



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년06월01일

(11) 등록번호 10-1863708

(24) 등록일자 2018년05월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 235/34 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01) C07C 237/20 (2006.01)

C07C 261/04 (2006.01) C07C 271/28 (2006.01)

C07D 209/18 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)

C07D 215/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 235/34 (2013.01)

A61K 31/165 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7009836

(22) 출원일자(국제) 2014년09월17일

심사청구일자 2017년08월30일

(85) 번역문제출일자 2016년04월14일

(65) 공개번호 10-2016-0071384

(43) 공개일자 2016년06월21일

(86) 국제출원번호 PCT/AU2014/000922

(87) 국제공개번호 WO 2015/039172

국제공개일자 2015년03월26일

(30) 우선권주장

2013903571 2013년09월17일 오스트레일리아(AU)

2013903572 2013년09월17일 오스트레일리아(AU)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120041703 A

US20110082109 A1

(73) 특허권자

벡투스 바이오시스템즈 리미티드

오스트레일리아 2018 뉴사우스웨일스주 로즈베리  
프림로즈 애비뉴 3-11

(72) 발명자

두간 카렌 아넷

오스트레일리아 뉴 사우스 웨일스 2031 클러벨리  
서프사이드 애비뉴 9

(74) 대리인

리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 이연주

(54) 발명의 명칭 **고혈압 및/또는 섬유증 치료용 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 신규한 화합물 및 고혈압 및/또는 섬유증의 예방적 및/또는 치료적 처치에서 이들의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/17* (2013.01)

*A61K 31/18* (2013.01)

*A61K 31/277* (2013.01)

*C07C 237/20* (2013.01)

*C07C 261/04* (2013.01)

*C07C 271/28* (2013.01)

*C07D 209/18* (2013.01)

*C07D 213/74* (2013.01)

*C07D 215/02* (2013.01)

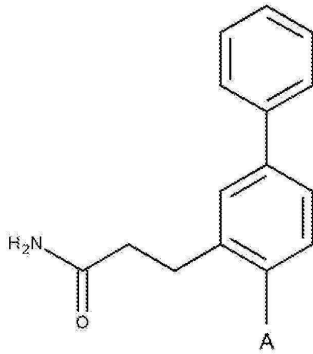
---

# 명세서

## 청구범위

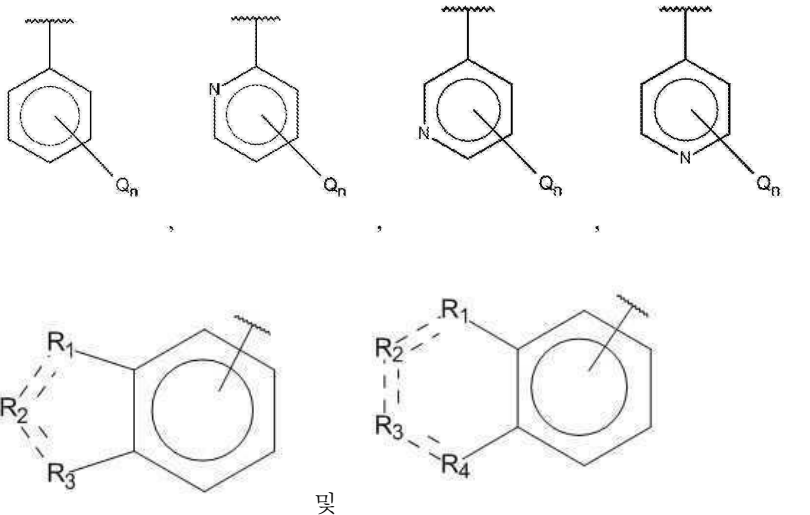
### 청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염:



(식 중,

A는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되며:



Q는 독립적으로 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고;

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 C, CH, CH<sub>2</sub>, O, N, NH 또는 S이고,

R<sub>2</sub>는 C, CH, CH<sub>2</sub>, N, NH, C-CF<sub>3</sub>, CH-CF<sub>3</sub> 또는 C=O이고,

여기서 n이 1인 경우, Q는 하이드록시가 아니고,

상기 치환 아미노는 화학식 -NHW이고,

여기서 W는 -CN, -SO<sub>2</sub>(X)<sub>a</sub>Y 및 -CO(X)<sub>a</sub>Y로부터 선택되고,

a는 0 또는 1이고,

X는 -NH- 및 -O-로부터 선택되고,

Y는 -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH 및 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH로부터 선택되고,

상기 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>, 및 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 간의 결합은 독립적으로 이중 또는 단일결합이고,

상기 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 펜틸로 구성된 그룹으로부터 선택됨).

## 청구항 2

제1항에 있어서, Q가 F, Cl, Br 및 I로 구성된 그룹으로부터 선택된 할로인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

## 청구항 3

삭제

## 청구항 4

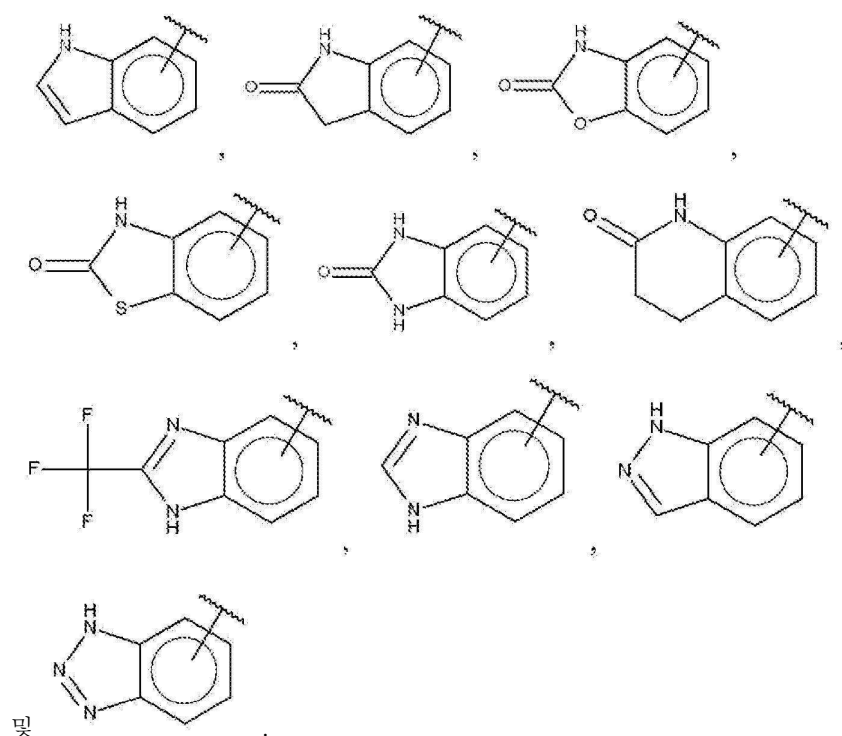
제1항에 있어서, Q가 -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOH, -NHCONHCH<sub>3</sub>, -NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOOCH<sub>3</sub>, -NHCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCONH<sub>2</sub> 및 -NHCN으로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환 아미노인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

## 청구항 5

삭제

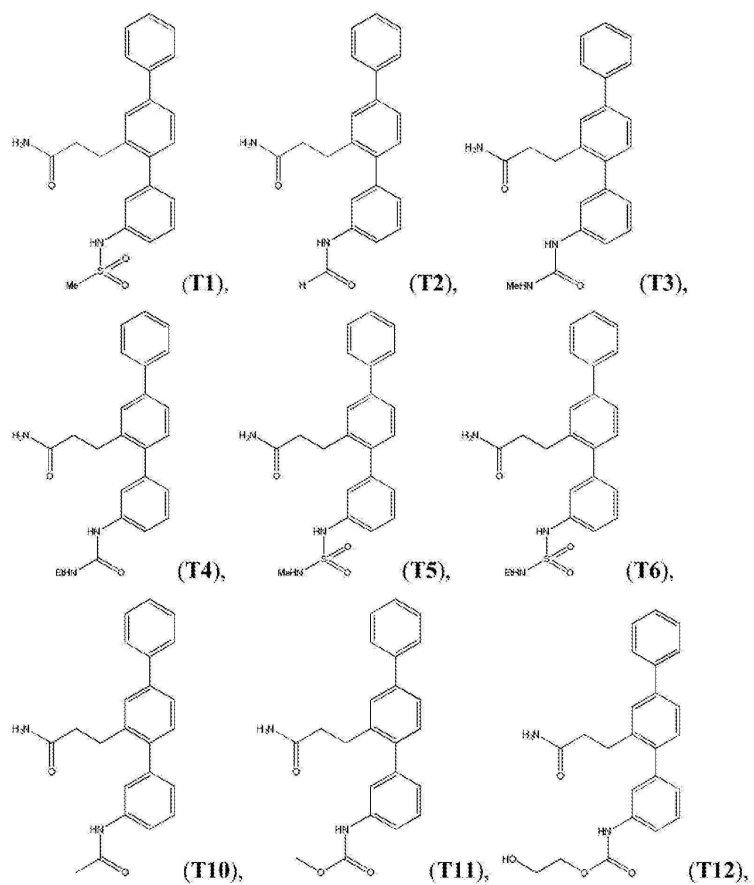
## 청구항 6

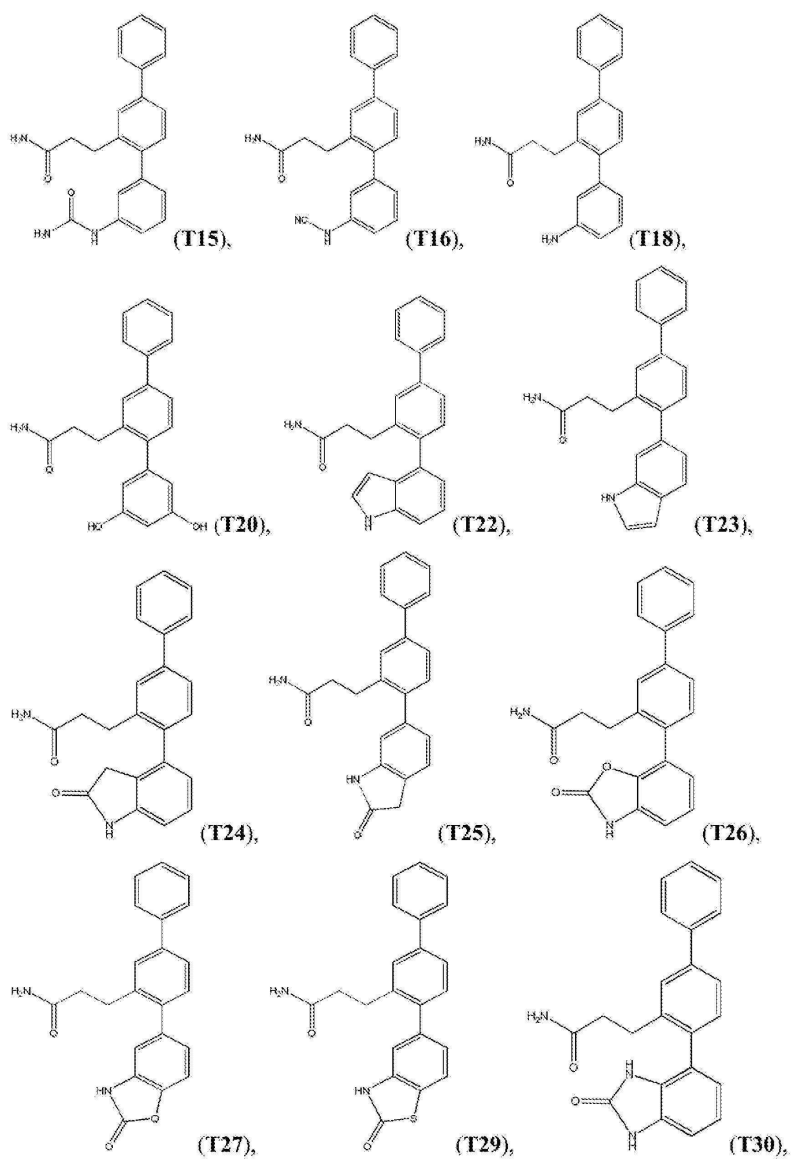
제1항에 있어서, A가 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

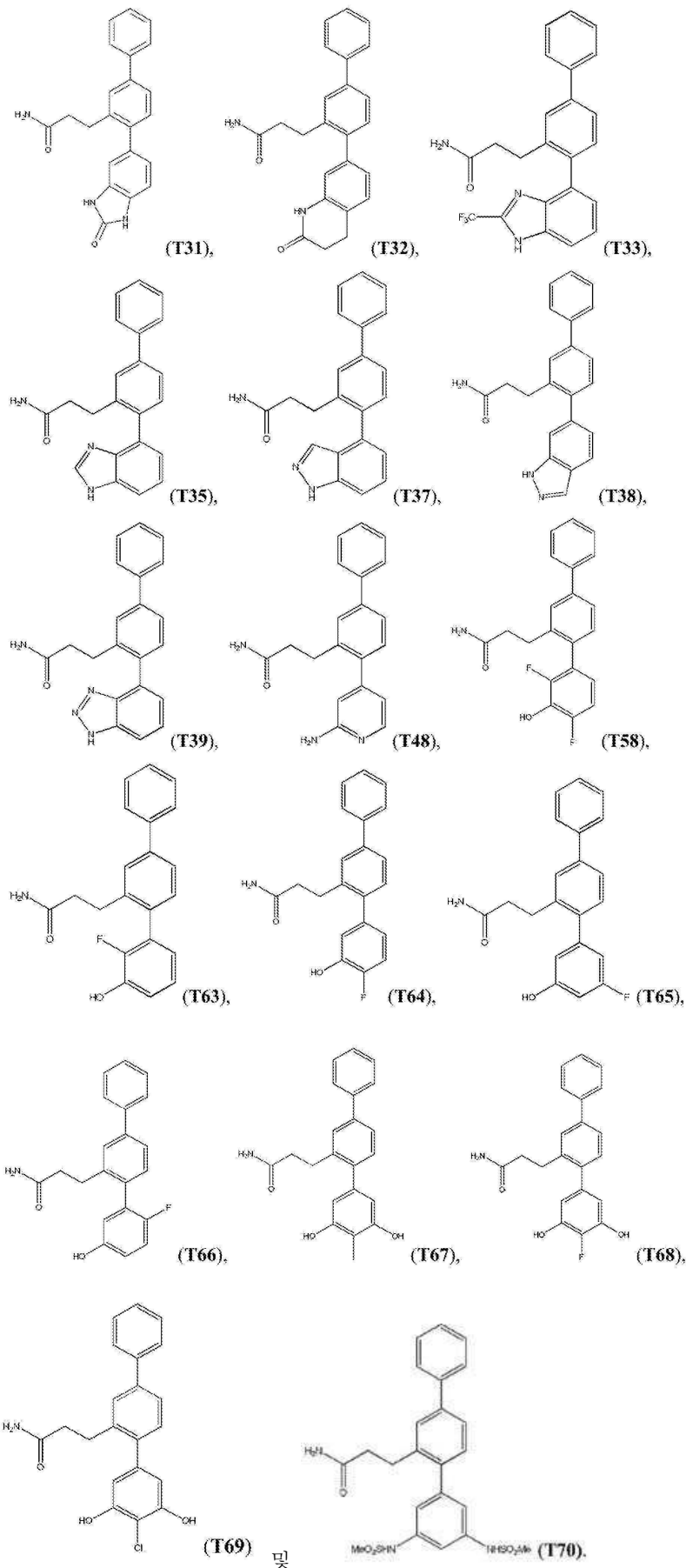


## 청구항 7

제1항에 있어서, 화합물이 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염:







청구항 8

삭제

#### 청구항 9

제1항, 제2항, 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 고혈압 (hypertension) 또는 전-고혈압 (prehypertension)의 치료적 처치를 위한 약학 조성물.

#### 청구항 10

제1항, 제2항, 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 섬유증 (fibrosis)의 예방적 처치를 위한 약학 조성물.

#### 청구항 11

제1항, 제2항, 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 섬유증의 치료적 처치를 위한 약학 조성물.

#### 청구항 12

제1항, 제2항, 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 고혈압 및 섬유증의 치료적 처치를 위한 약학 조성물.

#### 청구항 13

제10항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 (myocardial fibrosis) 또는 신장 섬유증 (kidney fibrosis)인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 14

제10항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 및 신장 섬유증인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 15

제11항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 또는 신장 섬유증인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 16

제11항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 및 신장 섬유증인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 17

제12항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 또는 신장 섬유증인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 18

제12항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 및 신장 섬유증인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

본 발명은 신규한 화합물 및 심혈관 질병의 예방적 및/또는 치료적 처치, 특히 전-고혈압, 고혈압 및/또는 섬유화 질환의 처치에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

[0001]



[0002] 본 발명은 일차적으로 심혈관 질병의 예방적 및/또는 치료적 처치를 위해 개발되었으며, 상기 적용에 대해 본원에서 이후 기재될 것이다. 그러나 본 발명이 상기 특정 사용 분야로 제한되지 않음이 이해될 것이다.

### 배경 기술

[0003] 명세서에 걸친 선행 기술의 모든 논의는 어떤 방식으로든 이러한 선행 기술이 널리 공지되어 있거나 해당 분야의 공통적인 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정으로 간주되어서는 안 된다.

[0004] 고혈압(높은 혈압)은 서방 국가에서 30% 내지 33%의 발생률을 가지며, 세계적으로 성인 집단의 26%에 영향을 미친다. 고혈압의 세계적인 발생률은 인도 및 중국의 서구화 결과 2025년까지 29%에 도달할 것으로 예상된다. 현재 연구는 고혈압 환자의 20% 미만이 이들의 권장 혈압(BP) 목표를 달성하며, 이 목표를 달성하기 위해 환자의 75% 초과에서 여러 항고혈압 제제를 이용한 치료법이 필요함을 시사한다. 전-고혈압(약간 상승된 혈압)은 미국 성인의 31%에 영향을 미치며, 치료받지 않으면 고혈압으로 진행될 수 있다.

[0005] 현재 이용 가능한 모든 치료법은 부작용을 갖는다:

[0006] ● 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEI) - 기침, 혈관신경성 부종, 고칼륨혈증;

[0007] ● 안지오텐신 수용체 차단제(ARB) - 혈관신경성 부종, 고칼륨혈증;

[0008] ● 칼슘 채널 차단제(CCB) - 홍조, 다리/발목 부종, 변비;

[0009] ● 티아지드 이뇨제 - 신근 발병 당뇨병, 통풍, 저나트륨혈증;

[0010] ● 베타( $\beta$ ) 차단제 - 신근 발병 당뇨병, 운동 불능, 서맥, 당뇨병에서의 저혈당증 차폐; 및

[0011] ● 알도스테론 길항제 - 여성유방증, 월경과다, 고칼륨혈증.

[0012] 병용 치료법을 사용해야 하는 필요성은 환자가 부작용을 경험하고 그 결과 이들의 BP 목표를 달성하지 못할 가능성을 증가시킨다.

[0013] 고혈압 및 전-고혈압은 심장, 신장 및 혈관 손상 발생의 주 요인으로, 흉터 조직 또는 섬유증에 의해 정상 기능 조직을 대체한다. 현재 항고혈압 제제의 일부 - ACE 억제제, ARB 레닌 억제제 및 알도스테론 길항제는 섬유증에 의한 기능적 조직의 대체 진행을 지연시킬 수 있지만, 어느 것도 기존 섬유증을 역전시키고 정상 조직 구조를 복원하는 것으로 나타나지 않았다. 따라서 BP를 유의미하게 감소시키는 유효성을 가지며, 이에 따라 더 큰 비율의 환자가 단일 제제 치료법으로 BP 목표를 달성하고/하거나 기존 섬유증을 역전시키고/시키거나 정상 조직 구조를 복원할 수 있도록 하는 제제가 필요하다.

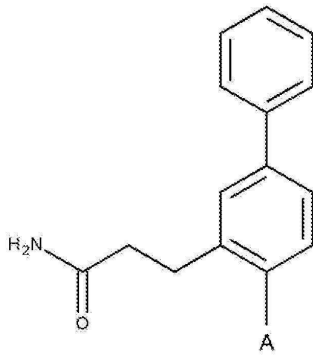
[0014] 본 발명의 목적은 선행 기술의 적어도 하나의 단점을 극복하거나 완화시키거나, 유용한 대안을 제공하는 것이다.

### 발명의 내용

[0015] 발명의 요약

[0016] 놀랍게도, 본 발명자들은 특정한 신규 터페닐 화합물이 혈압 저하 및/또는 항-섬유화 효과를 가짐을 확인하였다. 이들 효과는 정맥내 및/또는 경구 투여 연구에서 확인할 수 있다.

[0017] 하나의 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식의 화합물 또는 그 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



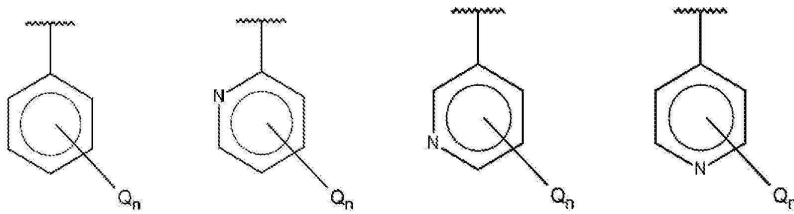
[0018]

[0019]

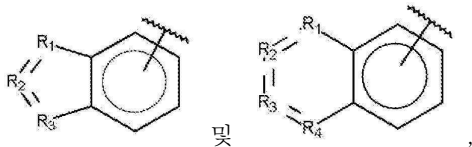
식 중,

[0020]

A는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되며:



[0021]



[0022]

Q는 독립적으로 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고;

[0024]

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0025]

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 C, CH, CH<sub>2</sub>, O, N, NH 또는 S이고,

[0026]

R<sub>2</sub>는 C, CH, CH<sub>2</sub>, N, NH, C-CF<sub>3</sub>, CH-CF<sub>3</sub> 또는 C=O이고,

[0027]

여기서 n이 1인 경우, Q는 하이드록시가 아니다.

[0028]

하나의 구현예에서, Q는 F, Cl, Br 및 I로 구성된 그룹으로부터 선택된 할로이다.

[0029]

하나의 구현예에서, Q는 화학식 -NHW의 치환 아미노이고, 식 중

[0030]

W는 -CN, -SO<sub>2</sub>(X)<sub>a</sub>Y 및 -CO(X)<sub>a</sub>Y로부터 선택되고,

[0031]

a는 0 또는 1이고,

[0032]

X는 -NH- 및 -O-로부터 선택되고,

[0033]

Y는 -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH 및 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH로부터 선택된다.

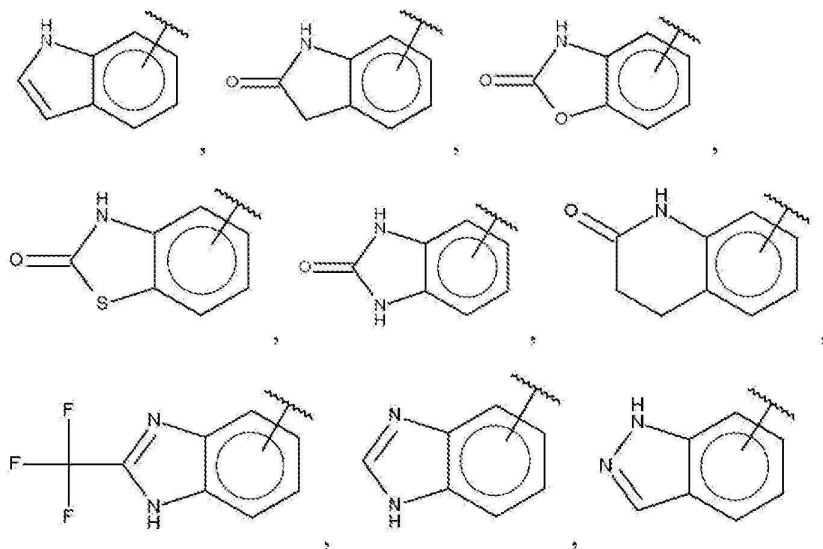
[0034]

하나의 구현예에서, Q는 -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOH, -NHCONHCH<sub>3</sub>, -NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOOCH<sub>3</sub>, -NHCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCONH<sub>2</sub> 및 -NHCN으로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환 아미노이다.

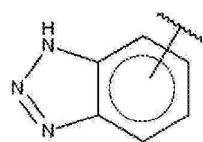
[0035]

하나의 구현예에서, Q는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 펜틸로 구성된 그룹으로부터 선택된 알킬이다.

[0036] 하나의 구현예에서, A는 하기로부터 선택된다:



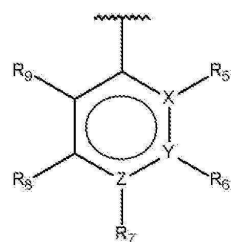
[0037]



[0038]

밋

[0039] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



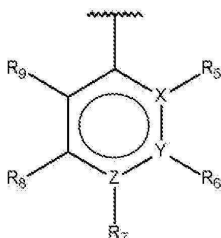
[0040]

[0041] 식 중,

[0042] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0043] R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub>는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되며, 단 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 하나가 할로인 경우, 나머지 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0044] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



[0045]

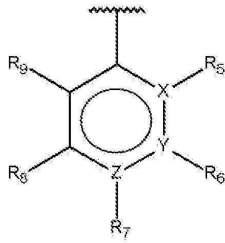
[0046] 식 중,

[0047] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0048] R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub>는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 하나가 할로인 경우, 나머지 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 적어도 하나는 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 또는 치환 아미노

여야 한다.

[0049] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



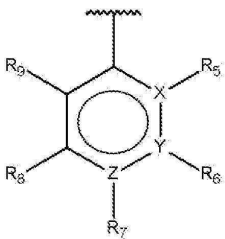
[0050]

[0051] 식 중,

[0052] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0053] R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub>는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 하나가 할로인 경우, 나머지 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 적어도 하나는 알킬, 하이드록시, 아미노 또는 치환 아미노여야 한다.

[0054] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



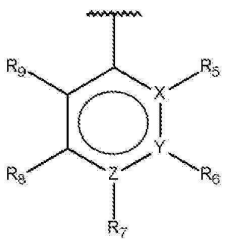
[0055]

[0056] 식 중,

[0057] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0058] R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub>는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 하나가 알킬인 경우, 나머지 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0059] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



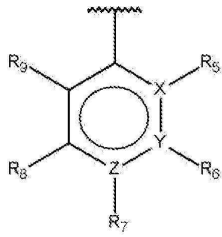
[0060]

[0061] 식 중,

[0062] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0063] R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub>는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 하나가 알킬인 경우, 나머지 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 적어도 하나는 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 또는 치환 아미노여야 한다.

[0064] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



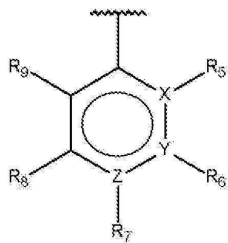
[0065]

[0066] 식 중,

[0067] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0068] R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub>는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 하나가 알킬인 경우, 나머지 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 적어도 하나는 할로, 하이드록시, 아미노 또는 치환 아미노여야 한다.

[0069] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



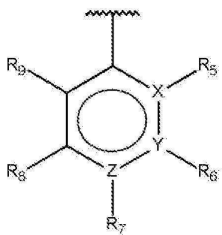
[0070]

[0071] 식 중,

[0072] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0073] R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub>는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 하나가 하이드록시인 경우, 나머지 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0074] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



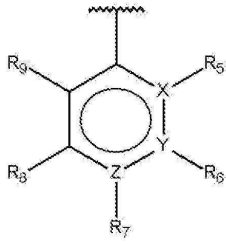
[0075]

[0076] 식 중,

[0077] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0078] R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub>는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 하나가 하이드록시인 경우, 나머지 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 적어도 하나는 할로, 하이드록시, 아미노 또는 치환 아미노여야 한다.

