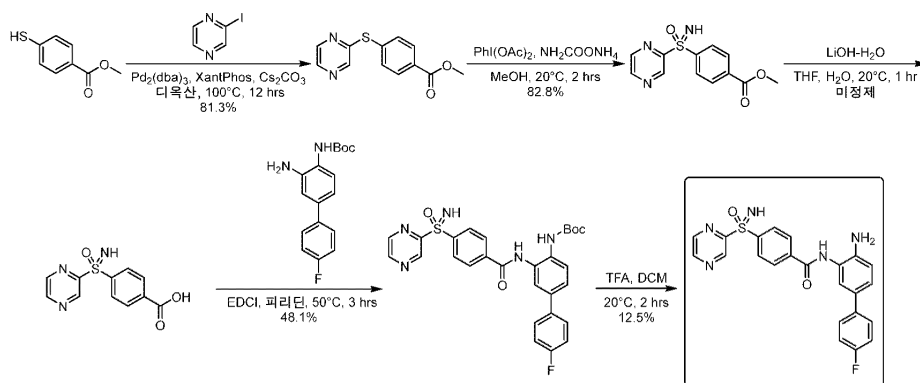
[2479] 단계 7: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복스아미드 (화

합물 237)의 합성

[2480] HFIP (1 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (40 mg, 0.073 mmol)의 용액에 TFA (83 mg, 0.725 mmol)를 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 20℃에서 5 시간 동안 교반하였고 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH~8로 조정하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 10 mm NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: ACN; 구배: 7.8 분 내에 4%에서 72% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-2-카르복사미드 (8.8 mg, 26.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2481] 화합물 237: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.33 - 8.40 (m, 2H), 8.02 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1H), 7.68 - 7.77 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 8.78, 5.27 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.28, 2.01 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.66 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.02 - 3.13 (m, 1 H), 2.84 - 2.96 (m, 1H), 1.19 - 1.34 (m, 4H); [M+H]⁺ m/z: 계산치 452.1, 측정치 452.2. HPLC: 100.00%@220 nm, 100.00%@254 nm.

[2482] 실시예 109. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 195)의 합성



[2483]

[2484] 단계 1: 메틸 4-피라진-2-일술폰아닐벤조에이트의 합성

[2485] 디옥산 (20 mL) 중 메틸 4-술폰아닐벤조에이트 (1 g, 5.94 mmol), 2-요오도피라진 (1.22 g, 5.94 mmol), Pd₂(dba)₃ (280 mg, 0.306 mmol), XantPhos (340 mg, 0.588 mmol) 및 Cs₂CO₃ (5.81 g, 17.8 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~25%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-피라진-2-일술폰아닐벤조에이트 (1.19 g, 81.3% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 8.50 - 8.53 (m, 1H), 8.48 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 247.0; 측정치 247.0.

[2486] 단계 2: 메틸 4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[2487] MeOH (20 mL) 중 메틸 4-피라진-2-일술폰아닐벤조에이트 (1.19 g, 4.83 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (3.89 g, 12.1 mmol) 및 암모니아; 카르바산 (760 mg, 9.73 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~75%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 45 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤조에이트 (1.11 g, 82.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.41 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 2.26, 1.51 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4.77 Hz, 4H), 5.67 (s, 1H), 3.88 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 278.1; 측정치 278.0.

[2488] 단계 3: 4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤조산의 합성

[2489] H₂O (3 mL) 및 THF (10 mL) 중 메틸 4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤조에이트 (200 mg, 0.721 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O (100 mg, 2.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 2N HCl 수용액을 이용해 pH 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤조산 (200 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 264.0, 측정치 264.0.

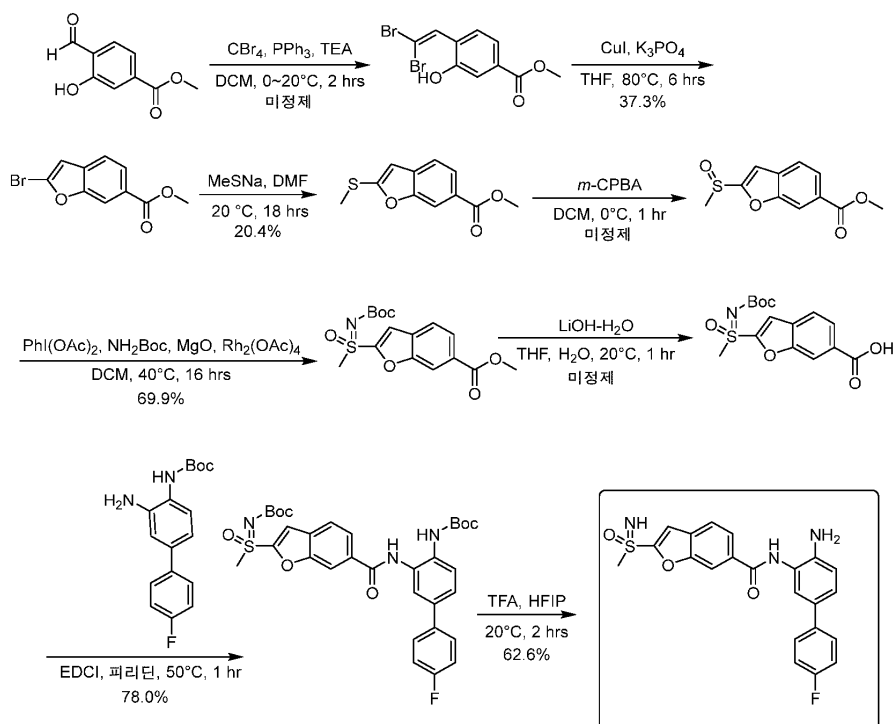
[2490] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2491] 피리딘 (3 mL) 중 4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤조산 (150 mg, 0.570 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (150 mg, 0.496 mmol) 및 EDCI (165 mg, 0.861 mmol)의 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~56%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (150 mg, 48.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 548.2, 측정치 548.2.

[2492] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤즈아미드의 합성

[2493] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (150 mg, 0.274 mmol)의 용액에 TFA (0.4 mL, 5.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₃-H₂O + NH₄HCO₃ v/v) - ACN; 이동상 B: ACN; 구배: 7.8 분 내에 35%에서 65% B, 0.5 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220nm, 254nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(피라진-2-일술폰이미도일)벤즈아미드 (15.3 mg, 12.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.90 (s, 1H), 9.43 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.38 Hz, 1H), 8.73 - 8.78 (m, 1H), 8.16 (s, 4H), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.38, 2.13 Hz, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.16 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.479; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 448.1, 측정치 448.1; HPLC: 95.76%@220nm; 96.28%@254nm.

[2494] 실시예 110. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-6-카르복사미드 (화합물 187)의 합성



[2495]

[2496] 단계 1: 메틸 4-(2, 2-디브로모비닐)-3-히드록시-벤조에이트의 합성

[2497]

DCM (50 mL) 중 CBr_4 (27.6 g, 83.2 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM (150 mL) 중 PPh_3 (43.7 g, 167 mmol)의 용액에 적가하였다. 10 분후, TEA (23.2 mL, 167 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. DCM (50 mL) 중 메틸 4-포름일-3-히드록시-벤조에이트 (5 g, 27.8 mmol)를 적가하였다. 내부 온도를 모든 상기 시약의 첨가 동안 10°C 아래 유지하였다. 혼합물을 30 분 동안 0°C에서 교반하였다. 그 다음 혼합물을 25°C로 가온하였고 1 시간 동안 25°C에서 교반하였다. 반응을 포화된 수성 NH_4Cl 용액 (500 mL)의 첨가에 의해 퀀칭시켰다. 용액을 2개 상으로 분리하였고, 수성 층을 DCM (100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켜 흑색 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 DCM (50 mL)에 용해시켰다. 석유 에테르를 황색 고체가 형성되지 않는 때까지 첨가하였다. 황색 고체를 여과제거하였고 여과물을 감압 하에 농축시켜 흑색 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 220 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 100 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(2, 2-디브로모비닐)-3-히드록시-벤조에이트 (4.42 g, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 - 7.66 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[2498]

단계 2: 메틸 2-브로모벤조푸란-6-카르복실레이트의 합성

[2499]

THF (90 mL) 중 메틸 4-(2,2-디브로모비닐)-3-히드록시-벤조에이트 (4.42 g, 13.2 mmol), K_3PO_4 (5.59 g, 26.3 mmol), 및 CuI (126 mg, 0.662 mmol)의 혼합물을 80°C로 가열하였고 80°C에서 6 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 황색 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-브로모벤조푸란-6-카르복실레이트 (1.25 g, 37.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

[2500]

단계 3: 메틸 2-메틸술파닐벤조푸란-6-카르복실레이트의 합성

[2501]

DMF (40 mL) 중 메틸 2-브로모벤조푸란-6-카르복실레이트 (900 mg, 3.53 mmol)의 용액에 MeSNa (500 mg, 7.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였고 물 (100 mL) 이어서 염수 (50 mL)로 세정하였다. 유기 분획을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과

하였고 감압 하에 농축시켜 황색 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, EtOAc 0~35%와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 45 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-메틸술피닐벤조푸란-6-카르복실레이트 (160 mg, 20.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

[2502] 수용액의 pH 값을 1N HCl을 이용해 4-5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 2-메틸술피닐벤조푸란-6-카르복실산 (665 mg, 미정제)을 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (br d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).

[2503] 단계 4: 메틸 2-메틸술피닐벤조푸란-6-카르복실레이트의 합성

[2504] DCM (10 mL) 중 메틸 2-메틸술피닐벤조푸란-6-카르복실레이트 (160 mg, 0.720 mmol)의 용액에 m-CPBA (128 mg, 0.742 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 첨가후 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하였고 요오드화칼륨-전분 시험지가 청색으로 변하지 않는 때까지 포화된 Na₂SO₃ 수용액으로 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 45 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-메틸술피닐벤조푸란-6-카르복실레이트 (186 mg, 미정제)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.07 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 239.0, 측정치 238.9.

[2505] 단계 5: 메틸 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-6-카르복실레이트의 합성

[2506] DCM (15 mL) 중 메틸 2-메틸술피닐벤조푸란-6-카르복실레이트 (166 mg, 0.697 mmol), NH₂Boc (163 mg, 1.39 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (337 mg, 1.05 mmol), MgO (144 mg, 3.49 mmol), 및 디로듐 테트라아세테이트 (16 mg, 0.036 mmol)의 혼합물을 40℃로 가열하였고 40℃에서 16 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 고체를 여과제거하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-6-카르복실레이트 (172 mg, 69.9% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[2507] 단계 6: 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-6-카르복실산의 합성

[2508] THF (10 mL) 중 메틸 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸술폰이미도일) 벤조푸란-6-카르복실레이트 (170 mg, 0.481 mmol)의 용액에 H₂O (5 mL) 중 LiOH·H₂O (101 mg, 2.41 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH 값을 1N HCl을 이용해 4-5로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (50 * 3 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 감압 하에 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-6-카르복실산 (186 mg, 미정제)으로 황색 오일로서 농축시켰다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.15 (br s, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

[2509] 단계 7: tert-부틸 N-[[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트]벤조푸란-2-일]-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트의 합성

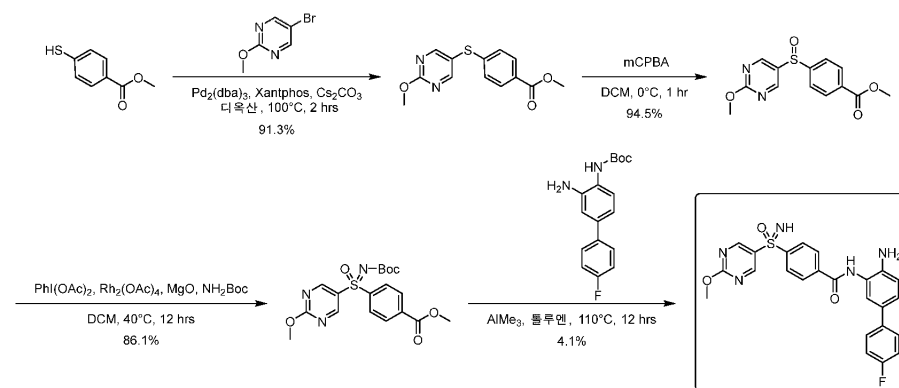
[2510] 피리딘 (10 mL) 중 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-6-카르복실산 (180 mg, 0.530 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (165 mg, 0.546 mmol) 및 EDCI (153 mg, 0.798 mmol)의 혼합물을 50℃로 가열하였고 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 부었다.

생성된 용액을 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였고, 염수 (50 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, EtOAc 0~45%와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조푸란-2-일]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (258 mg, 78.0% 수율)를 보라색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.08 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.93 - 8.04 (m, 2H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.74 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (s, 9H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -115.62.

[2511] 단계 8: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-6-카르복사미드 (화합물 187)의 합성

[2512] HFIP (10 mL) 중 tert-부틸 N-[[6-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조푸란-2-일]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (258 mg, 0.414 mmol)의 용액에 TFA (0.64 mL, 8.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 황색 잔류물을 제공하였다. 황색 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하였다. 용액의 pH 값을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 갈색 고체를 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 메탄올과 디클로로메탄/메탄올, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-6-카르복사미드 (109.7 mg, 62.6% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.27 (d, J = 1.3 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.49; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 424.1, 측정치 424.0; HPLC: 98.30%@220 nm; 99.28%@254 nm.

[2513] 실시예 111. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 218)의 합성



[2514] 단계 1: 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술팜닐벤조에이트의 합성

[2515] 디옥산 (30 mL) 중 메틸 4-술팜닐벤조에이트 (1 g, 5.94 mmol), 5-브로모-2-메톡시-피리미딘 (1.2 g, 6.35 mmol)의 혼합물에 Pd₂(dba)₃ (1.7 g, 1.86 mmol), XantPhos (1.1 g, 1.90 mmol) 및 Cs₂CO₃ (6 g, 18.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭 시켰고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, EtOAc 0~30%와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술팜닐벤조에이트 (1.5 g, 91.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.64 (s, 2H), 7.93 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H),

3.90 - 3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 2H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 277.1, 측정치 277.1.

[2517] 단계 2: 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트의 합성

[2518] DCM (20 mL) 중 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트 (1.5 g, 5.43 mmol)의 용액에 m-CPBA (971 mg, 5.62 mmol)를 0℃에서 첨가하였고 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, EtOAc 0~30%와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트 (1.5 g, 94.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.70 (s, 2H), 8.20 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.95 - 3.97 (m, 1H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 293.1, 측정치 293.2.

[2519] 단계 3: 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

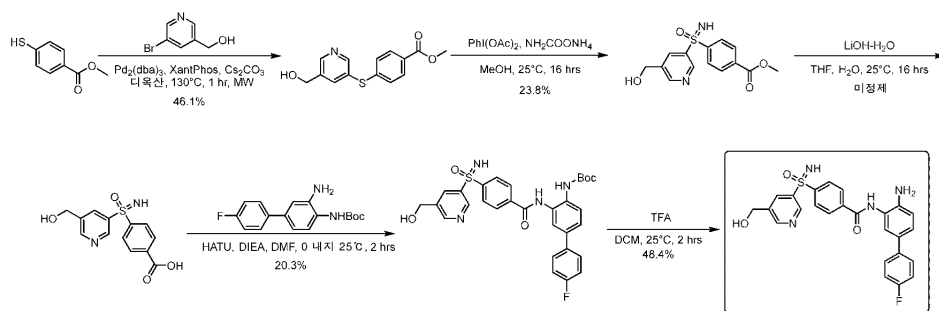
[2520] DCM (30 mL) 중 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트 (1.5 g, 5.13 mmol), NH₂Boc (1.2 g, 10.2 mmol), MgO (1 g, 24.2 mmol) 및 PhI(OAc)₂ (2.5 g, 7.76 mmol)의 용액에 Rh₂(OAc)₄ (240 mg, 0.543 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, EtOAc 0~30%와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조에이트 (1.8 g, 86.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.02 (s, 2H), 8.22 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 8.06 - 8.11 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 408.1, 측정치 308.1. (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리).

[2521] 단계 4: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

[2522] 톨루엔 (10 mL) 중 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조에이트 (500 mg, 1.23 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (375 mg, 1.24 mmol)의 용액에 톨루엔 중 2M AlMe₃ (3 mL, 6.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였고 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 150 × 25 mm × 5 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 29%에서 59% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (24.2 mg, 4.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2523] 화합물 218: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.05 (s, 2H), 8.10 - 8.17 (m, 3H), 8.01 - 8.08 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.47 (br dd, J = 7.91, 5.65 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.28, 2.01 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.66 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.87 (br s, 2H), 3.38 (s, 1H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 478.1, 측정치 478.1; HPLC: 97.4% @254 nm, 98.5% @220 nm.

[2524] 실시예 112. N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-4-(5-(히드록시메틸)피리딘-3-술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 250)의 합성



[2525]

[2526] 단계 1: 메틸 4-((5-플루오로피리딘-3-일)티오)벤조에이트의 합성

[2527]

디옥산 (10 mL) 중 (5-브로모-3-피리딜)메탄올 (670 mg, 3.56 mmol), 메틸 4-술포닐벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol), Pd_2dba_3 (544 mg, 0.594 mmol), XantPhos (688 mg, 1.19 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.9 g, 8.90 mmol)의 혼합물을 N_2 기체로 주변 온도에서 3 분 동안 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 130°C 에서 1 시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. 5개 배치 반응 혼합물을 조합하였고, 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[5-(히드록시메틸)-3-피리딜]술포닐]벤조에이트 (377 mg, 46.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 276.1, 측정치 275.8.

[2528]

단계 2: 메틸 4-(5-(히드록시메틸)피리딘-3-술포이미도일)벤조에이트의 합성

[2529]

MeOH (35 mL) 중 메틸 4-[[5-(히드록시메틸)-3-피리딜]술포닐]벤조에이트 (377 mg, 1.37 mmol)의 용액에 $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ (211 mg, 2.70 mmol) 및 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.30 g, 4.04 mmol)를 0°C 에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)로 희석하였고 EtOAc (50 mL □ 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 (실리카, EtOAc, 254 nm)로 용리된 분취형 TLC에 의해 정제시켜 메틸 4-[[5-(히드록시메틸)-3-피리딜]술포이미도일]벤조에이트 (100 mg, 23.8% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 307.1, 측정치 307.2.

[2530]

단계 3: 4-(5-(히드록시메틸)피리딘-3-술포이미도일)벤조산의 합성

[2531]

MeOH (12 mL) 중 메틸 4-[[5-(히드록시메틸)-3-피리딜]술포이미도일]벤조에이트 (150 mg, 0.489 mmol)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (23.0 mg, 0.548 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석하였고, 1N HCl 수용액을 이용해 pH~6으로 조정하였고 감압 하에 농축시켜 4-[[5-(히드록시메틸)-3-피리딜]술포이미도일]벤조산 (143 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 293.1, 측정치 292.9.

[2532]

단계 4: tert-부틸 (4'-플루오로-3-(4-(5-(히드록시메틸)피리딘-3-술포이미도일)벤즈아미도)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트의 합성

[2533]

DMF (5.00 mL) 중 4-[[5-(히드록시메틸)-3-피리딜]술포이미도일]벤조산 (90.0 mg, 0.307 mmol), DIEA (122 mg, 0.944 mmol)의 용액에 HATU (176 mg, 0.462 mmol)를 0°C 에서 첨가하였다. 그 다음 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (104 mg, 0.343 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (15 mL)에 부었고, 수성 층을 EtOAc (15 mL □ 3)로 추출하였다. 유기 층을 물 (50 mL □ 3) 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 농축시켰다. 미정제물을 다른 2개 배치와 조합하였고 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 100 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 20 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[5-(히드록시메틸)-3-피리딜]술포이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (90.0 mg, 20.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.65 (br s, 1 H) 9.05 - 9.10 (m, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 7.98 - 8.09 (m, 5 H) 7.46 (br dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 2 H) 7.28 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1 H) 7.15 (br d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.03 (br t, J = 8.6 Hz, 2 H) 6.72 (s, 1 H) 4.74 (s, 2 H) 1.46 (s, 9 H); LCMS (ESI)

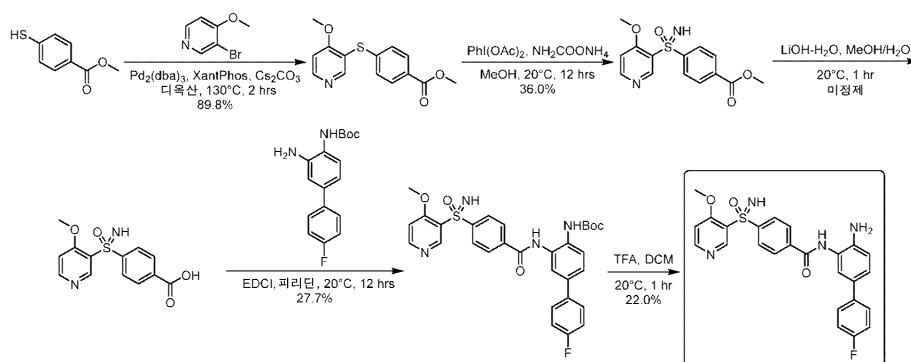
[M+H]⁺ m/z: 계산치 577.2, 측정치 577.1.

[2534] 단계 5: N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-4-(5-(히드록시메틸)피리딘-3-술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 250)의 합성

[2535] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[5-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (30.0 mg, 52.0 μmol)의 용액에 TFA (444 mg, 3.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 또 다른 배치와 조합하였고 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃ 용액을 이용해 pH-8로 조정하였고, 수성 층을 DCM (10 mL * 3)으로 추출하였다. 유기 층을 물 (40 mL) 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 농축시켰다. 미정제물을 분취형 HPLC (NH₃-H₂O)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[5-(히드록시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 (15.0 mg, 48.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2536] 화합물 250: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.87 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.14 (s, 4 H) 7.56 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2 H) 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2 H) 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 5.56 (t, J = 5.6 Hz, 1 H) 5.50 (s, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 4.61 (d, J = 5.5 Hz, 2 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.47; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 477.1, 측정치 477.2; HPLC: 98.82%@220 nm, 99.47%@254 nm.

[2537] 실시예 113. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 240)의 합성



[2538]

[2539] 단계 1: 메틸 4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰아닐]벤조에이트의 합성

[2540] 메틸 4-술폰아닐벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol), 3-브로모-4-메톡시-피리딘 (600 mg, 3.19 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온;팔라듐 (1.4 g, 1.53 mmol), (5-디페닐포스포닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (875 mg, 1.51 mmol) 및 디세슘;카르보네이트 (2.9 g, 8.90 mmol)를 디옥산 (10 mL) 중 마이크로파 튜브에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 130 °C에서 2 시간 동안 마이크로파에서 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰아닐]벤조에이트 (735 mg, 89.8% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 276.1, 측정치 276.1.

[2541] 단계 2: 메틸 4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2542] MeOH (4 mL) 중 메틸 4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰아닐]벤조에이트 (500 mg, 1.82 mmol)의 용액에 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (1.75 g, 5.43 mmol) 및 암모니아;카르바메이트 (860 mg, 11.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (15.0 mg, 48.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (200 mg, 36.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 307.1, 측정치 307.1.

[2543] 단계 3: 4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2544] MeOH (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 메틸 4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (180 mg, 0.588 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (80 mg, 1.91 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 6으로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (150 mg, 미정제)을 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.77 (s, 1H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 293.1, 측정치 293.1.

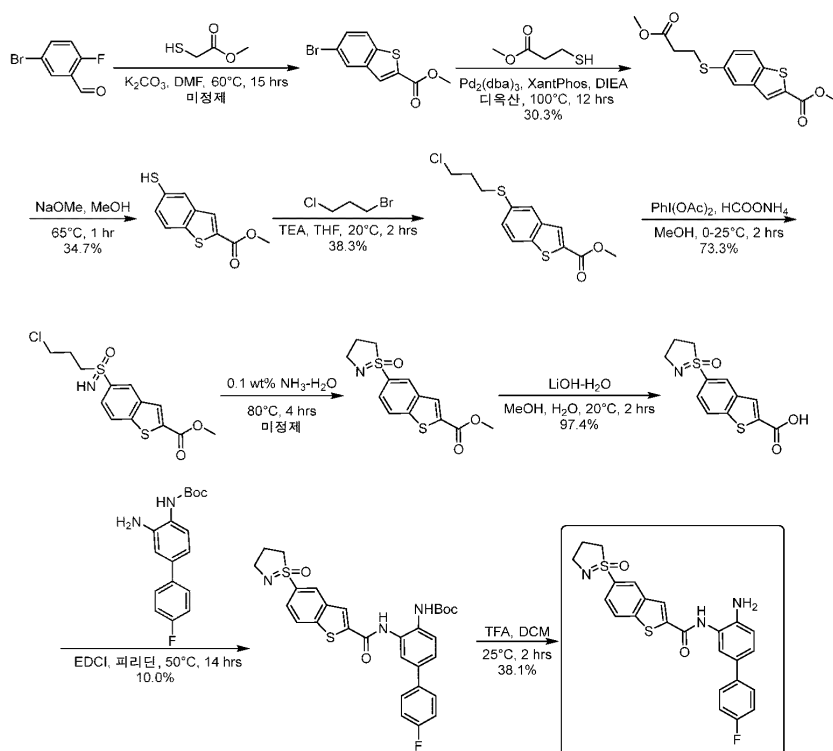
[2545] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2546] 피리딘 (3 mL) 중 4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (110 mg, 0.376 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (120 mg, 0.397 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (110 mg, 0.574 mmol)의 혼합물. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 피리딘을 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (60 mg, 27.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 577.2, 측정치 577.3.