[0079] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



[0080]

[0081] 식 중,

[0082] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0083] R5 내지 R9는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R5 내지 R9 중 하나가 하이드록시인 경우, 나머지 R5 내지 R9 중 적어도 하나는 할로, 아미노 또는 치환 아미노여야 한다.

[0084] 하나의 구현예에서, A는 이고, Q는 치환 아미노이고 n은 1이다.

[0085] 하나의 구현예에서, A는 이고, Q는 치환 아미노이고 n은 2이다.

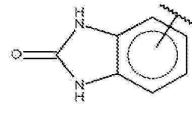
[0086] 하나의 구현예에서, A는 이고, Q는 아미노이고 n은 1이다.

[0087] 하나의 구현예에서, A는 이고, Q는 아미노이고 n은 2이다.

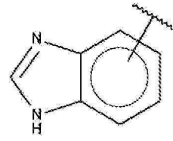
[0088] 하나의 구현예에서, A는 이고, Q는 하이드록시이고 n은 2이다.

[0089] 하나의 구현예에서, A는 이다.

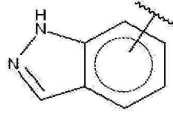
[0090] 하나의 구현예에서, A는 이다.



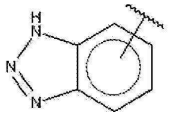
[0091] 하나의 구현예에서, A는 이다.



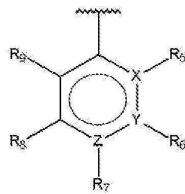
[0092] 하나의 구현예에서, A는 이다.



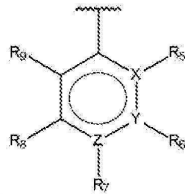
[0093] 하나의 구현예에서, A는 이다.



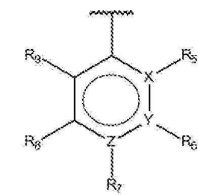
[0094] 하나의 구현예에서, A는 이다.



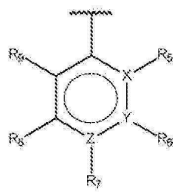
[0095] 하나의 구현예에서, A는 이고, X 및 Y는 C이고, Z는 N이고 R5 내지 R9 중 하나는 아미노이다.



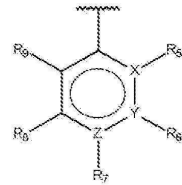
[0096] 하나의 구현예에서, A는 이고, X, Y 및 Z는 모두 C이고 R5 내지 R9 중 하나는 하이드록시이고, 나머지 R5 내지 R9 중 적어도 하나는 할로이다.

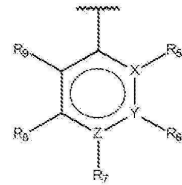


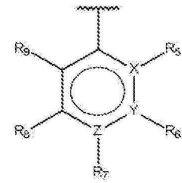
[0097] 하나의 구현예에서, A는 이고, Z, Y 및 Z는 모두 C이고 R5 내지 R9 중 두 개는 하이드록시이고, 나머지 R5 내지 R9 중 적어도 하나는 할로이다.

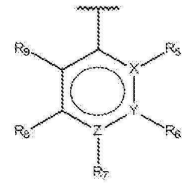


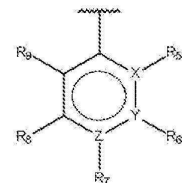
[0098] 하나의 구현예에서, A는 이고, Z, Y 및 Z는 모두 C이고 R5 내지 R9 중 두 개는 하이드록시이고, 나머지 R5 내지 R9 중 적어도 하나는 알킬이다.

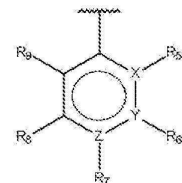


[0099] 하나의 구현예에서, A는  이고, Z, Y 및 Z는 모두 C이고 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 하나는 알킬이고, 나머지 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 적어도 하나는 하이드록시이다.

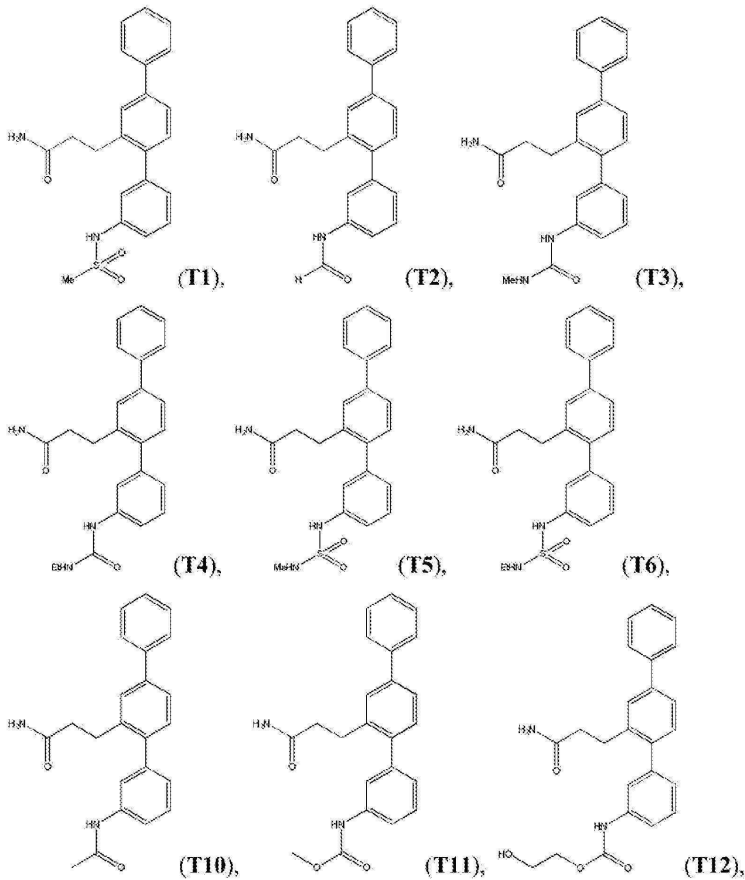


[0100] 하나의 구현예에서, A는  이고, Z, Y 및 Z는 모두 C이고 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 하나는 할로이고, 나머지 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 적어도 하나는 하이드록시이다.



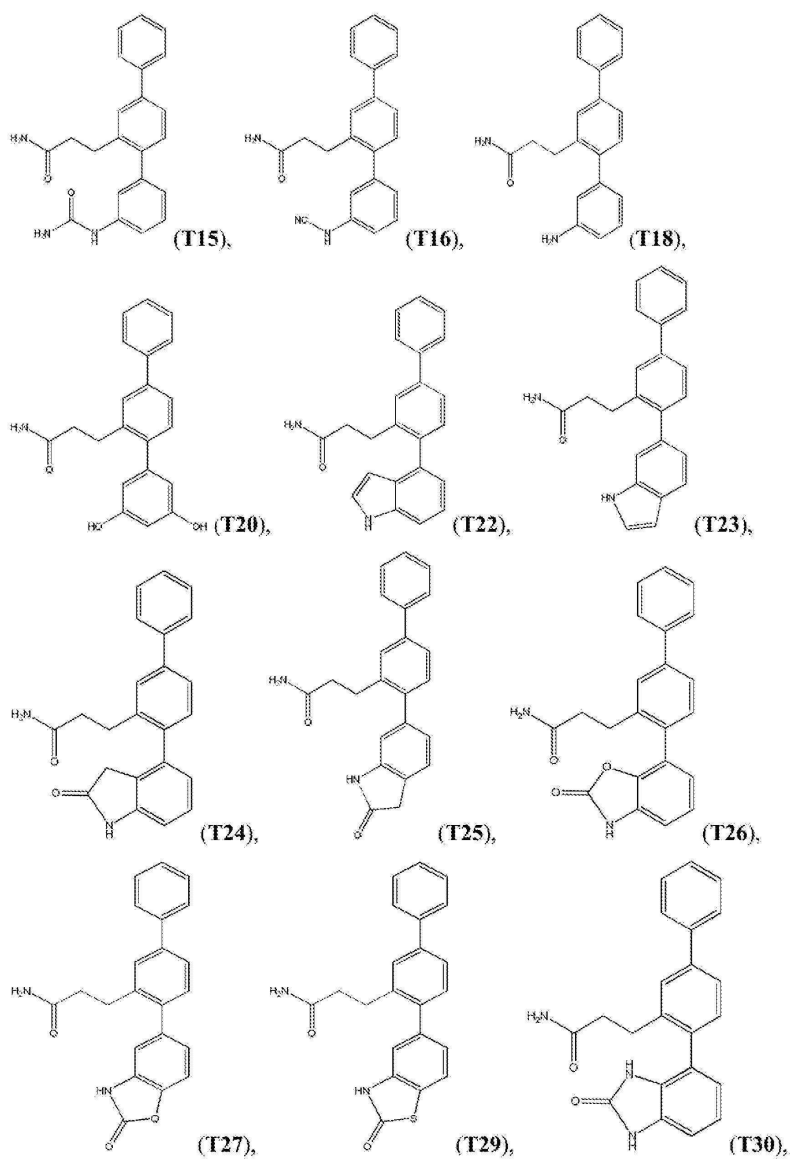
[0101] 하나의 구현예에서, A는  이고, Z, Y 및 Z는 모두 C이고 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 두 개는 할로이고, 나머지 R<sub>5</sub> 내지 R<sub>9</sub> 중 적어도 하나는 하이드록시이다.

[0102] 하나의 구현예에서, 화합물은 하기로 구성된 그룹으로부터 선택된다:

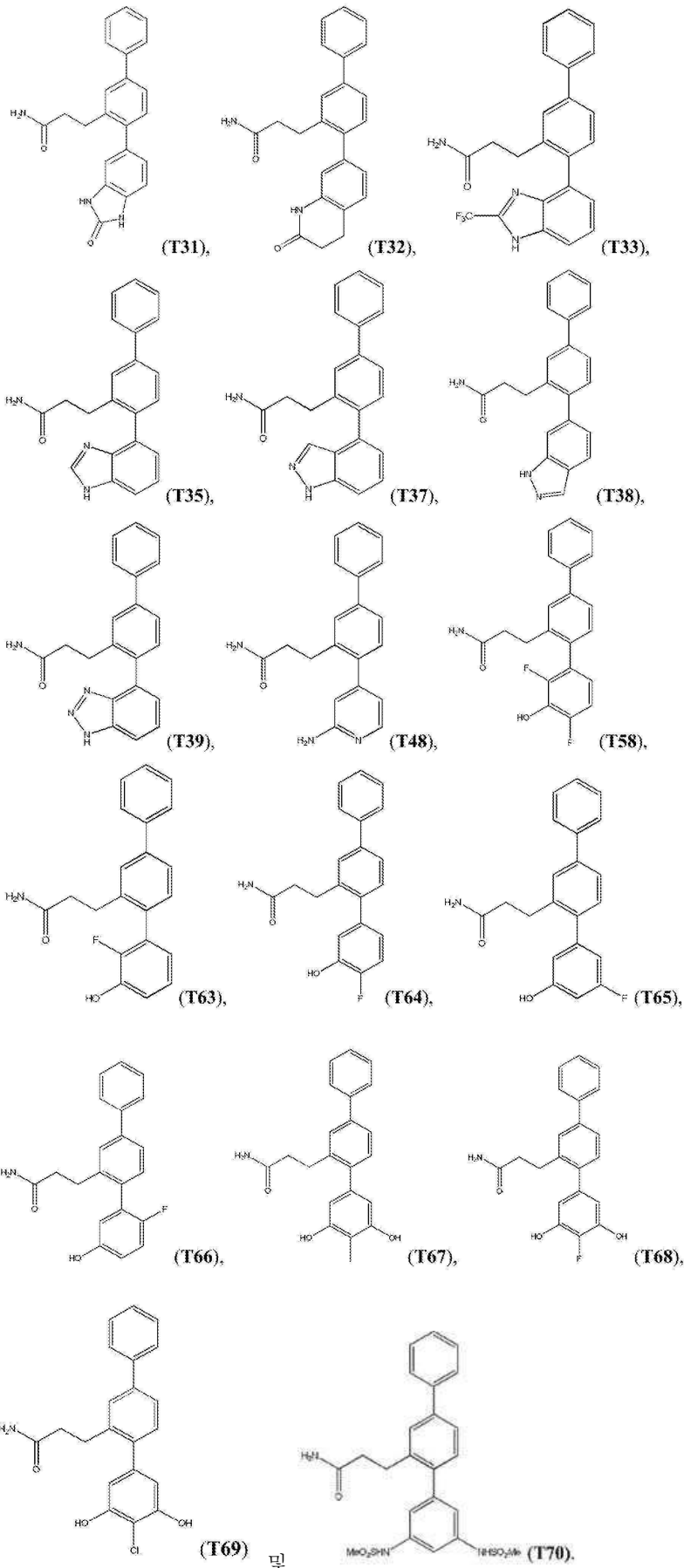


[0103]





[0104]



또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

- [0109] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 고혈압 또는 전-고혈압의 치료적 처치 방법에 관한 것이다.
- [0110] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 섬유증의 치료적 처치 방법에 관한 것이다.
- [0111] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 섬유증의 예방적 처치 방법에 관한 것이다.
- [0112] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 고혈압 및 섬유증의 치료적 처치 방법에 관한 것이다.
- [0113] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 전-고혈압 및 섬유증의 치료적 처치 방법에 관한 것이다.
- [0114] 하나의 구현예에서, 섬유증은 심근 섬유증 또는 신장 섬유증이다.
- [0115] 또 다른 구현예에서, 섬유증은 심근 섬유증 및 신장 섬유증이다.
- [0116] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 고혈압 또는 전-고혈압의 치료적 처치에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0117] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 섬유증의 치료적 처치에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0118] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 섬유증의 예방적 처치에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0119] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 고혈압 및 섬유증의 치료적 처치에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0120] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 전-고혈압 및 섬유증의 치료적 처치에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0121] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 고혈압 또는 전-고혈압의 치료적 처치용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0122] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 섬유증의 치료적 처치용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0123] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 섬유증의 예방적 처치용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0124] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 고혈압 및 섬유증의 치료적 처치용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0125] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 전-고혈압 및 섬유증의 치료적 처치용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0126] 문맥 상 명확히 달리 요구되지 않는 한, 설명 및 청구범위에 걸쳐 단어 "포함한다", "포함하는" 등은 배타적이거나 독점적인 것과 대비되어 포함하는 개념으로; 즉, "비제한적으로 포함하는" 개념으로 간주되어야 한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0127] 도 1: 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트의 합성.
- 도 2: T1, T2, T10 및 T18의 합성.
- 도 3: 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트의 합성.
- 도 4: T20의 합성.
- 도 5: T70의 합성.
- 도 6: T48의 합성.

도 7: 3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일트리플루오로메탄설포네이트의 합성.

도 8: T25의 합성.

도 9: 인돌론 피나콜 붕산 에스테르의 합성.

도 10: T31의 합성.

도 11: xCELLigence RTCA 기구를 이용해서 결정된, 래트 A10 혈관 평활근 세포 상에서 3가지 농도 62.5  $\mu$ M(흰 막대), 125  $\mu$ M(빛금 무늬 막대) 및 250  $\mu$ M(검은 막대)에서 다양한 화합물에 대한 기준선 정규화 세포 지수.

도 12: xCELLigence RTCA 기구를 이용해서 결정된, 소 대동맥 내피 세포 상에서 3가지 농도 62.5  $\mu$ M(흰 막대), 125  $\mu$ M(빛금 무늬 막대) 및 250  $\mu$ M(검은 막대)에서 다양한 화합물에 대한 기준선 정규화 세포 지수.

도 13: 4 주 치료법 후 2.2% 염 식이 상에서 대조군 및 처리된 자연발생 고혈압 래트(SHR)에서의 수축기(빛금 무늬 막대) 및 이완기(흰 막대) 혈압. T1, T2, T20, T31 및 T48은 4 주 동안 음용 용액(5% 에탄올) 중 500 pmol/kg/분으로 투여하였고, T70은 음용 용액 중 100 pmol/kg/분으로 투여하였다. 대조군 수축기 대비 처리된 수축기 \*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.005$  및 \*\*\*\*  $p<0.0005$ ; 이완기 대조군 대비 처리된 이완기 #  $p<0.05$ , ##  $p<0.025$  및 ###  $p<0.005$ .

도 14: 다양한 화합물에 대한 A10 혈관 평활근 세포에 대한 기준선 정규화 세포 지수 및 수축기 혈압 간 상관관계.

도 15: 다양한 화합물에 대한 소 대동맥 내피 세포에 대한 기준선 정규화 세포 지수 및 수축기 혈압 간 상관관계.

도 16: 14 주 동안 2.2% 염 식이 상에서 그리고 음용 용액 중 약물 또는 비히클 대조군을 이용한 4 주 처리 후 SHR에서 Masson 삼색 염색된 조직학적 섹션 상에 컴퓨터 처리된 조직형태측정에 의해 정량된 심근 섬유증. 18 주 비히클 처리 대조군 대비 \*  $p<0.005$ , \*\*  $p<0.001$  및 \*\*\*  $p<0.0005$ . 14 주 대조군 대비 #  $p<0.05$ , ##  $p<0.01$ , ###  $p<0.005$  및 ####  $p<0.0005$ . 후자의 비교는 기존 병리를 역전시키는 능력을 시사한다.

도 17: 14 주 동안 2.2% 염 식이 상에서 그리고 음용 용액 중 약물 또는 비히클 대조군을 이용한 4 주 처리 후 SHR에서 Masson 삼색 염색된 조직학적 섹션 상에 컴퓨터 처리된 조직형태측정에 의해 정량된 신장에서의 간질 섬유증. 18 주 비히클 처리 대조군 대비 \*  $p<0.005$ , \*\*  $p<0.001$  및 \*\*\*  $p<0.0005$ . 14 주 대조군 대비 #  $p<0.05$ . 후자의 비교는 기존 병리를 역전시키는 능력을 시사한다.

도 18: 다양한 화합물에 대한 소 대동맥 내피 세포에 대한 기준선 정규화 세포 지수 및 심근 섬유증 간 상관관계.

도 19: 다양한 화합물에 대한 소 대동맥 내피 세포에 대한 기준선 정규화 세포 지수 및 신장 간질 섬유증 간 상관관계.

도 20: 대조군 래트(A) 및 T1(B), T2(C), T20(D) 또는 T31(E) 500 pmol/kg/분으로 4 주 동안 처리된 래트에 대한 심장 현미경 사진.

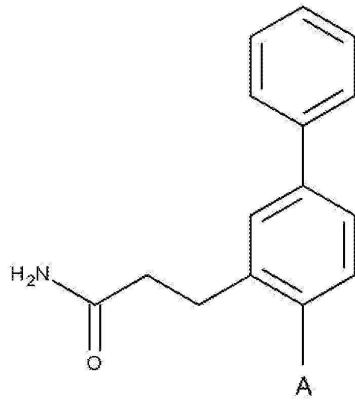
도 21: 대조군 래트(A) 및 T1(B), T2(C), T20(D) 또는 T31(E) 500 pmol/kg/분으로 4 주 동안 처리된 래트에 대한 신장 현미경 사진.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 본 발명의 상세한 설명

본 발명은 실험 동물 모델에서의 경구 투여 연구에서 혈압 저하 및 항-섬유화 효과를 나타내는 특정한 신규 터페닐 화합물에 관한 것이다. 항-섬유화 활성에 관해, 본 발명의 화합물은 섬유증 방지, 확립된 섬유증의 진행 지연 및/또는 확립된 섬유증 정도의 감소(역전)에 효과적이다. 이는 본 발명의 화합물로 처리될 수 있는 질환의 범위 및 중증도에 관해 중요한 발견이다.

본 발명의 화합물은 하기 화학식으로 나타내는 화합물, 또는 그 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



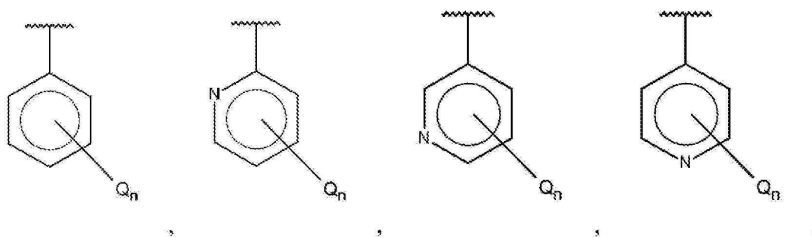
[0131]

[0132]

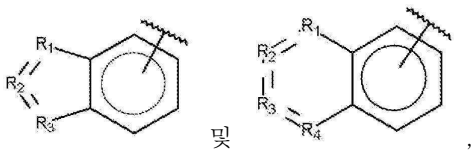
식 중,

[0133]

A는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되며:



[0134]



[0135]

[0136]

Q는 독립적으로 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되며;

[0137]

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0138]

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 C, CH, CH<sub>2</sub>, O, N, NH 또는 S이고,

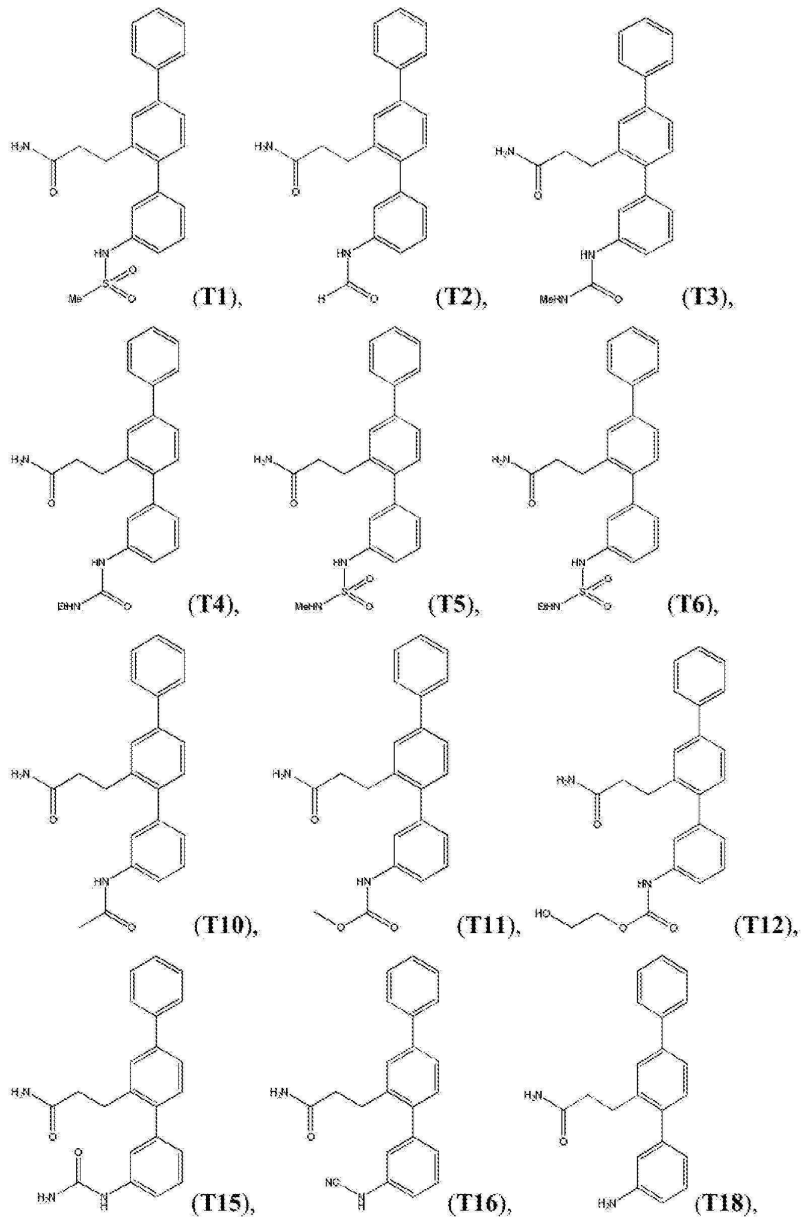
[0139]

R<sub>2</sub>는 C, CH, CH<sub>2</sub>, N, NH, C-CF<sub>3</sub>, CH-CF<sub>3</sub> 또는 C=O이고,

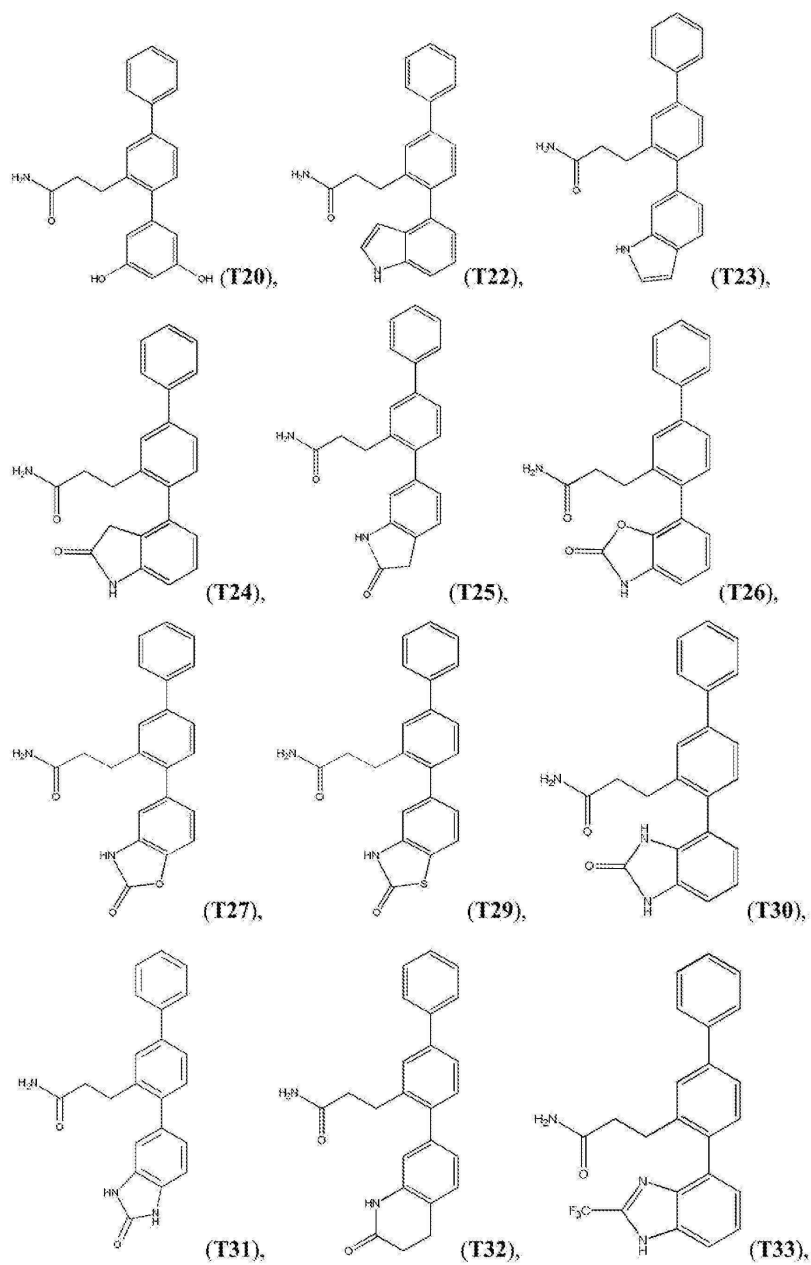
[0140]

여기서 n이 1인 경우, Q는 하이드록시가 아니다.

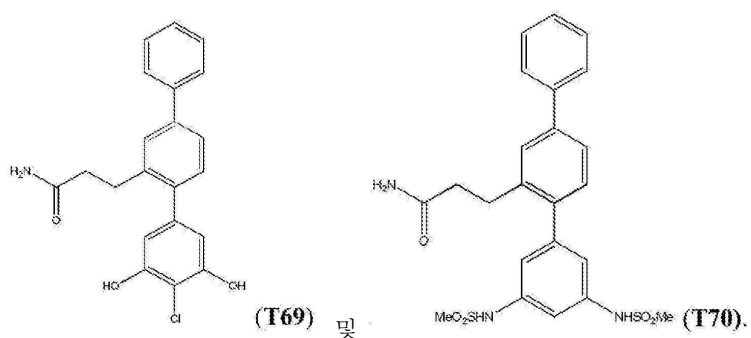
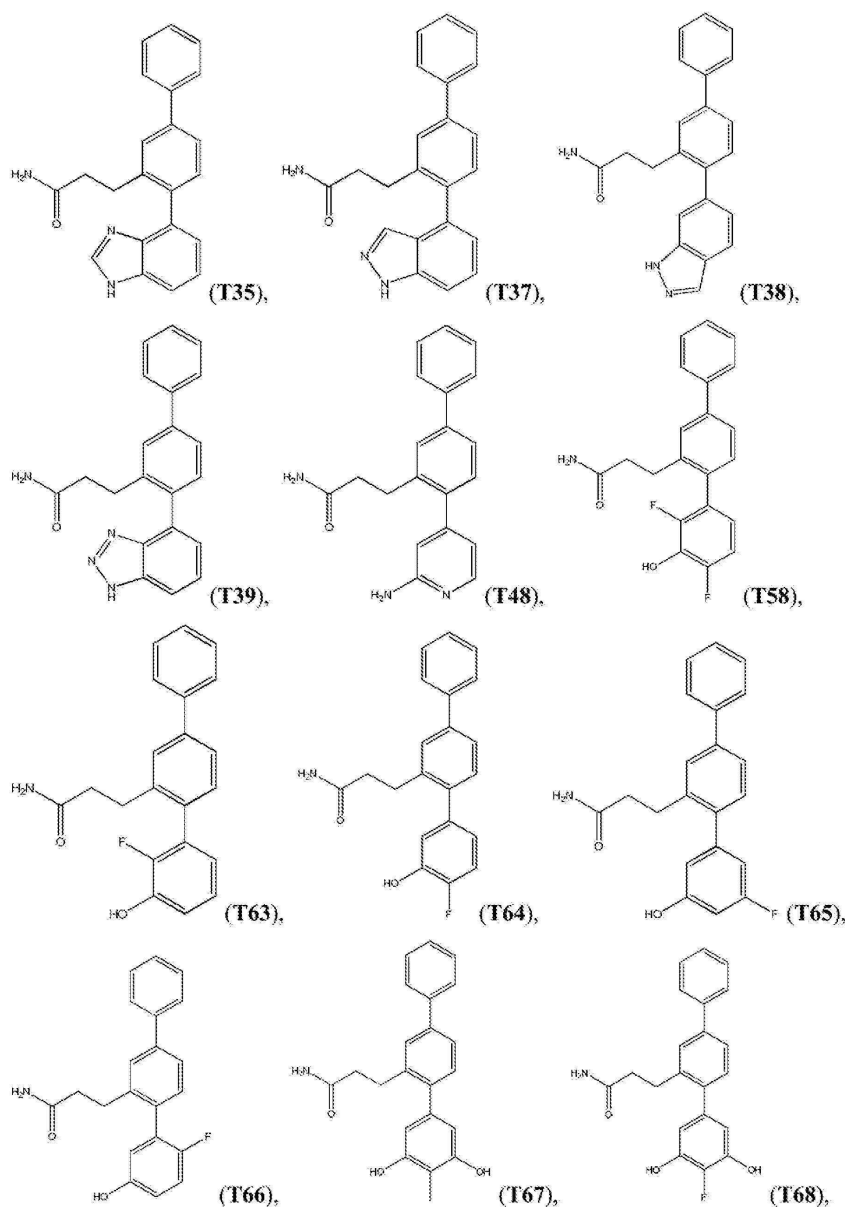
[0141] 하기 화합물은 본 발명의 화합물의 구체적이지만 비제한적인 예이다:



[0142]



[0143]



본원에서 사용되는 용어 "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 나타내며; 용어 "하이드록시"는 -OH를 의미하고; 용어 "아미노"는 -NH<sub>2</sub>를 의미하고; 용어 "치환 아미노"에는 -NHW가 포함되고, 여기서 W는 -CN, -SO<sub>2</sub>(X)<sub>a</sub>Y 및 -CO(X)<sub>a</sub>Y로부터 선택되고, a는 0 또는 1이고, X는 -NH- 및 -O-로부터 선택되고, Y는 -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH 및 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH로부터 선택된다.

본원에서 사용되는 약어 Me, Et, Ph, Ms는 메틸, 에틸, 페닐 및 메탄설포닐을 각각 나타낸다. 당분야 유기 화학자에 의해 이용되는 약어의 더 포괄적인 목록은 문헌 [Journal of Organic Chemistry]의 각 볼륨의 첫 번째 발행 간행물에 나타나며; 상기 목록은 전형적으로 표준 약어 목록을 표제로 하는 표로 제공된다. 상기 목록에 포



함된 약어 및 당분야 유기 화학자에 의해 이용되는 모든 약어가 본원에 참조로 포함된다.

- [0148] 본 발명의 화합물은 특히 기하 또는 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 본 발명의 범위 내에 속하는시스- 및 트랜스-이성질체, (R)- 및 (S)-거울상 이성질체, 부분이성질체, (d)-이성질체, (l)-이성질체, 그라세믹 혼합물 및 그 다른 혼합물을 포함하는 그러한 모든 화합물을 포괄한다. 그러한 모든 이성질체뿐만 아니라 그 혼합물을 본 발명에 포함하려는 것이다.
- [0149] 예를 들어 본 발명의 화합물의 특정한 거울상 이성질체를 원하는 경우, 이는 비대칭 합성에 의해 또는 생성된 부분이성질체 혼합물이 분리되고 보조기가 절단되어 순수한 원하는 거울상 이성질체를 제공하는 키랄 보조기를 이용한 유도체화에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 부분이성질체 염을 적절한 광학 활성 산 또는 염기로 형성한 후 당분야에 널리 공지된 분별 결정 또는 크로마토그래피 수단에 의해 이렇게 형성된 부분이성질체를 분해하고, 이어서 순수한 거울상 이성질체를 회수할 수 있다.
- [0150] 일반적으로, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 후술된 바와 같은 일반 반응식에 예시된 방법에 의해, 또는 그 질에 의해, 쉽게 이용 가능한 원료, 시약 및 통상적 합성 절차를 이용해서 제조할 수 있다. 이들 반응에서, 그 자체가 공지되어 있는 변이체를 사용하는 것도 가능하지만, 여기서는 언급하지 않는다.
- [0151] 본 발명은 또한 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 고려한다. 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"에는 산 및 염기 부가 염이 모두 포함되며, 유리 염기 또는 산의 생물학적 효과 및 특성을 보유하고, 생물학적으로나 다르게 바람직하지 않지 않은 염을 나타낸다. 약학적으로 허용 가능한 염은 무기 또는 유기 산 또는 염기로 형성되며, 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 원 위치에서 또는 그 자유 염기 또는 산 형태인 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산 또는 염기와 별도 반응시키고 이렇게 형성된 염을 단리하여 제조할 수도 있다.
- [0152] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "섬유증"에는 비제한적으로 심근 섬유증 및/또는 신장 섬유증이 포함된다.
- [0153] 확립된 섬유증의 처치에 부가하여, 본 발명의 화합물은 섬유증 발생 위험이 있는 대상체에서 예방적으로 이용될 수 있다. 섬유증 발생 위험 분류에 속하는 대상체의 예에는 고혈압, 당뇨병, 심근염, 허혈성 심장병, 콘증후군, 크롬친화세포종, 유전적 소인 고염 식이를 갖고/갖거나 암 화학치료법에서 사용되는 약물(예컨대 다투노루비신)을 수여받는 자들이 있다. 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "예방적"은 특히 위험군에서 섬유증 발생을 예방하거나 지연하기 위해 사용되는 처치를 포괄하려는 것이다. 예방적 처치가 제공될 수 있는 대상체는 이미 심초음파에서 초기 심부전의 징후를 가질 수 있다.
- [0154] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "고혈압"은 약 139 mmHg 초과 수축기 및/또는 약 89 mmHg 초과 확장기 성인 혈압을 나타낸다.
- [0155] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "전-고혈압"은 약 120 mmHg 내지 139 mmHg 범위의 수축기 및/또는 약 80 mmHg 내지 89 mmHg 범위의 확장기 성인 혈압을 나타낸다.
- [0156] 본 발명은 또한 허용 가능한 약학 부형제와 함께 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 고려한다. 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 조성물의 임의의 약학적으로 허용 가능한 불활성 성분을 의미한다. 당분야에 널리 공지된 바와 같이, 부형제에는 희석제, 완충제, 결합제, 윤활제, 봉해제, 착색제, 향산화제/보존제, pH-조정제 등이 포함된다. 부형제는 최종 형태의 원하는 물리적 양태: 예로 원하는 경도 및 신속히 분산 가능하고 쉽게 삼켜지는 부서짐성 등의 정제 수득에 기반하여 선택된다. 그 섭취 후 조성물로부터 원하는 활성 성분의 방출 속도도 부형제 선택에 기여한다. 약학 조성물에는 임의 형태의 투여형, 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 액체 제형, 지연 또는 서방성 방출, 패치, 코담배, 비강 스프레이 등이 포함될 수 있다. 고려되는 약학 조성물의 물리적 형태 및 함량은 약학 제형 분야에서 숙련자에 의해 제형화될 수 있고, 예를 들어 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, 1995; British Pharmacopoeia 2000] 및 유사한 제형 텍스트 및 매뉴얼에 기재된 잘 확립된 원리 및 조성에 기반하는 통상적 제조물이다.
- [0157] 예를 들어, 화합물 또는 조성물을 경구 투여하려는 경우, 이들은 정제, 캡슐, 과립, 분말 또는 시럽으로 제형화될 수 있고; 또는 비경구 투여를 위해서는, 주사(정맥내, 근육내 또는 피하), 점적 주입 제조물 또는 좌약으로 제형화될 수 있다. 안과 점막 경로에 의한 적용을 위해서는, 점안제 또는 안 연고로 제형화될 수 있다. 이들 제형은 통상적 수단에 의해 제조될 수 있고, 원하는 경우, 활성 성분은 임의의 통상적 첨가제, 예컨대 부형제, 결합제, 봉해제, 윤활제, 교정제, 가용화제, 현탁 보조제, 유화제 또는 코팅제와 혼합될 수 있다.
- [0158] 본 발명의 화합물(들)이 인간 및 동물에 약제로 투여되는 경우, 이들은 그대로 또는 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 담체와 조합된 0.1% 내지 99.5%(보다 바람직하게는 0.5% 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 약학 조성물

로 제공될 수 있다.

- [0159] 화합물의 투여량 및 이용해야 하는 투여 빈도도 원하는 반응을 생성하기 위해 진료의가 쉽게 결정할 수 있다.
- [0160] 투여량은 환자의 증상, 연령 및 체중, 치료되거나 예방되어야 하는 장애의 성질 및 중증도, 약물의 투여 경로 및 형태에 따라 변할 것이지만, 일반적으로 본 발명의 화합물의 0.0001 mg 내지 200 mg의 1 일 투여량이 성인 인간 환자에 대해 적합한 유효량일 수 있고, 이는 단일 용량 또는 분할 용량으로 투여될 수 있다.
- [0161] 해당 방법에 의해 치료될 "환자" 또는 "대상체"는 인간 또는 비-인간 대상체를 의미할 수 있다.
- [0162] 치료 방법에 관해, 해당 화합물의 "유효량"은 원하는 투여량 요법의 일환으로 적용되었을 때, 특정한 장애의 치료 또는 예방을 위해 임상적으로 허용 가능한 기준에 따라 이익을 제공하는 제조물 내 치료제의 양을 나타낸다.
- [0163] 이제 본 발명이 특정한 조성 및 사용 방법을 설명하는 구체적이지만 비제한적인 실시예를 참조하여 보다 상세히 기재될 것이다. 그러나 특정한 절차, 조성 및 방법의 상세한 기재는 본 발명의 예시 목적으로만 포함됨이 이해되어야 한다. 이것이 상기 나타낸 본 발명의 개념의 광의의 기재를 어떤 식으로든 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.
- [0164] **실시예**
- [0165] 실시예 1 - 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트의 합성
- [0166] 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 1에 나타낸다. 간략하게, 5-브로모-2-하이드록시벤즈알데하이드 및 페닐붕산 간 스즈키(Suzuki) 교차-커플링 반응을 이용해서 2-하이드록시-5-페닐 벤즈알데하이드(13)를 산출한 뒤 N-페닐트리플아미드와 반응시켜 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 제조하였다.
- [0167] 2-하이드록시-5-페닐벤즈알데하이드(13)의 제조
- [0168] 5-브로모살리실알데하이드(2.49 g, 12.4 mmol), 페닐붕산(1.51 g, 12.4 mmol), 아세트산팔라듐(II)(14 mg, 0.5 mol%) 및 탄산칼륨(5.14 g, 37.2 mmol)을 아르곤 분위기 하에 2 h 동안 상온에서 탈기된 수증(75 mL)에서 교반하였다. 반응물을 TLC(1:1 디클로로메탄/펜탄)로 모니터링하였다. 물(75 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 10% HCl로 산성화한 뒤(pH 6) 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x). 합한 유기 추출물을 염수로 세정한 뒤 건조하고 농축하였다. 조정제 물질을 1:1 디클로로메탄/펜탄으로 용출하며 짧은 실리카 칼럼을 통해 통과시킨 뒤 에틸 아세테이트/펜탄으로부터 재결정화하여 2-하이드록시-5-페닐벤즈알데하이드(1.89 g, 77%)를 진황색 결정으로 산출하였다(원하는 경우, 재결정화 대신 펜탄과 함께 분쇄할 수 있음); mp 100°C 내지 101°C. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.99(s, 1H); 9.97(s, 1H); 7.78-7.73(m, 2H); 7.56-7.52(m, 2H); 7.47-7.41(m, 2H); 7.37-7.32(m, 1H); 7.09-7.04(m, 1H). <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.9, 161.2, 139.6, 136.0, 133.6, 132.1, 129.2, 127.6, 126.8, 121.0, 118.4. EIMS: m/z 198 [M]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>에 대한 HRMS 계산치 198.0675, 실측치 198.0677.
- [0169] 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)의 제조
- [0170] 2-하이드록시-5-페닐벤즈알데하이드(13)(100 mg, 0.50 mmol), N-페닐트리플아미드(180.0 mg, 0.51 mmol) 및 탄산칼륨(209 mg, 1.51 mmol)을 밀봉 튜브에서 건조 THF 중에 교반하고, 마이크로파 조사를 이용해서 6 분 동안 120°C에서 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고; 물 및 디클로로메탄을 첨가하여, 층을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추가 추출하였다(2x). 합한 유기 추출물을 염수로 세정한 뒤(1x), 건조하고 농축하였다. 1:1 디클로로메탄/펜탄으로 용출하며 방사상 크로마토그래피로 정제하여 3-포르밀비페닐-4-일-트리플루오로메탄설포네이트(143 mg, 86%)를 투명 무색 오일로 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.32(s, 1H); 8.17(d, 1H, J=2.4 Hz); 7.89(dd, 1H, J=8.6, 2.5 Hz); 7.63-7.36(m, 6H). <sup>13</sup>C NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.5, 149.1, 142.3, 138.0, 134.1, 129.2, 129.1, 128.8, 128.6, 127.2, 122.9, 118.7(q, J<sub>CF</sub>=320.9 Hz). <sup>19</sup>F NMR(188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -73.2. EIMS: m/z 330 [M]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S에 대한 HRMS 계산치 330.0168, 실측치 330.0163.
- [0171] 실시예 2 - T1, T2, T10 및 T18의 합성

- [0172] T1, T2, T10 및 T18을 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 2에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 3-니트로페닐붕산으로 교차-커플링하여 니트로 터페닐(17)을 제조한 뒤, 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와 호너-와즈워스-에몬스(Horner-Wadsworth-Emmons) 반응을 거쳐 터페닐 아크릴아미드(19)를 제조하였다. 화합물 19의 수첨분해로 올레핀 및 니트로기를 동시에 환원시켜 3-(3-아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)를 제조한 뒤, 메탄설포닐 클로라이드와의 반응을 통해 3-(3-(메틸설포나미도)-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T1)를, 포름산과의 반응을 통해 3-(3-포름아미도-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T2)를, 아세트산 무수물과의 반응을 통해 3-(3-아세트아미도-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T10)를 제조하였다.
- [0173] 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)를 2-클로로아세트아미드 및 트리에틸 포스파이트(도 3에 나타낸 바와 같이 제조됨) 간 아르부조프(Arbuzov) 반응으로부터 생성하였다.
- [0174] 3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(17)의 제조
- [0175] 디옥산(50 mL) 중 3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)(4.15 g, 12.60 mmol), 3-니트로페닐붕산(2.52 g, 15.10 mmol), 인산칼륨(4.01 g, 18.90 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.33 g, 0.28 mmol)을 아르곤 분위기 하에 슈렌크 플라스크에 넣었다. 탈기된 1,4-디옥산(2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 퍼징하였다. 완전 전환이 관찰될 때까지(GCMS로 모니터링됨) 반응 혼합물을 85 °C에서 가열하였다; 일반적으로 하룻밤의 반응 시간이 필요하였다. 조정제 물질을 헵탄 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 25% 에틸 아세테이트)로 용출하면서 크로마토그래피(DCVC)로 정제하여 3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(17)를 미반응 트리플레이트(0.83 g)의 회수 후 흐린 황갈색 고체(2.05 g, 67%)로 얻었다; mp 113.6 °C 내지 116.3 °C(NB: 산물은 3,3'-디니트로-1,1'-비페닐의 <sup>1</sup>H NMR에서 25% 가량 오염되었음). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.02(s, 1H), 8.29(m, 3H), 7.92(dd, 1H, *J* 8.0, 2.1 Hz), 7.72(m, 1H), 7.66(m, 3H), 7.50(m, 3H), 7.42(m, 1H). <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 191.7, 147.8, 140.8, 140.5, 139.1, 138.4, 136.4, 133.8, 132.0, 131.9, 130.6, 129.9, 128.3, 127.0, 126.8, 124.2, 122.8. EIMS: *m/z* 실측치: M<sup>+</sup> 303.0880, C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>는 303.0890을 필요로 함. EIMS: *m/z* 303(M<sup>+</sup>, 100%), 256(52).
- [0176] (E)-3-(3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(19)의 제조
- [0177] 3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(17)(2.35 g, 7.77 mmol) 및 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)(1.51 g, 7.75 mmol)를 건조 THF(100 mL) 중에 용해시키고, 분말 수산화칼륨(0.86 g, 15.40 mmol)의 강력 교반 현탁액에 천천히 첨가하였다. rt에서 1 h 동안 교반 후, 물 및 디에틸 에테르를 첨가하여 반응 혼합물로부터 물질을 침전시켜 (E)-3-(3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(19)(1.8 g, 82%)를 흐린 레몬색 고체로 얻었다. 일부를 특성규명을 위해 DCM 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 20% 에틸 아세테이트)로 용출하면서 크로마토그래피(DCVC)로 정제하여 (E)-3-(3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(19)를 무색 고체로 얻었다; mp 206 °C 내지 210 °C. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.35 - 8.28(m, 1H), 8.18 - 8.15(m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.85 - 7.76(m, 5H), 7.56 - 7.41(m, 4H), 7.49(br s, 1H), 7.33(d, 1H, *J* 15.7 Hz), 7.15(br s, 1H), 6.78(d, 1H, *J* 15.7 Hz). <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166.2, 147.8, 140.9, 140.6, 139.1, 138.3, 136.5, 136.2, 133.4, 131.1, 130.0, 129.0, 128.0, 127.8, 126.8, 125.0, 124.8, 123.8, 122.5. EIMS: *m/z* 실측치: M<sup>+</sup> 344.1153, C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>은 344.1155를 필요로 함. EIMS: *m/z* 344(M<sup>+</sup>, 37%), 326(50), 252(100).
- [0178] 3-(3-아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)의 제조
- [0179] 메탄올(50 mL) 및 에틸 아세테이트(25 mL) 중 (E)-3-(3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(19)(1.70 g, 4.94 mmol)의 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(물 50% wt)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 140 psi에서 수소 하에 오토클레이브에서 강력히 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 메탄올 및 에틸 아세테이트로 잘 세정하였다. 여과액을 농축한 뒤 셀라이트 상에 사전 흡착시키고 DCM 중 메탄올 구배(0% 내지 3% 메탄올)로 용출하면서 크로마토그래피를 수행했다(DCVC). TLC 상에 하나의 스팟을 함유하는 분획을 합하여 3-(3-아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)를 무색 고체(0.92 g, 59%)로 얻었다; mp

157.3℃ 내지 157.9℃.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.69(d, 2H,  $J$  7.4 Hz), 7.59(s, 1H), 7.51 - 7.46(m, 3H), 7.37(m, 1H), 7.23(br s, 1H), 7.19(d, 1H,  $J$  7.9 Hz), 7.08(m, 1H), 6.74(br s, 1H), 6.57(d, 1H,  $J$  8.4 Hz), 6.52(s, 1H), 6.46(d, 1H,  $J$  7.5 Hz), 5.13(br s, 2H), 2.84(m, 2H), 2.31(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.5, 148.5, 141.5, 141.3, 140.1, 139.1, 128.8, 130.1, 128.9, 128.7, 127.3, 127.1, 126.6, 124.0, 116.5, 114.4, 112.6, 36.4, 28.3. EIMS:  $m/z$  실측치:  $\text{M}^{+\circ}$  316.1566,  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 은 316.1570을 필요로 함. EIMS:  $m/z$  316( $\text{M}^{+\circ}$ , 100%). HPLC 순도(40% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ , 258 nm): 100.0%.

[0180] 3-(3-(메틸설폰아미도)-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T1)의 제조

[0181] -5℃까지 냉각된 DCM(7 mL) 중 3-(3-아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)(0.50 g, 1.57 mmol)의 현탁액에 온도를 0℃ 미만으로 유지하기 위한 속도로(약 20 분) 트리에틸아민(0.33 mL, 2.36 mmol)을 첨가한 뒤 메탄설폰일 클로라이드(0.21 g, 1.83 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 2M 염화수소산 및 에틸 아세테이트 간에 분획화하고 층을 분리하였다. 유기상을 다시 2M 염화수소산, 포화 비카보네이트 용액 및 염수로 세정하였다. 조정제 물질을 셀라이트 상에 사전 흡착시키고, DCM 중 메탄올 구배(0% 내지 3% 메탄올)로 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 유사 분획을 합하여 3-(3-(메틸설폰아미도)-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T1)를 무색 미세 침상으로 얻었다(0.25 g, 41%); mp 166.7℃ 내지 168.4℃.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12(br s, 1H), 7.58(m, 2H), 7.53(m, 1H), 7.47 - 7.31(m, 5H), 7.27 - 7.24(m, 2H), 7.19(m, 1H), 7.12(m, 1H), 5.87(br s, 1H), 5.78(br s, 1H), 2.99(s, 3H), 2.94(m, 2H), 2.43(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.3, 141.8, 139.9(2개 신호가 일치함), 139.5, 139.1, 138.4, 130.3, 129.3, 128.9, 127.5, 127.4, 126.7, 124.4, 124.3, 119.9, 118.2, 39.3, 36.2, 28.3. EIMS:  $m/z$  실측치:  $\text{M}^{+\circ}$  394.1341,  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 는 394.1346을 필요로 함. EIMS  $m/z$  394( $\text{M}^{+\circ}$ , 12%), 376(22), 256(100). HPLC 순도(40% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ , 256 nm): 99.84%.

[0182] 3-(3-포름아미도-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T2)의 제조

[0183] 포름산(5 mL) 중 3-(3-아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)(0.41 g, 1.30 mmol) 용액을 5 시간 동안 환류하며 가열한 뒤 농축하여 건조하였다. 조정제 물질을 셀라이트 상에 사전 흡착시킨 뒤 DCM 중 메탄올(0% 메탄올 내지 5% 메탄올) 구배로 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 유사 분획을 합하여 3-(3-포름아미도-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T2)를 무색 고체(0.21 g, 47%)로 얻었다; mp 213℃.  $E$  및  $Z$  아미드 이성질체의 혼합물로 존재함.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.30(s) 및 10.22(d,  $J$  11.0 Hz; 1H), 8.88(d,  $J$  11.0 Hz) 및 8.31(d,  $J$  1.8 Hz; 1H), 7.70(m, 2H), 7.63 - 7.19(m, 10H), 7.08(m, 1H), 6.76(br s, 1H), 2.83(m, 2H), 2.32(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.4, 162.7, 159.7, 142.0, 141.4, 140.2, 140.0, 139.9, 139.4, 139.3, 139.1, 138.3, 138.2, 130.2, 129.3, 128.9, 128.8, 127.5, 127.3, 126.7, 124.3, 124.2, 119.6, 117.8, 117.7, 116.0, 36.2, 28.2(여러 신호가 일치함). EIMS:  $m/z$  실측치:  $\text{M}^{+\circ}$  344.1518,  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 는 344.1519를 필요로 함. EIMS:  $m/z$  344( $\text{M}^{+\circ}$ , 20%), 299(34), 254(100). HPLC 순도(50% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ , 255 nm): 99.53%.

[0184] 3-(3-아세트아미도-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T10)의 제조

[0185] 아세트산 무수물(7 mL) 중 3-(3-아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)(0.42 g, 1.33 mmol) 및  $N,N$ -디메틸아미도피리딘(0.04 g, cat.) 용액을 20 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 간에 분할하였다. 층을 분리하고, 유기상을 물(2x) 및 염수로 세정하고, 실리카 겔 60의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 잘 세정하였다. 여과액을 농축하여 건조하고, 메탄올 및 1,2-디클로로에탄으로부터 재결정화하여 3-(3-아세트아미도-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T10)를 베이지색 고체로 얻었다(0.36 g, 75%); mp 208℃ 내지 209℃.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.03(br s, 1H), 7.70(m, 2H), 7.62(m, 2H), 7.58 - 7.47(m, 4H), 7.40 - 7.35(m, 2H), 7.23(m, 2H), 7.02(d, 1H,  $J$  7.7 Hz), 6.75(br s, 1H), 2.83(m,



2H), 2.31(m, 2H), 2.06(s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.4, 168.4, 141.2, 140.4, 139.9, 139.3, 139.2, 139.1, 130.2, 128.9, 128.6, 127.4, 127.3, 126.7, 124.2, 123.6, 119.4, 117.5, 36.2, 28.2, 24.1. EIMS:  $m/z$  실측치;  $\text{M}^{+\circ}$  358.1666,  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 는 358.1676을 필요로 함. EIMS:  $m/z$  358( $\text{M}^{+\circ}$ , 8%), 299(33), 254(100). HPLC 순도(50% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ , 255 nm): 99.53%.

[0186] 실시예 3 - T20의 합성

[0187] T20을 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 4에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 3,5-디메톡시페닐붕산과 교차 커플링하여 디메톡시 터페닐(20)을 제조한 뒤, 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와 호너-와즈워스-에몬스 반응을 거쳐 터페닐 아크릴아미드(21)를 산출하였다. 화합물 21의 수침분해로 프로판아미드(22)를 얻은 후, 붕소 트리브로마이드를 이용해서 탈메틸화하여 T20을 산출하였다.