[2547] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 240)의 합성

[2548] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (60 mg, 0.104 mmol)의 용액에 TFA (0.25 mL, 3.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃(v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 29%에서 59% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (10.9 mg, 22.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.87 - 9.94 (m, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.05 - 8.16 (m, 4 H), 7.57 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.15 (brs, 2 H), 3.81 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 117.464; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 477.1, 측정치 477.2; HPLC: 97.66%@220nm; 99.42%@254nm.

[2549] 실시예 114. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조티오펜-2-카르복사미드 (화합물 204)의 합성



[2550]

[2551]

[2552]

단계 1: 메틸 5-브로모벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

5-브로모-2-플루오로-벤즈알데히드 (10 g, 49.3 mmol), K_2CO_3 (27.2 g, 0.196 mol), 메틸 2-술파닐아세테이트 (5 mL, 54.8 mmol) 및 DMF (50 mL)의 혼합물을 60°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 H_2O (50 mL) 및 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 염수 (100 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 5-브로모벤조티오펜-2-카르복실레이트 (13.8 g, 미정제)를 녹색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 270.9, 측정치 271.0.

[2553]

단계 2: 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2554]

메틸 5-브로모벤조티오펜-2-카르복실레이트 (13.8 g, 50.9 mmol), 메틸 3-술파닐프로파노에이트 (6.8 mL, 61.4 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (2.94 g, 5.09 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐헵타-1,4-디엔-3-온;팔라듐 (2.33 g, 2.54 mmol), DIEA (27 mL, 0.155 mol) 및 디옥산 (50 mL)의 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0-30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (4.8 g, 30.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 311.0, 측정치 311.1.

[2555]

단계 3: 메틸 5-술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2556]

MeOH (50 mL) 중 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (4.8 g, 15.4 mmol) 및 NaOMe (3.4 g, 62.0 mmol)의 혼합물을 65°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl을 이용해 pH 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0-30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (1.2 g, 34.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 225.0, 측정치 225.1.

[2557] 단계 4: 메틸 5-(3-클로로프로필술폰과닐)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2558] THF (10 mL) 중 1-브로모-3-클로로-프로판 (1 mL, 10.1 mmol) 및 메틸 5-술폰과닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (1.2 g, 5.35 mmol)의 혼합물에 N,N-디에틸에탄아민 (1.5 mL, 10.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(3-클로로프로필술폰과닐)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (616 mg, 38.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (s, 1 H), 8.01 - 8.07 (m, 2 H), 7.53 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.02 (quin, J = 6.8 Hz, 2 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 301.0, 측정치 301.0.

[2559] 단계 5: 메틸 5-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2560] MeOH (1 mL) 중 메틸 5-(3-클로로프로필술폰과닐)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (616 mg, 2.05 mmol)의 용액에 암모니아;카르바산 (320 mg, 4.10 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (1.65 g, 5.12 mmol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 원청하였고 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~90%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (498 mg, 73.3% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 332.0, 측정치 332.0.

[2561] 단계 6: 메틸 5-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2562] 0.1 wt% NH₃-H₂O (4 mL) 중 메틸 5-(3-클로로프로필술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (498 mg, 1.50 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 0.1% NH₃-H₂O (4 mL)를 첨가하였고, 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 메틸 5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (506 mg, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.91 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.11 - 4.32 (m, 2 H), 4.00 (ddd, J = 9.1, 7.0, 4.3 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.58 - 2.66 (m, 2 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 296.0, 측정치 296.0.

[2563] 단계 7: 5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조티오펜-2-카르복실산의 합성

[2564] MeOH (1 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 메틸 5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (506 mg, 1.71 mmol) 및 LiOH-H₂O (215 mg, 5.12 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®, 컬럼: SepaFlash® Sphercial C18, 40 g, 40-60 μm, 120 Å; 30~40%로부터 MeCN과 MeCN/물 (HCl), 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조티오펜-2-카르복실산 (469.1 mg, 97.4% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.93 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 4.22 - 4.47 (m, 2 H), 4.01 - 4.01 (m, 2 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 282.0, 측정치 282.1.

[2565] 단계 8: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조티오펜-2-카르복실]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

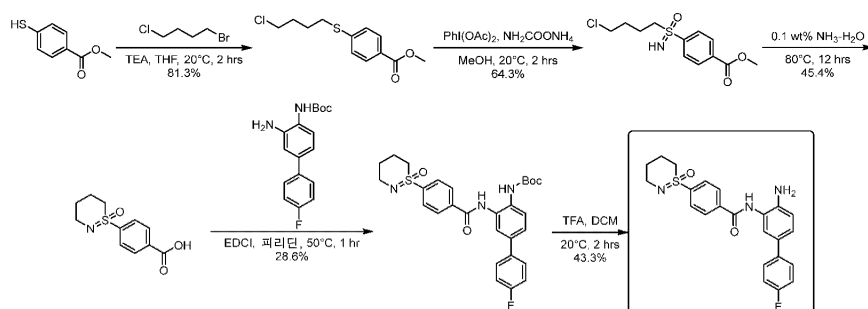
[2566] 피리딘 (1 mL) 중 5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조티오펜-2-카르복실산 (150 mg, 0.533 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (177 mg, 0.586 mmol) 및 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (123 mg, 0.640 mmol)의 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음 3-(에틸이미노)메틸렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (123 mg, 0.640 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 메탄올과 디클

로로메탄/MeOH, 유속 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조티오펜-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (30 mg, 10.0% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 566.2, 측정치 566.3.

[2567] 단계 9: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조티오펜-2-카르복사미드의 합성

[2568] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조티오펜-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (30 mg, 0.0530 mmol) 및 TFA (0.1 mL, 1.30 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰고 혼합물을 25 wt% $NH_3 \cdot H_2O$ 를 이용해 pH = 8로 조정하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm ; 이동상 A: NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 37%에서 67% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조티오펜-2-카르복사미드 (9.4 mg, 38.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.57 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 2 H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.02 (ddd, J = 10.4, 6.5, 5.3 Hz, 1 H), 3.87 (dt, J = 10.4, 6.6 Hz, 1 H), 3.48 - 3.60 (m, 2 H), 2.36 - 2.54 (m, 2 H); ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm -119.342; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.1, 측정치 466.2; HPLC: 98.76%@220nm; 99.06%@254nm.

[2569] 실시예 115. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1-옥소-1티아-2-아자시클로헥센-1-일)벤즈아미드 (화합물 243)의 합성



[2570]

[2571] 단계 1: 메틸 4-(4-클로로부틸술폰파닐)벤조에이트의 합성

[2572] THF (5 mL) 중 메틸 4-술폰파닐벤조에이트 (200 mg, 1.19 mmol) 및 1-브로모-4-클로로-부탄 (408 mg, 2.38 mmol)의 혼합물에 TEA (244 mg, 2.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~6%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(4-클로로부틸술폰파닐)벤조에이트 (250 mg, 81.26% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

[2573] 단계 2: 메틸 4-(4-클로로부틸술폰이미도일)벤조에이트의 합성

[2574] MeOH (6 mL) 중 메틸 4-(4-클로로부틸술폰파닐)벤조에이트 (250 mg, 0.966 mmol)의 용액에 암모니아;카르바산 (152 mg, 1.95 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (780 mg, 2.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)로 희석하였고 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~65%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(4-클로로부틸술폰이미도일)벤조에이트 (180 mg, 64.3% 수율)를 담황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z 계산치 290.1, 측정치 290.1.

[2575] 단계 3: 4-(1-옥소-1티아-2-아자시클로헥센-1-일)벤조산의 합성

[2576] 0.1 wt% $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (10 mL) 중 메틸 4-(4-클로로부틸술폰이미도일)벤조에이트 (240 mg, 0.828 mmol)의 혼합물을 80℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 건조시켜 4-(1-옥소-1-티아-2-아자시클로헥센-1-일)벤조산 (90 mg, 45.4% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 계산치 240.1, 측정치 240.1.

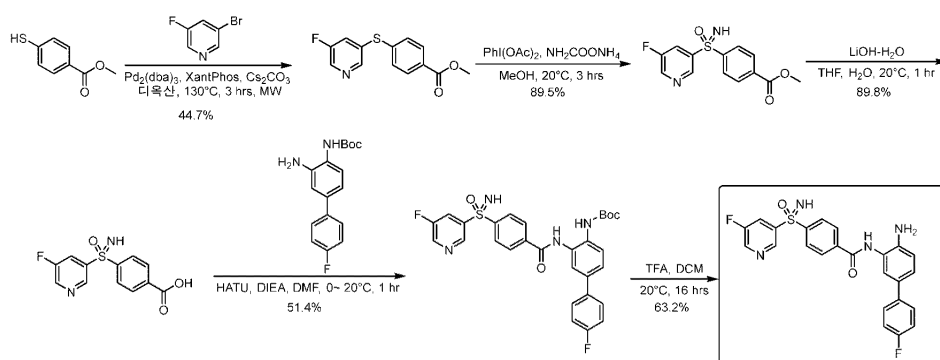
[2577] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(1-옥소-1-티아-2-아자시클로헥센-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2578] 피리딘 (5 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (104 mg, 0.344 mmol) 및 4-(1-옥소-1-티아-2-아자시클로헥센-1-일)벤조산 (80 mg, 0.334 mmol)의 용액에 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (96 mg, 0.501 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~65%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 60 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(1-옥소-1-티아-2-아자시클로헥센-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (50 mg, 28.6% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 524.2, 측정치 524.3.

[2579] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1-옥소-1-티아-2-아자시클로헥센-1-일)벤즈아미드의 합성

[2580] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(1-옥소-1-티아-2-아자시클로헥센-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (40 mg, 0.0764 mmol)의 용액에 TFA (0.12 mL, 1.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 25 wt% $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ 를 이용해 pH = 8로 조정하였고, 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2-Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm ; 이동상 A: 물 (NH_4HCO_3)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8 분 내에 25 %에서 55 % B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-(1-옥소-1-티아-2-아자시클로헥센-1-일)벤즈아미드 (14 mg, 43.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.95 (s, 1H), 8.16 - 8.28 (m, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.41 - 3.50 (m, 2H), 3.02 - 3.23 (m, 2H), 2.22 - 2.37 (m, 1 H), 2.07 - 2.19 (m, 1H), 1.59 - 1.78 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm - 117.456; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 424.1, 측정치 424.2; HPLC: 98.35%@220nm, 98.95%@254nm.

[2581] 실시예 116. N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-4-(5-플루오로피리딘-3-술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 206)의 합성



[2582] 단계 1: 메틸 4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트의 합성

[2583] 디옥산 (10 mL) 중 메틸 4-술폰닐벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol), 3-브로모-5-플루오로-피리딘 (628 mg, 3.57 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (544 mg, 0.595 mmol), XantPhos (688 mg, 1.19 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.91 g, 8.92 mmol)의 혼합물을 N_2 기체로 주변 온도에서 5 분 동안 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 130℃에서 3 시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류

물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (700 mg, 44.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2585] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 8.36 - 8.52 (2 H, m) 7.94 - 8.07 (2 H, m) 7.32 - 7.44 (3 H, m) 3.93 (3 H, s); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 264.1, 측정치 264.1.

[2586] 단계 2: 메틸 4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2587] MeOH (30 mL) 중 메틸 4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (600 mg, 2.28 mmol)의 용액에 $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ (267 mg, 3.42 mmol) 및 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2.20 g, 6.84 mmol)를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하였고 EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (600 mg, 89.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 295.1, 측정치 295.1.

[2588] 단계 3: 4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2589] MeOH (20 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 메틸 4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (600 mg, 2.04 mmol)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (171 mg, 4.08 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 수성 층을 2M HCl 수용액을 이용해 pH~ 4로 산성화하였고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였고, 진공에 농축시켜 4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (600 mg, 89.8% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.28 - 13.59 (1 H, m) 8.98 (1 H, s) 8.84 (1 H, d, J = 2.6 Hz) 8.25 - 8.36 (1 H, m) 8.14 - 8.21 (2 H, m) 8.05 - 8.13 (2 H, m) 5.69 (1 H, br s).

[2590] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2591] DMF (15 mL) 중 4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (500 mg, 1.78 mmol), DIEA (692 mg, 5.35 mmol)의 용액에 HATU (1.02 g, 2.68 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 그 다음 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐] 카르바메이트 (593 mg, 1.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (100 mL)에 부었고, 수성 층을 여과하였고 필터 케이크를 물 (10 mL * 2)로 세정하였다. 필터 케이크를 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (600 mg, 51.4% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 565.2, 측정치 565.3.

[2592] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 206)의 합성

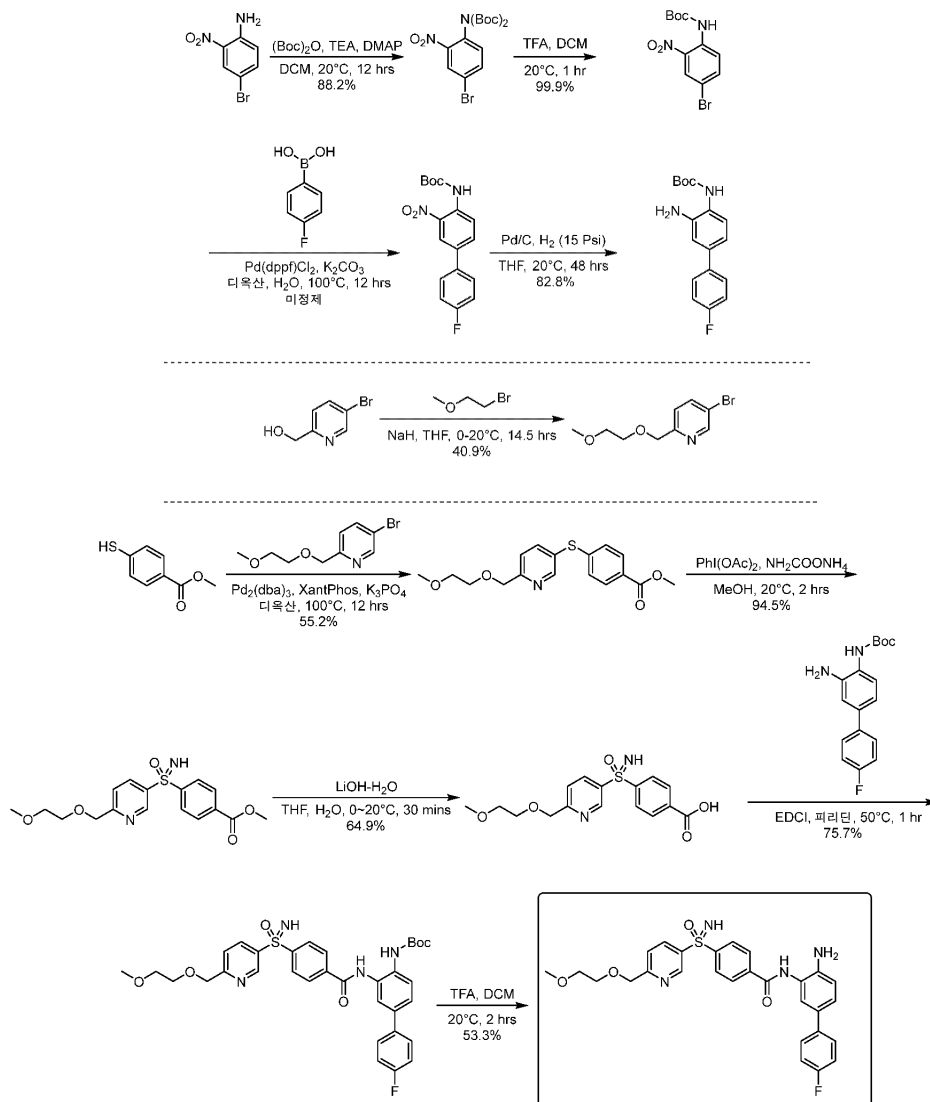
[2593] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일] 벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (400 mg, 0.708 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 수용액을 이용해 pH ~ 8로 조정하였고, EtOAc (3 * 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®, 컬럼: Kromasil Eternity XT 150 * 30 mm * 10 μm , C18, 40 g, 40-60 μm , 120 Å; 28~48%로부터 MeCN과 물($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN), 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-플루오로-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (260 mg, 63.2% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다.

[2594] 화합물 206: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.88 (1 H, s) 9.00 (1 H, s) 8.84 (1 H, d, J = 2.5 Hz) 8.30 - 8.39 (1 H, m) 8.17 (4 H, q, J = 8.5 Hz) 7.56 (2 H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz) 7.47 (1 H, d, J = 2.0 Hz)

7.31 (1 H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz) 7.21 (2 H, t, J = 8.9 Hz) 6.84 (1 H, d, J = 8.5 Hz) 5.68 (1 H, s) 5.08 - 5.22 (2 H, m); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.46, -124.20; LCMS (ESI) [M+H]⁺_{m/z}: 계산치 465.1, 측정치 465.1; HPLC: 99.95%@220 nm, 99.95%@254 nm.

[2595]

실시예 117. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 246)의 합성



[2596]

[2597]

단계 1: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트의 합성

[2598]

DCM (1.5 L) 중 4-브로모-2-니트로-아닐린 (250 g, 1.15 mol), DMAP (15 g, 0.123 mol), TEA (485 mL, 3.48 mol)의 용액에 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트 (558 mL, 2.43 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (6000 mL)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (848 g, 88.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.33 (s, 18H).

[2599]

단계 2: tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트의 합성

[2600]

DCM (2000 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (210 g, 0.503 mol)의 용액에 TFA (67 mL, 0.860 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 또 다른 배치와 조합하였다. 생성된 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였고 DCM (500 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 tert-부

틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (319 g, 99.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. 잔류물 (100 mg)을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 추가로 정제시켜 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (52.5 mg, 전달을 위해)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.67 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H); HPLC: 98.07%@220nm, 99.73%@254nm.

[2601] 단계 3: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[2602] 디옥산 (1.8 L) 및 H₂O (300 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (240 g, 0.757 mol), (4-플루오로페닐)보론산 (136 g, 0.972 mol), K₂CO₃ (314 g, 2.27 mol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (13 g, 15.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 혼합물을 얼음 물 (3 L)에 부었다. 혼합물을 NH₄Cl 고체를 이용해 pH = 8로 조정하였고 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 여과하였고, 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (369 g, 미정제)를 녹색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 1.39 - 1.50 (m, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 115.611.

[2603] 단계 4: tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2604] THF (1.2 L) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (150 g, 0.451 mol)의 용액에 Pd/C (33 g, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 수소로 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에 (15 Psi) 20°C에서 48 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (1 L * 5)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (113 g, 82.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.49 - 7.64 (m, 2H), 7.16 - 7.39 (m, 3H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 116.348; LCMS (ESI) [M+MeCN+H]⁺ m/z: 계산치 344.1, 측정치 344.2; HPLC: 98.40%@220nm, 99.53%@254nm.

[2605] 단계 5: 5-브로모-2-(2-메톡시에톡시메틸)피리딘의 합성

[2606] THF (15 mL) 중 1-브로모-2-메톡시-에탄 (2.8 mL, 29.8 mmol)의 용액에 NaH (1.8 g, 45.0 mmol, 60 wt% 중)를 0°C에서 첨가하였고 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였고, 그 다음 (5-브로모-2-피리딜)메탄올 (2.8 g, 14.9 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 냉수 (20 mL)로 쿨링하였고, 그 다음 EtOAc로 추출하였고 Na₂SO₄로 건조하였고 증발시켜 미정제 생산물을 얻었다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 5-브로모-2-(2-메톡시에톡시메틸)피리딘 (1.5 g, 미정제)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 248.0, 측정치 248.0.

[2607] 단계 6: 메틸 4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰닐]벤조에이트의 합성

[2608] 디옥산 (10 mL) 중 5-브로모-2-(2-메톡시에톡시메틸)피리딘 (750 mg, 3.05 mmol) 및 메틸 4-술폰닐벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol)의 용액에 K₃PO₄ (1.9 g, 8.95 mmol), Xantphos (172 mg, 0.297 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (271 mg, 0.296 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~65%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰닐]벤조에이트 (545 mg, 55.2% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 334.1, 측정치 334.1.

[2609] 단계 7: 메틸 4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2610] MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰닐]벤조에이트 (545 mg, 1.63 mmol)의 용액에

PhI(OAc)₂ (1.32 g, 4.09 mmol), NH₂COONH₄ (256 mg, 3.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash®실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트 (563 mg)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 365.1, 측정치 365.1.

[2611] 단계 8: 4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산의 합성

[2612] H₂O (3 mL) 및 THF (9 mL) 중 메틸 4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트 (513 mg, 1.41 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O (185 mg, 4.41 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 30 분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산 (320 mg, 64.9% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다.

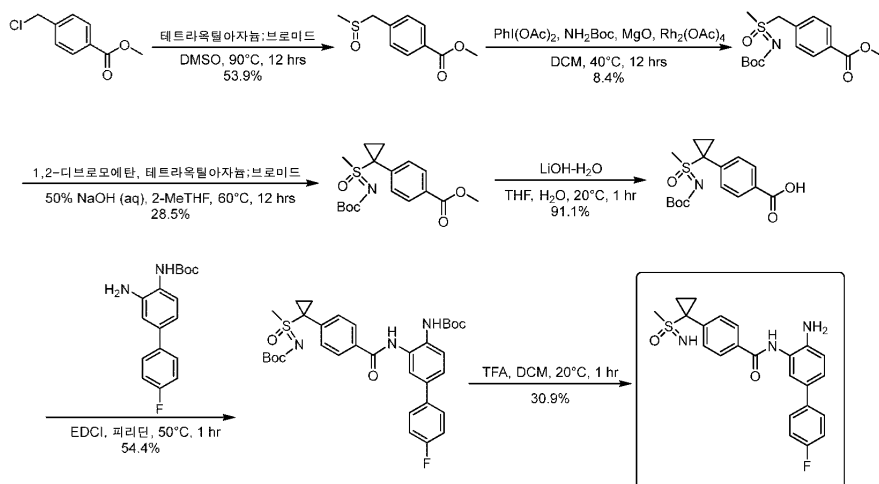
[2613] 단계 9: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2614] 피리딘 (10 mL) 중 4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산 (320 mg, 0.913 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (415 mg, 1.37 mmol)의 용액에 EDCI (263 mg, 1.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash®실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 메탄올과 EtOAc/메탄올, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (439 mg, 75.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 635.4, 측정치 635.2.

[2615] 단계 10: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

[2616] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (439 mg, 0.692 mmol)의 용액에 TFA (1.1 mL, 14.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 25 wt% NH₃-H₂O를 이용해 pH = 8로 조정하였고, 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 33 %에서 63 % B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[6-(2-메톡시에톡시메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 (197.2 mg, 53.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.86 (s, 1H), 9.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 4H), 7.43 - 7.67 (m, 4H), 7.15 - 7.35 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.63 (dd, J = 5.5, 3.6 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 5.6, 3.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.464; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 535.2, 측정치 535.3; HPLC: 98.80%@220nm; 99.66%@254nm.

[2617] 실시예 118. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[1-(메틸술폰이미도일)시클로프로필]벤즈아미드 (화합물 251)의 합성



[2618]

[2619] 단계 1: 메틸 4-(메틸술폰피닐메틸)벤조에이트의 합성

[2620] DMSO (50 mL) 중 메틸 4-(클로로메틸)벤조에이트 (4 g, 21.7 mmol) 및 테트라옥틸암모늄;브로미드 (13 g, 23.8 mmol)의 혼합물을 90°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 30 mL의 물을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL * 3)에 의해 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 40 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~46%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(메틸술폰피닐메틸)벤조에이트 (2.48 g, 53.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 213.1, 측정치 213.1.

[2621] 단계 2: 메틸 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조에이트의 합성

[2622] DCM (20 mL) 중 메틸 4-(메틸술폰피닐메틸)벤조에이트 (1 g, 4.71 mmol), PhI(OAc)₂ (2.28 g, 7.07 mmol), Rh₂(OAc)₄ (105 mg, 0.238 mmol), BocNH₂ (1.21 g, 10.4 mmol) 및 MgO (950 mg, 23.6 mmol)의 혼합물을 40°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~21%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조에이트 (130 mg, 8.4% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.89 - 3.95 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 328.1, 측정치 328.1.