[0188] 3,5-디메톡시-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-카르브알데하이드(20)의 제조

[0189] 탈기된 디옥산/에탄올/ $\text{H}_2\text{O}$ (5:1:1, 165 mL) 중 3,5-디메톡시페닐붕산(4.0 g, 22.0 mmol), 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)(6.6 g, 20.0 mmol) 및 탄산나트륨(47.2 g, 40.0 mmol) 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(1.16 g, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀봉 튜브에서 2 시간 동안 110°C에서 가열하였다. TLC(1:2 DCM/PE)에 의한 분석은 트리플레이트가 소비되었음을 시사하였다. 반응물을 농축한 뒤 수중에 취하고 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x). 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세정한 뒤 건조하고( $\text{MgSO}_4$ ) 농축하였다. 조정제 물질을 1:1 DCM:PE로 용출하며 짧은 실리카 칼럼을 통해 여과하여 3,5-디메톡시-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-카르브알데하이드(20)(6.1 g, 96%)를 담황색 고체로 산출하였다.  $^1\text{H}$  NMR(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.09(s, 1H), 8.26(d, 1H,  $J$  1.8 Hz), 7.87(dd, 1H,  $J$  2.1, 8.0 Hz), 7.68(m, 2H), 7.58-7.35(m, 4H), 6.56(s, 일치, 3H), 3.84(s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR(50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.4, 160.9, 144.8, 140.9, 139.6, 134.2, 132.0, 131.1, 129.1, 128.1, 127.2, 125.8, 108.6, 100.2, 55.6(한 개 신호는 관찰되지 않음). EIMS:  $m/z$  실측치:  $\text{M}^{+\circ}$  318.1255,  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 은 318.1250을 필요로 함. EIMS:  $m/z$  318( $\text{M}^{+\circ}$ , 55%).

[0190] (E/Z)-3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(21)의 제조

[0191] 3,5-디메톡시-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-카르브알데하이드(20)(6.1 g, 19.1 mmol) 및 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)(3.7 g, 19.1 mmol)를 건조 THF(180 mL) 중에 용해시키고, THF(70 mL) 중 분말화 KOH(2.1 g, 38.2 mmol)의 강력 교반 현탁액에 천천히 첨가하였다. 반응물을 아르곤 분위기 하에 1 h 동안 rt에서 교반하였다. TLC(1:2 DCM:PE)에 의한 분석은 카르브알데하이드가 소비되었음을 시사하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 잔여 물을 수중에 취하고 DCM으로 추출하였다(x3). 합한 유기 추출물을 염수로 세정한 뒤(x1) 건조하고( $\text{MgSO}_4$ ) 약 50 mL로 농축하였다. 용액을 DCM으로 용출하면서 짧은 실리카 칼럼을 통해 여과하여 (E/Z)-3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(21)(2.5 g, 36%)를 오렌지색 발포체로 산출하였다.  $^1\text{H}$  NMR(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85(d, 1H,  $J$  1.7 Hz); 7.78 - 7.56(m, 4H); 7.53 - 7.32(m, 4H); 6.54 - 6.38(m, 4H); 5.70(brs, 2H); 3.81(s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR(50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 160.8, 141.8, 141.7, 141.4, 140.9, 140.5, 133.4, 130.9, 129.1, 128.4, 127.9, 127.3, 125.7, 121.5, 108.3, 100.1, 55.7. EIMS:  $m/z$  실측치:  $\text{M}^{+\circ}$  359.1504,  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ 은 359.1516을 필요로 함. EIMS:  $m/z$  359( $\text{M}^{+\circ}$ , 3%).

[0192] 3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)프로판아미드(22)의 제조

[0193] 메탄올(100 mL) 중 (E/Z)-3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(21)(2.5 g, 6.9 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐( $\text{H}_2\text{O}$  중 50% wt, 1.0 g)을 2 h 동안 50 psi에서 수소 분위기 하에 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 철저히 세정하면서 GF 여과지를 통해 중력 여과한 뒤 농축하였다. 이어서 잔여물을 DCM 중에 취하고, DCM으로 철저히 세정하면서 GF 여과지를 통해 중력 여과한 뒤 농축하였다. 그 뒤 조정제 물질을 짧은 실리카 칼럼을 통해 여과하고, DCM으로 철저히 세정한 뒤 원하는 화합물을 1:49의 메탄올:DCM으로 용출하여 3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)프로판아미드(22)(2.2 g, 90%)를 백색 고체로 산출하였다.  $^1\text{H}$

NMR(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 - 7.24(m, 8H); 6.50(m, 3H); 5.78(br s, 1H); 5.34(br s, 1H); 3.82(s, 6H); 3.05(m, 2H); 2.39(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.8, 160.8, 143.3, 141.0, 140.8, 140.8, 138.6, 130.6, 129.0, 128.1, 127.6, 127.2, 125.1, 107.6, 99.2, 55.5, 37.2, 29.2. EIMS:  $m/z$  실측치:  $\text{M}^{+\circ}$  361.1672,  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ 은 361.1672를 필요로 함. EIMS:  $m/z$  361( $\text{M}^{+\circ}$ , 100%).

[0194] 3-(3,5-디하이드록시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T20)의 제조

[0195] 3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(22)(500 mg, 1.4 mmol) 용액을 건조 DCM(5 mL) 중에 용해시키고 아르곤 분위기 하에  $-78^\circ\text{C}$ 까지 냉각하였다. 붕소 트리브로마이드(2.9 mL, 2.9 mmol, 헥산 중 1.0 M 용액)를 첨가하고, 반응물이 하룻밤 동안 rt로 가온되도록 하였다. 용액을 냉각하고(얼음/수조) 물(5 mL) 및 메탄올(2 mL)을 천천히 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성상을 DCM으로 추가 추출하였다(x2). 합한 유기 추출물을 1.0 M 나트륨 디옥살레이트(x1), 물(x1) 및 염수(x1)로 세정한 뒤, 건조하고( $\text{MgSO}_4$ ) 농축하였다. 구배 용출(DCM  $\rightarrow$  4:96 메탄올:DCM  $\rightarrow$  6:94 메탄올:DCM  $\rightarrow$  8:92 메탄올:DCM)을 이용하며 방사상 크로마토그래피로 정제하여 3-(3,5-디하이드록시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T20)(122 mg, 26%)를 백색 고체로 산출하였다; mp  $232^\circ\text{C}$  내지  $233^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR(200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.32(brs, 2H); 7.72 - 7.64(m, 2H); 7.58(d, 1H,  $J$  1.8 Hz); 7.53 - 7.33(m, 4H); 7.24(중첩, brs, 1H); 7.18(중첩, d, 1H,  $J$  7.9 Hz); 6.75(brs, 1H); 6.23(t, 1H,  $J$  2.1); 6.15(d, 2H,  $J$  2.1 Hz); 2.84(m, 2H); 2.31(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  173.5, 158.1, 142.6, 140.9, 140.0, 139.0, 138.9, 129.9, 128.9, 127.3, 127.1, 126.6, 124.1, 107.1, 101.2, 36.3, 28.2. EIMS:  $m/z$  실측치:  $\text{M}^{+\circ}$  333.1344,  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ 은 333.1359를 필요로 함. EIMS:  $m/z$  333( $\text{M}^{+\circ}$ , 94%). HPLC 순도(40% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ , 264 nm): 95.97%.

[0196] 실시예 4 - T70의 합성

[0197] T70을 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 5에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 3,5-디니트로페닐 피나콜 붕산 에스테르(34)[1-요오도-3,5-디니트로벤젠 및 비스(피나콜레이트)디보란 간 반응으로 제조됨]와 교차 커플링하여 3,5-디니트로터페닐(35)을 제공하였다. 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와의 후속 호너-와즈워스-에몬스 반응으로 3,5-디니트로터페닐 아크릴아미드(36)를 산출하였다. 이어서 화합물 36을 수소화하여 프로판아미드(37)를 얻고, 이를 메탄설포닐 클로라이드와 반응시켜 T70을 제조하였다.

[0198] 2-(3,5-디니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(34)의 제조.

[0199]  $\text{DMSO}$ (80 mL) 중 1-요오도-3,5-디니트로벤젠(5.00 g, 17.00 mmol), 비스피나콜레이트디보론(4.75 g, 18.7 mmol), 아세트산칼륨(5.00 g, 51.00 mmol) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(0.35 g, 0.48 mmol)을 17 시간 동안  $70^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 상온까지 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석한 뒤 포화 나트륨 비카보네이트 용액 및 염수로 세정하였다. 조정제 물질을 셀라이트 상에 사전 흡착시킨 뒤, 헤파탄 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 100% 에틸 아세테이트)로 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 유사 분획을 합하여 2-(3,5-디니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(34)을 담황색 고체로 얻었다(2.10 g, 40%); mp  $144.0^\circ\text{C}$  내지  $148.0^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.08(t, 1H,  $J$  2.2 Hz), 8.90(d, 2H,  $J$  2.2 Hz), 1.37(s, 12H).

[0200] 3,5-디니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(35)의 제조.

[0201] 톨루엔(36 mL) 및 에탄올(7 mL) 중 3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)(1.77 g, 5.36 mmol), 2-(3,5-디니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(34)(1.81 g, 6.16 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.44 g, 0.38 mmol) 및 수성 탄산나트륨(1M)(11.0 mL, 11.0 mmol)으로부터 시작하여, P5의 방법에 따라 제조하였다. 고체를 추출 동안 계면으로부터 여과하여 원하는 산물임을 확인하였다(0.86 g, 46%). 에틸 아세테이트 추출물을 헤파탄 중 디클로로메탄 구배(10% 내지 50% DCM)로 용출하며 크로마토그래피에 의해 정제하여(DCVC) 추가량의 3,5-디니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(35)를 흐린 황갈색 고체로 얻었다(0.62 g, 33%)(총 수율: 79%); mp  $209^\circ\text{C}$  내지  $212^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.04(s,

1H), 8.90(s, 1H), 8.74(s, 2H), 8.33(s, 1H), 8.14(d, 1H,  $J$  8.0 Hz), 7.83(d, 2H,  $J$  7.3 Hz), 7.72(d, 1H,  $J$  8.0 Hz), 7.56(m, 2H), 7.47(m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  192.0, 147.9, 141.2, 138.2, 138.1, 134.0, 132.3, 131.8, 130.0, 129.3, 128.5(2 개 신호 일치), 126.9, 117.7(1 개 신호가 관찰되지 않음). EIMS:  $m/z$  실측치:  $\text{M}^{+\circ}$  348.0731,  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ 는 348.0741을 필요로 함. EIMS:  $m/z$  348( $\text{M}^{+\circ}$ , 100%).

[0202] (E)-3-(3,5-디니트로-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(36)의 제조.

[0203] THF(70 mL) 중 3,5-디니트로-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-카르브알데하이드(35)(1.75 g, 5.03 mmol), 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)(1.09 g, 5.59 mmol) 및 수산화나트륨(0.50 g, 12.50 mmol)으로부터, 화합물 19를 생성하기 위해 이용된 방법에 따라 제조하였다. 조정제 고체를 아세톤으로부터 재결정화하여 (E)-3-(3,5-디니트로-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(36)를 흐린 황갈색 고체로 얻었다(1.40 g, 72%); mp 221°C 내지 223°C.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.90(s, 1H), 8.58(s, 2H), 8.02(s, 1H), 7.85(d, 1H,  $J$  8.0 Hz), 7.80(d, 2H,  $J$  7.6 Hz), 7.64(d, 1H,  $J$  8.0 Hz), 7.56 - 7.43(m, 4H), 7.32(d, 1H,  $^3J_{\text{trans}}$  15.7 Hz), 7.16(br s, 1H), 6.76(d, 1H,  $^3J_{\text{trans}}$  15.7 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.1, 148.0, 142.4, 141.3, 138.9, 136.2, 135.9, 133.8, 131.3, 129.7, 129.1, 128.2, 127.8, 126.9, 126.1, 125.3, 117.6. EIMS:  $m/z$  실측치:  $\text{M}^{+\circ}$  389.1000,  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ 는 389.1006을 필요로 함. EIMS:  $m/z$  389( $\text{M}^{+\circ}$ , 42%), 252(100).

[0204] 3-(3,5-디아미노-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)프로판아미드(37)의 제조.

[0205] 메탄올(40 mL) 중 (E)-3-(3,5-디니트로-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(36)(1.40 g, 3.60 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(50% wt 물)(0.28 g)로부터, T18을 생성하기 위해 이용된 방법에 따라 제조하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고 여과액을 농축 건조하여 3-(3,5-디아미노-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)프로판아미드(37)를 황갈색 고체로 얻었다(1.07 g, 90%); mp 87.4°C 내지 90.6°C.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.68(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.49 - 7.45(m, 3H), 7.36(m, 1H), 7.22(br s, 1H), 7.15(d, 1H,  $J$  7.9 Hz), 6.76(br s, 1H), 5.83(m, 1H), 5.75(m, 2H), 4.79(br s, 4H), 2.86(m, 2H), 2.31(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.7, 148.9, 142.2, 141.9, 140.2, 139.0, 138.4, 129.9, 128.9, 127.2, 127.0, 126.6, 123.8, 104.0, 98.7, 36.6, 28.4. EIMS:  $m/z$  실측치:  $\text{M}^{+\circ}$  331.1678,  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ 는 331.1679를 필요로 함. EIMS:  $m/z$  331( $\text{M}^{+\circ}$ , 67%), 287(100), 273(72).

[0206] 3-(3,5-디(메틸설포나미도)-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T70)의 제조.

[0207] DCM(15 mL) 중 3-(3,5-디아미노-[1,1':4',1''-터페닐]-2'-일)프로판아미드(37)(0.46 g, 1.38 mmol), 메탄설포닐 클로라이드(2.56 mL, 3.30 mmol) 및 트리에틸아민(0.58 mL, 4.14 mmol)으로부터 T1을 생성하기 위한 방법에 따라 제조하였다. 조정제 물질을 DCM 중 메탄올 구배(0% 내지 5% 메탄올)로 용출하면서 크로마토그래피로 정제한 뒤(DCVC) DCM 중 3% 메탄올로 용출하는 방사상 크로마토그래피를 수행하여 3-(3,5-디메틸설포나미도)-[1,1':4',1''-터페닐]프로판아미드(T70)를 베이지색 고체로 얻었다(0.15 g, 22%); mp 227°C 내지 230°C.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96(s, 2H), 7.73 - 7.66(m, 2H), 7.63(d, 1H,  $J$  1.9 Hz), 7.55(dd, 1H,  $J$  1.9, 7.9 Hz), 7.52 - 7.45(m, 2H), 7.42 - 7.36(m, 1H), 7.26(d, 1H,  $J$  7.9 Hz), 7.24(br s, 1H), 7.19 - 7.15(m, 1H), 6.91(d, 2H,  $J$  1.9 Hz), 6.77(br s, 1H), 3.06(s, 6H), 2.83(t, 2H,  $J$  8.0 Hz), 2.32(t, 2H,  $J$  8.0 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR(50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.3, 142.6, 139.8, 139.6, 139.5, 139.3, 139.1, 130.1, 128.9, 127.5(2 개 신호 일치), 126.7, 124.4, 114.8, 108.8, 39.3, 36.3, 28.3. EIMS:  $m/z$  실측치:  $\text{M}^{+\circ}$  487.1226,  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5^{32}\text{S}_2$ 는 487.1230을 필요로 함. EIMS:  $m/z$  487( $\text{M}^{+\circ}$ , 4%), 408(75), 349(100), 271(78). HPLC 순도(40% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ , 264 nm): 94.72%.

[0208] 실시예 5 - T48의 합성

[0209] T48을 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 6에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오

로메탄설포네이트(14)를 피리딘 피나콜 붕산 에스테르(30 - Ihle, N. C.; Krause, A. E. *J.Org.Chem.* 1996, 61, 4810)와 교차 커플링하여 터아릴(31)을 제조한 뒤, 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와 호너-와즈워스-에몬스 반응을 거쳐 터아릴 아크릴아미드(32)를 산출하였다. 화합물 32의 수소화로 프로판아미드(33)를 산출한 뒤 탈보호하여 T48을 산출하였다.

[0210] *tert*-부틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-일)카바메이트(30)의 제조.

[0211] 2-아미노피리딘-4-붕산 피나콜 에스테르(2.0 g, 9.1 mmol)를 아르곤 분위기 하에 *tert*-부탄올(30 mL) 중 현탁액으로 교반하였다. *tert*-부탄올(20 mL) 중 Boc 무수물(2.20 g, 10.0 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응물을 18 시간 동안 35℃에서 교반하였다. <sup>1</sup>H NMR에 의한 분석은 피나콜 에스테르 원료가 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 조정제 물질을 5 분 동안 수중에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 50℃에서 진공 중에 건조하여 *tert*-부틸 (4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-일)카바메이트(31)를 백색 고체로 산출하였다(2.9 g, 98%); mp 172℃ 내지 178.0℃.(Lit. 188℃ 내지 193℃). <sup>1</sup>H NMR(200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.75(br s, 1H), 8.26(dd, 1H, *J* 0.9, 4.8 Hz), 8.08(m, 1H), 7.18(dd, 1H, *J* 0.7, 4.8 Hz), 1.47(s, 9H), 1.31(s, 12H).

[0212] *tert*-부틸 (4-(3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일)피리딘-2-일)카바메이트(31)의 제조

[0213] 탈기된 디옥산/에탄올/H<sub>2</sub>O 혼합물(5:1:1, 75 mL) 중 *tert*-부틸 (4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-일)카바메이트(30)(2.9 g, 8.9 mmol), 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)(2.7 g, 8.1 mmol) 및 탄산나트륨(1.7 g, 16.2 mmol) 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(467 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀봉 튜브에서 2 시간 동안 110℃에서 가열하였다. <sup>1</sup>H NMR에 의한 분석은 트리플레이트가 소비되었음을 시사하였다. 반응물을 농축한 뒤 DCM 중에 취하고 수중으로 부었다. 층을 분리하고, 수성상을 DCM으로 추가 추출하였다(2x). 합한 유기 추출물을 물(x1) 및 염수로 세정한 뒤 건조하고 대략 20 mL 내지 30 mL 부피로 농축하였다. 용액을 DCM으로 용출하면서 짧은 실리카 칼럼을 통해 여과하여 *tert*-부틸 (4-(3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일)피리딘-2-일)카바메이트(31)를 황색 고체로 산출하였다(1.5 g, 48%); mp 168.8℃ 내지 171.5℃. <sup>1</sup>H NMR(200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.00(중첩 s, 1H), 9.98(중첩, br s, 1H), 8.35(dd, 1H, *J* 0.7, 5.1 Hz), 8.20(d, 1H, *J* 1.9 Hz), 8.10(dd, 1H, *J* 2.1, 8.0 Hz), 7.88(m, 1H), 7.79(m, 2H), 7.63(d, 1H, *J* 8.0 Hz), 7.59 - 7.40(m, 3H), 7.16(dd, 1H, *J* 1.6, 5.1 Hz), 1.47(s, 9H). <sup>13</sup>C NMR(50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 191.4, 152.8, 152.6, 147.8, 146.8, 141.2, 140.7, 138.4, 133.6, 132.0, 131.2, 129.2, 128.3, 126.8, 126.1, 119.4, 112.8, 79.7, 28.0. EIMS: *m/z* 실측치: M<sup>+</sup> 374.1611, C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>는 374.1625를 필요로 함. EIMS: *m/z* 374(M<sup>+</sup>, 7%), 57(100).

[0214] (*E*)-*tert*-부틸 (4-(3-(3-아미노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)피리딘-2-일)카바메이트(32)의 제조.

[0215] THF(40 mL) 중 *tert*-부틸 (4-(3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일)피리딘-2-일)카바메이트(31)(1.44 g, 3.85 mmole), 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)(0.75 g, 3.85 mmole) 및 수산화나트륨(0.31 g, 7.70 mmol)으로부터 화합물 19를 생성하기 위한 방법에 따라 제조하였다. (*E*)-*tert*-부틸 (4-(3-(3-아미노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)피리딘-2-일)카바메이트(32)는 물 및 디에틸 에테르의 첨가 시 반응 혼합물로부터 무색 고체로 침전되었다(1.32 g, 83%); mp 179.5℃ 내지 182.2℃. <sup>1</sup>H NMR(200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.95(s, 1H); 8.33(m, 1H); 7.99(d, 1H, *J* 1.6 Hz); 7.82-7.73(m, 4H); 7.58-7.42(m, 5H); 7.34(d, 1H, *J* 15.8 Hz); 7.14(br s, 1H); 6.99(dd, 1H, *J* 1.5, 5.1 Hz); 6.77(d, 1H, *J* 15.7 Hz); 1.46(s, 9H). <sup>13</sup>C NMR(50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166.3, 152.7, 149.0, 147.7, 140.6, 139.2, 138.7, 136.4, 133.1, 130.4, 129.0, 128.0, 127.7, 126.8, 124.6, 124.6, 119.2, 112.5, 79.7, 28.0. EIMS: *m/z* 실측치: M<sup>+</sup> 415.1873, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>은 415.1890을 필요로 함. EIMS: *m/z* 415(M<sup>+</sup>, 5%), 315(58), 297(64), 271(100).

[0216] *tert*-부틸 (4-(3-(3-아미노-3-옥소프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)피리딘-2-일)카바메이트(33)의 제조.



[0217] 메탄올(75 mL) 중 (*E*)-*tert*-부틸 (4-(3-(3-아미노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)피리딘-2-일) 카바메이트(32)(1.17 g, 2.80 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(50% wt 물)(0.50 g)으로부터 T18을 제조하기 위해 이용된 방법에 따라 제조하였다. 여과액을 농축하여 *tert*-부틸 (4-(3-(3-아미노-3-옥소프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)피리딘-2-일)카바메이트(33)를 무색 고체로 얻었다(1.05 g, 89%); mp 161.5°C 내지 164.5°C. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.90(s, 1H), 8.32 - 8.29(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.73 - 7.69(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.61 - 7.56(m, 1H), 7.53 - 7.47(m, 2H), 7.43 - 7.37(m, 1H), 7.30 - 7.26(m, 1H), 7.25(br s, 1H), 7.09 - 7.05(m, 1H), 6.76(br s, 1H), 2.88-2.81(m, 2H), 2.36-2.29(m, 2H), 1.47(s, 9H). <sup>13</sup>C NMR(50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 173.2, 152.8, 152.6, 150.3, 147.6, 140.1, 139.7, 138.9, 138.2, 129.8, 128.9, 127.6, 127.5, 126.7, 124.5, 118.8, 112.4, 79.6, 36.1, 28.04, 28.00. EIMS: *m/z* 실측치: M<sup>+</sup> 417.2028, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>은 417.2047을 필요로 함. EIMS: *m/z* 417(M<sup>+</sup>, 5%), 317(15), 284(89), 258(100).

[0218] 3-(4-(2-아미노피리딘-4-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T48)의 제조.

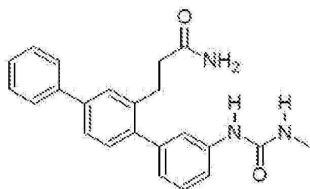
[0219] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 (4-(3-(3-아미노-3-옥소프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)피리딘-2-일)카바메이트(33)(0.94 g, 2.26 mmol) 및 TFA(7.0 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 및 에틸 아세테이트 간에 분획화한 뒤 수산화나트륨으로 중화하고(약 pH 6), 이어서 1 M 탄산나트륨 용액으로 pH 10으로 염기성화하였다. 조정제 물질을 여과에 의해 수집한 뒤 메탄올로부터 재결정화하여 3-(4-(2-아미노피리딘-4-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T48)를 무색 고체로 얻었다(0.48 g, 67%); mp 248°C 내지 249°C. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.95(d, 1H, *J* 5.2 Hz), 7.73 - 7.66(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.57 - 7.52(m, 1H), 7.52 - 7.45(m, 2H), 7.42 - 7.35(m, 1H), 7.27(br s, 1H), 7.24 - 7.20(m, 1H), 6.78(br s, 1H), 6.48(d, 1H, *J* 5.2 Hz), 6.39(s, 1H), 5.99(s, 2H), 2.84(t, 2H, *J* 7.9 Hz), 2.33(t, 2H, *J* 7.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 173.3, 159.9, 149.4, 147.7, 139.8, 139.7, 139.0, 138.9, 129.6, 128.9, 127.5, 127.4, 126.7, 124.4, 112.7, 107.8, 36.2, 28.1. EIMS: *m/z* 실측치: M<sup>+</sup> 317.1516, C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O는 317.1523을 필요로 함. EIMS: *m/z* 317(M<sup>+</sup>, 12%), 273(53), 258(100). HPLC 순도(35% ACN/0.1% TFA, 291 nm): 98.76%.

[0220] 실시예 6 - T18로부터 T3, T11, T12 및 T15의 합성

[0221] 디클로로메탄(12.5 mL/mmol) 중 3-(3-아미노-1,1':4',1"-터페닐-2'-일)프로판아미드(T18 - 실시예 2에서 제조됨) 용액(1 당량)을 디클로로메탄(6.25 mL/mmol) 중 트리포스젠 용액(0.3 당량)에 첨가하였다. 트리에틸아민(0.3 mL/mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 질소 하에 실온에서 교반하였다. 아민 또는 알코올(2 당량 내지 5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 실온에서 교반하였다. 원액 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(에탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 현탁하고 여과에 의해 분리하였다.

[0222] 상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

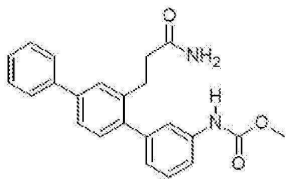
[0223] 3-{3-[(메틸카바모일)아미노]-1,1':4',1"-터페닐-2'-일}프로판아미드(T3)



[0224]

[0225] 백색 분말(82 mg, 27%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8.59(s, 1H), 7.70(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.61(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.56(m, 4H), 7.26 - 7.42(m, 3H), 7.23(d, *J*=7.8 Hz, 2H), 6.87(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.72(br s., 1H), 6.06(br. q, *J*=4.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.87(m, 2H), 2.64(d, *J*=4.7 Hz, 3H), 2.27 - 2.35(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 374.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 100%.

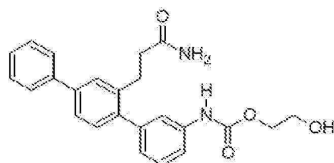
[0226] 메틸 [2'-(3-아미노-3-옥소프로필)-1,1':4',1"-터페닐-3-일]카바메이트(T11)



[0227]

[0228] 백색 분말(131 mg, 55%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.74(s, 1H), 7.70(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.62(d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.58(m, 5H), 7.32 - 7.41(m, 2H), 7.23(s, 2H), 6.99(d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.73(br. s., 1H), 3.68(s, 3H), 2.78 - 2.87(m, 2H), 2.26 - 2.35(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 375.3; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 99.4%.

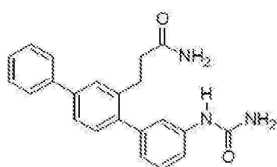
[0229] 2-하이드록시에틸 [2'-(3-아미노-3-옥소프로필)-1,1':4',1"-터페닐-2'-일]카바메이트(T12)



[0230]

[0231] 백색 분말(129 mg, 50%), <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.79(s, 1H), 7.70(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.62(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.58(m, 5H), 7.31 - 7.41(m, 2H), 7.15 - 7.27(m, 2H), 6.98(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.73(br. s., 1H), 4.81(t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.11(t, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.63(q, *J*=5.3 Hz, 2H), 2.76 - 2.88(m, 2H), 2.25 - 2.37(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 405.1; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 99.4%.

[0232] 3-[3-(카바모일아미노)-[1,1':4',1"-터페닐-2'-일]프로판아미드(T15)

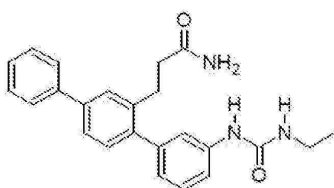


[0233]

[0234] 백색 분말(74 mg, 32%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.62(s, 1H), 7.70(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.61(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.56(m, 4H), 7.26 - 7.42(m, 3H), 7.18 - 7.26(m, 2H), 6.88(d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.72(br. s., 1H), 5.87(s, 2H), 2.78 - 2.87(m, 2H), 2.27 - 2.36(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 360.3; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.2%.

[0235] 실시예 7 - T18로부터 T4의 합성

[0236] 에틸 이소시아네이트(50 μL, 0.63 mmol)를 디클로로메탄(10 mL) 중 3-(3-아미노-1,1':4',1"-터페닐-2'-일)프로판아미드(155 mg, 0.49 mmol)(T18 - 실시예 2에서 제조됨) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3 일 동안 질소 하에 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 디클로로메탄(10 mL) 및 메탄올(2 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 실리카 겔 60 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 현탁하고 여과에 의해 분리하여 3-{3-[(에틸카바모일)아미노]-1,1':4',1"-터페닐-2'-일} 프로판아미드(T4)를 얻었다:



[0237]

[0238] 백색 분말(115 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.50(s, 1H), 7.70(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.61(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.57(m, 4H), 7.25 - 7.42(m, 3H), 7.18 - 7.26(m, 2H), 6.87(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.72(br. s.,

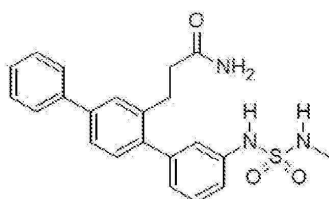
1H), 6.14(t,  $J=5.5$  Hz, 1H), 3.03 - 3.18(m, 2H), 2.77 - 2.90(m, 2H), 2.24 - 2.38(m, 2H), 1.05(t,  $J=7.1$  Hz, 3H); LCMS  $[M+H]^+ = 388.3$ ; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 98.5%.

[0239] 실시예 8 - T18로부터 T5 및 T6의 합성

[0240] 3-(3-아미노-1,1':4',1"-터페닐-2'-일)프로판아미드(T18 - 실시예 2에서 제조됨)(1 당량) 및 트리에틸아민(1.3 당량 내지 2.0 당량)을 디클로로메탄(18 mL/mmol) 중에 용해시켰다. 디클로로메탄(4 mL/mmol) 중 알킬설파모일 클로라이드(1.3 당량 내지 2.0 당량) 용액을 적가하였다. 혼합물을 1 h 동안 질소 하에 실온에서 교반하였다. 원액 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 현탁하고 여과에 의해 분리하였다.

[0241] 상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

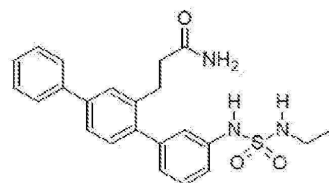
[0242] 3-{3-[(메틸설파모일)아미노]-1,1':4',1"-터페닐-2'-일}프로판아미드(T5)



[0243]

[0244] 백색 분말(60 mg, 30%).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.77(br. s., 1H), 7.70(d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.62(d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.54(dd,  $J=7.9$ , 1.7 Hz, 1H), 7.49(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.31 - 7.42(m, 3H), 7.22 - 7.29(m, 2H), 7.13 - 7.21(m, 2H), 6.99(d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.78(br. s., 1H), 2.75 - 2.88(m, 2H), 2.48(DMSO- $d_6$ 에 의해 은폐됨), 2.27 - 2.36(m, 2H); LCMS  $[M+H]^+ = 410.2$ ; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 97.4%.

[0245] 3-{3-[(에틸설파모일)아미노]-1,1':4',1"-터페닐-2'-일}프로판아미드(T6)

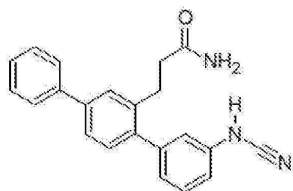


[0246]

[0247] 백색 분말(69 mg, 34%).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.72(br. s., 1H), 7.70(d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.62(d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.43 - 7.58(m, 4H), 7.31 - 7.42(m, 2H), 7.20 - 7.29(m, 2H), 7.11 - 7.20(m, 2H), 6.97(d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.77(br. s., 1H), 2.76 - 2.97(m, 4H), 2.26 - 2.37(m, 2H), 0.98(t,  $J=7.2$  Hz, 3H); LCMS  $[M+H]^+ = 424.3$ ; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 99.6%.

[0248] 실시예 9 - T18로부터 T16의 합성

[0249] 3-(3-아미노-1,1':4',1"-터페닐-2'-일)프로판아미드(T18 - 실시예 2에서 제조됨)(181 mg, 0.57 mmol)를 온건히 가열하며 메탄올(3.8 mL) 중에 용해시켰다. 아세트산칼륨(170 mg, 1.73 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 빙수조에서 냉각하였다. 메탄올(1.1 mL) 중 시아노젠 브로마이드(61 mg, 0.58 mmol)용액을 적가하였다. 혼합물을 1 h 동안 질소 하에 빙수조에서, 이어서 하룻밤 동안 질소 하에서 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 10% 메탄올/디클로로메탄(60 mL) 중에 용해시켰다. 유기상을 물(3x20 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨에 걸쳐 건조하고, 여과하였다. 여과액을 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)로 정제하였다. 산물을 에틸 아세테이트(20 mL) 중에 용해시키고 유기상을 염화수소산(1 M, 3x20 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨에 걸쳐 건조하고 여과하였다. 여과액을 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 현탁하고 여과에 의해 분리하였다. 생성 산물을 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 현탁하고 여과에 의해 분리하여 3-[3-(시아노아미노)-1,1':4',1"-터페닐-2'-일]프로판아미드(T16)를 얻었다:



[0250]

[0251]

백색 분말(68 mg, 35%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.30(br. s., 1H), 7.70(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.63(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.55(dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.52(m, 4H), 7.20 - 7.30(m, 2H), 7.04(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.99(dd, *J*=8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.75(br. s., 1H), 2.82(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.35(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 342.3; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.6%.

[0252]

실시예 10 - 3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트의 합성

[0253]

3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(7)의 합성을 도 7에 나타낸다.

[0254]

4-하이드록시비페닐-3-카르보알데하이드(2)의 제조

[0255]

5-브로모살리실알데하이드(1)(50.00 g, 0.249 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(103.13 g, 0.746 mol), 페닐붕산(30.33 g, 0.249 mmol) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.28 g, 1.2 mmol)를 새로 탈기된 H<sub>2</sub>O(1.5 L, N<sub>2</sub>(4 x 2.5 L 풍선)로 퍼징하여 탈기됨)를 함유하는 자기 교반 2 L 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 N<sub>2</sub> 하에 교반하고 TLC에 의해 분석하였다(2가 관찰되었지만, 1도 여전히 존재함). 반응 혼합물을 추가 24 h 동안 교반한 뒤 소량의 HCl(수성, 33%) 첨가에 의해 혼합물의 pH를 유지하면서(약 pH 2) 몇 시간에 걸쳐 조심스럽게 HCl(수성, 0.2 M, 3 L) 내로 부었다. 그 뒤 혼합물을 1 h 동안 EtOAc(500 mL)와 교반하고 셀라이트를 통해 분리 깔때기 내로 여과하였다. 유기층을 수집하고 수성층을 EtOAc(500 mL, 셀라이트 여과액을 통해 세정)를 통해 추출하고, 2 개의 유기층을 합하여 MgSO<sub>4</sub>에 걸쳐 건조하고 농축하여 황색 고체 잔여물(64 g)을 얻었다. 잔여물을 고온 EtOH(200 mL) 중에 취하고 H<sub>2</sub>O(200 mL)를 강력 교반하며 천천히 첨가하여 48 h에 걸쳐 실온까지 냉각되도록 하였다. 생성 침전을 진공 여과에 의해 수집하고 H<sub>2</sub>O/EtOH(1:1, 200 mL)로 세정하고 대기 건조하여 조정제 비페닐 2(41.97 g, 불순물로 25 mol%의 1 함유)를 담황색 고체로 얻었다. 조정제 비페닐 2(39.8 g, 대략 0.050 mol의 1 함유), 페닐붕산(6.02 g, 0.050 mol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(40.76 g, 0.295 mol)를 자기 교반하며 2L 둥근 바닥 플라스크 내 H<sub>2</sub>O(1.0 L)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 퍼징(2 x 2.5 L 풍선, 15 분에 걸쳐)한 뒤 Pd(OAc)<sub>2</sub>(223 mg, 1.0 mmol)를 첨가하고 N<sub>2</sub> 하에 3 h 동안 천천히 가열 환류시켰다. 추가 페닐붕산(1.2 g, 9.84 mmol)을 첨가하고, 4 h 동안 환류 하에 계속 교반한 뒤 실온까지 냉각하고, 주말에 걸쳐 방치하였다. 혼합물을 1 분에 걸쳐 HCl(수성, 3.3 M, 1.5 L) 내로 붓고, 10 분 동안 잘 교반한 뒤 고체를 진공 여과에 의해 수집하고 30 분 동안 흡인 건조하였다. 고체를 진공 건조기로 옮기고 하룻밤 동안 건조하여 비페닐 2(질량 당량 36.6 g, 74%) 및 1(8 mol% 불순물에 대한 당량)의 12:1 혼합물 39.7 g을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.08(d, *J*=8.61 Hz, 1H), 7.32 - 7.39(m, 1H), 7.45(t, *J*=7.43 Hz, 2H), 7.55(d, *J*=7.43 Hz, 2H), 7.72 - 7.80(m, 2H), 9.93 - 10.00(m, 1H), 11.01(s, 1H).

[0256]

4-(벤질옥시)비페닐-3-카르보알데하이드(3)의 제조

[0257]

500 mL 둥근 바닥 플라스크 내 CH<sub>3</sub>CN(370 mL) 중 페놀 2(38.10 g, 0.192 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(33.78 g, 0.250 mol) 및 벤질브로마이드(29.7 mL, 0.250 mol)의 자기 교반 혼합물을 3 h 동안 70°C까지 천천히 가열하고 TLC(실리카, 10% EtOAc/헥산, UV로 가시화함)에 의해 분석하였다. TLC는 반응이 진행되고 있지만 일부 페놀 2가 남아있음을 나타내었다. 반응 혼합물을 2 h 동안 가열 환류시킨 뒤 TLC에 의해 분석하였다(반응 완료, 페놀 2가 관찰되지 않음). 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 1 L 코니칼 플라스크로 옮겨서 HCl(수성, 2 M, 200 mL, 일부 비등이 관찰됨, pH < 2까지 계속함)로 조심스럽게 산성화하였다. 물을 첨가하고(200 mL) EtOAc로 추출하였다(3 x 500 mL). 추출물을 MgSO<sub>4</sub>에 걸쳐 건조하고 농축하여 밝은 갈색 고체를 얻었다. 고체를 헥산(150 mL) 중에 현탁하고 10 분 동안 강력 교반한 뒤 산물을 진공 여과에 의해 수집하고 헥산(2 x 60 mL)으로 세정하여 화합물 3을 밝은 갈색 분말로 얻었다(44.50 g, 80%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.25(s, 2H), 7.13(d, *J*=9.00 Hz, 1H), 7.29 - 7.39(m, 2H), 7.39 - 7.49(m, 6H), 7.57(d, *J*=7.43 Hz, 2H), 7.77(dd, *J*=8.61, 2.35 Hz, 1H), 8.10(d, *J*=2.35 Hz, 1H), 10.60(s, 1H).

[0258]

(2E)-3-[4-(벤질옥시)비페닐-3-일]프로프-2-엔산(4)의 제조

[0259]

피페리딘(2.2 mL, 0.022 mol)을 피리딘(250 mL) 중 알데하이드(3)(44.5 g, 0.154 mol) 및 말론산(19.25 g,

0.185 mol)의 자기 교반 혼합물에 첨가하고, 5 h 동안 천천히 가열하여 온화하게 환류시켰다. 반응 온도가 90℃에 접근함에 따라 비등이 주지되었다. 반응 혼합물의 TLC(실리카, 10% EtOAc/헥산, UV로 가시화함)는 원료 알데하이드 **3**에 해당하는 희미한 스팟과 산물(**4**)에 해당하는 기준선 상 진한 형광 물질 스팟만을 나타내었다. 반응물을 실온까지 냉각하고 회전증발기(60℃) 상에서 농축하였다. EtOAc(200 mL) 및 HCl(수성, 2M, 200 mL)을 첨가하여 짙은 백색 페이스트 슬러리를 얻었다. 고체(화합물 **4**)를 진공 여과에 의해 수집하고 2상 여과액을 분리 깔때기로 옮겼다. 유기상을 수집하고, HCl(수성, 2 M, 1 x 100 mL), H<sub>2</sub>O(2 x 200 mL) 및 염수(1 x 75 mL)로 세정하고, MgSO<sub>4</sub>에 걸쳐 건조하고 농축하여 추가 화합물 **4**를 흐린 황갈색 고체로 얻었다. 2 종류의 화합물 **4**를 합하고 진공 건조기에서 건조하여 화합물 **4**(48.5 g, 95%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.23(s, 2H), 6.64(d, *J*=16.04 Hz, 1H), 7.03(d, *J*=8.61 Hz, 1H), 7.34(d, *J*=5.48 Hz, 2H), 7.38 - 7.49(m, 6H), 7.55(d, *J*=7.43 Hz, 3H), 7.68 - 7.85(m, 1H), 8.22(d, *J*=16.04 Hz, 1H).

[0260] (2*E*)-3-[4-(벤질옥시)비페닐-3-일]프로프-2-엔아미드(**5**)의 제조

[0261] 옥살릴 클로라이드(25 mL, 0.29 mol)를 30 분에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 적하 깔때기, 마개 및 오일 버블러가 장착된 1 L 3 목 둥근 바닥 플라스크 내 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500 mL) 중 카복실산 **4**(48.2 g, 0.146 mol) 및 DMF(0.8 mL)의 자기 교반 혼합물에 천천히 첨가하였다. 첨가 동안 용기를 수조에 배치하여 반응 온도를 유지하였다. 옥살릴 클로라이드의 대략 2/3 첨가 시, 반응 혼합물에서 현탁 고체가 사라지면서 균질해졌다. 반응 혼합물을 추가 1 h 동안 교반하며 둔 뒤 반응 혼합물을 회전 증발기(60℃) 상에 농축하여 중간체 산 클로라이드를 황색 고체로 얻었다. 황색 중간체 산 클로라이드를 1,4-디옥산(200 mL)의 자기 교반 용액 중에 현탁하고 1,4-디옥산(200 mL) 중 NH<sub>3</sub> 용액(31 mL, H<sub>2</sub>O 중 28%, 0.438 mol)을 15 분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 동안 용기를 수조에 배치하여 반응 온도를 유지하였다. 진한 슬러리가 생성되었다. 슬러리를 추가 30 분 동안 실온에서 교반한 뒤 혼합물을 1 L 코니칼 플라스크 내로 붓고, 이어서 H<sub>2</sub>O를 첨가하여 최종 부피를 1 L로 만들었다. 슬러리를 5 분 동안 교반하고, 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 고체를 H<sub>2</sub>O로 세정하였다(2 x 300 mL). 고체를 하룻밤 동안 진공 건조기에 이어 회전 증발기(60℃, 대략 1 mmHg 내지 5 mmHg) 상에서 건조하여 화합물 **5**의 첫 번째 산물(41.6 g, 86%)을 회백색 분말로 얻었다. 수성 여과액을 농축 건조하고, H<sub>2</sub>O(200 mL)를 첨가하고, 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 화합물 **5**의 두 번째 산물(8.12 g)을 회백색 분말로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.23(s, 2H), 6.61 - 6.67(m, 1H), 7.04(d, *J*=8.61 Hz, 1H), 7.31 - 7.38(m, 3H), 7.44(m, 7H), 7.55(m, 2H), 7.78(d, *J*=1.57 Hz, 1H), 8.22(d, *J*=16.04 Hz, 1H).

[0262] 3-(4-하이드록시비페닐-3-일)프로판아미드(**6**)의 제조

[0263] 화합물 **5**(41.55 g, 0.126 mol)를 EtOAc(1 L) 및 NEt<sub>3</sub>(1.5 mL)의 자기 교반 혼합물 중에 현탁하였다. N<sub>2</sub>(3 x 1 L 풍선)를 혼합물을 통해 버블링한 후 Pd/C(10% w/w, 4.15 g)를 첨가하고, 플라스크를 잠시 진공 하에 둔 뒤 풍선으로부터의 H<sub>2</sub>로 분위기를 다시 충전하였다. 풍선을 새로운 H<sub>2</sub>로 재충전하고 반응 혼합물에 개방하여 6 h 동안 교반하고, 대략 1 h 내지 2 h 마다 H<sub>2</sub>로 풍선을 재충전한 뒤(3 번) 하룻밤 동안 교반하였다. 풍선을 다시 H<sub>2</sub>로 재충전하고 반응 혼합물을 3 h 동안 천천히 가열 환류시킨 뒤 실온까지 냉각하고 4 일 동안 H<sub>2</sub> 하에 교반하였다. 풍선을 다시 H<sub>2</sub>로 재충전하고 반응 혼합물을 3 h 동안 천천히 가열 환류시킨 뒤 냉각하고, 이어서 반응 혼합물을 통해 N<sub>2</sub>(2 x 1 L 풍선)를 버블링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 EtOAc(2 x 150 mL)로 세정하고, 여과액을 회전 증발기(60℃) 상에서 농축하여 황색 오일을 얻었다. Et<sub>2</sub>O를 황색 오일로 첨가한 뒤 회전 증발기 상에서 제거하여 담황색 분말(조정제 **6**)을 얻었다. 담황색 분말의 TLC(실리카, 70% EtOAc/헥산)는 몇몇 산물을 나타내었다. 황색 분말을 30 분 동안 헥산(150 mL) 중에 강력 교반하고, 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 헥산(2 x 30 mL)으로 세정하여 화합물 **6**(30.22 g, 대략 15 mol%의 미지 불순물 함유)을 담황색 분말로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.69 - 2.75(m, 2H), 2.94 - 3.01(m, 2H), 5.57(br. s., 2H), 6.99(d, *J*=8.22 Hz, 1H), 7.29(d, *J*=2.35 Hz, 2H), 7.33 - 7.43(m, 4H), 7.53(d, *J*=7.43 Hz, 2H).

[0264] 3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일 트리플루오로메탄설폰네이트(**7**)의 제조

[0265] 1,1,1-트리플루오로-*N*-페닐-*N*-[(트리플루오로메틸)설폰닐]메탄설폰아미드(PhNTf<sub>2</sub>)(42.5 g, 0.119 mol)를 CH<sub>3</sub>CN(480 mL) 중 **6**(24.0 g, 0.0995 mol) 및 NEt<sub>3</sub>(15.3 mL, 0.109 mol) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 1.5 h 동안 교반하였다. 추가 PhN(Tf)<sub>2</sub>(2.25 g, 6.30 mmol) 및 NEt<sub>3</sub>(1.5 mL, 10.7 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 30 분 동안 교반하였다. 반응물은 단지 미량의 잔여 **6**만을 나타내었다. 반응 혼합물을 회전 증발기(60℃) 상에서 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다. 작은 분취량의 오일을 EtOAc(15 mL) 중에 취하고 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(수성, 2M, 2 x 20 mL) 및 NaOH(수성, 0.5 M, 2 x 20 mL)로 세정하고, MgSO<sub>4</sub>에 걸쳐 건조하고 농축하여 조정제 **7**의 산물을 얻었다(422 mg). 후속 HPLC 분석은 원하는 산물이 유기상에 있음을 시사하였다. 상기 조정제 **7**의 첫 번째 산물



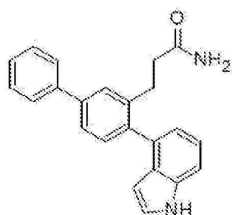
을 오렌지색 오일과 합하고, EtOAc(300 mL) 중에 취하여, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(수성, 2M, 2 x 250 mL)으로 세정하고, MgSO<sub>4</sub>에 걸쳐 건조하고, 회전 증발기(60℃) 상에서 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다(65 g, <sup>1</sup>H NMR은 NEt<sub>3</sub>를 포함하는 상당한 불순물을 나타냄). 상기 오일을 EtOAc(300 mL) 중에 재용해하고 시트르산(수성, 10% w/w, 2 x 250 mL) 및 물(2 x 350 mL)로 세정하고, MgSO<sub>4</sub>에 걸쳐 건조하고 회전 증발기(60℃) 상에서 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다(59 g). 상기 오일을 다시 EtOAc(300 mL) 중에 취하고 NaOH(수성, 0.5 M, 3 x 200 mL), HCl(2M, 2 x 200 mL) 및 H<sub>2</sub>O(1 x 300 mL)로 세정하고, MgSO<sub>4</sub>에 걸쳐 건조하고 회전 증발기(60℃) 상에서 농축하여 방치 시 고화된 오렌지색 오일을 얻었다. 상기 고체를 Et<sub>2</sub>O 중에 현탁하고(150 mL) 30 분 동안 강력 교반하고 진공 여과에 의해 수집하고 Et<sub>2</sub>O로 세정하여(2 x 30 mL) 화합물 **7**을 백색 분말로 얻었다(12.3 g, 37%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.60(t, *J*=7.63 Hz, 2H), 3.13(t, *J*=7.83 Hz, 2H), 5.48(br. s., 2H), 7.32(d, *J*=8.61 Hz, 1H), 7.36 - 7.42(m, 1H), 7.45(t, *J*=7.43 Hz, 2H), 7.50(dd, *J*=8.61, 1.96 Hz, 1H), 7.54(d, *J*=7.43 Hz, 2H), 7.59(d, *J*=1.96 Hz, 1H).

[0266] 실시예 11 - T22 및 T23의 합성

[0267] T22 및 T23을 3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(**7** - 실시예 10에서 제조됨)로부터 제조하였다. **7**(1 당량), 이환족 붕산(1.2 당량) 및 탄산칼륨(2 당량) 혼합물을 1,4-디옥산(4 mL/mmol) 및 물(5 방울/mmol) 중에 현탁하였다. 질소를 15 분 동안 혼합물을 통해 버블링하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 20 h 동안 질소 하에 85℃에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 여과하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 세정하였다(2x). 합한 여과액을 증발시켜 건조하고 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)로 정제하였다. 산물을 헥산(4 mL) 중에 현탁하고, 여과에 의해 분리하였다.

[0268] 상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

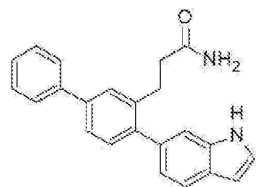
[0269] 3-[4-(1H-인돌-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T22)



[0270]

[0271] 흐린 베이지색 분말(58 mg, 32%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.27(br. s., 1H), 7.64 - 7.71(m, 2H), 7.58 - 7.63(m, 1H), 7.54(dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.50(m, 4H), 7.36(br. t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.28(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.22(t, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.03 - 7.09(m, 1H), 6.27 - 6.33(m, 1H), 4.96(br. s., 1H), 4.88(br. s., 1H), 2.99(br. s., 2H), 2.23(t, *J*=7.9 Hz, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 341.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.1%

[0272] 3-[4-(1H-인돌-6-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T23)



[0273]

[0274] 담갈색 분말(13 mg, 7%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.27(br. s., 1H), 7.69(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.64(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.56(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.53(m, 1H), 7.42 - 7.46(m, 2H), 7.32 - 7.41(m, 3H), 7.12(dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.60(br. s., 1H), 5.06(br. s., 2H), 3.04 - 3.16(m, 2H), 2.29 - 2.40(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 341.3; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 99.5%.

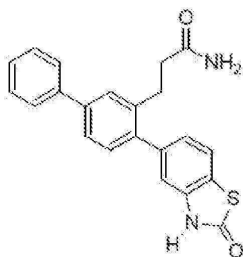
[0275] 실시예 12 - T29, T38, T63, T64, T65 및 T66의 합성

[0276] T29, T38, T63, T64, T65 및 T66을 3-(3-아미노-3-옥소프로필) 비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(**7** - 실시예 10에서 제조됨)로부터 제조하였다. **7**(1 당량), 방향족 붕산 또는 이환족 붕산 피나콜 에스테르(1.1

당량) 및 탄산칼륨(2 당량 내지 3 당량) 혼합물을 1,4-디옥산(3.1 mL/mmol), 에탄올(0.65 mL/mmol) 및 물(0.65 mL/mmol) 혼합물 중에 용해시켰다. 질소를 10 분 동안 혼합물을 통해 버블링하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 20 h 동안 질소 하에 85℃에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 간에 분획화하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 물 및 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨에 걸쳐 건조하고, 여과하였다. 여과액을 증발시켜 건조하고 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)로 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 현탁하고 여과에 의해 분리하였다.

[0277] 상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

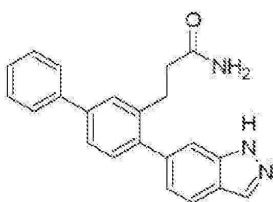
[0278] 3-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T29)



[0279]

[0280] 밝은 갈색 분말(39 mg, 11%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.96(br. s., 1H), 7.70(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.67(m, 2H), 7.55(dd, *J*=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.49(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.43(m, 1H), 7.20 - 7.31(m, 2H), 7.09 - 7.16(m, 1H), 7.05(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.75(br. s., 1H), 2.84(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.37(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 375.1; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 98.6%.

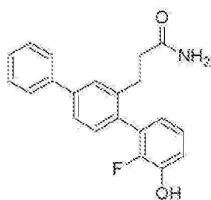
[0281] 3-[4-(1H-인다졸-6-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T38)



[0282]

[0283] 담황색 분말(72 mg, 44%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.09(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.82(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.71(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.65(d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.56(dd, *J*=8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.53(m, 3H), 7.35 - 7.43(m, 1H), 7.32(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.21(br. s., 1H), 7.11(dd, *J*=8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.70(br. s., 1H), 2.77 - 2.93(m, 2H), 2.25 - 2.38(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 342.1; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 98.5%.

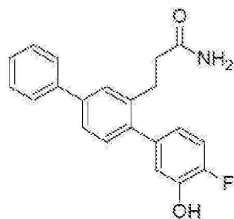
[0284] 3-(2-플루오로-3-하이드록시-1,1':4',1''-터페닐-2'-일)프로판아미드(T63).



[0285]

[0286] 백색 분말(87 mg, 53%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.92(br. s., 1H), 7.70(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.64(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.54(dd, *J*=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.49(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.42(m, 1H), 7.16 - 7.29(m, 2H), 7.03 - 7.10(m, 1H), 6.94 - 7.02(m, 1H), 6.65 - 6.78(m, 2H), 2.72(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.28(t, *J*=7.9 Hz, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 336.2; HPLC(물/ACN + 0.1 TFA 구배) 220 nm에서 99.3%.

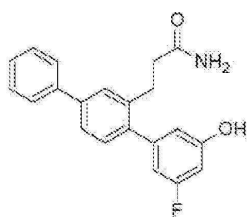
[0287] 3-(4-플루오로-3-하이드록시-1,1':4',1''-터페닐-2'-일)프로판아미드(T64)



[0288]

[0289] 백색 분말(98 mg, 61%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.95(br. s., 1H), 7.69(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.60(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.55(m, 3H), 7.33 - 7.42(m, 1H), 7.12 - 7.28(m, 3H), 6.90(dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.65 - 6.80(m, 2H), 2.76 - 2.87(m, 2H), 2.25 - 2.36(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 336.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 99.6%.

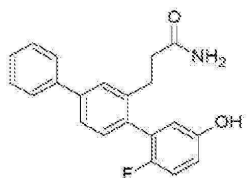
[0290] 3-(3-플루오로-5-하이드록시-1,1':4',1''-터페닐-2'-일)프로판아미드(T65)



[0291]

[0292] 백색 분말(89 mg, 55%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.05(br. s., 1H), 7.69(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.61(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.56(m, 3H), 7.34 - 7.42(m, 1H), 7.20 - 7.31(m, 2H), 6.76(br. s., 1H), 6.54 - 6.64(m, 3H), 2.83(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.32(t, *J*=7.8 Hz, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 336.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 99.6%.