[2623] 단계 3: 메틸 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조에이트의 합성

[2624] 2-MeTHF (10 mL) 중 메틸 4-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]벤조에이트 (130 mg, 0.397 mmol), 테트라옥틸암모늄;브로미드 (22 mg, 0.0402 mmol) 및 1,2-디브로모에탄 (746 mg, 3.97 mmol)의 혼합물에 50% NaOH 수용액 (0.16 mL, 4.00 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 20 mL의 물을 첨가하였고 혼합물을 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 세정하였고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 4 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조에이트 (40 mg, 28.5% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 354.1, 측정치 354.1.

[2625] 단계 4: 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조산의 합성

[2626] H₂O (2 mL) 및 THF (2 mL) 중 메틸 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조에이트 (40 mg, 0.113 mmol) 및 LiOH-H₂O (25 mg, 0.596 mmol)의 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 1N HCl

수용액을 첨가하여 pH 5로 조정하였다. 그 다음 혼합물을 EtOAc (5 mL * 3)로 추출하였고, 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켜 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조산 (35 mg, 91.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 340.1, 측정치 340.1.

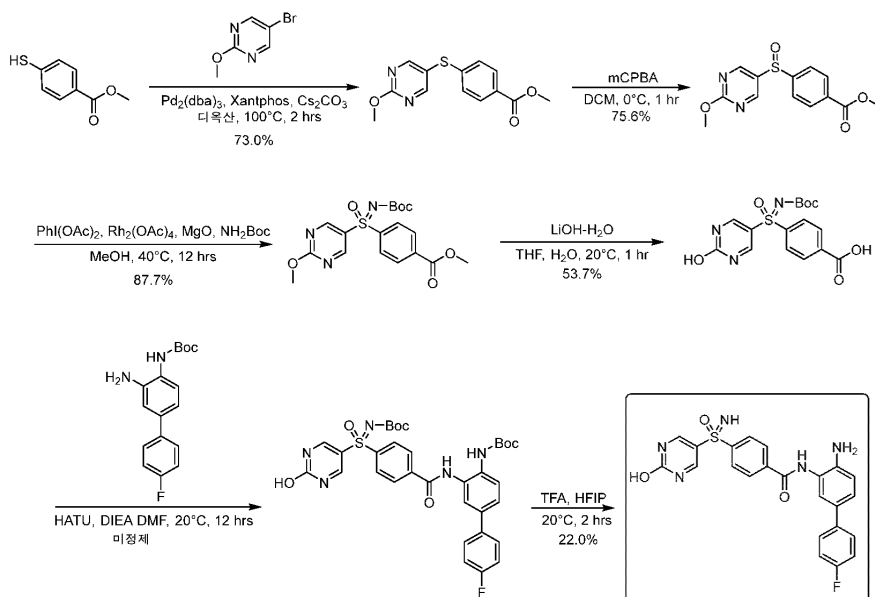
[2627] 단계 5: tert-부틸 N-[[1-[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]시클로프로필]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성

[2628] 피리딘 (2 mL) 중 4-[1-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)시클로프로필]벤조산 (35 mg, 0.103 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (35 mg, 0.116 mmol) 및 EDCI (25 mg, 0.130 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash®실리카 플래시 컬럼, 0~83%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 15 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[1-[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]시클로프로필]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (35 mg, 54.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 624.2, 측정치 624.3.

[2629] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[1-(메틸술폰이미도일)시클로프로필]벤즈아미드 (화합물 251)의 합성

[2630] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 N-[[1-[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]시클로프로필]-메틸-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (53 mg, 0.0850 mmol)의 혼합물에 TFA (0.15 mL, 1.95 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 34%에서 64% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[1-(메틸술폰이미도일)시클로프로필]벤즈아미드 (11.1 mg, 30.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.70 - 1.92 (m, 2H), 1.31 - 1.44 (m, 2H); ¹⁹F NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm - 119.355; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.1, 측정치 424.2; HPLC: 98.12%@220nm, 99.68%@254nm.

[2631] 실시예 119. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-히드록시피리딘-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 234)의 합성



[2632]

[2633] 단계 1: 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트의 합성

[2634] 디옥산 (30 mL) 중 메틸 4-술폰닐벤조에이트 (1 g, 5.94 mmol), 5-브로모-2-메톡시-피리미딘 (1.20 g, 6.35 mmol)의 혼합물에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.70 g, 1.86 mmol), XantPhos (1.10 g, 1.90 mmol) 및 Cs_2CO_3 (6 g, 18.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, EtOAc 0~30%와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트 (1.2 g, 73.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.64 (s, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.16 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 227.1, 측정치 227.1.

[2635] 단계 2: 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트의 합성

[2636] DCM (10 mL) 중 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트 (1.2 g, 4.34 mmol)의 용액에 m-CPBA (749 mg, 4.34 mmol, 85% 순도)를 0℃에서 첨가하였고 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, EtOAc 0~30%와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트 (960 mg, 75.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.70 (s, 2H), 8.21 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.96 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 293.1, 측정치 293.1.

[2637] 단계 3: 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2638] DCM (20 mL) 중 메틸 4-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰닐벤조에이트 (900 mg, 3.08 mmol), NH_2Boc (720 mg, 6.15 mmol), MgO (648 mg, 15.7 mmol) 및 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.5 g, 4.66 mmol)의 용액에 20℃에서 혼합물에서 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (144 mg, 0.326 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 40℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 물 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, EtOAc 0~30%와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조에이트 (1.1 g, 87.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 408.1, 측정치 308.1. (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리).

[2639] 단계 4: 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-히드록시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2640] H_2O (7 mL) 및 THF (7 mL) 중 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-메톡시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조에이트 (1 g, 2.45 mmol)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (520 mg, 12.4 mmol)를 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 물 (5 mL)을 농축된 시스템에 첨가하였고, 혼합물의 pH 값을 0.5 N HCl 수성을 이용해 4로 조정하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 100 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm ; 이동상 A: 물(FA)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 15 분 내에 30%에서 80% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 254 nm)에 의해 정제시켜 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-히드록시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조산 (500 mg, 53.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79 (s, 2H), 8.15 (s, 4H), 1.26 (s, 9H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 380.1, 측정치 279.9 (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리).

[2641] 단계 5: tert-부틸 (3-(4-(N-(tert-부톡시카르보닐)-2-히드록시피리미딘-5-술폰이미도일)벤즈아미도)-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트의 합성

[2642] DMF (3 mL) 중 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(2-히드록시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤조산 (100 mg, 0.264

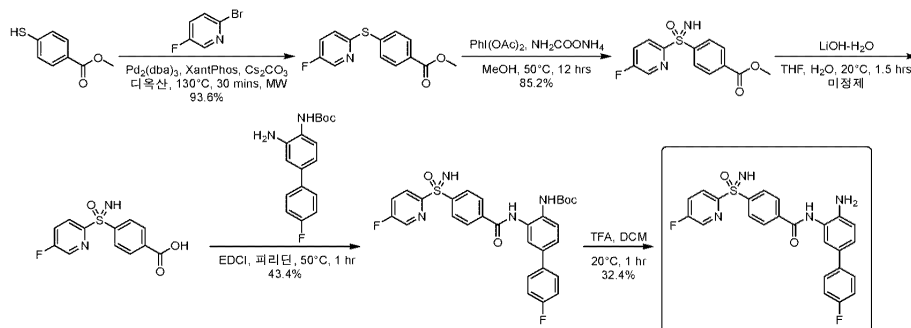
mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (81 mg, 0.268 mmol), DIEA (172 mg, 1.33 mmol)의 용액에 HATU (151 mg, 0.397 mmol)를 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭시켰고, DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 화합물 tert-부틸 (3-(4-(N(tert-부톡시카르보닐)-2-히드록시피리미딘-5-술폰이미도일)벤즈아미드)-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트 (100 mg, 미정제)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 664.2, 측정치 464.2 (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리).

[2643] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-히드록시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 234)의 합성

[2644] HFIP (3 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-(2-히드록시피리미딘-5-일)-옥소-술팜라린]카르바메이트 (100 mg, 0.151 mmol)의 용액에 TFA (180 mg, 1.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Durashell 75 × 30 mm × 3 μm; 이동상 A: 물 (FA)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 10 분 내에 20%에서 50% B, 3 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-히드록시피리미딘-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (15.4 mg, 22.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[2645] 화합물 234: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.14 (s, 4H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.28, 2.01 Hz, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 5.00 - 5.26 (m, 2H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ ppm -117.47; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 464.1, 측정치 464.2; HPLC: 96.80% @254 nm, 98.19% @220 nm.

[2646] 실시예 120. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 247)의 합성



[2647] 단계 1: 메틸 4-[(5-플루오로-2-피리딜)술팜라린]벤조에이트의 합성

[2649] 디옥산 (10 mL) 중 메틸 4-술팜라린벤조에이트 (290 mg, 1.72 mmol), 2-브로모-5-플루오로-피리딘 (300 mg, 1.70 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온:팔라듐 (156 mg, 0.171 mmol), (5-디페닐포스포닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (480 mg, 0.829 mmol) 및 디세슘/카르보네이트 (1.67 g, 5.12 mmol)의 혼합물을 N₂로 주변 온도에서 3 분 동안 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 130℃에서 30 분 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0-10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-플루오로-2-피리딜)술팜라린]벤조에이트 (420 mg, 93.6% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 264.0, 측정치 264.1.

[2650] 단계 2: 메틸 4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2651] MeOH (4 mL) 중 메틸 4-[(5-플루오로-2-피리딜)술팜라린]벤조에이트 (370 mg, 1.41 mmol), 암모니아/카르바미드 (660 mg, 8.45 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (1.35 g, 4.20 mmol)의 혼합물을 50℃에서 12 시

간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~25%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (400 mg, 85.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 295.0, 측정치 295.1.

[2652] 단계 3: 4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2653] THF (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 메틸 4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (330 mg, 1.12 mmol), LiOH-H₂O (140 mg, 3.34 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 2N HCl 수용액을 이용해 pH 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였고 CH₂Cl₂ (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (370 mg, 미정제)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 281.0, 측정치 281.1.

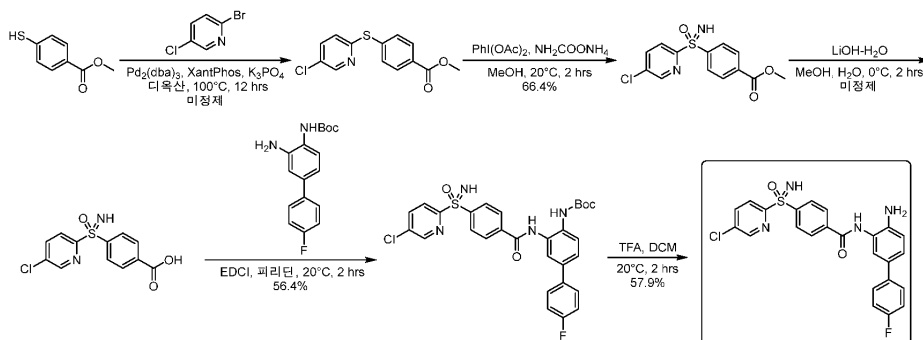
[2654] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2655] 피리딘 (5 mL) 중 4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (355 mg, 1.27 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (430 mg, 1.42 mmol), EDCI (365 mg, 1.90 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~25%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (310 mg, 43.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 565.2, 측정치 565.3.

[2656] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 247)의 합성

[2657] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (300 mg, 0.531 mmol), TFA (0.8 mL, 10.4 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 35%에서 65% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-플루오로-2-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (79.9 mg, 32.4% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.95 - 8.27 (m, 5H), 7.43 - 7.71 (m, 3H), 7.15 - 7.40 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84 - 5.73 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.441, -121.471; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 465.1, 측정치 465.2; HPLC: 99.84%@220nm, 99.84%@254nm.

[2658] 실시예 121. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-클로로-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 213)의 합성



[2659]

[2660] 단계 1: 메틸 4-[(5-클로로-2-피리딜)술팜닐]벤조에이트의 합성

[2661]

디옥산 (10 mL) 중 2-브로모-5-클로로-피리딘 (414 mg, 2.15 mmol), 메틸 4-술팜닐벤조에이트 (300 mg, 1.78 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (82 mg, 0.0900 mmol), Xantphos (105 mg, 0.181 mmol) 및 K_3PO_4 (1.15 g, 5.42 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (80 mL * 3)의 첨가에 의해 킨칭하였고 EtOAc (80 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-클로로-2-피리딜)술팜닐]벤조에이트 (655 mg, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 280.0, 측정치 280.0

[2662]

단계 2: 메틸 4-[(6-클로로-3-피리딜)술팜이미도일]벤조에이트의 합성

[2663]

MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[(6-클로로-3-피리딜)술팜이미도일]벤조에이트 (655 mg, 2.34 mmol)의 용액에 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.89 g, 5.85 mmol), $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ (366 mg, 4.69 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(6-클로로-3-피리딜)술팜이미도일]벤조에이트 (483 mg, 66.4% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 311.0, 측정치 311.0.

[2664]

단계 3: 4-[(6-클로로-3-피리딜)술팜이미도일]벤조산의 합성

[2665]

H_2O (3 mL) 및 MeOH (9 mL) 중 메틸 4-[(6-클로로-3-피리딜)술팜이미도일]벤조에이트 (453 mg, 1.46 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (185 mg, 4.41 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였고, EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-[(6-클로로-3-피리딜)술팜이미도일]벤조산 (468.6 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 297.0, 측정치 297.0.

[2666]

단계 4: tert-부틸 N-[2-[[4-[(6-클로로-3-피리딜)술팜이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2667]

피리딘 (5 mL) 중 4-[(6-클로로-3-피리딜)술팜이미도일]벤조산 (200 mg, 0.674 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (314 mg, 1.04 mmol)의 용액에 EDCI (197 mg, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 석유 에테르 / EtOAc 0~50%, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[(6-클로로-3-피리딜)술팜이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (221 mg, 56.4% 수율)를 담갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 581.1, 측정치 581.3

[2668]

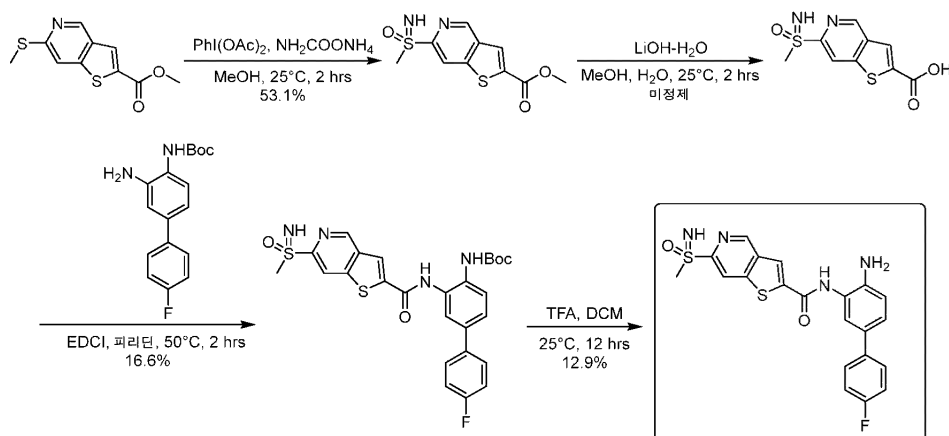
단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-클로로-3-피리딜)술팜이미도일]벤즈아미드의 합성

[2669]

DCM (5 mL) 중 tert-부틸

N-[2-[[4-[(6-클로로-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (200 mg, 0.344 mmol)의 용액에 TFA (1.2 mL, 15.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 25 wt% NH₃-H₂O를 이용해 pH = 8로 조정하였고, 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 37%에서 67% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-클로로-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (95.8 mg, 57.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.90 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21 - 8.26 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.16 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 117.444; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 481.1, 측정치 481.2; HPLC: 98.01%@220nm; 99.65%@254nm.

[2670] 실시예 122. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 253)의 합성



[2671]

[2672] 단계 1: 메틸 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2673] MeOH (1 mL) 중 메틸 6-메틸술폰아닐티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.836 mmol), 암모니아;카르바미드 (130 mg, 1.67 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (673 mg, 2.09 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (120 mg, 53.1% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 271.0, 측정치 271.0.

[2674] 단계 2: 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실산의 합성

[2675] MeOH (1 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 메틸 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (120 mg, 0.444 mmol) 및 리튬;히드록시드;히드레이트 (186 mg, 4.44 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 2로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하였고 EtOAc (5 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (300 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 257.0, 측정치 257.0.

[2676] 단계 3: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

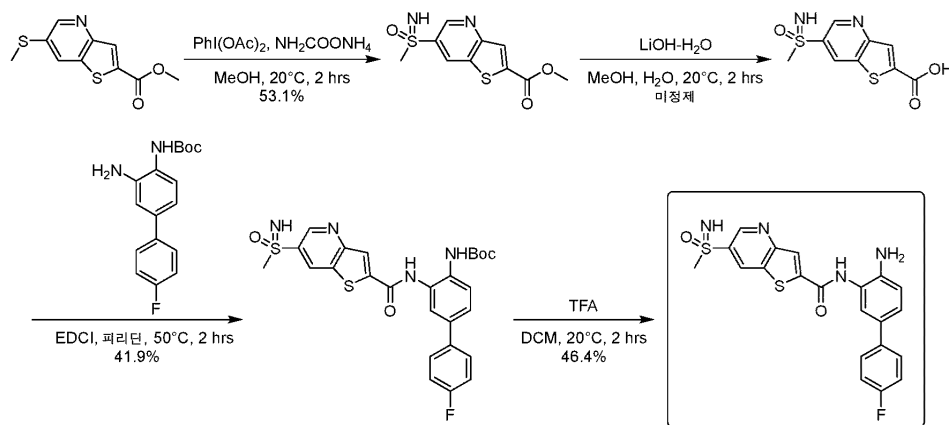
[2677] 피리딘 (2 mL) 중 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (200 mg, 0.780 mmol) 및 tert-부틸

N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (118 mg, 0.390 mmol) 및 EDCI (150 mg, 0.780 mmol)의 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 백색 고체 (215 mg, 미정제)를 제공하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 44%에서 74% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (70 mg, 16.59% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 541.1, 측정치 541.2.

[2678] 단계 4: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 253)의 합성

[2679] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (20 mg, 0.370 mmol) 및 TFA (0.1 mL, 1.17 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고 NH₃-H₂O 용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 33%에서 63% B, 0.2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드 (2.1 mg, 12.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.26 (brs, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.26 (brs, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.23 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.417; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 441.1, 측정치 441.0; HPLC: 77.90%@220nm; 100%@254nm.

[2680] 실시예 123. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 200)의 합성



[2681]

[2682] 단계 1: 메틸 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2683] MeOH (5 mL) 중 메틸 6-메틸술폰피리딘티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (350 mg, 1.46 mmol), 암모니아:카르바미드 (230 mg, 2.95 mmol), PhI(OAc)₂ (1.2 g, 3.73 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (210 mg, 53.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.14 - 9.25 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.23 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 271.0, 측정치 271.0.

[2684] 단계 2: 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산의 합성

[2685] H₂O (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 메틸 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.740 mmol), 리튬;히드록시드;히드레이트 (100 mg, 2.38 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl 수용액을 이용해 pH 4-5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 희석하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (450 mg, 미정제)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 257.0, 측정치 257.0.

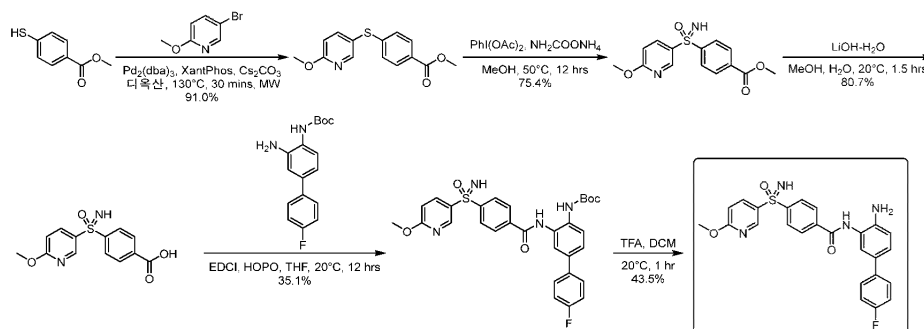
[2686] 단계 3: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2687] 피리딘 (5 mL) 중 6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (430 mg, 1.68 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (130 mg, 0.430 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (130 mg, 0.678 mmol)의 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~4%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (95 mg, 41.9% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 541.1, 측정치 541.2.

[2688] 단계 4: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복사미드의 합성

[2689] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (90 mg, 0.166 mmol), TFA (0.7 mL, 9.09 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH 7-8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 희석하였고 EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: NH₄HCO₃ 및 NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 30%에서 60% B, 0.2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(메틸술폰이미도일)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복사미드 (34 mg, 46.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.31 (brs, 1H), 9.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.31 (brs, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.24 (s, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.42; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 441.1, 측정치 441.1; HPLC: 97.92%@220nm, 97.50%@254nm.

[2690] 실시예 124. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 222)의 합성



[2691] 단계 1: 메틸 4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰아닐]벤조에이트의 합성

[2693] 디옥산 (10 mL) 중 메틸 4-술폰벤조에이트 (520 mg, 3.09 mmol), 5-브로모-2-메톡시-피리딘 (0.4 mL, 3.09 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온; 팔라듐 (550 mg, 0.601 mmol), (5-디페닐포스포닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (900 mg, 1.56 mmol) 및 디세슘; 카르보네이트 (3 g, 9.21 mmol)의 혼합물을 N₂ 기체로 주변 온도에서 3 분 동안 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 130℃에서 30 분 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 킁칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~8%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (920 mg, 91.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 276.1, 측정치 275.9.

[2694] 단계 2: 메틸 4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2695] MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (870 mg, 3.16 mmol), 암모니아; 카르바산 (1.57 g, 20.1 mmol), [아세톡시(페닐)-오오다닐] 아세테이트 (3.06 g, 9.51 mmol)의 혼합물을 50℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (730 mg, 75.4% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 307.1, 측정치 306.9.

[2696] 단계 3: 4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2697] MeOH (6 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 메틸 4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (630 mg, 2.06 mmol), LiOH-H₂O (263.7 mg, 6.28 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 2N HCl 수용액을 이용해 pH 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 킁칭하였고 CHCl₃ (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (485 mg, 80.7% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 293.1, 측정치 292.9.

[2698] 단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2699] THF (4 mL) 중 4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (390 mg, 1.33 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (409 mg, 1.35 mmol), EDCI (295 mg, 1.54 mmol), 1-옥시도피리딘-1-이움-2-올 (180 mg, 1.62 mmol)의 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~45%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (270 mg, 35.1% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 577.2, 측정치 577.3.

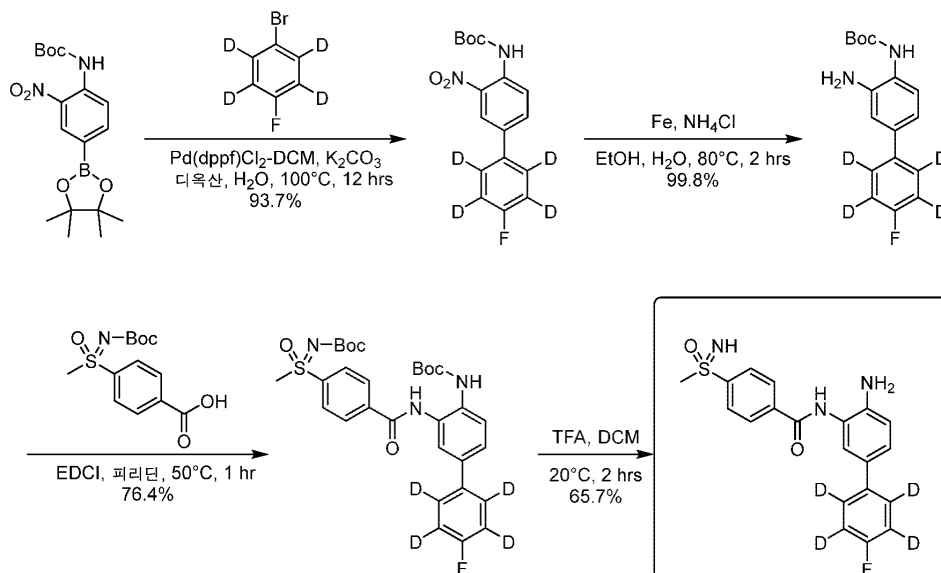
[2700] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

[2701] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (270 mg, 0.468 mmol), TFA (0.78 mL, 10.1 mmol)의 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 40%에서 70% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 그 다음 밤새 동안 동결건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-메톡시-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (97.1 mg, 43.5% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02 -

8.24 (m, 5H), 7.56 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -117.46; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 477.1, 측정치 477.2; HPLC: 95.48%@220nm, 98.13%@254nm.

[2702]

실시예 125. *N*-[2-아미노-5-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-플루오로-페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 223)의 합성



[2703]

[2704]

단계 1: *tert*-부틸 *N*-[2-니트로-4-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-플루오로-페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2705]

1-브로모-2,3,5,6-테트라플루오로-4-플루오로-벤젠 (500 mg, 2.79 mmol), *tert*-부틸 *N*-[2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트 (1.22 g, 3.35 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (114 mg, 0.140 mmol), K₂CO₃ (1.2 g, 8.68 mmol), 디옥산 (15 mL) 및 H₂O (5 mL)의 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였고 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 35 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-니트로-4-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-플루오로-페닐)페닐]카르바메이트 (880 mg, 93.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 337.1; 측정치 237.2 (Boc 절단된 덩어리).

[2706]

단계 2: *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-플루오로-페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2707]

tert-부틸 *N*-[2-니트로-4-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-플루오로-페닐)페닐]카르바메이트 (880 mg, 2.62 mmol), Fe (438 mg, 7.84 mmol), NH₄Cl (1.4 g, 26.2 mmol), EtOH (20 mL) 및 H₂O (5 mL)의 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 잔류물을 H₂O (30 mL)로 희석하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-플루오로-페닐)페닐]카르바메이트 (800 mg, 99.8% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 307.2; 측정치 307.2.

[2708]

단계 3: *tert*-부틸 *N*-[[4-[[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-플루오로-페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-솔파닐리덴]카르바메이트의 합성

[2709]

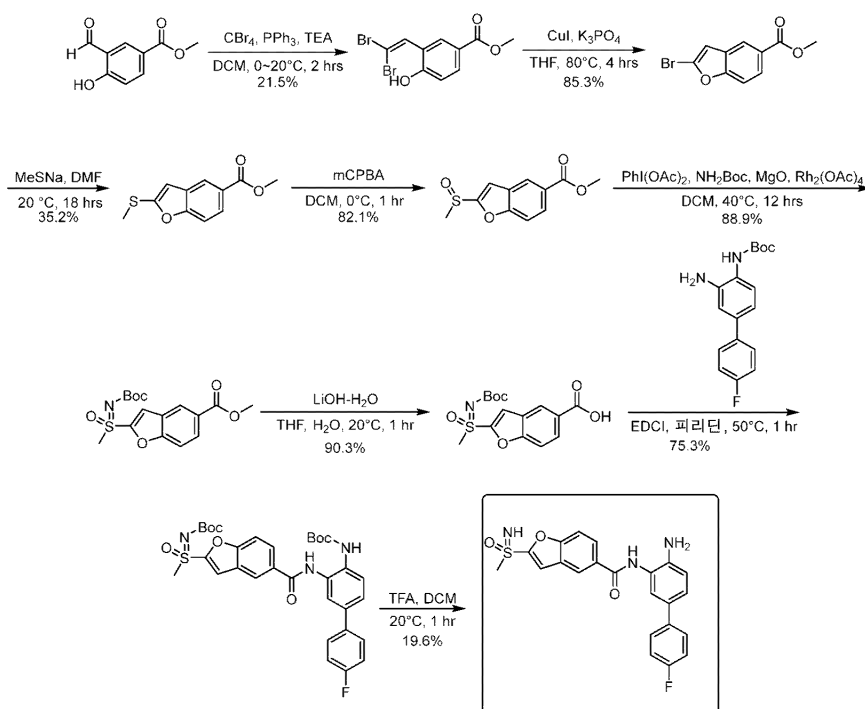
피리딘 (5 mL) 중 4-(*N*-*tert*-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (300 mg, 1.00 mmol), *tert*-부틸 *N*-[2-아미노-4-(2,3,5,6-테트라플루오로-4-플루오로-페닐)페닐]카르바메이트 (307 mg, 1.00 mmol) 및 EDCI (288 mg, 1.50 mmol)의 혼합물을 50°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르

/EtOAc, 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2,3,5,6-테트라테리오-4-플루오로-페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (450 mg, 76.4% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 588.2; 측정치 488.3 (Boc 절단된 덩어리).

[2710] 단계 4: N-[2-아미노-5-(2,3,5,6-테트라테리오-4-플루오로-페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 223)의 합성

[2711] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(2,3,5,6-테트라테리오-4-플루오로-페닐)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (450 mg, 0.766 mmol)의 용액에 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (15 mL)로 희석하였고, NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 30%에서 60% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(2,3,5,6-테트라테리오-4-플루오로-페닐)페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (195 mg, 65.7% 수율)를 백색 건조 분말로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.12 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -118.015; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 388.1; 측정치 388.0; HPLC: 98.62%@220nm, 99.74%@254nm; D 비율: 94.31%.

[2712] 실시예 126. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-5-카르복사미드 (화합물 248)의 합성



[2713]

[2714] 단계 1: 메틸 3-(2,2-디브로모비닐)-4-히드록시-벤조에이트

[2715] DCM (30 mL) 중 CBr₄ (55.0 g, 166 mmol)의 용액을 0°C에서 DCM (200 mL) 중 PPh₃ (87 g, 332 mmol)의 용액에 적가하였다. 10 분 후, TEA (46 mL, 330 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. DCM (10 mL) 중 메틸 3-포름일-4-히드록시-벤조에이트 (10 g, 55.5 mmol)를 적가하였다. 반응을 포화된 수성 NH₄Cl 용액 (300 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 상을 그 다음 분리하였고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (25 mL)에 용해시켰다. 석유 에테르를 황색 고체가 형성되지 않는 때까지 첨

가하였다. 황색 고체를 여과제거하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 120 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 3-(2,2-디브로모비닐)-4-히드록시-벤조에이트 (4 g, 21.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.94 (s, 1 H) 8.18 (d, J = 1.76 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J = 8.66, 2.13 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 6.97 (d, J = 8.53 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H).

[2716] 단계 2: 메틸 2-브로모벤조푸란-5-카르복실레이트의 합성

[2717] THF (20 mL) 중 메틸 3-(2,2-디브로모비닐)-4-히드록시-벤조에이트 (2.1 g, 6.25 mmol), K_3PO_4 (2.65 g, 12.5 mmol), 및 CuI (63.0 mg, 0.331 mmol)의 용액에 80°C로 가열하였고 80°C에서 4 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 여과물을 생산하여 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-브로모벤조푸란-5-카르복실레이트 (1.36 g, 5.33 mmol, 85.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 8.26 (d, J = 1.50 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J = 8.69, 1.69 Hz, 1H) 7.49 (d, J = 8.63 Hz, 1H) 6.81 (s, 1H) 3.95 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 255.0, 측정치 255.0.

[2718] 단계 3: 메틸 2-메틸술팜닐벤조푸란-5-카르복실레이트의 합성

[2719] DMF (20 mL) 중 메틸 2-브로모벤조푸란-5-카르복실레이트 (1.5 g, 5.88 mmol)의 용액에 MeSNa (825 mg, 11.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.1 N HCL (50 mL)에 첨가하였고, DCM (30 mL * 3)으로 추출하였고 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 수용액을 포화된 NaClO 수용액으로 킁칭하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-메틸술팜닐벤조푸란-5-카르복실레이트 (460 mg, 35.2% 수율) 황색 고체를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 8.21 (d, J = 1.63 Hz, 1 H) 7.98 (dd, J = 8.69, 1.69 Hz, 1H) 7.45 (d, J = 8.63 Hz, 1H) 6.72 (s, 1H) 3.94 (s, 3H) 2.58 (s, 3H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 223.0, 측정치 223.1.

[2720] 단계 4: 메틸 2-메틸술피닐벤조푸란-5-카르복실레이트의 합성

[2721] DCM (1 mL) 중 메틸 2-메틸술팜닐벤조푸란-5-카르복실레이트 (250 mg, 1.12 mmol)의 용액에 m-CPBA (196 mg, 1.14 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하였고 요오드화칼륨-전분 시험지가 청색으로 변하지 않는 때까지 포화된 Na_2SO_3 수용액으로 킁칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 45 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-메틸술피닐벤조푸란-5-카르복실레이트 (220 mg, 82.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.42 (d, J = 1.51 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J = 8.78, 1.76 Hz, 1 H) 7.61 (d, J = 8.78 Hz, 1H) 7.37 (d, J = 0.75 Hz, 1H) 3.97 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 239.0, 측정치 239.1.

[2722] 단계 5: 메틸 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-5-카르복실레이트

[2723] 40°C에서 DCM (10 mL) 중 메틸 2-메틸술피닐벤조푸란-5-카르복실레이트 (220 mg, 0.923 mmol), NH_2Boc (216 mg, 1.84 mmol), MgO (191 mg, 4.62 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (446 mg, 1.38 mmol) 및 $\text{Rh}_2(\text{OA})_4$ (40 mg, 0.905 mmol)의 용액에 그리고 혼합물을 40°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 물 (30 mL) 첨가에 의해 킁칭시켰고, DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-5-카르복실레이트 (290 mg, 88.9% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 8.48 (d, J = 1.25 Hz, 1 H) 8.23 (dd, J = 8.91, 1.63 Hz, 1 H) 7.71 (d, J = 0.75 Hz, 1 H) 7.64 (d, J = 8.78 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3H) 3.43

(s, 3H) 1.41 (s, 9 H) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 354.1, 측정치 354.1.

[2724] 단계 6: 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-5-카르복실산의 합성

[2725] H₂O (1 mL) 및 THF (1 mL) 중 메틸 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-5-카르복실레이트 (150 mg, 0.424 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O (89 mg, 2.12 mmol)를 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 물 (5 mL)을 농축된 잔류물에 첨가하였고, 혼합물의 pH 값을 0.5 N HCl을 이용해 4로 조정하였다. 혼합물을 20℃에서 물 (30 mL) 첨가에 의해 원침시켰고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축시켜 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-5-카르복실산 (130 mg, 90.3% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.55 (d, J = 1.25 Hz, 1H) 8.28 (dd, J = 8.82, 1.69 Hz, 1H) 7.74 (d, J = 0.75 Hz, 1H) 7.68 (d, J = 8.75 Hz, 1H) 3.44 (s, 3H) 1.42 (s, 9H) LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 340.1, 측정치 340.2

[2726] 단계 7: tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조푸란-2-일]-메틸-옥소-솔파닐리덴]카르바메이트의 합성

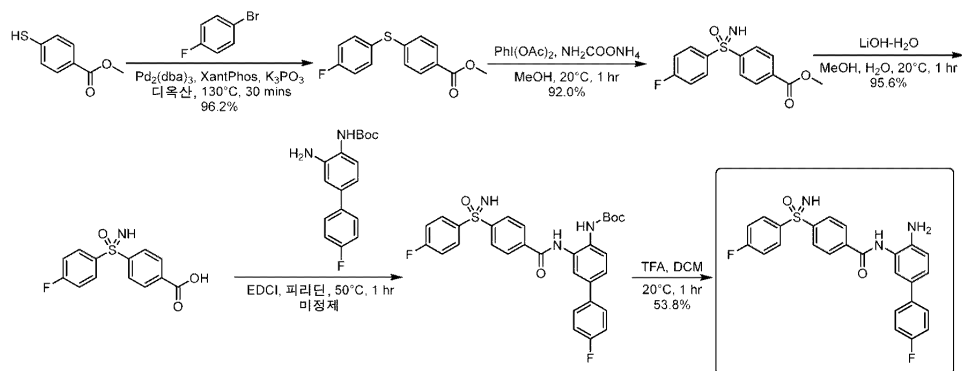
[2727] 피리딘 (2 mL) 중 2-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조푸란-5-카르복실산 (130 mg, 0.383 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (116 mg, 0.383 mmol)의 용액에 EDCI (111 mg, 0.579 mmol)를 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 물 (30 mL) 첨가에 의해 원침시켰고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, EtOAc 0~30%와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조푸란-2-일]-메틸-옥소-솔파닐리덴]카르바메이트 (180 mg, 75.3% 수율)를 보라색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.61 (br s, 1H) 8.39 (d, J = 1.50 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J = 9.01, 1.75 Hz, 1 H) 8.14 (d, J = 1.88 Hz, 1H) 7.66 - 7.70 (m, 2H) 7.54 - 7.60 (m, 2H) 7.37 (dd, J = 8.25, 2.13 Hz, 1H) 7.12 (t, J = 8.69 Hz, 2H) 6.75 (s, 1H) 3.45 (s, 3H) 1.56 (s, 9H) 1.42 (s, 9H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 624.2, 측정치 624.3.

[2728] 단계 8: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-5-카르복스아미드 (화합물 248)의 합성

[2729] HFIP (3 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조푸란-2-일]-메틸-옥소-솔파닐리덴]카르바메이트 (150 mg, 0.241 mmol)의 용액에 TFA (274 mg, 2.40 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2 Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 10 mm NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 5%에서 60% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-2-(메틸술폰이미도일)벤조푸란-5-카르복스아미드 (20 mg, 19.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[2730] 화합물 248: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.28 (s, 1 H) 8.03 (br d, J = 10.04 Hz, 1H) 7.90 (br s, 1H) 7.66 (d, J = 8.78 Hz, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.49 (s, 1H) 7.45 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2H) 7.28 (dd, J = 8.03, 2.01 Hz, 1 H) 7.04 (t, J = 8.66 Hz, 2H) 6.90 (d, J = 8.28 Hz, 1H) 3.88 (br s, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.12 (br s, 1H); LCMS $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.1, 측정치 424.2; HPLC: 98.42%@220nm, 99.80%@254nm.

[2731] 실시예 127. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 214)의 합성



[2732]

[2733]

[2734]

단계 1: 메틸 4-(4-플루오로페닐)술파닐벤조에이트의 합성

디옥산 (15 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-벤젠 (0.4 mL, 3.64 mmol) 및 메틸 4-술파닐벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol)의 용액에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (140 mg, 0.153 mmol), Xantphos (180 mg, 0.311 mmol) 및 K_3PO_4 (1.9 g, 8.95 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 130°C 에서 30 분 동안 마이크로파에서 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(4-플루오로페닐)술파닐벤조에이트 (750 mg, 96.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.84 - 7.89 (m, 2H), 7.57 - 7.65 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 3.82 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -111.611; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 263.0, 측정치 262.8.

[2735]

[2736]

단계 2: 메틸 4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

메틸 4-(4-플루오로페닐)술파닐벤조에이트 (700 mg, 2.67 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (2.15 g, 6.67 mmol), 암모니아;카르바산 (420 mg, 5.38 mmol) 및 MeOH (10 mL)의 혼합물을 20°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~26%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 35 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트 (720 mg, 92.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 294.1, 측정치 293.9.

[2737]

[2738]

단계 3: 4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산의 합성

H_2O (3 mL) 및 MeOH (9 mL) 중 메틸 4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조에이트 (670 mg, 2.28 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (960 mg, 22.9 mmol)를 0°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 및 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산 (610 mg, 95.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.39 (brs, 1H), 8.00 - 8.09 (m, 8H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -106.741; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 280.0, 측정치 280.1.

[2739]

[2740]

단계 4: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

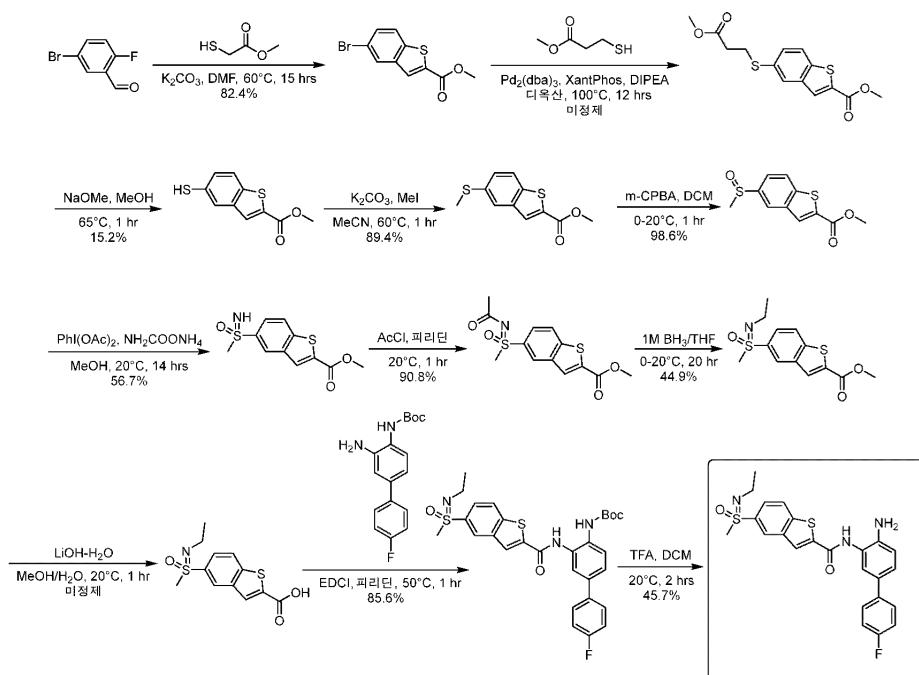
4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조산 (100 mg, 0.358 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (160 mg, 0.529 mmol), 3-(에틸이미노메틸)엔아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (100 mg, 0.522 mmol) 및 피리딘 (6 mL)의 혼합물을 50°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 또 다른 배치와 함께 정제할 것이다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~45%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (270 mg, 미정제)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 564.2, 측정치

564.3.

[2741] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 214)의 합성

[2742] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (220 mg, 0.390 mmol)의 용액에 TFA (0.9 mL, 11.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH 8로 조정하였고, 그 다음 물 및 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 39%에서 69% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(4-플루오로페닐)술폰이미도일]벤즈아미드 (97.4 mg, 53.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.10 - 8.13 (m, 2H), 8.04 - 8.09 (m, 4H), 7.56 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.14 (s, 2H); 19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -106.888, -117.490; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 464.1, 측정치 464.3; HPLC: 97.38%@220nm; 98.96%@254nm.

[2743] 실시예 128. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복사미드 (화합물 207)의 합성



[2744]

[2745] 단계 1: 메틸 5-브로모벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2746] 5-브로모-2-플루오로-벤즈알데히드 (10 g, 49.3 mmol), 삼칼륨/카르보네이트 (27.2 g, 0.197 mmol), 메틸 2-술폰과닐아세트레이트 (5 mL, 54.8 mmol) 및 DMF (50 mL)의 혼합물을 60°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 H₂O (100 mL) 및 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 염수 (100 mL * 3)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 5-브로모벤조티오펜-2-카르복실레이트 (11 g, 82.4% 수율)를 녹색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 272.9, 측정치 273.0.

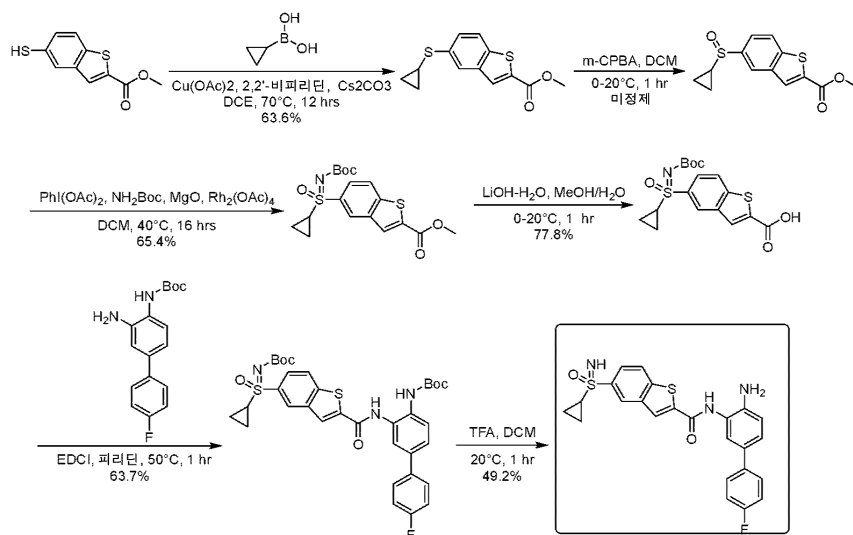
- [2747] 단계 2: 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성
- [2748] 메틸 5-브로모벤조티오펜-2-카르복실레이트 (11 g, 40.6 mmol), 메틸 3-술폰닐프로파노에이트 (5.4 mL, 48.8 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (2.35 g, 4.06 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐헵타-1,4-디엔-3-온;팔라듐 (1.86 g, 2.03 mmol), DIPEA (21.2 mL, 0.122 mol) 및 디옥산 (50 mL)의 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~26%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (15 g, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (s, 1H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 7.49 - 7.51 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 311.0, 측정치 311.1.
- [2749] 단계 3: 메틸 5-술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성
- [2750] MeOH (60 mL) 중 메틸 5-(3-메톡시-3-옥소-프로필)술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (8 g, 25.8 mmol)의 용액에 NaOMe (5.6 g, 0.104 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액 (20 mL)을 이용해 pH = 6으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~9%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (880 mg, 15.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 225.0, 측정치 225.0.
- [2751] 단계 4: 메틸 5-메틸술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성
- [2752] MeCN (6 mL) 중 메틸 5-술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.892 mmol), 요오도메탄 (0.12 mL, 1.93 mmol), 삼칼륨;카르보네이트 (370 mg, 2.68 mmol)의 혼합물을 60℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~12%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (190 mg, 89.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 239.0, 측정치 295.1.
- [2753] 단계 5: 메틸 5-메틸술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성
- [2754] DCM (6 mL) 중 메틸 5-메틸술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (190 mg, 0.797 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (180 mg, 0.887 mmol, 85 wt%)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 5-메틸술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (200 mg, 98.6% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 255.0, 측정치 255.1.
- [2755] 단계 6: 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성
- [2756] 메틸 5-메틸술폰닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.786 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (630 mg, 1.96 mmol), 암모니아;카르바산 (140 mg, 1.79 mmol) 및 MeOH (5 mL)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 20℃에서 또 다른 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (120 mg, 56.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 270.0, 측정치 270.1.
- [2757] 단계 7: 메틸 5-(N-아세틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

- [2758] 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.743 mmol), 피리딘 (0.1 mL, 1.24 mmol), 아세트 클로리드 (0.1 mL, 1.65 mmol) 및 DCM (5 mL)의 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액 (4 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (20 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 5-(N-아세트-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (210 mg, 90.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 312.0, 측정치 312.1.
- [2759] 단계 8: 메틸 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성
- [2760] THF (5 mL) 중 메틸 5-(N-아세트-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (210 mg, 0.674 mmol)의 용액에 1M BH₃/THF (0.8 mL, 0.800 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 20℃에서 또 다른 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 1M BH₃/THF (0.4 mL, 0.400 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물에 1M BH₃/THF (0.3 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 MeOH (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~75%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (90 mg, 44.9% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 298.0, 측정치 298.1.
- [2761] 단계 9: 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산의 합성
- [2762] MeOH (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 메틸 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (70 mg, 0.235 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (100 mg, 2.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL) 및 EtOAc (30 mL * 2)로 추출하였다. 물을 감압 하에 농축시켜 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산 (70 mg, 미정제)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 284.0, 측정치 284.1.
- [2763] 단계 10: tert-부틸 N-[2-[[5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성
- [2764] 5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산 (70 mg, 0.247 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (120 mg, 0.397 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (80 mg, 0.417 mmol) 및 피리딘 (3 mL)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (120 mg, 85.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 568.2, 측정치 568.2.
- [2765] 단계 11: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복스아미드의 합성
- [2766] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (100 mg, 0.176 mmol)의 용액에 TFA (0.4 mL, 5.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM (20 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 40%에서 70% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(N-에틸-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복스아미드 (37.6 mg, 45.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.13 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

7.88 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.70 - 2.93 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm - 117.426; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 468.1, 측정치 468.2; HPLC: 99.21%@220nm; 99.60%@254nm.

[2767]

실시예 129. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(시클로프로필술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복사미드 (화합물 224)의 합성



[2768]

[2769]

단계 1: 메틸 5-시클로프로필술폰벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2770]

메틸 5-술폰벤조티오펜-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.892 mmol), 시클로프로필보론산 (120 mg, 1.40 mmol), 2-(2-피리딜)피리딘 (140 mg, 0.896 mmol), 디세슘;카르보네이트 (600 mg, 1.84 mmol), 구리;디아세테이트 (200 mg, 1.10 mmol) 및 DCE (6 mL)의 혼합물을 70°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~4%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-시클로프로필술폰벤조티오펜-2-카르복실레이트 (150 mg, 63.6% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 265.0, 측정치 265.1.