[0293] 3-(2-플루오로-5-하이드록시-1,1':4',1''-터페닐-2'-일)프로판아미드(T66)



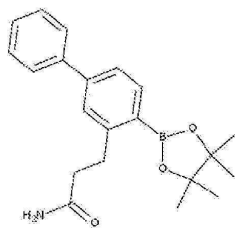
[0294]

[0295] 백색 분말(75 mg, 45%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.51(s, 1H), 7.70(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.63(d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.54(dd, *J*=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.49(t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.35 - 7.42(m, 1H), 7.19 - 7.29(m, 2H), 7.10(t, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.79(dt, *J*=8.6, 3.6 Hz, 1H), 6.74(br. s., 1H), 6.66(dd, *J*=6.3, 2.9 Hz, 1H), 2.68 - 2.78(m, 2H), 2.24 - 2.34(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 336.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 97.6%.

[0296] 실시예 13 - 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)비페닐-3-일]프로판아미드의 합성

[0297] 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)비페닐-3-일]프로판아미드(8)를 3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(7 - 실시예 10에서 제조됨)로부터 제조하였다. 7(1.81 g, 4.84 mmol), 비스(피나콜레이토)디보란(1.35 g, 5.31 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 복합체(790 mg, 0.97 mmol) 및 아세트산칼륨(1.43 g, 14.5 mmol) 혼합물을 질소 하에 무수 디메틸설폭시드(31 mL) 중에 현탁하였다. 혼합물을 4 h 동안 질소 하에 85℃에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(90 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 실리카 겔 칼럼을 통해 용출시켰다. 주 밴드를 함유하는 분획을 물(2 x 200 mL) 및 염수(200 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨에 걸쳐 건조하고, 여과하였다. 여과액을 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/디클로로메탄)에 의해 정제하여 화합물 8을 얻었다;





[0298]

[0299]

방치 시 고화되는 밝은 갈색 오일(1.02 g, 59%).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.91(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.60(d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.40 - 7.50(m, 4H), 7.32 - 7.39(m, 1H), 5.82(br. s., 1H), 5.33(br. s., 1H), 3.22 - 3.31(m, 2H), 2.51 - 2.59(m, 2H), 1.38(s, 12H).

[0300]

실시예 14 - T24, T26, T27, T30, T32, T33, T35, T37, T39 및 T58의 합성

[0301]

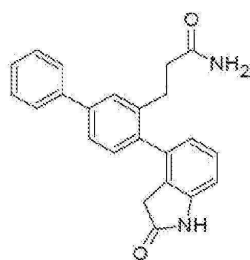
T24, T26, T27, T30, T32, T33, T35, T37, T39 및 T58을 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)비페닐-3-일]프로판아미드(8 - 실시예 13에서 제조됨)로부터 제조하였다. 8(1 당량), 브로모-방향족 또는 브로모-이환족(1.1 당량) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 복합체(0.1 당량) 혼합물을 질소 하에 무수  $N,N$ -디메틸포름아미드(10.6 mL/mmol) 중에 용해시켰다. 탈기된 탄산나트륨 용액(2 M, 5.3 mL/mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에  $80^\circ\text{C}$ 에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 간에 분획화하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 물(3x) 및 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨에 걸쳐 건조하고, 여과하였다. 여과액을 증발시켜 건조하고 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 현탁하고 여과에 의해 단리하였다.

[0302]

상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

[0303]

3-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T24)



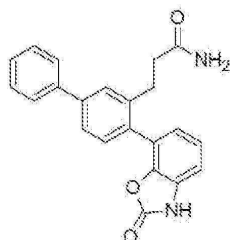
[0304]

[0305]

담황색 분말(72 mg, 58%).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 10.46(s, 1H), 7.70(d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.63(d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.43 - 7.56(m, 3H), 7.34 - 7.42(m, 1H), 7.16 - 7.30(m, 3H), 6.83(t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 6.67(br. s., 1H), 3.26(br. s., 2H), 2.72(br. t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.25(t,  $J=7.7$  Hz, 2H); LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357.2$ ; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 100.0%.

[0306]

3-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조사졸-7-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T26)

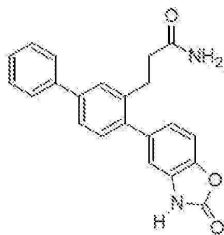


[0307]

[0308]

밝은 오렌지색 분말(30 mg, 23%).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 11.72(br. s., 1H), 7.70(d,  $J=7.4$  Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.56(dd,  $J=7.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.48(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.34 - 7.42(m, 1H), 7.31(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.15 - 7.26(m, 2H), 7.10(d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.02(d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 6.69(br. s., 1H), 2.75(t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 2.26(t,  $J=8.0$  Hz, 2H); LCMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359.1$ ; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 98.9%.

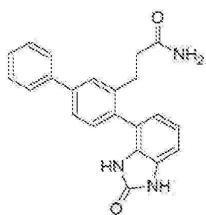
[0309] 3-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조사졸-5-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T27)



[0310]

[0311] 흐린 오렌지색 분말(49 mg, 28%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.69(br. s., 1H), 7.70(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.62(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.57(m, 3H), 7.31 - 7.43(m, 2H), 7.17 - 7.30(m, 2H), 7.00 - 7.09(m, 2H), 6.72(br. s., 1H), 2.83(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.35(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 359.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.0%.

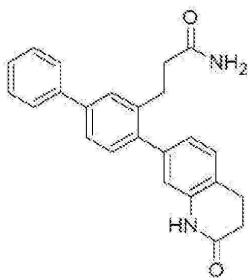
[0312] 3-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조이미다졸-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T30)



[0313]

[0314] 밝은 베이지색 분말(110 mg, 63%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.69(s, 1H), 10.48(s, 1H), 7.71(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.63(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.55(dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.50(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.43(m, 1H), 7.19 - 7.30(m, 2H), 6.97 - 7.05(m, 1H), 6.91 - 6.97(m, 1H), 6.78 - 6.82(m, 1H), 6.75(br. s., 1H), 2.60 - 2.86(m, 2H), 2.29(br. s., 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 358.2; HPLC(물/AC + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 96.4%.

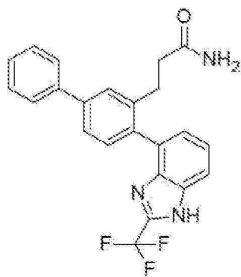
[0315] 3-[4-(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-7-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T32)



[0316]

[0317] 흐린 베이지색 분말(118 mg, 66% 수율). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.13(s, 1H), 7.69(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.61(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.56(m, 3H), 7.34 - 7.41(m, 1H), 7.18 - 7.28(m, 3H), 6.90(dd, *J*=7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.82(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.74(br. s., 1H), 2.94(t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.77 - 2.87(m, 2H), 2.53(DMSO-d<sub>6</sub>에 의해 은폐됨), 2.28 - 2.37(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 371.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.9%.

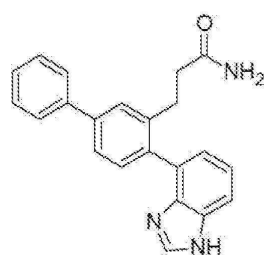
[0318] 3-{4-[2-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-4-일]비페닐-3-일}프로판아미드(T33)



[0319]

[0320] 백색 분말(107 mg, 53%), <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.81 - 14.10(m, 1H), 7.08 - 7.88(m, 12H), 6.59 - 6.81(m, 1H), 2.71(br. t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.28(m, 2H), 스펙트럼은 벤즈이미다졸 모이어티 상의 수소 교환으로 인해 2 종으로 분할되었음; LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 410.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 100%.

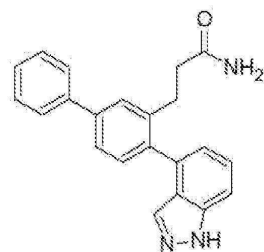
[0321] 3-[4-(1H-벤즈이미다졸-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T35)



[0322]

[0323] 밝은 갈색 분말(54 mg, 32%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.32 - 12.57(m, 1H), 8.16(d, *J*=13.3 Hz, 1H), 7.03 - 7.79(m, 12H), 6.54 - 6.75(m, 1H), 2.67 - 2.81(m, 2H), 2.20 - 2.33(m, 2H), 스펙트럼은 벤즈이미다졸 모이어티 상의 수소 교환으로 인해 2 종으로 분할되었음; LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 342.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 96.9%.

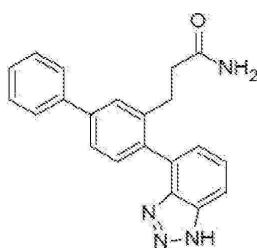
[0324] 3-[4-(1H-인다졸-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T37)



[0325]

[0326] 담갈색 분말(69 mg, 42%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.20(s, 1H), 7.68 - 7.79(m, 4H), 7.54 - 7.63(m, 2H), 7.50(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.47(m, 3H), 7.17(br. s., 1H), 7.03(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.67(br. s., 1H), 2.77(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.21 - 2.29(m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 342.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 99.7%.

[0327] 3-[4-(1H-벤조트리아졸-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T39)

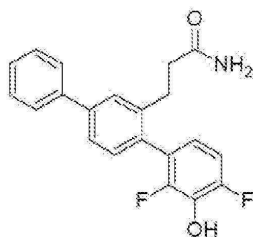


[0328]

[0329] 담황색 분말(10 mg, 6%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 15.79(br. s., 1H), 7.81 - 8.05(m, 1H), 7.68 - 7.79(m,

3H), 7.62(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.52(t,  $J=7.7$  Hz, 3H), 7.29 - 7.45(m, 3H), 7.21(br. s., 1H), 6.71(br. s., 1H), 2.68 - 2.80(m, 2H), 2.27(t,  $J=7.8$  Hz, 2H); LCMS  $[M+H]^+ = 343.2$ ; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 98.2%.

[0330] 3-(2,4-디플루오로-3-하이드록시-1,1':4',1''-터페닐-2'-일)프로판아미드(T58)



[0331]

[0332] 첫 번째 에틸 아세테이트/물 추출 후, 1M 염화수소산의 첨가에 의해 수성층을 pH 6으로 조정하고 일반 절차에 따라 계속 작업하였다. 담갈색 분말로 수득하였다(106 mg, 62%).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.24(br. s., 1H), 7.70(d,  $J=7.4$  Hz, 2H), 7.64(d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.55(dd,  $J=7.9$ , 1.7 Hz, 1H), 7.49(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.35 - 7.43(m, 1H), 7.17 - 7.27(m, 2H), 7.11(t,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.65 - 6.81(m, 2H), 2.71(t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 2.28(t,  $J=7.9$  Hz, 2H); LCMS  $[M+H]^+ = 354.3$ ; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구매) 220 nm에서 99.5%.

[0333] 실시예 15 - T67의 제조에서 이용하기 위한 5-요오도-2-메틸벤젠-1,3-디올의 합성

[0334] 물(100 mL) 및 디옥산(100 mL) 중 4-클로로-3,5-디메톡시아닐린(3.0 g, 16.0 mmol), 아세트산팔라듐(II)(180 mg, 0.80 mmol), 2-디사이클로헥실포스포노-2,4,6-트라이소프로필비페닐(XPhos)(381 mg, 0.80 mmol), 탄산칼륨(6.73 g, 48.7 mmol) 및 메틸붕산(1.15 g, 19.2 mmol) 혼합물을 18 h 동안 질소 하에 100°C(오일조 온도)까지 가열하였다. 반응은 완료되지 않았고, 추가 3 h 동안 가열 환류시켜 실온까지 냉각하고, 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고(3 x 150 mL), 황산마그네슘에 걸쳐 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 3,5-디메톡시-4-메틸아닐린(720 mg, 27%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.93(s, 2H), 3.77(s, 6H), 3.58(bs, 2H), 1.98(s, 3H). 아질산나트륨(340 mg, 4.93 mmol)을 0°C에서 황산(1.1 mL) 및 물(13 mL) 중 3,5-디메톡시-4-메틸아닐린(720 mg, 4.31 mmol) 혼합물에 첨가하여 30 분 동안 교반하였다. 후속 혼합물을 80°C에서 황산(1.1 mL) 및 물(13 mL) 중 요오드화나트륨(2.58 g, 17.2 mmol) 및 요오드(555 mg, 2.19 mmol)의 사전 가열된 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 아황산나트륨(20% w/w, 100 mL) 및 물(100 mL) 용액으로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다(3 x 100 mL). 유기층을 합하고, 황산마그네슘에 걸쳐 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 5-요오도-1,3-디메톡시-2-메틸벤젠을 백색 분말(388 mg, 32%)로 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.84(s, 2H), 3.79(s, 6H), 2.02(s, 3H). 디클로로메탄(8 mL) 중 5-요오도-1,3-디메톡시-2-메틸벤젠(388 mg, 1.39 mmol)을 0°C로 냉각한 뒤 질소 하에 1 분에 걸쳐 원액 붕소 트리브로마이드(0.8 mL, 8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 h에 걸쳐 천천히 실온으로 가온되도록 하고 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 천천히 주의하면서 빙수(100 mL) 상에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고(3 x 60 mL), 합한 유기층을 염수(1 x 50 mL)로 세정하고, 황산마그네슘에 걸쳐 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 5-요오도-2-메틸벤젠-1,3-디올을 백색 분말(260 mg, 74%)로 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 9.44(s, 2H), 6.63(s, 2H), 1.87(s, 3H).

[0335] 실시예 16 - T68의 제조에 이용하기 위한 5-브로모-2-플루오로벤젠-1,3-디올의 합성

[0336] 수중(2 mL) 옥손(1.44 g) 혼합물을 1 분에 걸쳐 아세톤(1.5 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-1,3-페닐렌디붕산, 피나콜 에스테르(500 mg, 1.17 mmol) 용액에 첨가하고 15 분 동안 실온에서 교반하였다. 추가 옥손(0.512 g) 및 아세톤(1 mL)을 첨가하고 추가 20 분 동안 교반하였다. 아황산나트륨 용액(10% w/w, 10 mL)에 이어 물(10 mL)을 첨가하고 디클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하고, 황산마그네슘에 걸쳐 건조하고, 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 5-브로모-2-플루오로벤젠-1,3-디올을 백색 분말로 얻었다(159 mg, 66%).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.73(d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 5.29(bs, 2H).

[0337] 실시예 17 - T69의 제조에서 이용하기 위한 2-클로로-5-요오도벤젠-1,3-디올의 합성

[0338] 0°C에서 아세트산(50 mL) 중 3,5-디메톡시아닐린(10.01 g, 65.35 mmol) 용액에 시약 N-클로로숙신이미드를 아세트산(50 mL) 중 현탁액으로 일부씩 첨가하고 30 분 후 실온으로 가온하는 4-클로로-3,5-디메톡시아닐린을 제조

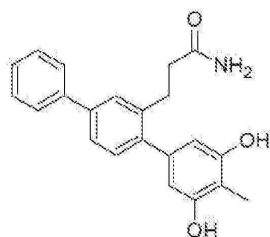
하기 위한 제1 단계에 대한 개질을 포함하여, 2-클로로-5-요오도벤젠-1,3-디올을 WO 2011/027106 A1에 따라 3,5-디메톡시아닐린으로부터 3 단계로 합성하였다.

[0339] 실시예 18 - T67, T68 및 T69의 합성

[0340] T67, T68 및 T69를 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)비페닐-3-일]프로판아미드(8 - 실시예 13에서 제조됨)로부터 제조하였다. *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL/mmol) 중 8(1 당량), 치환 벤젠-1,3-디올(실시예 15 내지 17에서 제조됨)(1.1 당량), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.1 당량) 및 탄산나트륨(2 M, 5 mL/mmol) 혼합물을 5 분 동안 질소를 통해 버블링한 뒤 18 h 동안 질소 하에 80℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 1 M 염화수소산 및 에틸 아세테이트 간에 분획화하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 황산마그네슘에 걸쳐 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하였다.

[0341] 상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

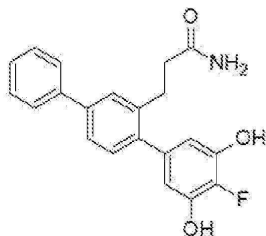
[0342] 3-(3,5-디하이드록시-4-메틸-1,1':4',1''-터페닐-2'-일)프로판아미드(T67)



[0343]

[0344] 백색 분말(121 mg, 59%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.17(s, 2H), 7.68(d, *J*=7.43 Hz, 2H), 7.58(br. s, 1H), 7.48(t, *J*=7.80 Hz, 3H), 7.37(s, 1H), 7.23(br. s., 1H), 7.17(d, *J*=7.83 Hz, 1H), 6.76(br. s, 1H), 6.25(s, 2H), 3.33(s, 3H), 2.85(t, *J*=7.83 Hz, 2H), 2.30(t, *J*=7.83 Hz, 2H). LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 348. HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 100%.

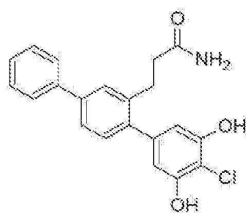
[0345] 3-(4-플루오로-3,5-디하이드록시-1,1':4',1''-터페닐-2'-일)프로판아미드(T68)



[0346]

[0347] 담황색 고체(82 mg, 41%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.70(br. s, 2H), 7.68(d, *J*=7.43 Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.43 - 7.53(m, 3H), 7.32 - 7.42(m, 1H), 7.25(br. s, 1H), 7.18(d, *J*=7.83 Hz, 1H), 6.75(br. s, 1H), 6.33(d, *J*=7.43 Hz, 2H), 2.83(t, *J*=7.80 Hz, 2H), 2.30(t, *J*=8.20 Hz, 2H). LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 352. HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 96.1%.

[0348] 3-(4-클로로-3,5-디하이드록시-1,1':4',1''-터페닐-2'-일)프로판아미드(T69)



[0349]

[0350] 백색 분말(26 mg, 12%). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.93 - 10.12(m, 2H), 7.69(d, *J*=7.43 Hz, 2H), 7.59(s, 1H), 7.43 - 7.54(m, 3H), 7.34 - 7.42(m, 1H), 7.25(br. s., 1H), 7.19(d, *J*=7.83 Hz, 1H), 6.76(br. s., 1H), 6.38(s, 2H), 2.84(t, *J*=7.40 Hz, 2H), 2.30(t, *J*=8.20 Hz, 2H). LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 368. HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 254 nm에서 100%.

[0351] 실시예 19 - T25의 합성

[0352] T25를 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 8에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와 호너-와즈워스-에몬스 반응을 거쳐 비페닐 아크릴아미드(23)를 산출하고, 인돌론 피나콜 붕산 에스테르(24)와 교차 커플링하여 인돌론 아크릴아미드(25)를 제조하였다. 화합물 25의 후속 수소화로 T25를 산출하였다.

[0353] T25를 합성하기 위해, 인돌론 피나콜 붕산 에스테르(24)가 필요하였다. 따라서, 1,4-디브로모-2-니트로벤젠을 디메틸 말로네이트로 알킬화하여 아릴 말로네이트(26)를 얻고, 탈카복실화하고 고리화하여 브로모인돌론(27)을 형성하였다; 이를 다시 비스(피나콜레이토)디보란과 반응시켜 인돌론 피나콜 붕산 에스테르(24)를 형성하였다(도 9).

[0354] 디메틸 2-(4-브로모-2-니트로페닐)말로네이트(26)의 제조

[0355] DMF(75 mL) 중 칼륨 *tert*-부톡사이드(21.6 g, 193.00 mmol) 혼합물에 디메틸 말로네이트(22.40 mL, 196.00 mmol)를 첨가하였다. 반응은 발열성이었고, 고체가 침전되어 나왔다. 반응 혼합물을 10 분 동안 90℃까지 가열한 뒤 상온까지 냉각하였다. 2,5-디브로모니트로벤젠(25.50 g, 91 mmol)을 고체로 첨가하였다. 반응 혼합물은 보라색으로 변했고, 2 시간 동안 90℃에서 교반하였다. 상온까지 냉각 후, 이를 빙냉 5% 염화수소산 용액 상에 붓고 분리 깔때기로 옮겼다. 조정제 물질을 에틸 아세테이트로 추출하였다(2x). 합한 에틸 아세테이트 추출물을 물 및 염수로 세정하여 밝은 황색 오일을 얻었다. 조정제 오일을 셀라이트 상에 사전 흡착시키고, 헥탄 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 10% 에틸 아세테이트)로 용출하며 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 유사 분획을 합하고 DCM 및 헥탄으로부터 재결정화하여 디메틸 2-(4-브로모-2-니트로페닐)말로네이트(26)를 담황색 침상으로 얻었다(26.78 g, 87%); mp 85.8℃ 내지 87.1℃. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18(d, 1H, *J* 2.1 Hz), 7.75(dd, 1H, *J* 2.1, 8.4 Hz), 7.40(d, 1H, *J* 8.4 Hz), 5.26(s, 1H), 3.78(s, 6H).

[0356] 6-브로모인돌린-2-온(27)의 제조

[0357] 리튬 클로라이드(6.36 g, 156.0 mmol)를 디메틸설폭사이드(100 mL) 중 디메틸 2-(4-브로모-2-니트로페닐)말로네이트(26)(26.0 g, 78.30 mmol) 용액에 첨가하고 20 시간 동안 100℃에서 가열하였다. 상온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염수 간에 분획화하였다. 층을 분리한 뒤 염수로 다시 세정하고 농축하였다. 진한 황갈색 오일을 아세트산(100 mL) 중에 용해시키고 철 분말(17.50 g, 313.0 mmol)을 첨가하였다(발열반응). 이어서 반응물을 1 시간 동안 110℃에서 가열하였다. 아세트산을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 철 분말을 셀라이트를 통해 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 1M 염화수소산 및 물로 세정한 뒤 상 분리지(IPS)를 통해 여과하였다. 조정제 물질을 셀라이트 상에 사전 흡착시킨 뒤, 클로로포름으로 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 원하는 물질을 함유하는 분획을 합하고, 셀라이트 상에 사전 흡착시킨 뒤 헥탄 중 에틸 아세테이트 구배(20% 내지 80% 에틸 아세테이트)로 다시 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 투명 분획을 합하고 DCM 및 메탄올로부터 재결정화하여 6-브로모인돌린-2-온(27)을 황색 침상으로 얻었다(4.32 g, 26%); mp 208℃ 내지 214℃. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.47(br s, 1H), 7.14(d, 1H, *J* 7.9 Hz), 7.09(dd, 1H, *J* 1.8, 7.9 Hz), 6.94(d, 1H, *J* 1.8 Hz), 3.44(s, 2H).

[0358] 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)인돌린-2-온(24)의 제조

[0359] DMSO(30 mL) 중 6-브로모인돌린-2-온(27)(2.00 g, 9.40 mmol), 비스피나콜라토디보론(6.00 g, 23.60 mmol), 아세트산칼륨(2.76 g, 28.2 mmol) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(0.40 g, 0.55 mmol)을 18 시간 동안 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 상온까지 냉각한 뒤 물 및 에틸 아세테이트 간에 분획화하였다. 층을 분리하고, 수성층을 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다(2x). 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하고 농축하여 보라색 고체를 얻었다. 조정제 물질을 셀라이트 상에 사전 흡착시킨 뒤 헥탄 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 50% 에틸 아세테이트)로 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 유사 분획을 합하고 DCM 및 PE로부터 재결정화하여 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2일)인돌린-2-온(24)을 2개 산물에서 무색 고체로 얻었다(1.33 g, 55%); mp 178.5℃ 내지 181.4℃. <sup>1</sup>H NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61(br s, 1H), 7.46(d, 1H, *J* 7.4 Hz), 7.30(s, 1H), 7.21(d, 1H, *J* 7.4 Hz), 3.53(s, 2H), 1.32(s, 12H).

[0360] (E)-3-(3-아미노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(23)의 제조

[0361] 3-포르밀비페닐-4-일트리플루오로메탄설포네이트(14)(3.80 g, 11.50 mmol) 및 디에틸(2-아미노-2-옥소에틸)포스



포네이트(18)(2.25 g, 11.50 mmol)를 건조 THF(100 mL) 중에 용해시키고, 분말화된 수산화나트륨(0.92 g, 23.00 mmol)의 강력 교반 현탁액에 천천히 첨가하였다. rt에서 1 h 동안 교반 후, 반응 혼합물을 염수 및 에틸 아세테이트 간에 분획화하였다. 황색 부산물을 여과에 의해 제거하고 층을 분리하였다. 유기층을 농축한 뒤 헵탄 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 20% 에틸 아세테이트)로 용출하면서 크로마토그래피에 의해 정제한 뒤 (DCVC) DCM 및 PE로부터 재결정화하여 (E)-3-(3-아미노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오로메탄설폰네이트(23)를 베이지색 고체로 얻었다(0.82 g, 19%); mp 130.6°C 내지 132.3°C.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.09 - 8.04(m, 1H), 7.88 - 7.82(m, 1H), 7.79 - 7.73(m, 2H), 7.65 - 7.41(m, 6H), 7.33(br s, 1H), 6.93(d, 1H,  $^3J_{\text{trans}}$  16 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165.6, 146.4, 141.1, 138.0, 130.0, 129.5, 129.1, 128.6, 128.4, 127.7, 127.1, 126.4, 122.8, 118.1(q,  $J$  321 Hz). EIMS:  $m/z$  실측치:  $M^{+\circ}$  371.0420,  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4$   $S$ 는 371.0434를 필요로 함. EIMS:  $m/z$  371( $M^{+\circ}$ , 62%), 195(100), 167(100).

[0362] (E)-3-(4-(2-옥소인돌린-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(25)의 제조

[0363] 톨루엔(10 mL) 및 에탄올(2 mL) 중 (E)-3-(3-아미노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오로메탄설폰네이트(23)(0.50 g, 1.35 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)인돌린-2-온(24)(0.43 g, 1.68 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.100 g, 0.09 mmol) 및 수성 탄산나트륨(1M)(3.0 mL, 3.00 mmol)으로부터 P5를 생성하기 위해 이용된 방법에 따라 제조하였다. 조정제 물질을 수성 작업으로부터 여과에 의해 수집한 뒤 DCM 및 메탄올 중 분쇄에 의해 정제하여 (E)-3-(4-(2-옥소인돌린-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(25)를 흐린 레몬색 침상으로 얻었다(0.36 g, 75%); mp 263°C 내지 267°C(분해).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.47(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.80 - 7.70(m, 3H), 7.57 - 7.37(m, 5H), 7.46(br s, 1H), 7.32(d, 1H,  $J$  7.6 Hz), 7.12(br s, 1H), 6.89(d, 1H,  $J$  7.6 Hz), 6.80 - 6.72(m, 2H), 3.55(s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  177.4, 166.5, 143.9, 141.1, 139.6, 139.4, 138.8, 137.4, 133.1, 130.9, 129.0, 127.8, 127.6, 126.8, 125.3, 124.4, 124.3, 123.7, 122.6, 110.1, 35.6. EIMS:  $m/z$  실측치;  $M^{+\circ}$  354.1356,  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 는 354.1363을 필요로 함. EIMS:  $m/z$  354( $M^{+\circ}$ , 13%), 310(100), 309(43).

[0364] 3-(4-(2-옥소인돌린-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T25)의 제조.

[0365] 메탄올(30 mL) 중 (E)-3-(4-(2-옥소인돌린-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(25)(0.11 g, 0.30 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(50% wt 물)으로부터 T18을 생성하기 위해 이용된 방법에 따라 제조하였다. 여과액을 농축하여 3-(4-(2-옥소인돌린-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T25)를 담황색 고체로 얻었다(0.96 g, 89%); mp 219°C - 222°C.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.44(s, 1H), 7.74 - 7.65(m, 2H), 7.65 - 7.58(m, 1H), 7.56 - 7.43(m, 3H), 7.42 - 7.34(m, 1H), 7.31 - 7.19(m, 3H), 6.94 - 6.87(m, 1H), 6.80 - 6.71(m, 2H), 3.53(s, 2H), 2.84(t, 2H,  $J$  7.9 Hz), 2.31(t, 2H,  $J$  7.9 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR(50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.5, 173.4, 143.8, 140.6, 140.2, 140.0, 139.2, 139.1, 130.3, 128.9, 127.4, 127.3, 126.7, 124.6, 124.2(2 개 신호 일치), 121.9, 109.7, 36.2, 35.6, 28.2. EIMS:  $m/z$  실측치:  $M^{+\circ}$  356.1531,  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{N}$ 은 356.1531을 필요로 함. EIMS:  $m/z$  356( $M^{+\circ}$ , 100%), 297(70). HPLC 순도(35% ACN/0.1% TFA, 256 nm): 97.57%.