[2771]

단계 2: 메틸 5-시클로프로필술폰벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2772]

DCM (5 mL) 중 메틸 5-시클로프로필술폰벤조티오펜-2-카르복실레이트 (130 mg, 0.492 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (130 mg, 0.640 mmol, 85% 순도)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 Na_2SO_3 수용액 (10 mL)의 첨가에 의해 원칭하였고 포화된 NaHCO_3 수용액 (10 mL)을 이용해 pH 8로 조정하였다. 혼합물을 DCM (20 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 5-시클로프로필술폰벤조티오펜-2-카르복실레이트 (150 mg, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 281.0, 측정치 281.1.

[2773]

단계 3: 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2774]

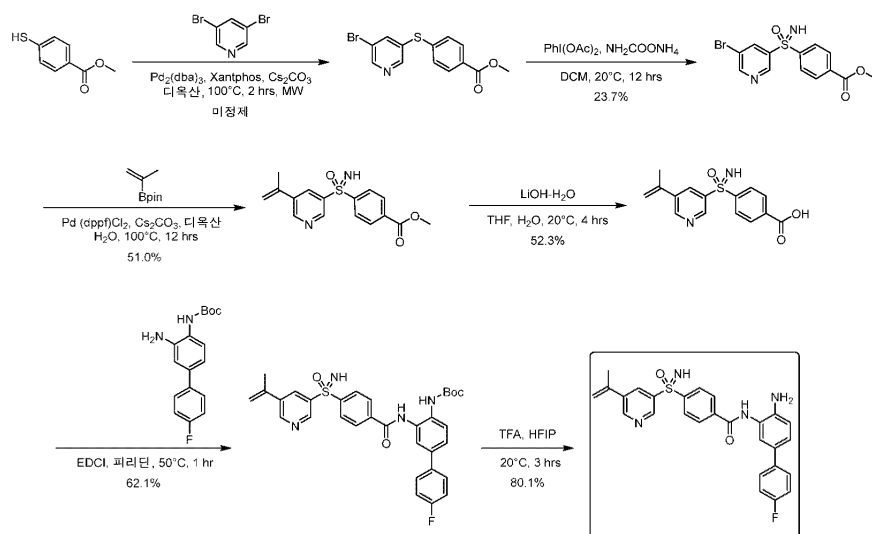
메틸 5-시클로프로필술폰벤조티오펜-2-카르복실레이트 (130 mg, 0.464 mmol), NH_2Boc (110 mg, 0.939 mmol), [비스(아세톡시)요오도]벤젠 (230 mg, 0.714 mmol), MgO (100 mg, 2.42 mmol), 디로듐 테트라아세테이트 (15 mg, 0.0339 mmol) 및 DCM (6 mL)의 혼합물을 40°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~40%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (120 mg, 65.4% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 396.1, 측정치 396.1.

[2775]

단계 4: 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산의 합성

- [2776] MeOH (6 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (120 mg, 0.303 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (130 mg, 3.10 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액 (6 mL)을 이용해 pH 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 H₂O (20 mL) 및 EtOAc (20 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산 (90 mg, 77.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 382.1, 측정치 382.1.
- [2777] 단계 5: tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조티오펜-5-일]-시클로프로필-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트의 합성
- [2778] 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-시클로프로필-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산 (90 mg, 0.236 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (90 mg, 0.298 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (70 mg, 0.365 mmol) 및 피리딘 (5 mL)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~40%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조티오펜-5-일]-시클로프로필-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (100 mg, 63.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 666.2, 측정치 566.1 (Boc 절단된 덩어리).
- [2779] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(시클로프로필술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복사미드의 합성
- [2780] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]벤조티오펜-5-일]-시클로프로필-옥소-술팜닐리덴]카르바메이트 (80 mg, 0.120 mmol)의 용액에 TFA (0.3 mL, 3.63 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM (20 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH₃-H₂O (v%)가 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 38%에서 68% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(시클로프로필술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복사미드 (27.5 mg, 49.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.14 (br s, 1H), 8.42 - 8.62 (m, 2H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 1.09 - 1.26 (m, 2H), 0.87 - 1.08 (m, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 466.1, 측정치 466.2; HPLC: 99.27%@254nm.

[2781] 실시예 130. 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술파닐]벤조에이트 (화합물 225)의 합성



[2782]

[2783] 단계 1: 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술파닐]벤조에이트의 합성

[2784] 디옥산 (10 mL) 중 메틸 4-술파닐벤조에이트 (1 g, 5.94 mmol), 3,5-디브로모피리딘 (1.69 g, 7.13 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (544 mg, 0.594 mmol), Xantphos (688 mg, 1.19 mmol) 및 Cs_2CO_3 (3.87 g, 11.8 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N_2 로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 100°C 에서 2 시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석하였고 EtOAc (40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (40 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술파닐]벤조에이트 (800 mg, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 326.0, 측정치 325.8.

[2785] 단계 2: 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술파닐]벤조에이트의 합성

[2786] DCM (10 mL) 중 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술파닐]벤조에이트 (800 mg, 2.47 mmol), $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ (578 mg, 4.93 mmol) 및 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.99 g, 6.17 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N_2 로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 20°C 에서 12 시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석하였고 EtOAc (40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (40 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술파닐]벤조에이트 (190 mg, 23.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 357.0, 측정치 357.0

[2787] 단계 3: 메틸 4-[(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2788] 디옥산 (5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (220 mg, 0.619 mmol), 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (156 mg, 0.928 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (91 mg, 124 mmol) 및 Cs_2CO_3 (404 mg, 1.24 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N_2 로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 100°C 에서 12 시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석하였고 EtOAc (40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (40 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (100 mg, 51.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산

치 317.7, 측정치 316.9

[2789] 단계 4: 4-[(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2790] THF (6 mL) 중 메틸 4-[(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (100 mg, 0.316 mmol)의 용액에 H₂O (3 mL) 중 LiOH-H₂O (66 mg, 1.57 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감소된 하에 농축하였고, 그 다음 1 N HCl 수용액을 이용해 pH 4~5로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-[(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (50 mg, 52.3% 수율)을 황색 액체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 403.1, 측정치 302.9 (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리).

[2791] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드의 합성

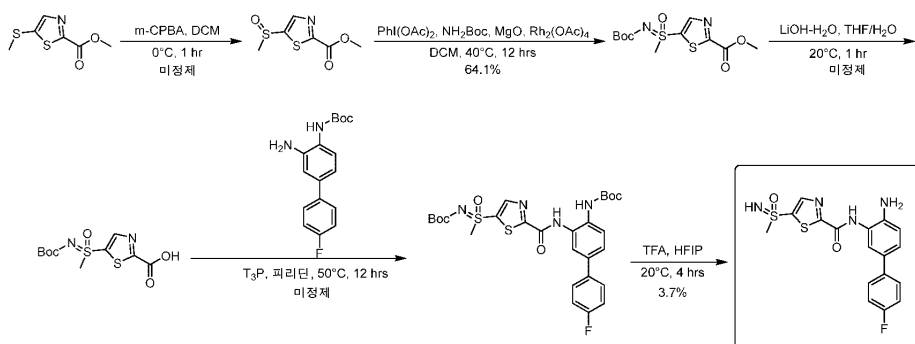
[2792] 피리딘 (2 mL) 중 4-[(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (40 mg, 0.132 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (48 mg, 0.158 mmol) 및 EDCI (38 mg, 0.198 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 NH₄Cl(50 mL) 및 EtOAc(50 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 20 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (40 mg, 82.21 μmol, 62.14% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 587.2, 측정치 587.1

[2793] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 225)의 합성

[2794] HFIP (6 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (40 mg, 0.068 mmol) 및 TFA (0.025 mL, 0.333 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수성을 이용해 pH 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: FD; 컬럼: Welch Xtimate C18 100 * 25 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (FA). B: ACN; 구배: 8 분 내에 34%에서 64% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 ml/분; 컬럼 온도: 30 °C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (26.6 mg, 99.5% 순도)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2795] 화합물 225: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.90 (s, 1 H), 9.04 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.35 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.13 - 8.22 (m, 4 H), 7.57 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.66 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 2.17 (s, 3 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.361; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 487.2, 측정치 487.1; HPLC: 99.07%@220 nm, 99.52%@254 nm.

[2796] 실시예 131. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티아졸-2-카르복사미드 (화합물 188)의 합성



[2797]

[2798] 단계 1: 메틸 5-메틸술피닐티아졸-2-카르복실레이트의 합성

[2799] DCM (5 mL) 중 메틸 5-메틸술피닐티아졸-2-카르복실레이트 (220 mg, 1.16 mmol)의 용액에 mCPBA (236 mg, 1.16 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (10 mL) 및 포화된 NaHCO₃ 수용액의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (40 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 5-메틸술피닐티아졸-2-카르복실레이트 (250 mg, 미정제)를 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 206.0, 측정치 205.8.

[2800] 단계 2: 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티아졸-2-카르복실레이트의 합성

[2801] DCM (5 mL) 중 메틸 5-메틸술피닐티아졸-2-카르복실레이트 (250 mg, 1.22 mmol)의 용액에 NH₂Boc (285 mg, 2.44 mmol), PhI(OAc)₂ (588 mg, 1.83 mmol), MgO (245 mg, 6.09 mmol) 및 Rh₂(OAc)₄ (34.1 mg, 0.077 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티아졸-2-카르복실레이트 (250 mg, 64.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 8.70 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 321.1, 측정치 220.8. (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리).

[2802] 단계 3: 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티아졸-2-카르복실산의 합성

[2803] THF (10 mL) / H₂O (2 mL) 중 메틸 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티아졸-2-카르복실레이트 (250 mg, 0.780 mol)의 용액에 LiOH·H₂O (164 mg, 3.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl을 이용해 pH 4-5로 조정하였고 그 다음 감소된 하에 농축시켜 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티아졸-2-카르복실산 (360 mg, 미정제)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 307.0, 측정치 250.8 (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리).

[2804] 단계 4: tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]티아졸-5-일]-메틸-옥소-술폰리덴]카르바메이트의 합성

[2805] 피리딘 (2 mL) 중 5-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)티아졸-2-카르복실산 (100 mg, 0.326 mol), tert-부틸 N-[[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (98.7 mg, 0.326 mmol) 및 EtOAc내 50% wt% T3P (208 mg, 0.653 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 50℃에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 NH₄Cl (50 mL) 및 EtOAc (50 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 20 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]티아졸-5-일]-메틸-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (40 mg, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+Na]⁺ m/z: 계산치 613.2, 측정치 613.2.

[2806] 단계 5: N-[[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티아졸-2-카르복사미드 (화합물 188)의 합성

[2807] HFIP (2 mL) 중 tert-부틸 N-[[2-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]티아졸-5-일]-메틸-옥소-술폰리덴]카르바메이트 (80 mg, 0.135 mmol) 및 TFA (0.042 mL, 0.542 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 20℃에서 4 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하였고 포화된 NaHCO₃ 수성을 이용해 pH~8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 컬럼: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm; 이동상 A: 10

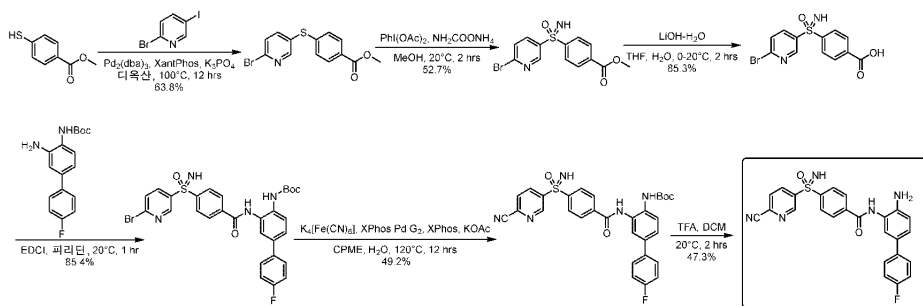
mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 25%에서 55% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 ml/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티아졸-2-카르복시아미드 (2 mg, 3.7% 수율, 98.1% 순도)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2808]

화합물 188: ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2 H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.34 (d, J = 1.2 Hz, 3 H); ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ ppm -116.32; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 391.1, 측정치 391.1; HPLC: 97.74%@220 nm, 98.15%@254 nm.

[2809]

실시예 132. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-시아노-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 239)의 합성



[2810]

단계 1: 메틸 4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트의 합성

[2812]

디옥산 (15 mL) 중 메틸 4-술폰닐벤조에이트 (1 g, 5.94 mmol), 2-브로모-5-요오도-피리딘 (3.4 g, 12.0 mmol), K_3PO_4 (3.8 g, 17.9 mmol), Xantphos (360 mg, 0.622 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (560 mg, 0.612 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (170 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트 (1.23 g, 63.8% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다, LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 326.0, 측정치 326.0.

단계 2: 메틸 4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2814]

MeOH (20 mL) 중 메틸 4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트 (1.23 g, 3.79 mmol)의 용액에 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (3.1 g, 9.62 mmol), $\text{NH}_4\text{COONH}_4$ (610 mg, 7.81 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (710 mg, 52.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 357.0, 측정치 357.0.

단계 3: 4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

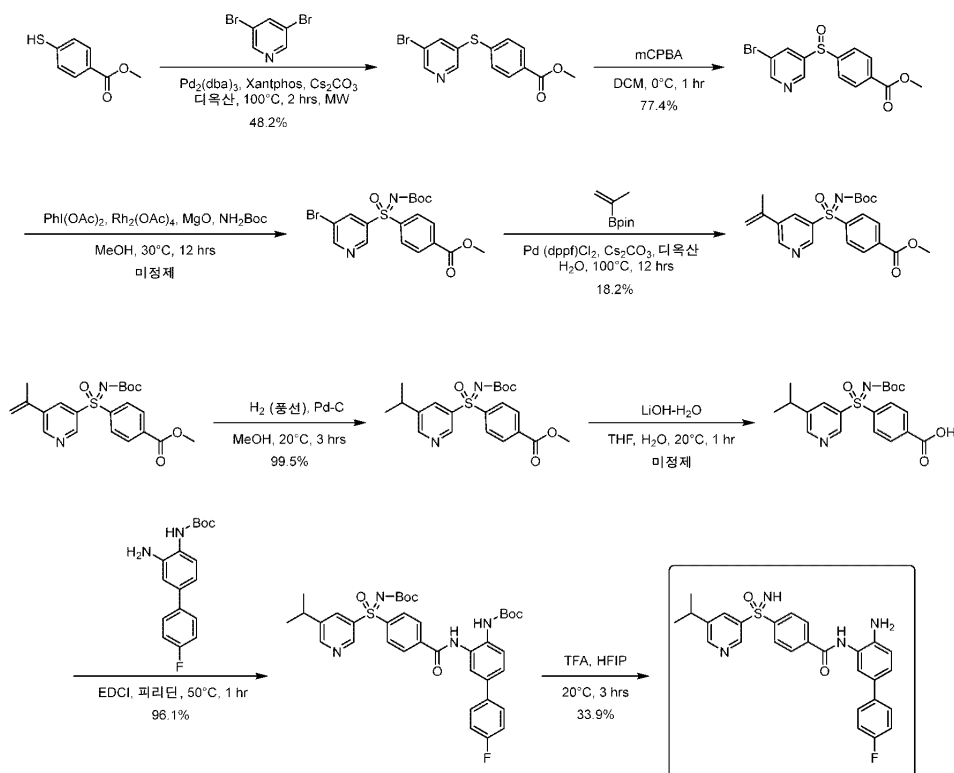
[2816]

THF (6 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 메틸 4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (660 mg, 1.86 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (237 mg, 5.65 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (541 mg, 85.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 341.0, 측정치 341.0.

[2817]

단계 4: tert-부틸 N-[2-[[4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

- [2818] 피리딘 (6 mL) 중 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (720 mg, 2.38 mmol) 및 4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (541 mg, 1.59 mmol)의 용액에 EDCI (456 mg, 2.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~40%로부터 석유 에테르와 EtOAc/석유 에테르, 유속 = 35 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (847 mg, 85.4% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 627.1, 측정치 627.2.
- [2819] 단계 5: tert-부틸 N-[2-[[4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성
- [2820] CPME (6 mL) 및 H₂O (6 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-[(6-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (700 mg, 1.12 mmol)의 용액에 XPhos (112 mg, 0.235 mmol), XPhos Pd G2 (177 mg, 0.225 mmol), 칼륨;아세테이트 (338 mg, 3.44 mmol) 및 K₄[Fe(CN)₆] (676 mg, 1.84 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하였고 EtOAc (50 mL* 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Sepa Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[(6-시아노-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (315 mg, 49.2 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.
- [2821] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-시아노-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 239)의 합성
- [2822] DCM 중 (25 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-[(6-시아노-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (300 mg, 0.525 mmol)의 용액에 TFA (1.7 mL, 22.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 25 wt% NH₃-H₂O를 이용해 pH = 8로 조정하였고 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 33%에서 63% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220nm, 254nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(6-시아노-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (117.1 mg, 47.3 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.89 (s, 1H), 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.22 - 8.27 (m, 1H), 8.14 - 8.22 (m, 4H), 7.56 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 117.460; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 472.1, 측정치 472.2; HPLC: 99.34%@220nm; 99.74%@254nm.
- [2823] 실시예 133. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-이소프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 226)의 합성



[2824]

[2825] 단계 1: 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트의 합성

[2826]

디옥산 (10 mL) 중 메틸 4-술폰닐벤조에이트 (2 g, 0.012 mmol), 3,5-디브로모피리딘 (3.38 g, 14.3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.09 g, 1.19 mmol), Xantphos (1.38 g, 2.38 mmol) 및 Cs_2CO_3 (7.75 g, 23.9 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N_2 로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 100°C에서 2 시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석하였고 EtOAc (40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (40 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트 (1.86 g, 48.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.20 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.90 - 7.94 (m, 2 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 326.0, 측정치 326.1

[2827]

단계 2: 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트의 합성

[2828]

DCM (8 mL) 중 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트 (1.6 g, 4.94 mmol)의 용액에 m-CPBA (851 mg, 4.94 mmol, 85% wt% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na_2SO_3 수용액 (10 mL) 및 포화된 NaHCO_3 수용액의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (40 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트 (1.3 g, 77.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 342.0, 측정치 341.8

[2829]

단계 3: 메틸 4-[S-(5-브로모-3-피리딜)-N-tert-부톡시카르보닐-술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2830]

DCM (10 mL) 중 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트 (1.2 g, 3.53 mmol), NH_2Boc (826 mg, 7.05 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.70 g, 5.29 mmol), MgO (710 mg, 17.6 mmol) 및 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.56 g, 3.53 mmol)의 혼합물에. 생성된 혼합물을 30°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석하였고 EtOAc (40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (40 mL)로 세정하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였

고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[S-(5-브로모-3-피리딜)-N-tert-부톡시카르보닐-술폰이미도일]벤조에이트 (1.2 g, 미정제) 황색 고체로서. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 456.7, 측정치 457.0

[2831] 단계 4: 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2832] 디옥산 (10 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 메틸 4-[S-(5-브로모-3-피리딜)-N-tert-부톡시카르보닐-술폰이미도일]벤조에이트 (1.2 g, 2.64 mmol), 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (645 mg, 3.84 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (192 mg, 0.263 mmol) 및 Cs₂CO₃ (1.72 g, 5.27 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징 하였고, 그 다음 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석하였고 EtOAc (40 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (40 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (200 mg, 18.2% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.1, 측정치 417.1

[2833] 단계 5: 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(5-이소프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2834] MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(5-이소프로페닐-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (150 mg, 0.360 mmol)의 용액에 Pd/C (150 mg, 1.24 mmol, 50 wt% 물이 있는 10 wt% Pd)를 첨가하였고 20℃에서 3 시간 동안 H₂ 분위기 하에 교반하였다. 화합물을 Pd/C로 검출하여 셀라이트를 통해서 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 진공에서 농축시켜 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(5-이소프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (150 mg, 99.5% 수율)를 백색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 419.2, 측정치 363.0.(Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리)

[2835] 단계 6: 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(5-이소프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산의 합성

[2836] THF (10 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(5-이소프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (150 mg, 0.358 mmol) 및 LiOH·H₂O (75 mg, 1.79 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 감소된 하에 농축하였고 그 다음 1 N HCl 수용액을 이용해 PH 4-5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 NH₄Cl (50 mL) 및 EtOAc(50 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(5-이소프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (150 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 405.1, 측정치 348.9. (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리)

[2837] 단계 7: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-이소프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2838] 피리딘 (2 mL) 중 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(5-이소프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (150 mg, 0.371 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (135 mg, 0.446 mmol) 및 EDCI(107 mg, 0.558 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 NH₄Cl (50 mL) 및 EtOAc(50 mL * 2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~30%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 20 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[(5-이소프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (210 mg, 96.1% 수율)를 백색 액체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 689.3, 측정치 533.1. (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리)

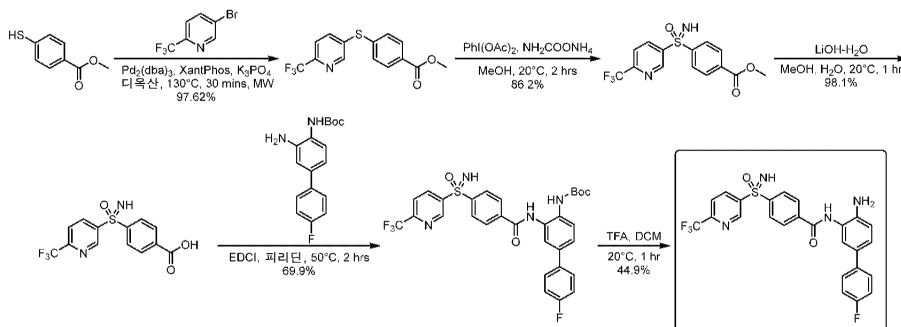
[2839] 단계 8: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-이소프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물

226)의 합성

[2840] HFIP (10 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]페닐]-(5-이소프로필-3-피리딜)-옥소-술팜릴리덴]카르바메이트 (180 mg, 0.261 mmol) 및 TFA (0.08 mL, 1.04 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수성을 이용해 pH 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: FD; 컬럼: Welch Xtimate C18 100 * 25 mm * 3 μm; 이동상 A: 물(FA). B: ACN; 구배: 8 분 내에 40%에서 70% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 ml/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-이소프로필-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (43.4 mg, 33.9% 수율, 97.7% 순도)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2841] 화합물 226: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.87 (s, 1 H), 8.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.20 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.12 - 8.18 (m, 4 H), 7.56 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.86 - 5.72 (m, 3 H), 3.02 - 3.12 (m, 1 H), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 6 H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.46; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 489.2, 측정치 489.1 (Boc 및 t-Bu 절단된 덩어리); HPLC: 97.99%@220 nm, 97.75%@254 nm.

[2842] 실시예 134. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 205)의 합성



[2843]

[2844] 단계 1: 메틸 4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술팜릴]벤조에이트의 합성

[2845] 디옥산 (15 mL) 중 메틸 4-술팜릴벤조에이트 (500 mg, 2.97 mmol)의 용액에 K₃PO₄ (1.89 g, 8.92 mmol), (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (90 mg, 0.156 mmol), (1E,4E)-1,5-디페닐헵타-1,4-디엔-3-온:팔라듐 (275 mg, 0.300 mmol) 및 5-브로모-2-(트리플루오로메틸)피리딘 (740 mg, 3.27 mmol)을 마이크로 파 튜브에 첨가하였다. 밀봉된 튜브를 130℃에서 30 분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 여과 하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 40 mL/분, 254nm)에 의해 또 다른 배치로 정제시켜 메틸 4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술팜릴]벤조에이트 (1 g, 미정제)를 주황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -66.38; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 314.0, 측정치 314.1.

[2846] 단계 2: 메틸 4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2847] MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술팜릴]벤조에이트 (950 mg, 3.03 mmol)의 용액에 암모니아:카르바미드 (475 mg, 6.08 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (2.44 g, 7.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트 (900

mg, 86.2% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.21 (m, 2H), 8.10 - 8.14 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -66.80; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 345.0, 측정치 345.1.

[2848] 단계 3: 4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산의 합성

[2849] MeOH (10 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 메틸 4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조에이트 (850 mg, 2.47 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (1.04 g, 24.69 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 1N HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산 (800 mg, 98.1% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.20 (m, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 3H), 5.78 (s, 1H); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -66.79; LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 331.0, 측정치 331.1.

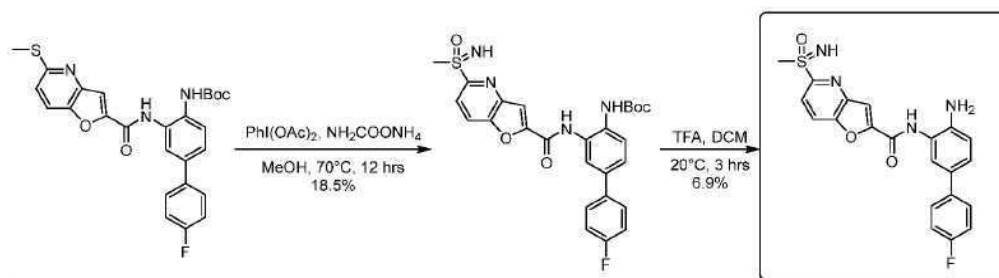
[2850] 단계 4: *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2851] 피리딘 (2 mL) 중 4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조산 (200 mg, 0.606 mmol)의 용액에 EDCI (175 mg, 0.913 mmol) 및 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (245 mg, 0.729 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (260 mg, 69.9% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 615.2, 측정치 615.3.