[0366] 실시예 20 - T31의 합성

[0367] T31을 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 10에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설폰네이트(14)를 벤즈이미다졸론 피나콜 붕산 에스테르(24)와 교차 커플링하여 벤즈이미다졸론(28)을 제조한 뒤, 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와 호너-와즈워스-에몬스 반응을 거쳐 벤즈이미다졸론 아크릴아미드(29)를 산출하였다. 화합물 29의 후속 수소화로 T31을 산출하였다.

[0368] 4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르브알데하이드(28)의 제조

[0369] 탈기된 디옥산/에탄올/ $\text{H}_2\text{O}$ (5:1:1, 20 mL) 중 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조이미다졸-5-붕산 피나콜 에스테르(24)(574 mg, 2.2 mmol), 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설폰네이트(14)(663 mg, 2.0 mmol) 및 탄산나트륨(426 mg, 4.0 mmol)의 현탁액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(116 mg, 0.1 mmol)을 첨가하였다.

반응물을 밀봉 튜브에서 2 h 동안 110℃에서 가열하였다. TLC(1:2 DCM:PE)에 의한 분석은 트리플레이트가 소비되었음을 시사하였다. 반응물을 농축 건조한 후 동일 부피의 DCM 및 수중에 취하고, 20 분 동안 강력 교반하여 모든 덩어리가 부서지고 미세 침전이 획득됨을 확인하였다. 고체를 부흐너 깔때기 상에서 강화 무회 여과지(540)를 통해 여과에 의해 수집하고 DCM 및 물로 철저히 세정하였다. 고체를 40℃에서 진공 중 건조하여 4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르브알데하이드(28)(365 mg, 58%)를 황색 고체로 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR(200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.82(brs, 2H), 9.95(s, 1H), 8.15 - 7.96(m, 2H), 7.76(m, 2H), 7.68 - 7.36(m, 4H), 7.12 - 6.95(m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  192.1, 155.4, 144.6, 139.1, 138.7, 133.7, 131.8, 131.7, 130.1, 130.0, 129.2, 128.0, 126.7, 125.1, 122.9, 109.7, 108.4(1 개의 신호는 관찰되지 않음). EIMS:  $m/z$  실측치:  $M^{+o}$  314.1050,  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$ 는 314.1055를 필요로 함. EIMS:  $m/z$  314( $M^{+o}$ , 100%).

[0370] (E/Z)-3-(4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(29)의 제조

[0371] 4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르브알데하이드(28)(350 mg, 1.1 mmol) 및 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)(217 mg, 1.1 mmol)를 건조 THF(15 mL) 중에 용해시키고, THF(10 mL) 중 분말화된 KOH(125 mg, 2.2 mmol)의 강력 교반 현탁액에 천천히 첨가하였다. 반응물을 아르곤 분위기 하에 1 h 동안 rt에서 교반하였다. TLC(1:99 메탄올:DCM)에 의한 분석은 카르브알데하이드가 소비되었음을 시사하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 잔여물을 동일 부피의 DCM 및 수중에 취해 30 분 동안 강력 교반하였다; 모든 덩어리가 부서지고 미세 침전을 획득했음을 확인하였다. 고체를 부흐너 깔때기 상에서 강화 무회 여과지(540)를 통해 여과에 의해 수집하고 DCM 및 물로 철저히 세정하였다. 고체를 40℃에서 진공 중에 건조하여 (E/Z)-3-(4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(29)(247 mg, 56%)를 황색/갈색 고체로 산출하였다.  $^1\text{H}$  NMR(200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.74(brs, 1H), 10.70(brs, 1H), 7.93(d, 1H,  $J$  1.8), 7.80 - 7.67(m, 3H), 7.58 - 7.34(m, 6H), 7.14 - 6.98(m, 2H), 6.94 - 6.83(m, 2H), 6.74(d, 1H,  $J$  15.8 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.6, 155.4, 141.5, 139.5, 139.1, 137.8, 133.1, 131.7, 131.2, 129.8, 129.3, 129.0, 127.7, 127.5, 126.7, 124.4, 123.4, 122.4, 109.5, 108.3. EIMS:  $m/z$  실측치:  $M^{+o}$  355.1315,  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{F}_3$ 는 355.1315를 필요로 함. EIMS:  $m/z$  355( $M^{+o}$ , 31%).

[0372] 3-(4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T31)의 제조

[0373] 메탄올(20 mL) 중 (E/Z)-3-(4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(29)(240 mg, 0.7 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐( $\text{H}_2\text{O}$  중 50% wt, 100 mg)을 2 h 동안 50 psi에서 수소 분위기 하에 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 철저히 세정하며 GF 여과지를 통해 중력 여과한 뒤 농축하였다. 제조용 HPLC(55% 메탄올/ $\text{H}_2\text{O}$ , 70 mL/분, 280 nm, 300 x 40 mm Deltaprep C<sub>18</sub> 칼럼)로 정제하여 3-(4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T31)(177 mg, 73%)를 핑크색 고체로 산출하였다; mp 250℃ 내지 251℃.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.67(d, 2H,  $J$  7.8 Hz), 7.69(m, 2H), 7.60(d, 1H,  $J$  1.9 Hz), 7.53 - 7.45(m, 3H), 7.37(m, 1H), 7.28 - 7.21(m, 2H), 6.99(d, 1H,  $J$  7.8 Hz), 6.90(dd, 1H,  $J$  1.6, 7.9 Hz), 6.89 - 6.86(m, 1H), 6.74(brs, 1H), 2.84(m, 2H), 2.30(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.4, 155.4, 140.9, 140.0, 139.3, 138.8, 133.1, 130.6, 129.7, 128.9, 128.8, 127.3, 127.2, 126.6, 124.1, 121.3, 109.0, 108.1, 36.1, 28.3. EIMS:  $m/z$  실측치:  $M^{+o}$  357.1469,  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 는 357.1472를 필요로 함. EIMS:  $m/z$  357( $M^{+o}$ , 30%). HPLC 순도(40% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ , 282 nm): 94.51%.

[0374] 실시예 21 - 시험관내 스크리닝

[0375] 시험 화합물을 이용한 A10 배아 혈관 평활근 세포(ATCC, CRL-1476)의 처리 후 xCELLigence SP 시스템(Roche)을 이용해서 세포 임피던스(세포 지수) 변화를 측정하였다. 상기 시험관내 분석은 실시예 22에서 후술된 동물 모델에서 수득된 혈압 데이터와 연관되어 더 많은 수의 화합물의 더 빠른 스크리닝을 위해 이용될 수 있었다. 상기 시험관내 세포 기반 실험 시스템에서, 음의 임피던스 프로파일은 래트에서 혈압 감소와 연관되며 - 임피던스 감소



는 혈관확장과 관련되고 임피던스 증가는 혈관수축과 관련된다(Stallaert W, Dorn JF, van der Westhuizen E, Audet M & Bouvier M. Impedance responses reveal  $\beta$ -adrenergic signaling pluridensitometry and allow classification of ligands with distinct signalling profiles PLoS ONE 2012; 7(1):e29420, doi: 10.1371/journal.pone.0029420).

[0376] 간략하게, 세포 배양 배지 50  $\mu$ l(37°C에서 10% 소 태아 혈청으로 보강된 DMEM 저 글루코스)를 E-Plate 96(Roche)의 각 웰에 첨가하고, 각 웰에서의 배경 임피던스를 측정하였다. 이어서 A-10 세포 현탁액(10,000 세포/웰) 50  $\mu$ l를 E-Plate 96의 적절한 웰에 첨가하였다. 세포 배양 인큐베이터 내에서 RTCA SP Station의 E-Plate 96의 각 웰에 대해 세포 지수를 모니터링하였다. 5% CO<sub>2</sub> 및 95% 습도에서 16 시간 내지 20 시간 동안 하룻밤 인큐베이션 후, 시험 화합물(시험 화합물을 DMSO 중에 제조하고 세포 배양 배지로 최종 DMSO 농도 0.25%로 희석함) 100  $\mu$ l를 E-Plate 96의 적절한 웰에 첨가하고, 화합물 처리 직후 3 시간 동안 20 초마다 세포 지수 값을 측정하였다. 세포 지수 값은 비히클-처리된 세포의 세포 지수를 감산하여 기준선-교정되고 화합물 첨가 직전 시점의 세포 지수로 나누어서 정규화된다. 시간의 함수로서 기준선 정규화 세포 지수를 Roche RTCA 소프트웨어를 이용해서 도시하였다.

[0377] 화합물은 혈관 평활근 세포와의 상호작용에 의해 이들 세포가 이완하여 혈관확장 및 혈압 감소를 일으키도록 유도함으로써 혈압 감소를 달성할 수 있다. 이들은 직접적 혈관확장제로 명명된다. A10 혈관 평활근 세포에 대한 음의 임피던스 반응은 시험 화합물이 직접적 혈관확장제임을 시사한다(도 11).

[0378] 시험 화합물을 이용한 소 대동맥 내피 세포(European Collection of Cell Cultures)의 처리 후 xCELLigence SP 시스템(Roche)을 또한 이용하여 세포 임피던스(세포 지수) 변화를 측정하였다. 채용된 방법은 상술된 A10 배아 혈관 평활근 세포에 대한 것과 동일하지만, 10% 대신 15% 소 태아 혈청으로 보강된 세포 배양 배지를 이용한다.

[0379] 화합물은 혈관 내피 세포와 상호작용하여 물질, 예컨대 산화질소 및 내피-유래 과분극화 인자의 방출을 유도할 수 있고, 이는 다시 혈관 평활근 세포 상에서 혈관확장 및 혈압 저하를 유도하는 작용을 한다. 이러한 화합물은 간접적 혈관확장제로 명명된다. 소 대동맥 내피 세포에 대한 음의 임피던스 반응은 시험 화합물이 간접적 혈관확장제임을 시사한다(도 12).

[0380] 실시예 22 - 생체내 스크리닝

[0381] 경구 연구

[0382] 14 주령 SHR(2.2% 염 식이; Glen Forrest Stockfeeders)을 0 시점 대조군, 음용 용액 중 시험 화합물 처리(100 또는 500 pmol/kg/분) 또는 대조군 음용 용액(탈이온화 증류수 중 5% 에탄올(각 군 n=5)로 무작위 배정하였다. 0 시점 대조군에 배정된 래트를 마취하고 이들의 심장 및 신장을 적출한 반면, 대조군 및 시험 화합물 처리에 배정된 래트를 주 2 회 측정하고, 음용 용액 중 시험 화합물 농도의 조절을 허용하도록 이들의 음용 용액 섭취를 모니터링하여 4 주 연구 기간에 걸쳐 일정한 용량을 유지하였다. 혈압을 꼬리 가압대 혈류측정(PowerLab, ADInstruments, Castle Hill, NSW, Australia)에 의해 주 2 회 측정하였다.

[0383] 4 주 후 래트를 마취하고, 섬유증 정량을 위해 이들의 심장 및 신장을 적출하였다.

[0384] 섬유증 정량

[0385] 조직 섬유증을 정량하기 위해, 3 mm 두께 이하의 조직 슬라이스를 24 시간 동안 10% 완충 포르말린 중에 고정하고, 처리하고, 파라핀 중에 포매하였다. 3 마이크론 횡단 섹션을 Masson의 삼색 염색을 이용해서 염색하였다. 횡단 섹션으로부터 x20 배율의 최소 20 개 무작위 필드(각각 2 수준에서 5 개씩)를 디지털화하고, 섬유증 정도를 Image-Pro Plus V.5(Media Cybernetics, Bethesda, MD, USA)를 이용해서 각각의 디지털화 이미지의 필드 면적 백분율로 결정한 뒤 평균내어 각각의 래트에 있어서 조직에 대한 섬유증 수준을 결정하였다.

[0386] 결과

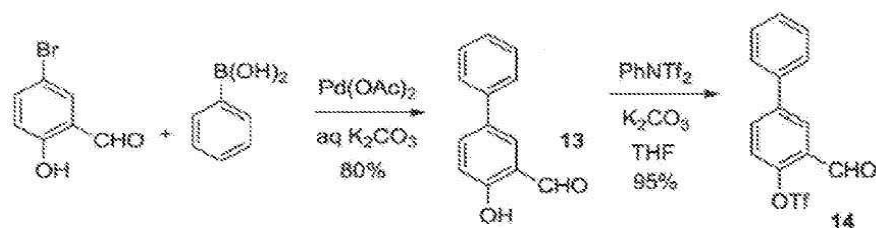
[0387] 경구 T1, T2, T20, T31, T48 또는 T70 100 pmol/kg/분 또는 500 pmol/kg/분으로 4 주 처리 후 2.2% 염 식이 상의 동물에 대해 관찰된 평균 수축기 혈압은 대조군에 비해 감소된 혈압을 나타내었다(도 13). 평균 이완기 혈압은 또한 T1, T2, T31 및 T70에 있어서 대조군에 비해 감소되었다.

[0388] T1, T2, T20, T31, T48 및 T70에 있어서 평균 수축기 혈압 결과를 A10 혈관 평활근 세포(도 14) 및 소 대동맥 내피 세포(도 15) 상에서 화합물의 기준선 정규화 세포 지수와 비교하였고 생체내 및 시험관내 결과 간 연관성을 나타내었다.

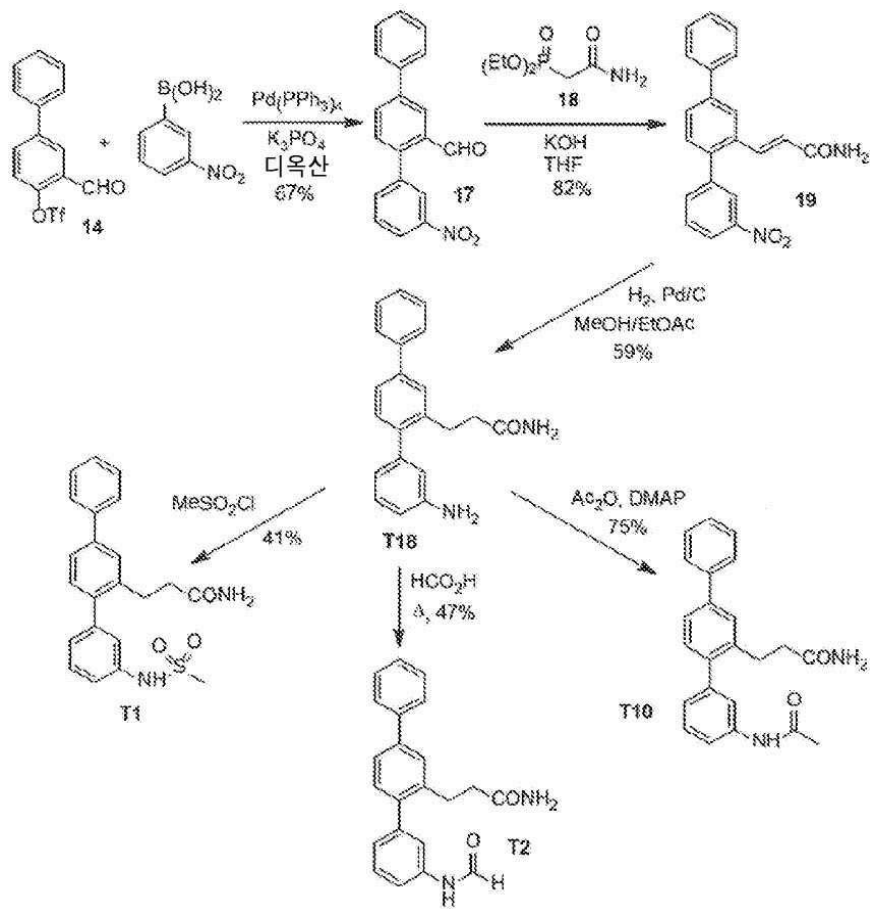
- [0389] 2.2% 염 식이 상에서 18 주령 SHR에서 경구 T1, T2, T20, T31, T48 또는 T70 500 pmol/kg/분으로 4 주 처리 후 심장에서의 섬유증이 대조군에 비해 감소된다(도 16).
- [0390] 2.2% 염 식이 상에서 18 주령 SHR에서 경구 T1, T2, T20, T31, T48 또는 T70 500 pmol/kg/분으로 4 주 처리 후 신장에서의 섬유증이 대조군에 비해 감소된다(도 17).
- [0391] 소 대동맥 내피 세포 상에서 T1, T2, T20, T31, T48 및 T70의 기준선 정규화 세포 지수를 화합물에 대한 심근 섬유증 결과(도 18) 및 신장 섬유증 결과(도 19)와 비교하였고, 생체내 및 시험관내 결과 간 연관성을 나타내었다.
- [0392] 2.2% 염 식이 상에서 대조군 래트(A) 또는 T1(B), T2(C), T20(D) 또는 T31(e) 500 pmol/kg/분으로 4 주 동안 처리된 래트의 심장에서 조직학적 색전(도 20)은 대조군이 우측 하부 사분면에서 위쪽 대각선으로 그리고 대혈관뿐만 아니라 현미경 사진에 걸쳐 더 작은 양으로 존재하는 여러 근섬유 주변으로 연장되는 밝은 회색 밴드(화살표 참고)로 나타나는 광범위한 섬유증을 가짐을 나타내었다(근섬유는 구별되는 더 진한 회색 영역으로 나타남). T1, T2, T20 및 T31 처리된 래트로부터의 색전에서는 구별되는 섬유증 영역이 존재하지 않으며, 근섬유는 단면에서 다양한 색조의 진한 회색으로 나타난다.
- [0393] 2.2% 염 식이 상에서 대조군 래트(A) 또는 T1(B), T2(C), T20(D) 또는 T31(e) 500 pmol/kg/분으로 4 주 동안 처리된 래트의 신장에서 조직학적 색전(도 21)은 중앙의 2 개 세관이 사라진 반면(화살표), 대조군이 모든 세관을 완전하게 둘러싼 두꺼운 더 밝은 회색 밴드로 나타나는 광범위한 섬유증을 가짐을 나타내었다. T1, T2, T20 및 T31 처리된 래트로부터의 색전에서는 섬유증이 전체 세관이 아닌 일부를 불완전하게 둘러싼 얇은 밴드로 감소되었다.