[2852] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 205)의 합성

[2853] DCM (4 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (250 mg, 0.407 mmol)의 용액에 TFA (0.6 mL, 8.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO_3 수용액을 이용해 pH 8로 조정하였고 DCM (40 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm ; 이동상 A: H_2O with 10 mmol NH_4HCO_3 (v%); 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 40%에서 70% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]술폰이미도일]벤즈아미드 (93.9 mg, 44.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.88 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.22 (m, 5H), 7.56 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.14 (s, 2H); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -66.76, -117.48; LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 계산치 515.1; 측정치 515.0; HPLC: 98.47% @220nm; 98.64% @254nm.

[2854] 실시예 135. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)푸로[3,2-b]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 189)의 합성



[2855]

[2856]

단계 1: *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(메틸술폰이미도일)푸로[3,2-*b*]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2857]

MeOH (15 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(메틸술폰이미도일)푸로[3,2-*b*]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (255 mg, 0.517 mmol)의 용액에 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (450 mg, 1.40 mmol) 및 암모니아;카르바산 (100 mg, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(메틸술폰이미도일)푸로[3,2-*b*]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (50 mg, 18.5% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 525.2, 측정치 525.1.

[2858]

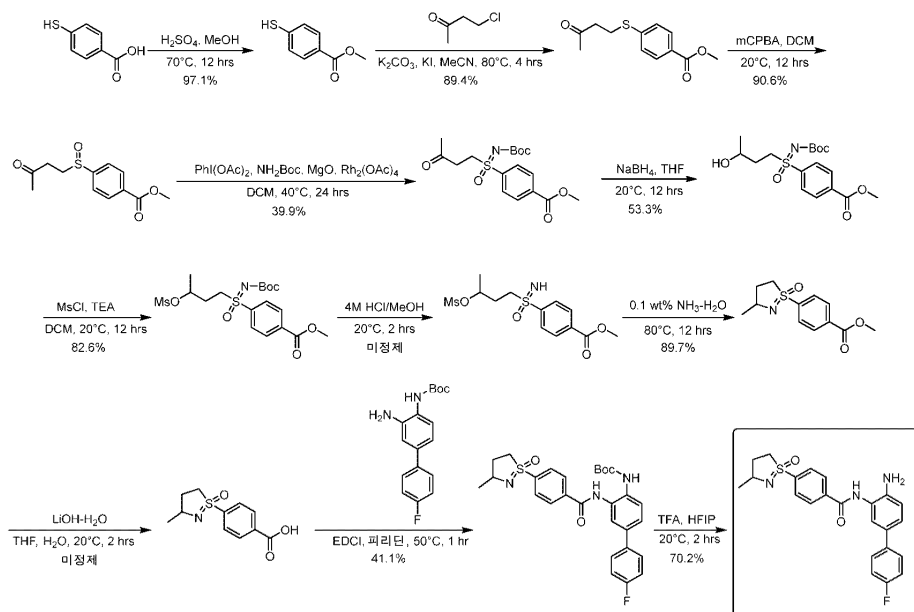
단계 2: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)푸로[3,2-*b*]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 189)의 합성

[2859]

DCM (5 mL) 중 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(메틸술폰이미도일)푸로[3,2-*b*]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (50 mg, 0.0950 mmol)의 용액에 TFA (0.3 mL, 3.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였고 DCM (25 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 물; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 25%에서 55% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30°C; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)푸로[3,2-*b*]피리딘-2-카르복사미드 (2.8 mg, 6.9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20 (brs, 1H), 8.50 - 8.44 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.25 (d, J = 0.8 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.39; HPLC: 94.26%@220 nm; 99.55%@254nm; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 425.1, 측정치 425.0.

[2860]

실시예 136. N-[2-아미노-5-(*p*-톨릴)페닐]-4-(3-메틸-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (화합물 244)의 합성



[2861]

[2862] 단계 1: 메틸 4-술파닐벤조에이트의 합성

[2863] MeOH (100 mL) 중 4-술파닐벤조산 (10.0 g, 64.9 mmol) 및 황산 (3.18 g, 32.4 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 질소로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 70°C에서 12 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 330 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-술파닐벤조에이트 (10 g, 91.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[2864] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (s, 1H); LCMS (ESI) [MeCN+H]⁺ m/z: 계산치 210.0, 측정치 210.1

[2865] 단계 2: 메틸 4-(3-옥소부틸술파닐)벤조에이트의 합성

[2866] MeCN (20 mL) 중 메틸 4-술파닐벤조에이트 (3.00 g, 17.8 mmol), 4-클로로부탄-2-온 (3.0 g, 28.2 mmol), KI (1.48 g, 8.92 mmol) 및 K₂CO₃ (7.39 g, 53.5 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 질소로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 80°C에서 4 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-옥소부틸술파닐)벤조에이트 (3.8 g, 89.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.92 - 7.97 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 239.1, 측정치 239.1.

[2867] 단계 3: 메틸 4-(3-옥소부틸술파닐)벤조에이트의 합성

[2868] DCM (40 mL) 중 메틸 4-(3-옥소부틸술파닐)벤조에이트 (3 g, 12.6 mmol), 및 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (2.56 g, 12.6 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 탈기하였고 질소로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂S₂O₃ 수성 (50 mL)으로 희석하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-옥소부틸술파닐)벤조에이트 (2.9 g, 90.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.23 - 3.32 (m, 1H), 3.01 (dt, J = 18.5, 7.2 Hz, 1H), 2.85 - 2.93 (m, 1H), 2.66 (ddd, J = 18.4, 7.9, 5.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H); LCMS

(ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 255.1, 측정치 254.9.

[2869] 단계 4: 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(3-옥소부틸)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2870] DCM (10 mL) 중 메틸 4-(3-옥소부틸술폰피닐)벤조에이트 (2.9 g, 11.4 mmol), PhI(OAc)₂ (8.26 g, 25.7 mmol), MgO (3.45 g, 85.5 mmol), Rh₂(OAc)₄ (504 mg, 1.14 mmol) 및 NH₂Boc (4.01 g, 34.2 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 질소로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 40℃에서 24 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(3-옥소부틸)술폰이미도일]벤조에이트 (1.68 g, 39.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.26 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.59 - 3.68 (m, 1H), 3.48 (ddd, J = 14.3, 9.1, 5.6 Hz, 1H), 3.05 - 3.16 (m, 1H), 2.94 - 3.04 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 370.1, 측정치 370.2.

[2871] 단계 5: 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(3-히드록시부틸)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2872] THF (20 mL) 중 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(3-옥소부틸)술폰이미도일]벤조에이트 (1.68 g, 4.55 mmol) 및 나트륨:보라뉴이드 (345 mg, 9.12 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 질소로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 염화암모늄 용액 (20 mL)으로 쿼칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 유기 층을 분리하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~70%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 80 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(3-히드록시부틸)술폰이미도일]벤조에이트 (900 mg, 53.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.26 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.99 - 8.10 (m, 2H), 3.99 (br s, 3H), 3.92 (br s, 1H), 3.38 - 3.61 (m, 2H), 2.05 (br s, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.66 - 1.76 (m, 1H), 1.36 (br s, 9H), 1.19 - 1.26 (m, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 372.1, 측정치 372.2.

[2873] 단계 6: 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(3-메틸술폰닐옥시부틸)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2874] DCM (10 mL) 중 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(3-히드록시부틸)술폰이미도일]벤조에이트 (400 mg, 1.08 mmol), 메탄술폰닐 클로리드 (161 mg, 1.41 mmol) 및 TEA (0.5 mL, 3.59 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 질소로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 포화된 용액 (50 mL)으로 희석하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(3-메틸술폰닐옥시부틸)술폰이미도일]벤조에이트 (400 mg, 82.6% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.24 - 8.24 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.82 - 4.91 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.47 - 3.60 (m, 1H), 3.28 - 3.42 (m, 1H), 3.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.07 - 2.30 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 450.1, 측정치 450.2.

[2875] 단계 7: 메틸 4-(3-메틸술폰닐옥시부틸)술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2876] 메틸 4-[N-tert-부톡시카르보닐-S-(3-메틸술폰닐옥시부틸)술폰이미도일]벤조에이트 (300 mg, 0.667 mmol) 및 4M HCl/MeOH (5 mL, 20.0 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 질소로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 다음 단계에 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 메틸 4-(3-메틸술폰닐옥시부틸)술폰이미도일]벤조에이트 (200 mg, 미정제)를 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 350.1, 측정치 350.1.

[2877] 단계 8: 메틸 4-(3-메틸-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트의 합성

[2878] 메틸 4-(3-메틸술폰닐옥시부틸)술폰이미도일]벤조에이트 (200 mg, 0.572 mmol) 및 0.1 wt% NH₃-H₂O (10 mL)의 혼

합물을 탈기하였고 질소로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 80℃에서 12 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 DCM/ iPrOH (3:1, 50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-(3-메틸-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (130 mg, 89.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.17 - 8.23 (m, 2H), 8.01 - 8.08 (m, 2H), 4.14 - 4.46 (m, 1H), 3.94 - 3.99 (m, 3H), 3.58 (ddd, J = 12.8, 7.6, 2.9 Hz, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.18 - 3.29 (m, 1H), 2.43 - 2.67 (m, 1H), 2.01 - 2.10 (m, 1H), 1.76 (ddd, J = 12.8, 6.7, 2.2 Hz, 1H), 1.43 - 1.56 (m, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 254.1, 측정치 254.1.

[2879] 단계 9: 4-(3-메틸-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산의 합성

[2880] H₂O (3 mL)/THF (3 mL) 중 메틸 4-(3-메틸-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (110 mg, 0.434 mmol) 및 LiOH·H₂O (88.0 mg, 2.10 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 질소로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 0.5 N HCl 수성을 이용해 pH-4로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 이것을 다음 단계에 추가 정제 없이 직접적으로 사용하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 240.1, 측정치 240.1.

[2881] 단계 10: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(3-메틸-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2882] 피리딘 (6 mL) 중 4-(3-메틸-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산 (100 mg, 0.418 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (126 mg, 0.417 mmol) 및 EDCI (120 mg, 0.626 mmol)의 혼합물을 탈기하였고 질소로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였고 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(3-메틸-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (90 mg, 41.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.81 (br s, 1H), 8.11 - 8.18 (m, 2H), 8.05 - 8.10 (m, 2H), 8.03 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (br d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.44 (m, 1H), 3.20 - 3.67 (m, 2H), 2.39 - 2.68 (m, 1H), 1.64 (br s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 524.2, 측정치 524.3.

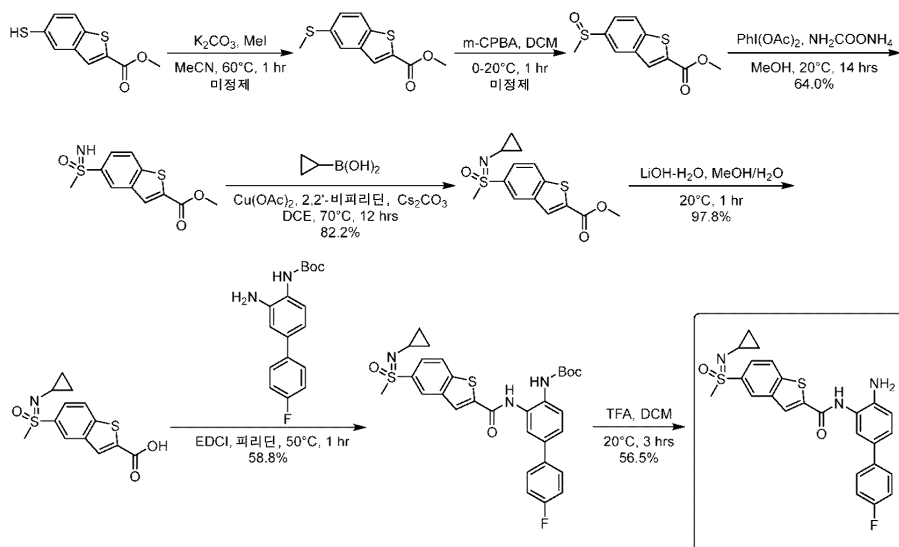
[2883] 단계 11: N-[2-아미노-5-(p-톨릴)페닐]-4-(3-메틸-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (화합물 244)의 합성

[2884] tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-(3-메틸-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (80 mg, 0.153 mmol), TFA (0.2 mL, 2.60 mmol) 및 HFIP (5 mL)의 혼합물을 탈기하였고 질소로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용하여 pH ~ 8로 중성화하였다. 미정제 생산물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼:Phenomenex Gemini-NX 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: [물 (NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; 이동상 B: MeCN; 구배: 10.5 분 내에 31%에서 61% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(p-톨릴)페닐]-4-(3-메틸-1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (45 mg, 70.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[2885] 화합물 244: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.95 (s, 1H), 8.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.18 (br s, 2H), 4.01 - 4.19 (m, 1H), 3.54 - 3.69 (m, 1H), 3.40 - 3.49 (m, 1H), 2.40 - 2.47 (m, 1H), 1.69 - 1.88 (m, 1H), 1.29 - 1.37 (m, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.46; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 424.3, 측정치 424.1; HPLC: 94.29% @ 220 nm, 100.00% @ 254 nm.

[2886]

실시예 137. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복사미드 (화합물 211)의 합성



[2887]

[2888] 단계 1: 메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2889]

MeCN (6 mL) 중 메틸 5-술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (230 mg, 1.03 mmol), 요오도메탄 (0.14 mL, 2.25 mmol), 삼칼륨;카르보네이트 (430 mg, 3.11 mmol)의 혼합물을 60°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 원청하였고 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~6%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (260 mg, 미정제)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 239.0, 측정치 239.1.

[2890]

단계 2: 메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2891]

DCM (6 mL) 중 메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (260 mg, 1.09 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (250 mg, 1.23 mmol, 85 wt%)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (10 mL)의 첨가에 의해 원청하였고 포화된 NaHCO₃ 수용액 (5 mL)을 이용해 pH 8로 조정하였다. 혼합물을 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (310 mg, 미정제)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 255.0, 측정치 255.1.

[2892]

단계 3: 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2893]

메틸 5-메틸술파닐벤조티오펜-2-카르복실레이트 (310 mg, 1.22 mmol), [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (1 g, 3.10 mmol), 암모니아;카르바산 (200 mg, 2.56 mmol) 및 MeOH (6 mL)의 혼합물을 20°C에서 14 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~76%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (210 mg, 64.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.12 (s, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 270.0, 측정치 270.1.

[2894]

단계 4: 메틸 5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트의 합성

[2895]

메틸 5-(메틸술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (180 mg, 0.668 mmol), 시클로프로필보론산 (90 mg, 1.05 mmol), 2-(2-피리딜)피리딘 (110 mg, 0.704 mmol), 디세슘;카르보네이트 (440 mg, 1.35 mmol), 구리;디아

세테이트 (140 mg, 0.771 mmol) 및 DCE (5 mL)의 혼합물을 70℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~64%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (170 mg, 82.2% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 310.0, 측정치 310.0.

[2896] 단계 5: 5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산의 합성

[2897] MeOH (6 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 메틸 5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.485 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (210 mg, 5.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고 2N HCl 수용액 (6 mL)을 이용해 pH 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM (20 mL * 2)으로 추출하였다. 수 상을 감압 하에 농축시켜 5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산 (140 mg, 97.8% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 296.0, 측정치 296.1.

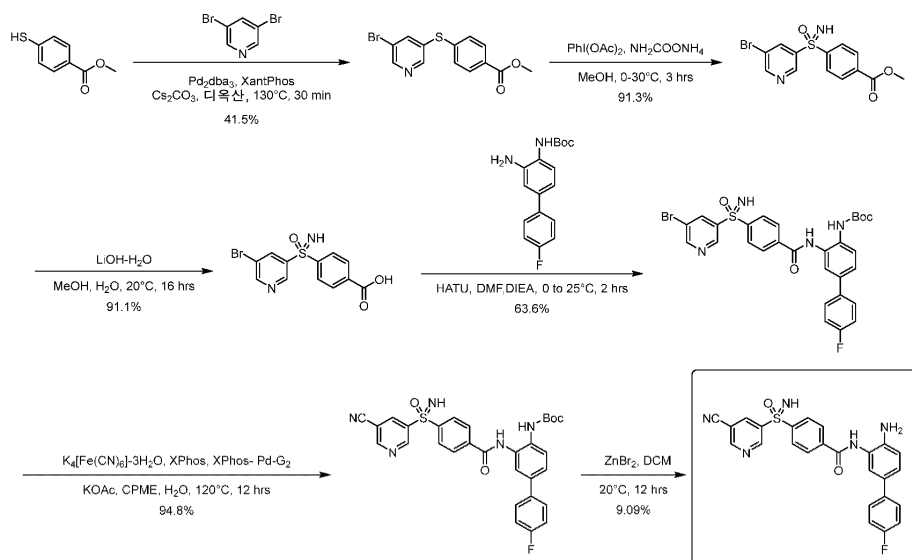
[2898] 단계 6: tert-부틸 N-[2-[[5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트의 합성

[2899] 5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복실산 (130 mg, 0.440 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (210 mg, 0.695 mmol), 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드록로리드 (130 mg, 0.678 mmol) 및 피리딘 (5 mL)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~82%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (150 mg, 58.8% 수율)를 흑색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 580.2, 측정치 580.3.

[2900] 단계 7: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복스아미드의 합성

[2901] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르보닐]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (120 mg, 0.207 mmol)의 용액에 TFA (0.4 mL, 5.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)을 이용해 pH 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL) 및 DCM (20 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 42%에서 72% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(N-시클로프로필-S-메틸-술폰이미도일)벤조티오펜-2-카르복스아미드 (56.1 mg, 56.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.15 (s, 1H), 8.48 - 8.53 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.25 - 2.31 (m, 1H), 0.36 - 0.44 (m, 2H), 0.18 - 0.32 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 117.426; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 480.1, 측정치 480.2; HPLC: 95.64%@220nm, 99.73%@254nm.

[2902] 실시예 138. N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-4-(5-시아노피리딘-3-술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 232)의 합성



단계 1: 메틸 4-((5-브로모피리딘-3-일)티오)벤조에이트의 합성

디옥산 (10 mL) 중 3,5-디브로모피리딘 (169 mg, 0.713 mmol), 메틸 4-술폰닐벤조에이트 (100 mg, 0.595 mmol), Pd₂dba₃ (109 mg, 0.119 mmol), XantPhos (138 mg, 0.238 mmol) 및 Cs₂CO₃ (581 mg, 1.78 mmol)의 혼합물을 N₂ 기체로 주변 온도에서 3 분 동안 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 130°C에서 30 분 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축하였고 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트 (80 mg, 41.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 8.22 (t, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 2 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.34 (s, 1 H)

단계 2: 메틸 4-(5-브로모피리딘-3-술폰이미도일)벤조에이트

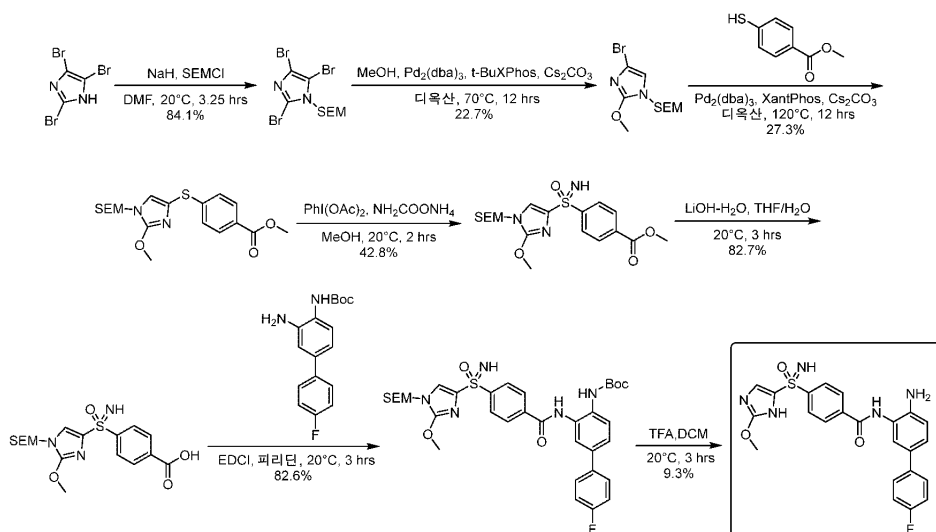
MeOH (5 mL) 중 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰닐]벤조에이트 (80 mg, 0.247 mmol)의 용액에 NH₂COONH₄ (28.9 mg, 0.370 mmol) 및 PhI(OAc)₂ (238 mg, 0.740 mmol)를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하였고 EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 생산물 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (80 mg, 91.3% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 8.96 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 8.55 (t, J = 2.0 Hz, 1 H) 8.18 - 8.25 (m, 2 H) 8.08 - 8.16 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 356.2, 측정치 356.2.

단계 3: 4-(5-브로모피리딘-3-술폰이미도일)벤조산의 합성

MeOH (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 메틸 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조에이트 (80 mg, 0.225 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O (18.9 mg, 0.789 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에 농축시켜 MeOH를 제거하였다, 수성 층을 2M HCl 용액을 이용해 pH ~ 4로 산성화하였고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였고, 진공에 농축시켜 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (70 mg, 91.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 342.1, 측정치 342.1

단계 4: tert-부틸 (3-(4-(5-브로모피리딘-3-술폰이미도일)벤즈아미도)-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트의 합성

- [2911] DMF (5 mL) 중 4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조산 (60 mg, 0.176 mmol), DIEA (68.1 mg, 0.527 mmol)의 용액에 HATU (100 mg, 0.264 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 그 다음 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (58.5 mg, 0.193 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (15 mL)에 부었고, 수성 층을 EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 유기 층을 물 (10 mL * 3) 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 농축시켰다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 20 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (70 mg, 63.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 627.2, 측정치 627.2.
- [2912] 단계 5: tert-부틸 (3-(4-(5-시아노피리딘-3-술폰이미도일)벤즈아미도)-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트의 합성
- [2913] H₂O (4 mL) 및 CPME (4 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-[(5-브로모-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (60 mg, 96.0 μmol)의 용액에 Xphos (23 mg, 48.0 μmol), Pd-Xphos-G2 (30.2 mg, 38.4 μmol), KOAc (58.0 mg, 591 μmol) 및 K₄[Fe(CN)₆] (116 mg, 315 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소비되었고 원하는 MS 피크가 관찰되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하였고 EtOAc (5 mL* 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (10 mL)로 세정하였고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~60%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[[4-[(5-시아노-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (52 mg, 94.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 472.1, 측정치 472.1
- [2914] 단계 6: N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-4-(5-시아노피리딘-3-술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 232)의 합성
- [2915] DCM (4.0 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[[4-[(5-시아노-3-피리딜)술폰이미도일]벤조일]아미노]-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (40 mg, 70.0 μmol)의 용액에 ZnBr₂ (47.3 mg, 0.210 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 미정제물을 분취형-HPLC (Neu)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(5-시아노-3-피리딜)술폰이미도일]벤즈아미드 (3 mg, 9.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.
- [2916] 화합물 232: ¹H NMR (400 MHz, 아세트니트릴-d₃) δ ppm 9.38 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 9.06 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.62 (br s, 1 H) 8.11 - 8.26 (m, 4 H) 7.58 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 1 H) 7.17 (t, J=8.9 Hz, 2 H) 6.91 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 4.38 (br s, 2 H) 4.20 (s, 1 H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 아세트니트릴-d₃) δ ppm -118.79; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 472.1, 측정치 472.1; HPLC: 95.80%@220 nm, 99.20%@254 nm.
- [2917] 실시예 139. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메톡시-1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 252)의 합성



[2918]

[2919] 단계 1: 트리메틸-[2-[(2,4,5-트리브로모이미다졸-1-일)메톡시]에틸]실란의 합성

[2920]

DMF (10 mL) 중 2,4,5-트리브로모-1H-이미다졸 (2 g, 6.56 mmol)의 용액에 NaH (290 mg, 7.25 mmol, 미네랄 오일 중 60wt%)를 20°C에서 천천히 첨가하였다. 현탁액을 15 분 동안 교반하였고 SEMCl (1.2 mL, 6.78 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 3 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물 (80 mL)로 희석하였고 에틸 아세테이트 (40 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 (40 mL), 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~10%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 트리메틸-[2-[(2,4,5-트리브로모이미다졸-1-일)메톡시]에틸]실란 (2.4 g, 84.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 436.8, 측정치 437.0.

[2921]

단계 2: 2-[(4-브로모-2-메톡시-이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란의 합성

[2922]

디옥산 (20 mL) 및 MeOH (4 mL) 중 트리메틸-[2-[(2,4,5-트리브로모이미다졸-1-일)메톡시]에틸]실란 (2.4 g, 5.52 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (3.6 g, 11.1 mmol), t-BuXPhos (483 mg, 1.14 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0.0660 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였고 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Sepa Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~20%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 2-[(4-브로모-2-메톡시-이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (385 mg, 22.7% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.06 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 0.87 - 0.93 (m, 2H), -0.03 (s, 9H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 309.0, 측정치 309.6.

[2923]

단계 3: 메틸 4-[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술팜닐벤조에이트의 합성

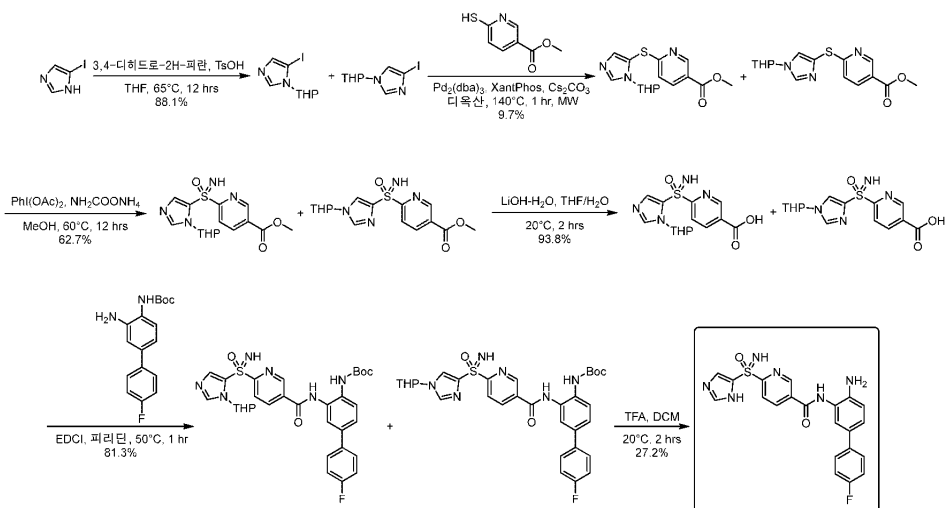
[2924]

디옥산 (15 mL) 중 2-[(4-브로모-2-메톡시-이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (400 mg, 1.30 mmol), 메틸 4-술팜닐벤조에이트 (240 mg, 1.43 mmol), Cs₂CO₃ (1.28 g, 3.93 mmol), Pd₂(dba)₃ (120 mg, 0.131 mmol) 및 XantPhos (80 mg, 0.138 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 120°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (80 mL * 3)의 첨가에 의해 킨칭하였고, EtOAc (80 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL)로 세정하였고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~25%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술팜닐벤조에이트 (140 mg, 27.3% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 395.1, 측정치 395.1.

[2925]

단계 4: 메틸 4-[[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]숴폰이미도일]벤조에이트의 합성

- [2926] MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰벤조에이트 (130 mg, 0.329 mmol)의 용액에 PhI(OAc)₂ (260 mg, 0.807 mmol), NH₂COONH₄ (52 mg, 0.666 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 (60 mg, 42.8% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 426.1, 측정치 426.1.
- [2927] 단계 5: 4-[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산의 합성
- [2928] H₂O (2 mL) 및 THF (6 mL) 중 메틸 4-[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조에이트 (60 mg, 0.141 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (18 mg, 0.429 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 4-[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 (48 mg, 82.7% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 412.1, 측정치 412.1.
- [2929] 단계 6: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성
- [2930] 피리딘 (10 mL) 중 4-[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조산 (48 mg, 0.117 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (53 mg, 0.175 mmol)의 용액에 EDCI (34 mg, 0.177 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (67 mg, 82.3% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 696.3, 측정치 696.3.
- [2931] 단계 7: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메톡시-1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 252)의 합성
- [2932] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[2-메톡시-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-4-일]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (53 mg, 0.0760 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물에 포화 된 Na₂CO₃ 수용액을 첨가하여 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하였고 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₃-H₂O + NH₄HCO₃) - ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 22 %에서 52% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[(2-메톡시-1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]벤즈아미드 (3.3 mg, 9.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.12 - 8.28 (m, 4H), 7.58 (s, 2H), 7.46 - 7.55 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm -117.394; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 466.1, 측정치 466.1; HPLC: 94.34%@220nm; 97.76%@254nm.
- [2933] 실시예 140. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르복사미드 (화합물 219)의 합성



[2934]

[2935] 단계 1: 5-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-이미다졸 및 4-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-이미다졸의 합성

[2936] THF (150 mL) 중 5-요오도-1H-이미다졸 (9.5 g, 49.0 mmol), 3,4-디히드로-2H-피란 (20.6 g, 0.245 mol)의 혼합물에 TsOH (1.03 g, 19.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~42%로부터 EtOAc와 석유에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 5-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-이미다졸 및 4-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-이미다졸의 혼합물 (12 g, 88.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 7.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 4.02 (dt, J = 11.7, 1.9 Hz, 1H), 3.63 - 3.77 (m, 1H), 1.84 - 2.06 (m, 3H), 1.52 - 1.77 (m, 3H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 279.0, 측정치 279.1.

[2937] 단계 2: 메틸 6-(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술팜닐피리딘-3-카르복실레이트 및 메틸 6-(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술팜닐피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2938] 디옥산 (12 mL) 중 5-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-이미다졸 (1.48 g, 5.32 mmol), 4-요오도-1-테트라히드로피란-2-일-이미다졸 및 메틸 6-술팜닐피리딘-3-카르복실레이트 (600 mg, 3.55 mmol)의 혼합물에 Pd₂(dba)₃ (648 mg, 0.708 mmol), XantPhos (408 mg, 0.705 mmol) 및 Cs₂CO₃ (3.47 g, 10.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 140°C에서 1 시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 쿼칭하였고 EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~90%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술팜닐피리딘-3-카르복실레이트 및 메틸 6-(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술팜닐피리딘-3-카르복실레이트 (110 mg, 9.71% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 320.1, 측정치 320.2.

[2939] 단계 3: 메틸 6-[(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)숴폰이미도일]피리딘-3-카르복실레이트 및 메틸 6-[(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)숴폰이미도일]피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2940] MeOH (5 mL) 중 메틸 6-(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)숴폰닐피리딘-3-카르복실레이트 및 메틸 6-(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)숴폰닐피리딘-3-카르복실레이트의 혼합물 (160 mg, 0.501 mmol)에 NH₂COONH₄ (120 mg, 1.54 mmol) 및 PhI(OAc)₂ (800 mg, 2.48 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고 진공 하에 탈기하였고 N₂로 3 회 동안 퍼징하였고, 그 다음 60°C에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-[(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)숴폰이미도일]피리딘-3-카르복실레이트 및 메틸 6-[(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)숴폰이미도일]피리딘-3-카르복실레이트 (110 mg, 62.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS

(ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.1, 측정치 350.9.

[2941] 단계 4: 6-[(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르복실산 및 6-[(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르복실산의 합성

[2942] H₂O (2 mL) 및 THF (2 mL) 중 메틸 6-[(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르복실레이트 및 메틸 6-[(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르복실레이트 (100 mg, 0.285 mmol) 및 LiOH-H₂O (60 mg, 1.43 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 HCl (2N) 수용액을 이용해 pH = 5로 조정하였고, 그 다음 용액을 DCM (50 mL * 5)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 6-[(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르복실산 및 6-[(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르복실산 (90 mg, 93.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 337.1, 측정치 337.2.

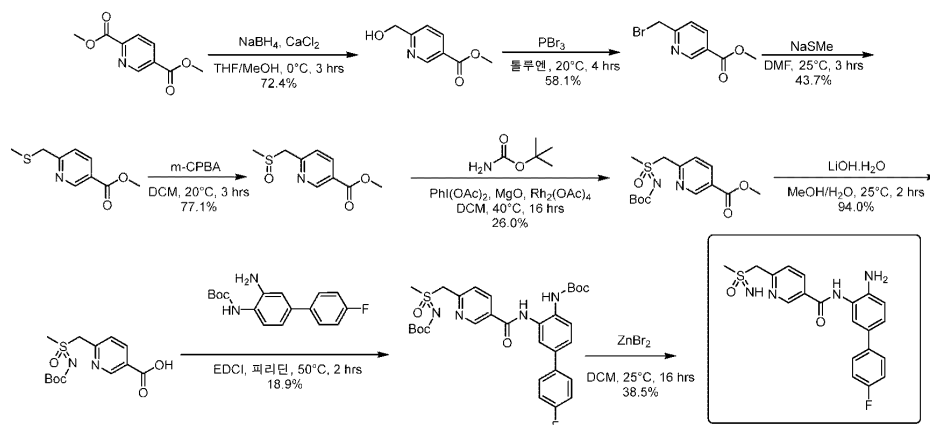
[2943] 단계 5: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-[(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-[(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2944] 피리딘 (3 mL) 중 6-[(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르복실산 및 6-[(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르복실산 (80 mg, 0.238 mmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (56 mg, 0.185 mmol) 및 EDCI (68 mg, 0.355 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 4*2 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~15%로부터 MeOH와 DCM/MeOH, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-[(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-[(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (120 mg, 81.3% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 621.2, 측정치 621.4.

[2945] 단계 6: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르복사미드 (화합물 219)의 합성

[2946] tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-[(3-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 및 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[6-[(1-테트라히드로피란-2-일이미다졸-4-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (110 mg, 0.177 mmol), DCM (3 mL) 및 TFA (0.6 mL, 7.79 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 NH₃-H₂O (12 N)를 이용해 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: NH₃-H₂O+NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 24%에서 54% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-(1H-이미다졸-5-일)술폰이미도일]피리딘-3-카르복사미드 (21 mg, 27.2% 수율)를 담황색으로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.76 (brs, 1H), 9.97 (brs, 1H), 9.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.88 (brs, 1H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.49; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 437.1, 측정치 437.2; HPLC: 99.58%@220nm, 99.55%@254nm.

[2947] 실시예 141. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-[(메틸술폰이미도일)메틸]벤조푸란-2-카르복사미드 (화합물 201)의 합성



[2948]

[2949] 단계 1: 메틸 6-(히드록시메틸)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2950] THF (6 mL) /MeOH (12 mL) 중 디메틸 피리딘-2,5-디카르복실레이트 (1 g, 5.12 mmol)의 용액에 염화칼슘 (2.27 g, 20.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 초음파 처리하였고 0℃로 냉각시켰다. 나트륨 테트라히드로보레이트 (485 mg, 12.8 mmol) 분말을 천천히 첨가하였다 (기체 발생). 혼합물을 3 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 포화된 NH₄Cl 용액 (20 mL) 및 물 (10 mL)을 천천히 첨가하였고, 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 농축시켜 메틸 6-(히드록시메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (620 mg, 72.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.68 - 4.83 (m, 2 H), 3.74 - 3.98 (m, 3 H), 3.37 - 3.63 (m, 1 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 168.1; 측정치 168.0.

[2951] 단계 2: 메틸 6-(브로모메틸)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2952] 톨루엔 (150 mL) 중 메틸 6-(히드록시메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (4 g, 23.9 mmol)의 용액에 삼브롬화인 (6.48 g, 23.9 mmol)을 N₂ 보호 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 교반하였고 20℃로 4 시간 동안 가온시켰다. DCM (40 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 중탄산나트륨의 50 mL 포화된 수용액을 이용해 pH=7로 조정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축시켜 메틸 6-(브로모메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (3.2 g, 58.1% 수율)를 암적색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.17 (d, J = 1.63 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J = 8.13, 2.13 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.88 - 4.02 (m, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 231.9; 측정치 231.8.

[2953] 단계 3: 메틸 6-(메틸술파닐메틸)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2954] DMF (50 mL) 중 메틸 6-(브로모메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (3.2 g, 13.9 mmol)의 혼합물에 0℃로 냉각시켰고, 그 다음 나트륨 메탄티올레이트 (1.1 g, 15.7 mmol)를 부들들로 0-5℃에서 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음-물 (20 mL)에 부었고 에틸 아세테이트 (20 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 H₂O (20 mL*3), 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄로 건조하였고, 여과하였고 진공에 농축시켜 메틸 6-(메틸술파닐메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (1.2 g, 43.7% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.13 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.91 - 3.98 (m, 3 H), 3.80 - 3.87 (m, 2 H), 2.04 - 2.09 (m, 3 H).

[2955] 단계 4: 메틸 6-(메틸술파닐메틸)피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2956] DCM (15 mL) 중 메틸 6-(메틸술파닐메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (1.2 g, 6.08 mmol)의 용액에 3-클로로벤젠카르보퍼옥소산 (1.24 g, 6.08 mmol, 85% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na₂SO₃ 수용액 (20 mL), 포화된 Na₂CO₃ 수용액 (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (40 mL * 4)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 감압 하에 농축시켜 갈색 잔류물을 제공하였다. 미정제 생산물을 실리카 겔 크로마토그래피 (컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100-200 메쉬 실리카 겔,

석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1, 0/1)에 의해 정제시켜 메틸 6-(메틸술피닐메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (1.0 g, 77.1% 수율)를 얻은 주황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.22 (dd, J = 2.08, 0.61 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 8.07, 2.20 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 8.07, 0.61 Hz, 1 H), 4.22 - 4.31 (m, 1 H), 4.10 - 4.18 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 214.1; 측정치 213.9.

[2957] 단계 5: 메틸 6-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]피리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2958] DCM (15 mL) 중 메틸 6-(메틸술피닐메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (500 mg, 2.34 mmol) tert-부틸 카르바메이트 (550 mg, 4.69 mmol) 및 MgO (485 mg, 11.7 mmol)의 용액에 로툼(II)아세테이트이량체 (52 mg, 118 μmol), (디아세톡시옥소도)벤젠 (1.13 g, 3.52 mmol)을 N₂ 보호 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 18 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 메틸 6-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]피리딘-3-카르복실레이트 (200 mg, 26.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.19 (d, J = 1.38 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J = 8.13, 2.13 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.13 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.07 - 5.18 (m, 1 H), 4.94 - 5.05 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 329.1; 측정치 350.9.

[2959] 단계 6: 6-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]피리딘-3-카르복실산의 합성

[2960] MeOH/H₂O (4 mL) 중 메틸 6-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]피리딘-3-카르복실레이트 (200 mg, 609 μmol)의 용액에 LiOH·H₂O (77 mg, 1.83 mmol)를 첨가하였다 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 1M HCl 수용액을 이용해 pH=4로 조정하였다. 고체 생성은 없었고, 수용액을 감압 하에 동결건조시켜 6-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]피리딘-3-카르복실산 (180 mg, 94.0% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.97 - 9.10 (m, 1 H), 8.23 (dd, J = 7.82, 2.06 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.13 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 315.1; 측정치 214.9.

[2961] 단계7: tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]메틸-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트의 합성

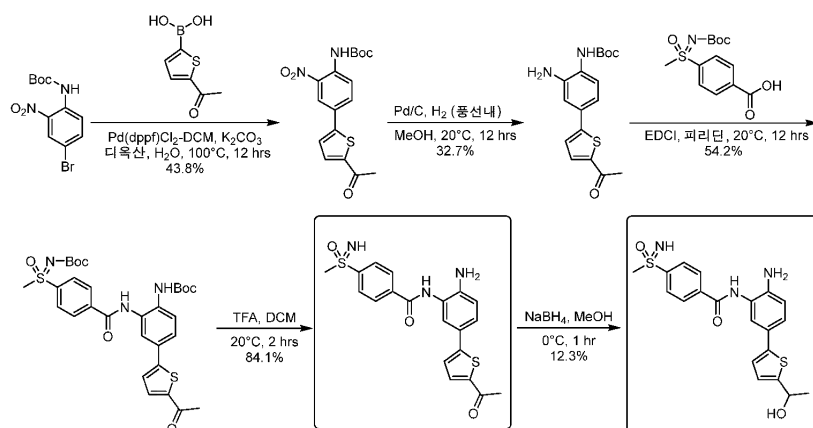
[2962] 피리딘 (8 mL) 중 6-[(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)메틸]피리딘-3-카르복실산 (100 mg, 318 μmol), tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (80 mg, 265 μmol) 및 EDCI (76 mg, 396 μmol)의 혼합물을 50 C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생산물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 16 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]메틸-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (30 mg, 18.9% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.79 (br s, 1 H), 9.20 (d, J = 1.88 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J = 8.07, 2.19 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 1.25 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.13 Hz, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 7.36 (dd, J = 8.25, 2.00 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.25 Hz, 1 H), 7.06 - 7.17 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 5.04 (q, J = 13.63 Hz, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 1.53 (d, J = 12.63 Hz, 18 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 599.2; 측정치 599.3.

[2963] 단계 8: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-[(메틸술폰이미도일)메틸]피리딘-3-카르복사미드의 합성

[2964] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[[5-[[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-(4-플루오로페닐)페닐]카르바모일]-2-피리딜]메틸-메틸-옥소-술폰아닐리덴]카르바메이트 (55 mg, 91.9 μmol)의 용액에 ZnBr₂ (124 mg, 551 μmol)를 첨가 하였다 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: ACSSH-CD; 컬럼: Xtimate C18 150 * 40 mm * 5 μm; 이동상 A: NH₃H₂O+NH₄HCO₃이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9 분 내에 23%에서 63% B, 2 분 동안 100% B 유지; 유속: 25 mL/분; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의

해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-6-[(메틸술폰이미도일)메틸]피리딘-3-카르복스아미드 (14.1 mg, 38.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.91 (br s, 1 H), 9.15 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J = 8.16, 2.13 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 8.78, 5.52 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.28, 2.26 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 8.91 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.64 (q, J = 13.13 Hz, 2 H), 3.85 (s, 1 H), 2.93 (s, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 399.1; 측정치 399.1; HPLC: 98.59%@220nm, 97.76%@254nm.

[2965] 실시예 142. N-[5-(5-아세틸-2-티에닐)-2-아미노-페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 241) 및 N-[2-아미노-5-[5-(1-히드록시에틸)-2-티에닐]페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 255)의 합성



[2966]

[2967] 단계 1: tert-부틸 N-[4-(5-아세틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트의 합성

[2968] 디옥산 (10 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 tert-부틸 N-(4-브로모-2-니트로-페닐)카르바메이트 (2 g, 6.31 mmol), (5-아세틸-2-티에닐)보론산 (1 g, 5.88 mmol), K₂CO₃ (1.7 g, 12.3 mmol), 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로메탄; 디클로로팔라듐; 철 (400 mg, 0.490 mmol)의 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50% 로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(5-아세틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (1 g, 43.8% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.75 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.02 - 8.08 (m, 1 H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.44 - 1.47 (m, 9 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 363.1, 측정치 363.2.

[2969] 단계 2: tert-부틸 N-[4-(5-아세틸-2-티에닐)-2-아미노-페닐]카르바메이트의 합성

[2970] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(5-아세틸-2-티에닐)-2-니트로-페닐]카르바메이트 (1 g, 2.76 mmol)의 용액에 Pd/C (200 mg, 50 wt % 물이 있는 10 wt % Pd)를 H₂ 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하였고 H₂로 3 회 동안 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ 하에 (풍선내) 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 tert-부틸 N-[4-(5-아세틸-2-티에닐)-2-아미노-페닐]카르바메이트 (300 mg, 32.7% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2971] 단계 3: tert-부틸 N-[4-[[5-(5-아세틸-2-티에닐)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술폰피리덴]카르바메이트의 합성

[2972] 피리딘 (4 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(5-아세틸-2-티에닐)-2-아미노-페닐]카르바메이트 (300 mg, 0.902 mmol), 4-(N-tert-부톡시카르보닐-S-메틸-술폰이미도일)벤조산 (400 mg, 1.34 mmol)의 용액에 3-(에틸이미노메틸)렌아미노-N,N-디메틸-프로판-1-아민; 히드록로리드 (250 mg, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그

래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 25 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[[5-(5-아세틸-2-티에닐)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술파닐리덴]카르바메이트 (300 mg, 54.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.15 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.94 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.20 - 1.30 (m, 12 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 614.2, 측정치 614.3.

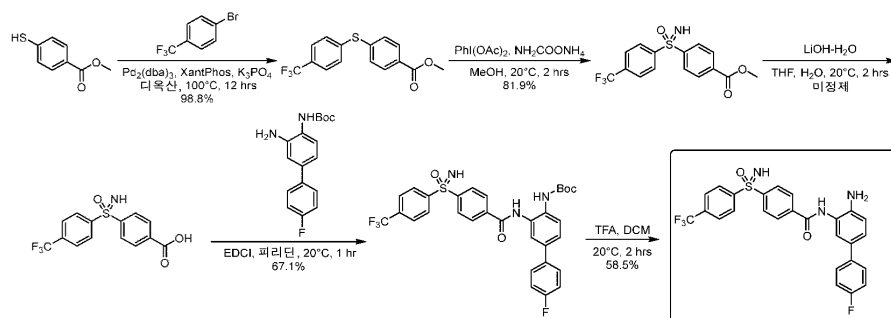
[2973] 단계 4: N-[5-(5-아세틸-2-티에닐)-2-아미노-페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 241)의 합성

[2974] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[5-(5-아세틸-2-티에닐)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)페닐]카르바모일]페닐]-메틸-옥소-술파닐리덴]카르바메이트 (300 mg, 0.489 mmol)의 용액에 TFA (1.2 mL, 15.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켜 N-[5-(5-아세틸-2-티에닐)-2-아미노-페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (170 mg, 84.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. 고체 (80 mg)를 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 25%에서 55% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[5-(5-아세틸-2-티에닐)-2-아미노-페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (2.5 mg)를 전달을 위한 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.19 - 8.28 (m, 2 H), 8.10 - 8.19 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.51 - 2.56 (m, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 414.1, 측정치 414.2; HPLC: 95.66%@220nm, 98.43%@254nm.

[2975] 단계 5: N-[2-아미노-5-[5-(1-히드록시에틸)-2-티에닐]페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (화합물 255)의 합성

[2976] MeOH (3 mL) 중 N-[5-(5-아세틸-2-티에닐)-2-아미노-페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (150 mg, 0.285 mmol)의 용액에 NaBH₄ (80 mg, 2.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 DCM (50 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 22%에서 52% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-[5-(1-히드록시에틸)-2-티에닐]페닐]-4-(메틸술폰이미도일)벤즈아미드 (14.5 mg, 12.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.89 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.78 - 6.85 (m, 2 H), 5.47 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.85 - 4.93 (m, 1 H), 4.38 (s, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 416.2, 측정치 416.2; HPLC: 97.56%@220nm, 97.24%@254nm.

[2977] 실시예 143. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 256)의 합성



[2978]

[2979] 단계 1: 메틸 4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰닐벤조에이트의 합성

[2980] 디옥산 (15 mL) 중 1-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.3 mL, 2.14 mmol) 및 메틸 4-술폰닐벤조에이트 (300 mg, 1.78 mmol)의 용액에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (84 mg, 0.0917 mmol), Xantphos (108 mg, 0.187 mmol) 및 K_3PO_4 (1.14 g, 5.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~2%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰닐벤조에이트 (550 mg, 98.8% 수율)를 갈색 오일로써 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 313.0, 측정치 312.9.

[2981] 단계 2: 메틸 4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤조에이트의 합성

[2982] MeOH (10 mL) 중 메틸 4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰닐벤조에이트 (500 mg, 1.60 mmol)의 용액에 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.3 g, 4.04 mmol), $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ (250 mg, 3.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 메틸 4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤조에이트 (450 mg, 81.9% 수율)를 백색 고체로써 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 344.0, 측정치 344.1.

[2983] 단계 3: 4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤조산의 합성

[2984] H_2O (2 mL) 및 THF (6 mL) 중 메틸 4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤조에이트 (400 mg, 1.17 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (152 mg, 3.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였고, EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 여과하였고 감압 하에 농축시켜 추가 정제 없이 직접적으로 사용된 4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤조산 (430 mg, 미정제)을 백색 고체로써 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 330.0, 측정치 330.1.

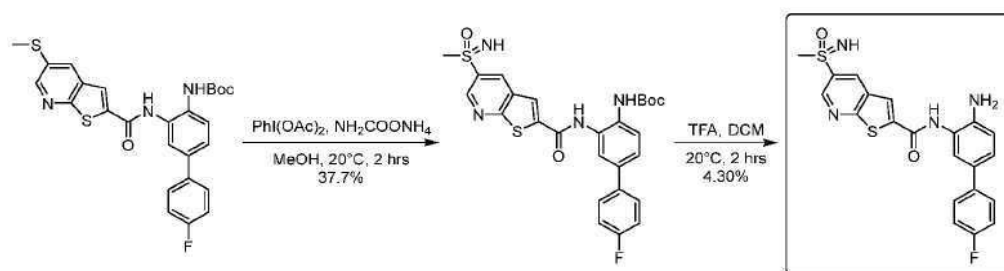
[2985] 단계 4: *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2986] 피리딘 (10 mL) 중 4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤조산 (400 mg, 1.21 mmol) 및 *tert*-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (560 mg, 1.85 mmol)의 용액에 EDCI (360 mg, 1.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 20 g Agela Flash® 실리카 플래시 컬럼, 0~65%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (500 mg, 67.1% 수율)를 갈색 고체로써 제공하였다. LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 계산치 614.2, 측정치 614.3.

[2987] 단계 5: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤즈아미드 (화합물 256)의 합성

[2988] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤조일]아미노]페닐]카르바메이트 (480 mg, 0.782 mmol)의 용액에 TFA (2.7 mL, 35.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하였고 DCM (100 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL * 2)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₃-H₂O+NH₄HCO₃)-ACN; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 46 %에서 76% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]술폰이미도일]벤즈아미드 (235 mg, 58.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.87 (s, 1H), 8.07 - 8.27 (m, 6H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.26 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.14 (s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -61.569, 117.460; LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 514.1, 측정치 514.2; HPLC: 99.31%@220nm; 99.60%@254nm.

[2989] 실시예 144. N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 202)의 합성



[2990]

[2991] 단계 1: tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(메틸술폰이미도일)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트의 합성

[2992] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(메틸술폰이미도일)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (150 mg, 0.294 mmol), PhI(OAc)₂ (240 mg, 0.745 mmol) 및 NH₂COONH₄ (45 mg, 0.576 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage ®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~80%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(메틸술폰이미도일)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (60 mg, 37.7% 수율)를 적색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.36 (s, 1H), 9.15 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 3H), 7.56 (dd, J = 8.66, 2.13 Hz, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -115.581.

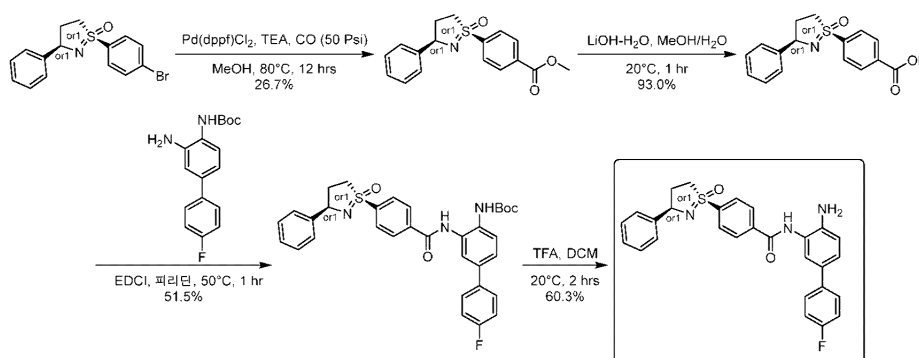
[2993] 단계 2: N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 202)의 합성

[2994] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 N-[4-(4-플루오로페닐)-2-[[5-(메틸술폰이미도일)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르보닐]아미노]페닐]카르바메이트 (60 mg, 0.111 mmol)의 용액에 TFA (0.24 mL, 3.12 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가에 의해 원침하였고 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₃-H₂O + NH₄HCO₃ v/v) - ACN; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 32%에서 62% B, 0.5

분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-5-(메틸술폰이미도일)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드 (2.1 mg, 4.3% 수율)를 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.25 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.41, 2.13 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.78 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.25 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.417. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 441.1, 측정치 441.0; HPLC: 95.19%@220nm; 93.39%@254nm.

[2995]

실시예 145. rac-N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (화합물 229)의 합성



[2996]

[2997]

단계 1: rac-메틸 4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조에이트의 합성

[2998]

MeOH (15 mL) 중 rac-(1R,3R)-1-(4-브로모페닐)-3-페닐-4,5-디히드로-3H-이소티아졸 1-옥시드 (100 mg, 0.297 mmol)의 용액에 시클로헥틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철 (30 mg, 0.0400 mmol) 및 TEA (0.1 mL, 0.717 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 CO로 3 회 동안 퍼징하였고 80℃에서 CO (50 Psi) 하에 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 1/1; 254 nm)에 의해 정제시켜 rac-메틸 4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (25 mg, 26.7% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 316.1, 측정치 315.9.

[2999]

단계 2: rac-4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조산의 합성

[3000]

MeOH (2 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 rac-메틸 4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (45 mg, 0.143 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (60 mg, 1.43 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 1M HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였고 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조 하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 rac-4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조산 (40 mg, 93.0% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[3001]

단계 3: rac-tert-부틸 (4'-플루오로-3-(4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤즈아미도)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트의 합성

[3002]

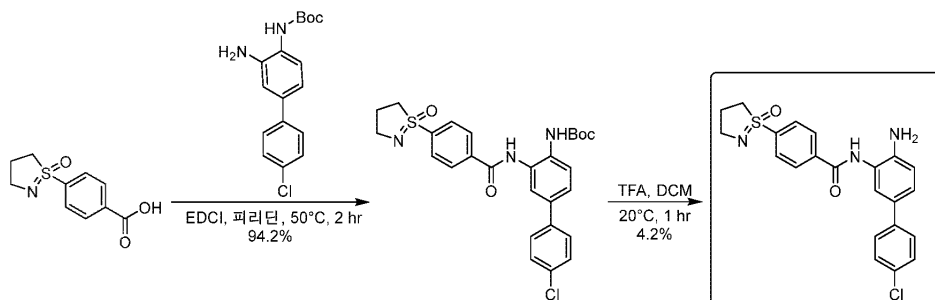
피리딘 (2 mL) 중 rac-4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조산 (40 mg, 0.133 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (50 mg, 0.165 mmol) 및 3-(에틸이미노메틸렌)아민;N,N-디메틸-프로판-1-아민;히드로클로리드 (30 mg, 0.156 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 1/1; 254 nm)에 의해 정제시켜 rac-tert-부틸 (4'-플루오로-3-(4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤즈아미도)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트 (40 mg, 51.5% 수율)

를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 586.2, 측정치 586.1.

[3003] 단계 4: *rac-N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (화합물 229)의 합성*

[3004] DCM (2 mL) 중 *rac-tert-부틸 (4'-플루오로-3-(4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤즈아미도)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트* (40 mg, 0.683 mmol)의 용액에 TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 물; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5 분 내에 40%에서 70% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 *rac-N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-4-((1R,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤즈아미드* (20 mg, 60.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.99 - 9.91 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 3H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ = -117.47; HPLC: 92.60%@220nm; 93.95%@254nm; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 486.2, 측정치 486.1.

[3005] 실시예 146. *N-[2-아미노-5-(4-클로로페닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (화합물 203)의 합성*



[3006]

[3007] 단계 1: *tert-부틸 N-[4-(4-클로로페닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트의 합성*

[3008] 피리딘 (10 mL) 중 4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조산 (100 mg, 0.222 mmol) 및 *tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-클로로페닐)페닐]카르바메이트* (70 mg, 0.220 mmol)의 용액에 EDCI (73 mg, 0.381 mmol)를 50℃에서 2 시간 동안 첨가하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~100%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제시켜 *tert-부틸 N-[4-(4-클로로페닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트* (110 mg, 94.2% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 526.1, 측정치 526.2.

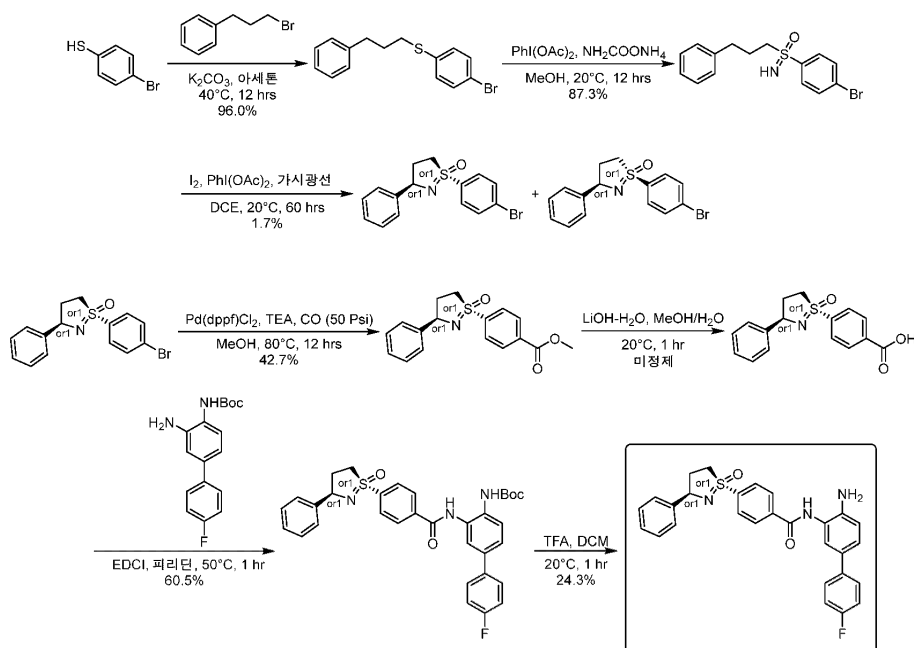
[3009] 단계 2: *N-[2-아미노-5-(4-클로로페닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (화합물 203)의 합성*

[3010] DCM (5 mL) 중 *tert-부틸 N-[4-(4-클로로페닐)-2-[[4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤조일]아미노]페닐]카르바메이트* (110 mg, 0.209 mmol)의 용액에 TFA (0.35 mL, 4.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화된 Na₂CO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였고, 물 (20 mL)의 첨가에 의해 키팅하였고 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하였고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조

하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2 Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 물 (NH₄HCO₃); 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 32%에서 62% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켰다. 분획을 감압 하에 농축하였고 밤새 동안 동결건조시켜 N-[2-아미노-5-(4-클로로페닐)페닐]-4-(1-옥소-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (3.7 mg, 4.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.95 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 - 7.62 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.65 - 3.92 (m, 2H), 3.38 - 3.50 (m, 2H), 2.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H); LCMS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 계산치 426.1, 측정치 426.1; HPLC: 97.19%@220nm, 100%@254nm.

[3011]

실시예 147. rac-N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-4-((1S,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (화합물 196)의 합성



[3012]

[3013]

단계 1: 1-브로모-4-(3-페닐프로필술폰아닐)벤젠의 합성

[3014]

아세톤 (60 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (5 g, 26.4 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (4 g, 29.1 mmol) 및 3-브로모프로필벤젠 (4.5 mL, 29.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~5%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 80 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 1-브로모-4-(3-페닐프로필술폰아닐)벤젠 (7.8 g, 96.0% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.21 - 7.31 (m, 4H), 7.14 - 7.21 (m, 3H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.72 (m, 2H), 1.85 (quin, J = 7.6 Hz, 2H).

[3015]

단계 2: (4-브로모페닐)-이미노-옥소-(3-페닐프로필)-술폰의 합성

[3016]

MeOH (80 mL) 중 1-브로모-4-(3-페닐프로필술폰아닐)벤젠 (7.8 g, 25.4 mmol)의 용액에 암모니아;카르바산 (3.96 g, 50.8 mmol) 및 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (20.4 g, 63.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~50%로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 80 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켜 (4-브로모페닐)-이미노-옥소-(3-페닐프로필)-술폰 (7.5 g, 87.3% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.76 - 7.83 (m, 4H), 7.23 - 7.28 (m, 2H), 7.15 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.09 - 3.15 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74 - 1.85 (m,

2H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 340.0, 측정치 340.0.

[3017] 단계 3: *rac*-(1S,3R)-1-(4-브로모페닐)-3-페닐-4,5-디히드로-3H-이소티아졸 1-옥시드의 합성

[3018] DCE (80 mL) 중 (4-브로모페닐)-이미노-옥소-(3-페닐프로필)-술폰 (7.5 g, 22.2 mmol)의 용액에 [아세톡시(페닐)-요오다닐] 아세테이트 (21.4 g, 66.5 mmol) 및 I_2 (5.63 g, 22.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 60 시간 동안 가시광선 하에 교반하였다. 혼합물을 포화된 Na_2SO_3 수용액 (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM (100 mL * 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO®; 80 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 0~35% 로부터 EtOAc와 석유 에테르/EtOAc, 유속: 100 mL/분, 254nm)에 의해 정제시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3 (v%)이 있는 H_2O ; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 42%에서 72% B, 3 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 P1 및 P2를 제공하였다.

[3019] P1: *rac*-(1S,3R)-1-(4-브로모페닐)-3-페닐-4,5-디히드로-3H-이소티아졸 1-옥시드 (130 mg, 1.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 338.0, 측정치 338.1.

[3020] P2: 백색 고체로서 *rac*-(1S,3S)-1-(4-브로모페닐)-3-페닐-4,5-디히드로-3H-이소티아졸 1-옥시드 (45 mg, 0.6% 수율). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 338.0, 측정치 338.1.

[3021] 단계 4: *rac*-메틸 4-((1S,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조에이트의 합성

[3022] MeOH (10 mL) 중 *rac*-(1S,3R)-1-(4-브로모페닐)-3-페닐-4,5-디히드로-3H-이소티아졸 1-옥시드 (200 mg, 0.595 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (45 mg, 0.0620 mmol) 및 Et₃N (0.16 mL, 1.15 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기하였고 (Ar_2) 그 다음 80℃로 가열하였고 80℃에서 12 시간 동안 CO (50 psi) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 1/1; 254nm)에 의해 정제시켜 *rac*-메틸 4-((1S,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (80 mg, 42.7% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 316.1, 측정치 316.1.

[3023] 단계 5: *rac*-4-((1S,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조산의 합성

[3024] MeOH (1 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중 *rac*-메틸 4-((1S,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조에이트 (75 mg, 0.238 mmol)의 용액에 리튬;히드록시드;히드레이트 (100 mg, 2.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 수성 상을 2N HCl 수용액을 이용해 pH = 4로 조정하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였고 DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 *rac*-4-((1S,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조산 (90 mg, 미정제)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 302.1, 측정치 302.1.

[3025] 단계 6: *rac*-tert-부틸 (4'-플루오로-3-(4-((1S,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤즈아미도)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트의 합성

[3026] 피리딘 (2 mL) 중 *rac*-4-((1S,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤조산 (85 mg, 0.282 mmol)의 용액에 EDCI (80 mg, 0.417 mmol) 및 tert-부틸 N-[2-아미노-4-(4-플루오로페닐)페닐]카르바메이트 (90 mg, 0.298 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 TLC (실리카, 석유 에테르/EtOAc = 1/1; 254nm)에 의해 정제시켜 *rac*-tert-부틸 (4'-플루오로-3-(4-((1S,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤즈아미도)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트 (100 mg, 60.5% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치

586.2, 측정치 586.3.

[3027] 단계 7: *rac*-N-(4-아미노-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)-4-((1S,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤즈아미드 (화합물 196)의 합성

[3028] DCM (2 mL) 중 *rac*-tert-부틸 (4'-플루오로-3-(4-((1S,3R)-1-옥시도-3-페닐-4,5-디히드로-3H-1λ⁶-이소티아졸-1-일)벤즈아미도)-[1,1'-비페닐]-4-일)카르바메이트 (95 mg, 0.162 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액을 이용해 pH = 8로 조정하였고 DCM/IPA (v/v) = 3/1 (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하였고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취형 HPLC (계기: Gilson GX-281 액체 핸들러, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 컬럼: 2_Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH₄HCO₃ (v%)이 있는 H₂O; 이동상 B: ACN; 구배: 9.5 분 내에 42%에서 72% B, 1 분 동안 100% B 유지; 유속: 30 mL/분; 컬럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제시켜 N-[2-아미노-5-(4-플루오로페닐)페닐]-4-[*rac*-(1S,3R)-1-옥소-3-페닐-4,5-디히드로-3H-이소티아졸-1-일]벤즈아미드 (19.1 mg, 24.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.93 - 10.05 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 7.31 - 7.41 (m, 3H), 7.19 - 7.29 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.18 (brs, 2H), 5.08 - 5.15 (m, 1H), 3.50 - 3.70 (m, 2H), 2.74 - 2.93 (m, 1H), 1.94 - 2.02 (m, 1H); 19F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -117.46; LCMS [M+H]⁺ m/z: 계산치 486.2; 측정치 486.1; HPLC: 93.81% @220nm; 97.53% @254nm.

[3029] 실시예 148. HDAC1 & HDAC3 억제 & HDAC 선택성 스크리닝

[3030] 물질:

[3031] 재조합 HDAC1 (cat #: 50051) 및 HDAC3/NCor2 (cat #: 50003) 효소를 BPS Bioscience (San Diego, CA, US)로부터 구매하였다. HDAC 효소 활성의 검출을 위한 검정 시약 (Fluor de Lys® - 녹색 기질 및 개발자 키트)을 Enzo Life Science (Farmingdale, NY, US)로부터 구매하였다. 효소 반응을 실행하는데 사용된 플레이트는 PerkinElmer (Waltham, MA, US)제 프록시플레이트-384 (cat #: 6008280) 플러스이었다. TSA, 즉 HDAC 억제제를 Enzo Life Science (cat # BML-GR309-9090)로부터 구매하였다 검정 완충액을 제조하는데 사용된 시약의 나머지는 Sigma - Aldrich (St Louis, MO, US)로부터 구매하였다. 달리 명시되지 않는 한, HDAC1 및 3 검정을 50 mM 트리스 완충액, pH 8, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 0.01% BSA에서 실행하였다.

[3032] 방법:

[3033] HDAC1 및 HDAC3에 대한 IC₅₀ 결정 - 시약 첨가하기 전에, 50 nL/웰의 화합물을 Echo 디스펜서 계기 (Beckman Coulter, CA, US)를 사용하여 프록시플레이트에 첨가하였다. 화합물의 첨가후, 2.5 μL/웰의 2x 효소 용액을 첨가하였고 효소를 실온 (~ 22℃)에서 3 시간 동안 화합물과 사전-인큐베이션하였다. 사전-인큐베이션 기간후, 2.5 μL/웰의 2x Fluor de Lys® 기질 용액을 첨가함으로써 효소 반응을 개시하였다. TSA (3.2 μM)를 함유하는 5 μL/웰의 0.66x 개발자 용액을 첨가함으로써 1 시간후 검정 반응을 중지하였다. 효소 반응의 최종 생산물을 형광성 판독정보 (Ex 360 nm / Em 460 nm)를 사용하는 Spectramax 플레이트 리더 계기 (Molecular Devices, CA, US)를 사용하여 판독하였다. HDAC1 및 3에 대한 검정 완충액에서 최종 효소 농도는 각각 6 및 1.2 nM이었다. 검정 완충액에서 최종 Fluor de Lys® 기질 농도는 모든 HDAC 효소에 대하여 16 μM이었다. IC₅₀ 값을 하기 방정식을 사용하여 결정하였다:

$$\frac{E_{\text{유리}}}{E_o} = 100 \left(1 - \frac{1}{1 + \left(\frac{I}{IC_{50}} \right)^n} \right) \quad (1)$$

[3034]

[3035] 식중 E_{free} 및 E_o는 반응 혼합물에서 HDAC 효소의 유리 및 총 양이고, n은 힐 계수이고, I는 유리 억제제 농도이고, IC₅₀은 총 효소의 50% 점유를 초래하는 억제제 농도와 동등한 효력의 척도이다. 각 데이터를 중복으로 생성

하였다.

[3036] HDAC 선택성 스크리닝 - 선택된 화합물의 효력을 Reaction Biology Corp. (Malvern, PA, US)에서 HDAC4, 5, 7, 8, 9 및 HDAC11에 대해 결정하였다. 보고된 IC₅₀ 값을 실온 (~ 22°C)에서 3 시간 동안 효소 및 억제제를 사전-인큐베이션함으로써 생성하였다. 유리 효소 활성을 공급업체에 의해 최적화된 프로토콜을 사용하여 이 사전-인큐베이션후 결정하였다. 방정식 1을 사용하여 실험적 데이터로부터 IC₅₀ 값을 생성하였다.

[3037] 검정을 사용하여 각 화합물에 대하여 결정된 HDAC1 및 HDAC3 IC₅₀을 아래 표 3에 요약한다. 화합물 번호는 표 1에 나타난 것들에 상응한다. 표에서, "A"는 100 nM 미만의 IC₅₀을 나타내고, "B"는 100 nM 내지 500 nM의 IC₅₀ 범위를 나타내고; "C"는 500 nM 내지 2 μM의 IC₅₀ 범위를 나타내고; "D"는 2 μM 초과 IC₅₀을 나타낸다.

표 3: 예시적 화합물의 HDAC 1 & HDAC3 억제

화합물 번호	HDAC1 IC ₅₀	HDAC3 IC ₅₀
101	A	C
102	A	C
103	A	C
104	A	C
105	A	C
106	A	C
107	B	C
108	A	D
109	A	C
110	A	C
111	A	C
112	D	D
113	A	C
114	A	C
115	A	C
116	A	C
117	A	D
118	A	C
119	B	D
120	B	D
121	A	C
122	A	C
123	A	C
124	A	B
125	A	C
126	A	C
127	A	C
128	A	C

[3038]

129	A	C
130	A	C
131	A	C
132	A	C
133	A	C
134	A	C
135	A	D
136	A	D
137	A	C
138	A	C
139	A	D
140	A	C
141	A	C
142	C	D
143	A	C
144	A	C
145	A	C
146	A	C
147	B	D
148	A	C
149	A	C
150	A	C
151	D	D
152	A	B
153	A	C
154	A	C
155	D	D
156	B	D
157	A	D
158	C	D
159	A	B
160	A	C
161	A	B
162	A	C

[3039]

163	A	B
164	B	C
165	A	C
166	A	C
167	A	C
168	A	C
169	A	C
170	A	C
171	A	B
172	A	C
173	A	C
174	A	C
175	A	C
176	D	D
177	A	C
178	A	C
179	A	C
180	A	D
181	A	C
182	A	D
183	A	C
184	A	C
185	A	C
187	A	C
188	A	C
189	A	C
190	A	C
191	A	C
192	A	C
193	A	D
194	A	C
195	A	C
196	A	D
197	A	B
198	A	C

[3040]

199	A	C
200	A	C
201	A	C
202	A	D
203	A	D
204	A	C
205	A	D
206	A	C
207	A	C
208	A	C
209	A	B
210	A	C
211	A	C
212	A	C
213	A	C
214	A	C
215	A	C
216	A	C
217	A	B
218	A	C
219	A	C
220	A	C
221	A	C
222	A	C
223	A	C
224	A	C
225	A	C
226	A	C
227	A	C
228	A	B
229	A	D
230	A	C
231	A	C
232	A	D
233	A	C
234	A	D
235	A	C

[3041]

236	A	B
237	A	C
238	A	D
239	A	C
240	A	C
241	D	D
242	A	C
243	A	C
244	A	D
245	A	C
246	A	C
247	A	C
248	A	C
249	A	C
250	A	C
251	A	C
252	A	D
253	A	C
254	A	B
255	A	D
256	A	D
257	A	B
258	A	C

[3042]

[3043]

본원에 개시된 임의의 구현예의 하나 이상의 속성이 본 발명의 범위 내에서 조합되고/거나 재배열되어 본 발명의 범위 내에 또한 있는 추가 구현예를 가져올 수 있음이 이해될 것이다.

[3044]

당업자는 그저 일상적 실험작업을 사용하여, 본원에 기재된 본 발명의 특정 구현예에 대한 많은 등가물을 인식할 것이거나, 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 범위 내에 있도록 의도된다.

[3045]

본 발명이 전술한 예시적 구현예에서 기재되고 예시되었어도, 본 개시내용이 단지 예로써 이루어졌음, 그리고 본 발명의 구현의 세부사항에 있어서 무수한 변화가, 후술하는 청구항에 의해서만 제한되는, 본 발명의 정신 및 범위에서 이탈 없이 이루어질 수 있음이 이해된다. 개시된 구현예의 속성은 본 발명의 정신 및 범위 내에서 다양한 식으로 조합되고/거나 재배열되어 본 발명의 범위 내에 또한 있는 추가 구현예를 가져올 수 있다. 당업자는, 그저 일상적 실험작업을 사용하여, 본 개시내용에서 구체적으로 기재된 특정 구현예에 대한 무수한 등가물을 인식할 것이거나, 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구항의 범위에서 포괄되도록 의도된다.

[3046]

본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공보는 이로써 그들 전체가 참조로 편입된다. 그들 전체로 이들 공보의 개시내용은 이로써 본원에 기재되고 청구된 본 발명의 날짜 기준으로 그안에 당업자에 알려진 대로 최신 기술을 더욱 완전하게 설명하기 위해 본 출원에 참조로 편입된다.