## 도면

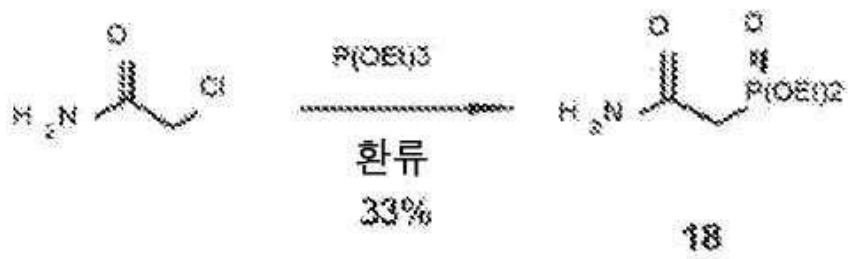
### 도면1



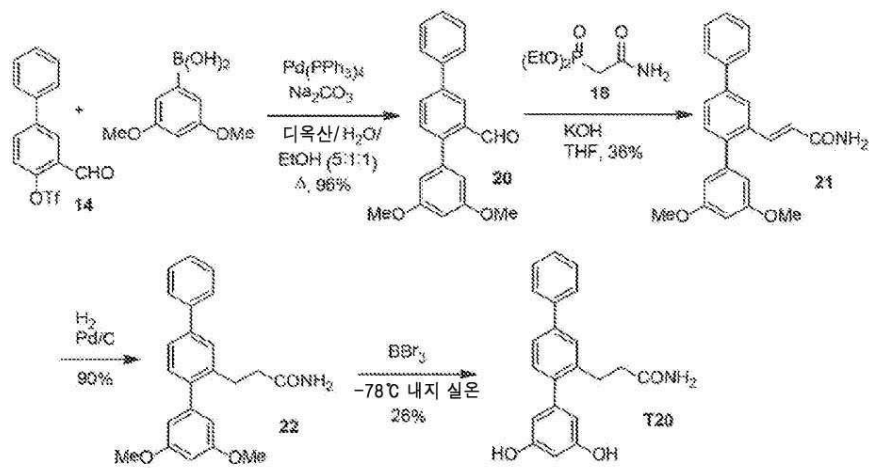
도면2



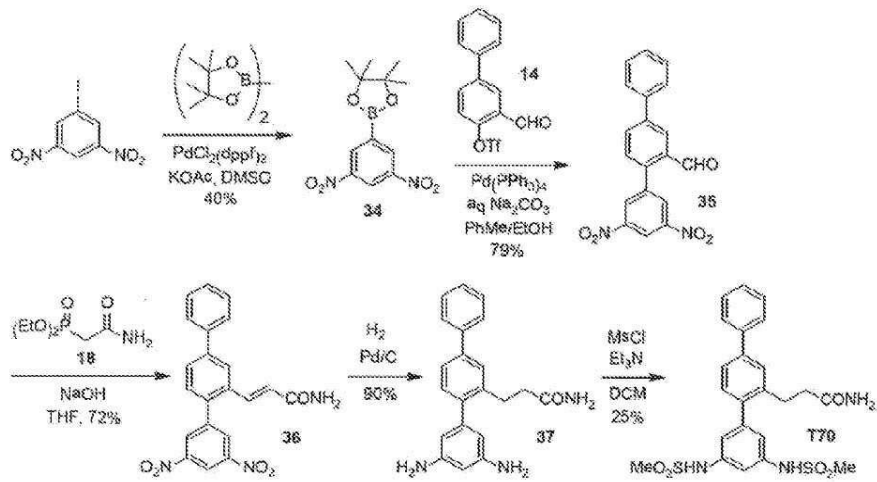
도면3



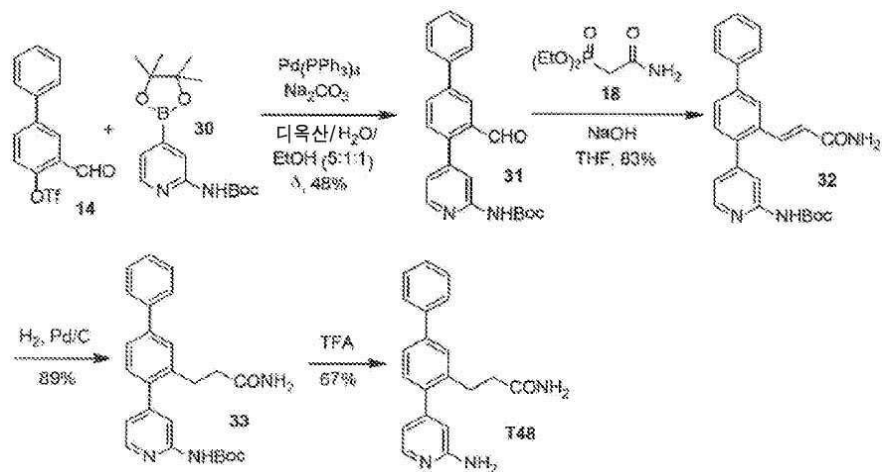
도면4



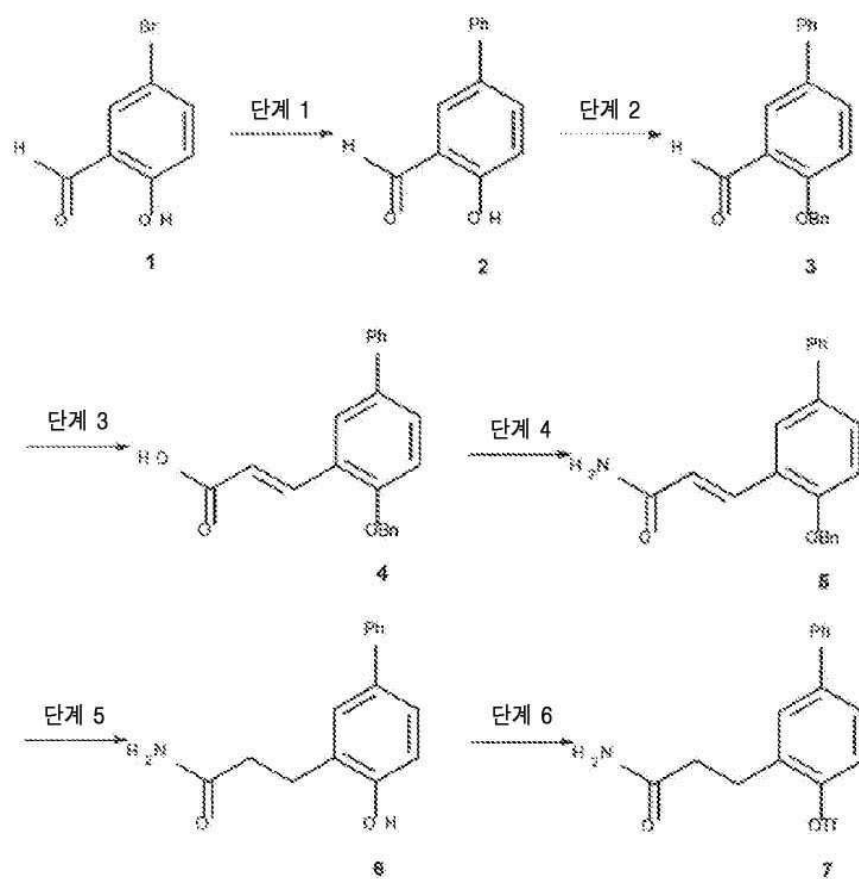
도면5



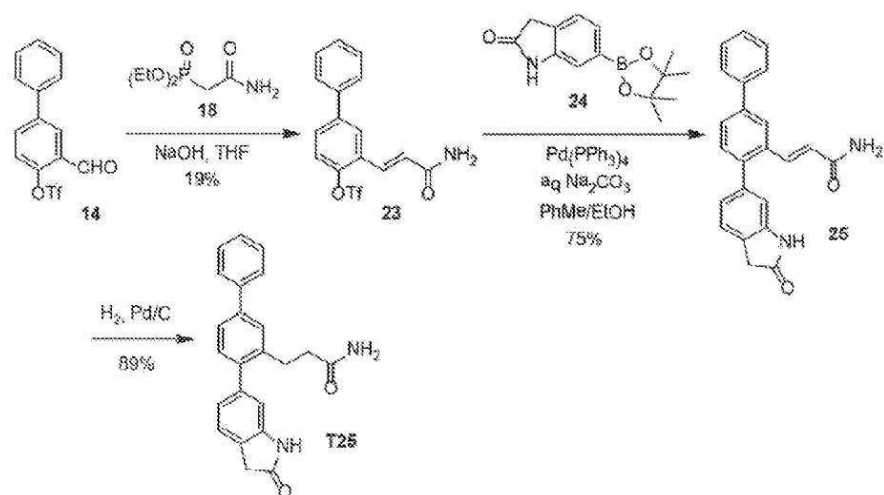
도면6



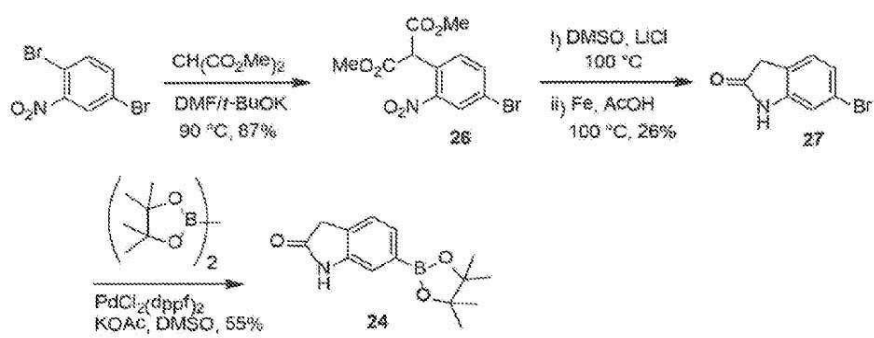
도면7



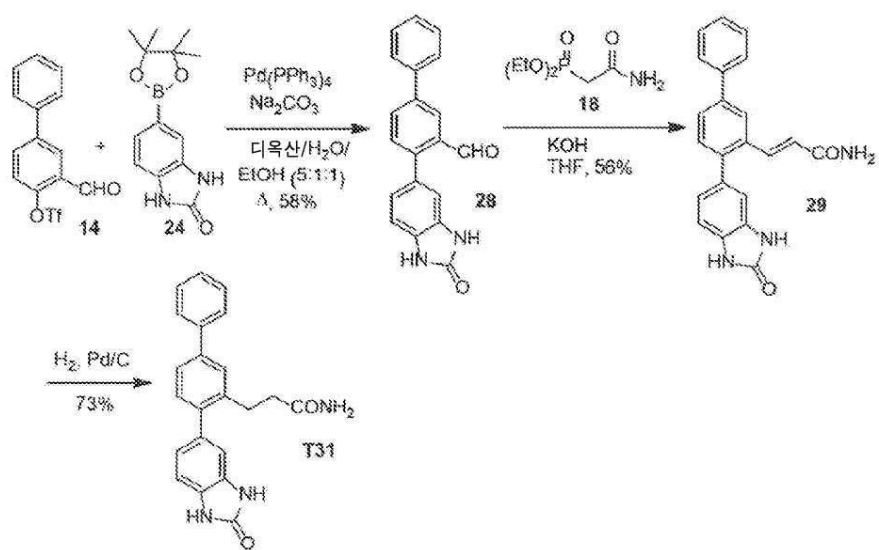
도면8



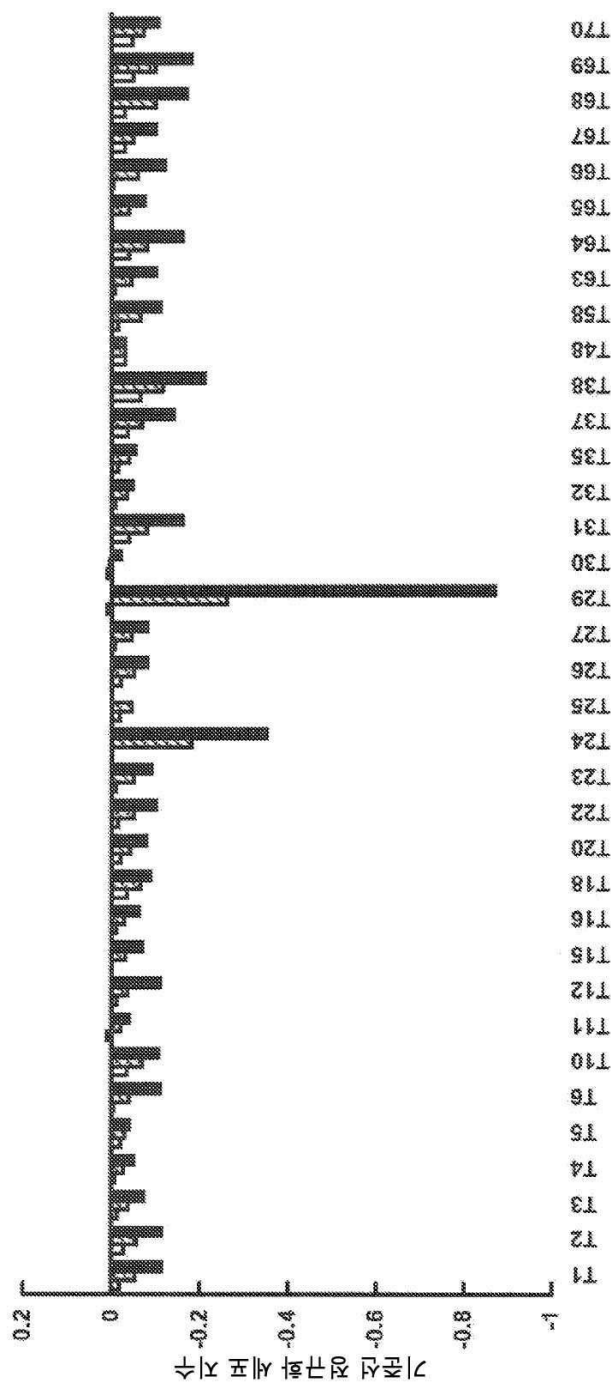
도면9



도면10

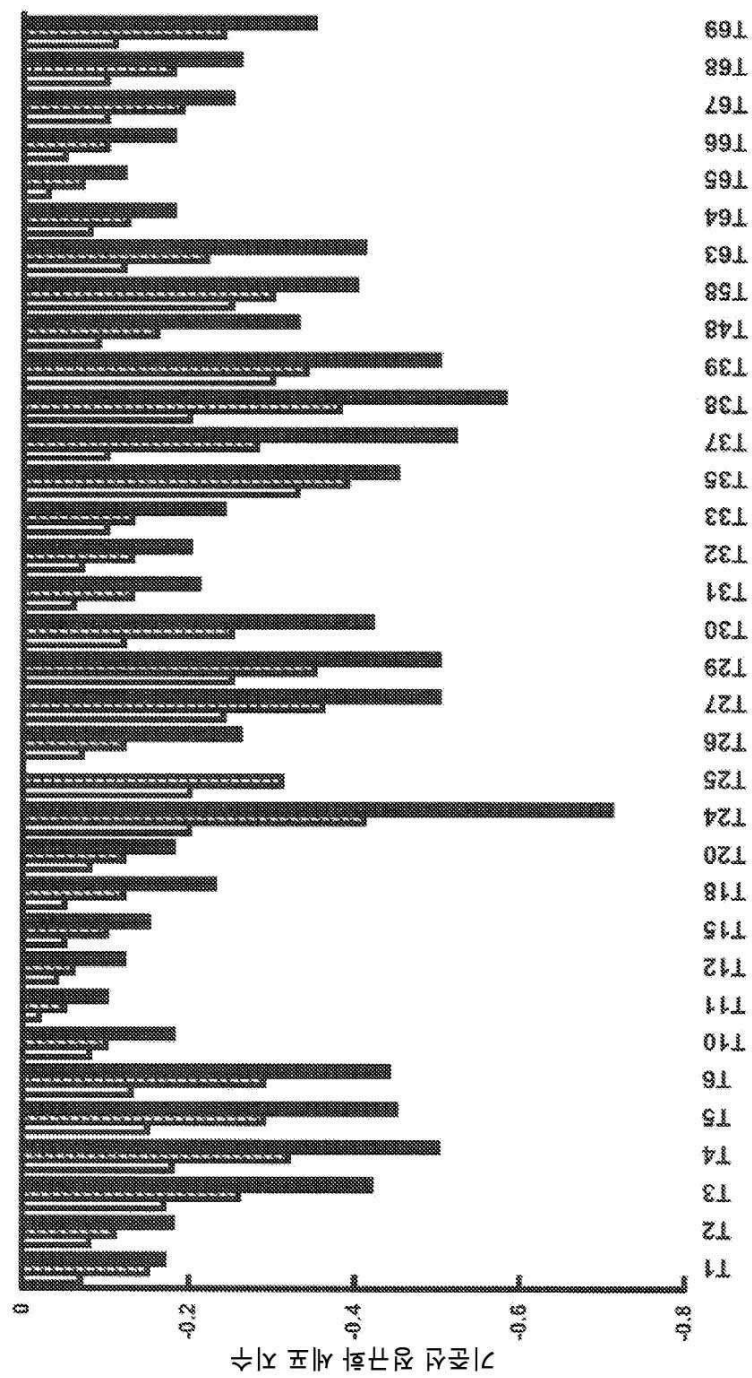


도면11



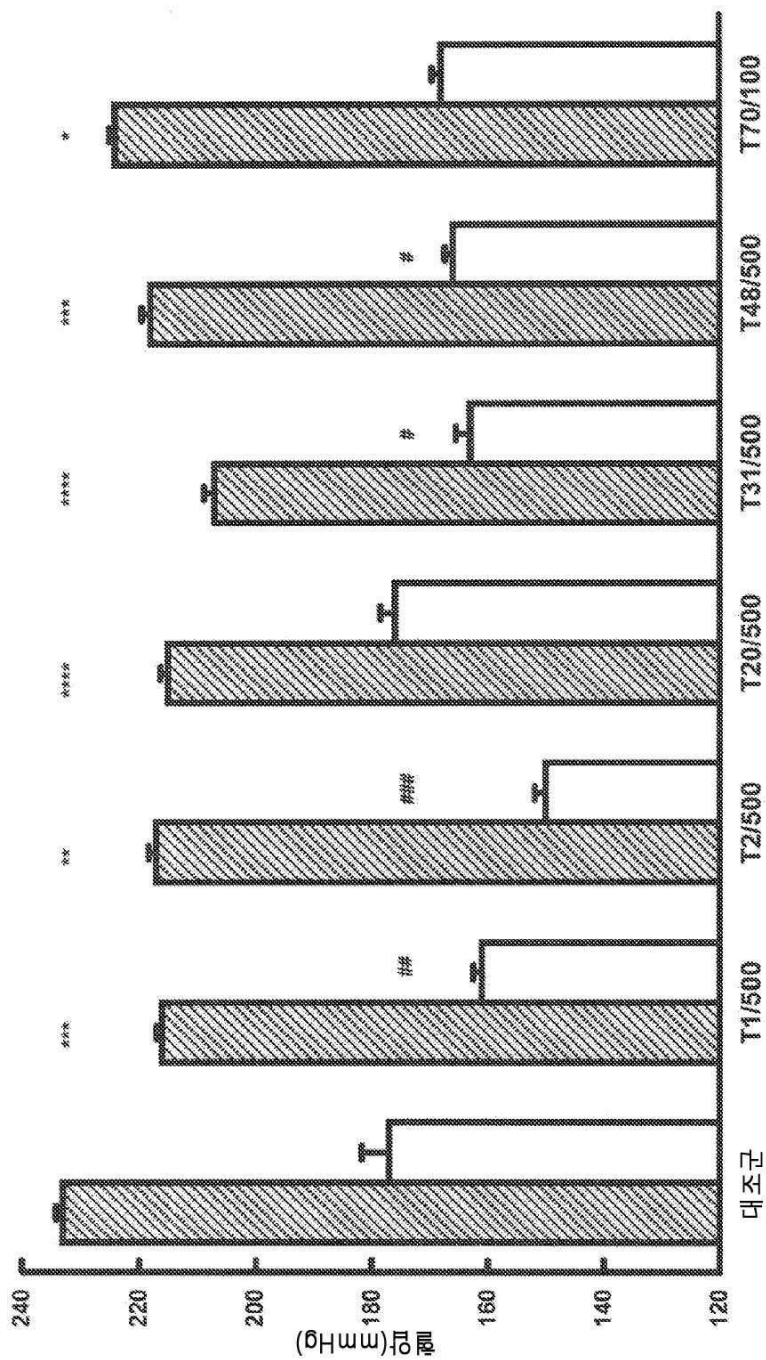


도면12

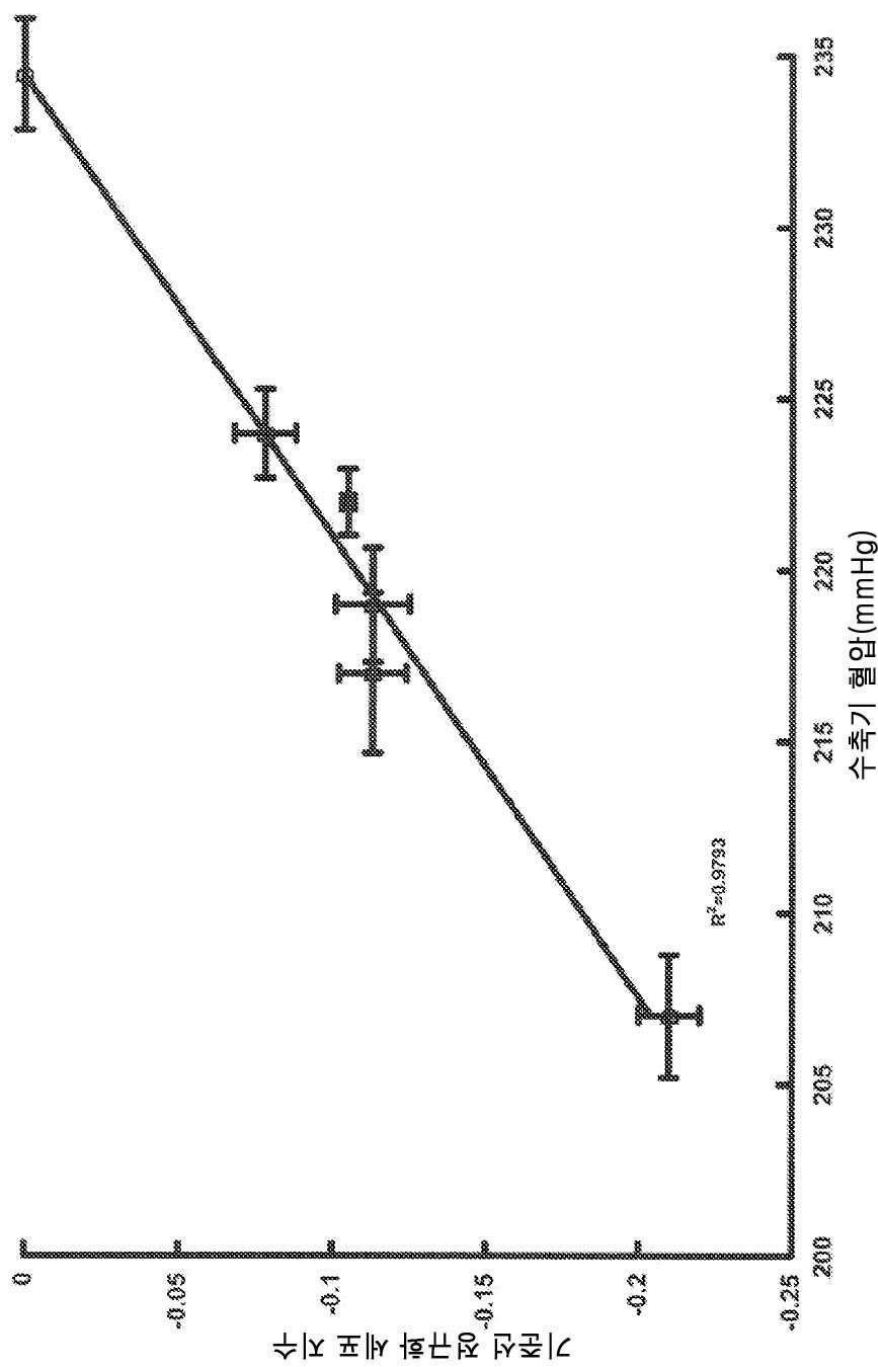




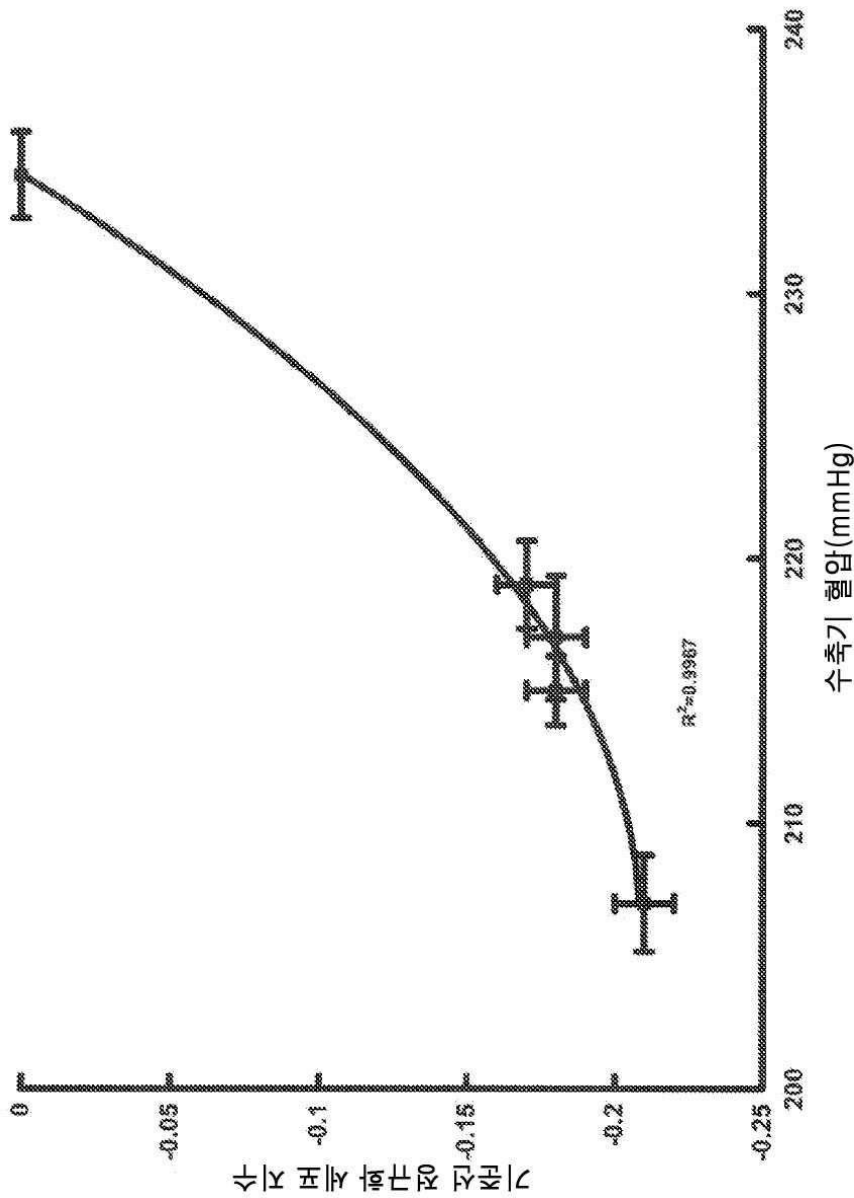
도면13



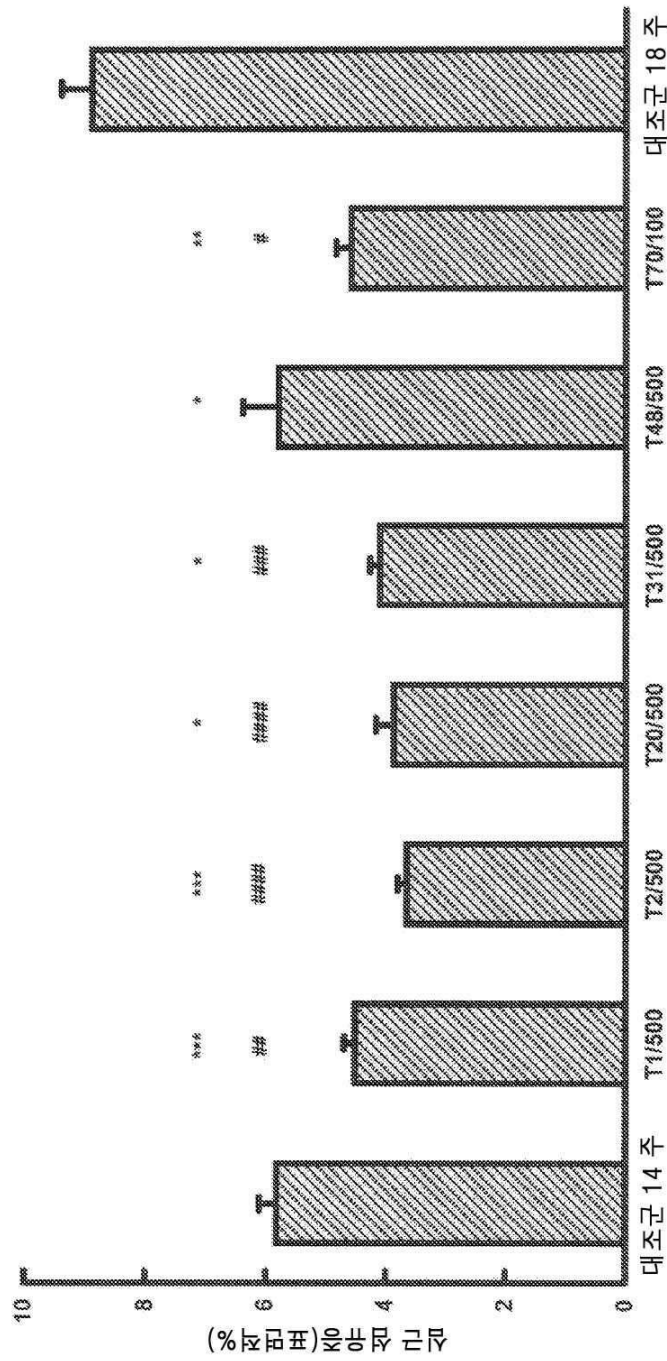
도면14



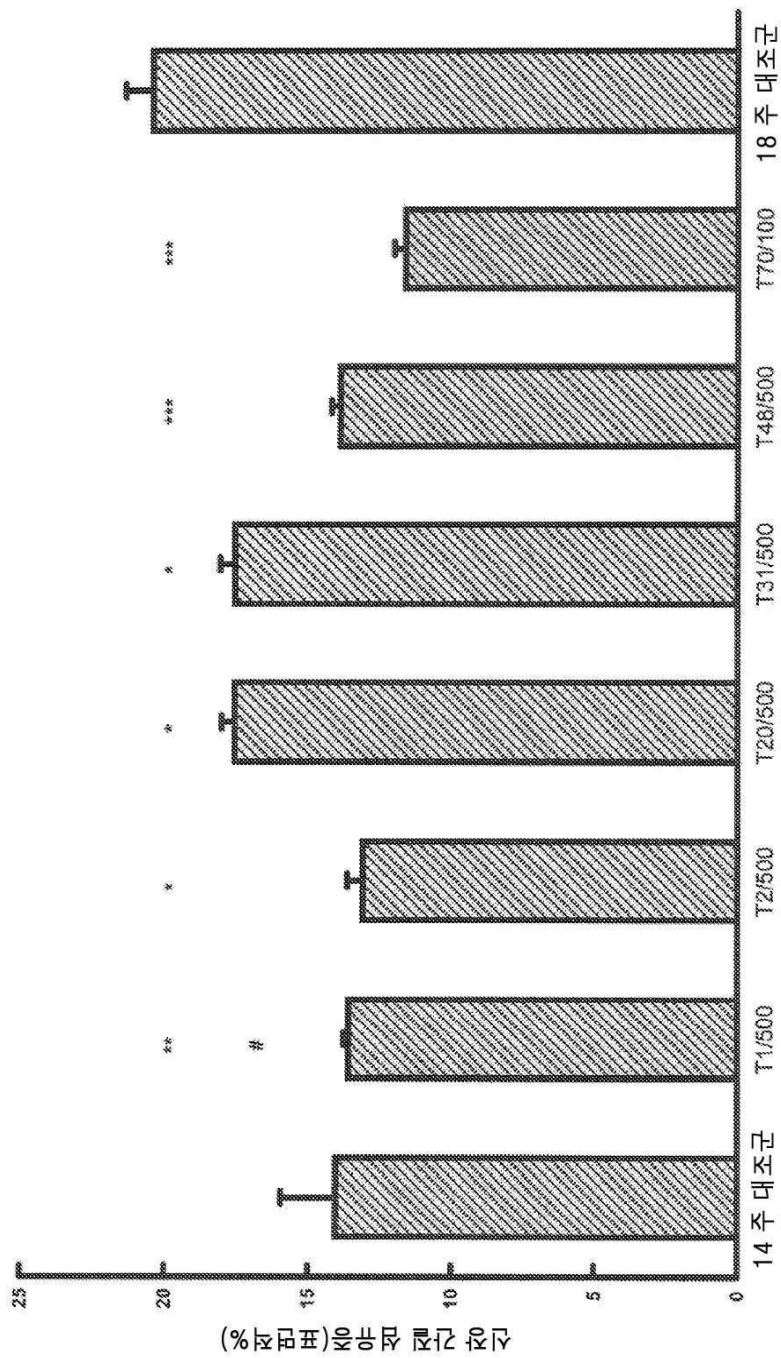
도면15



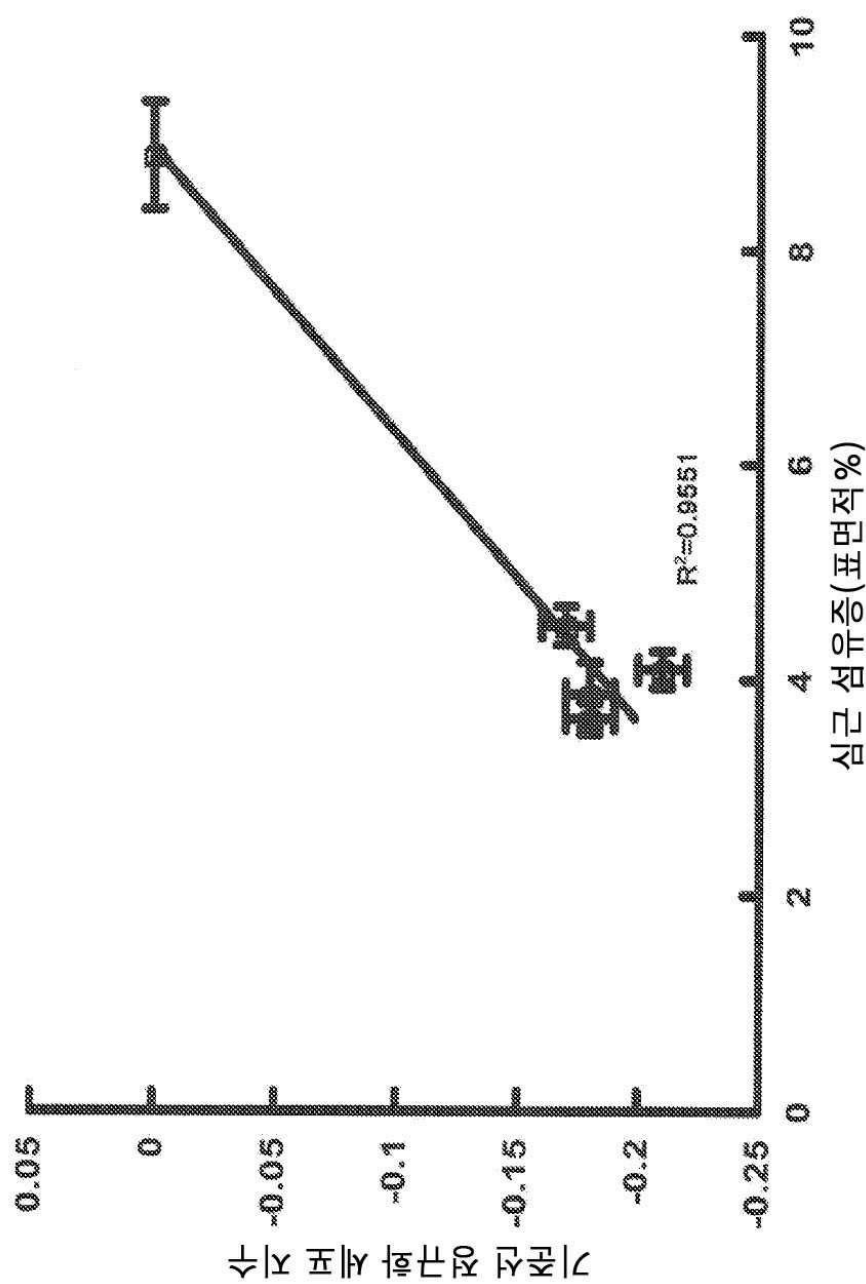
도면16



도면17

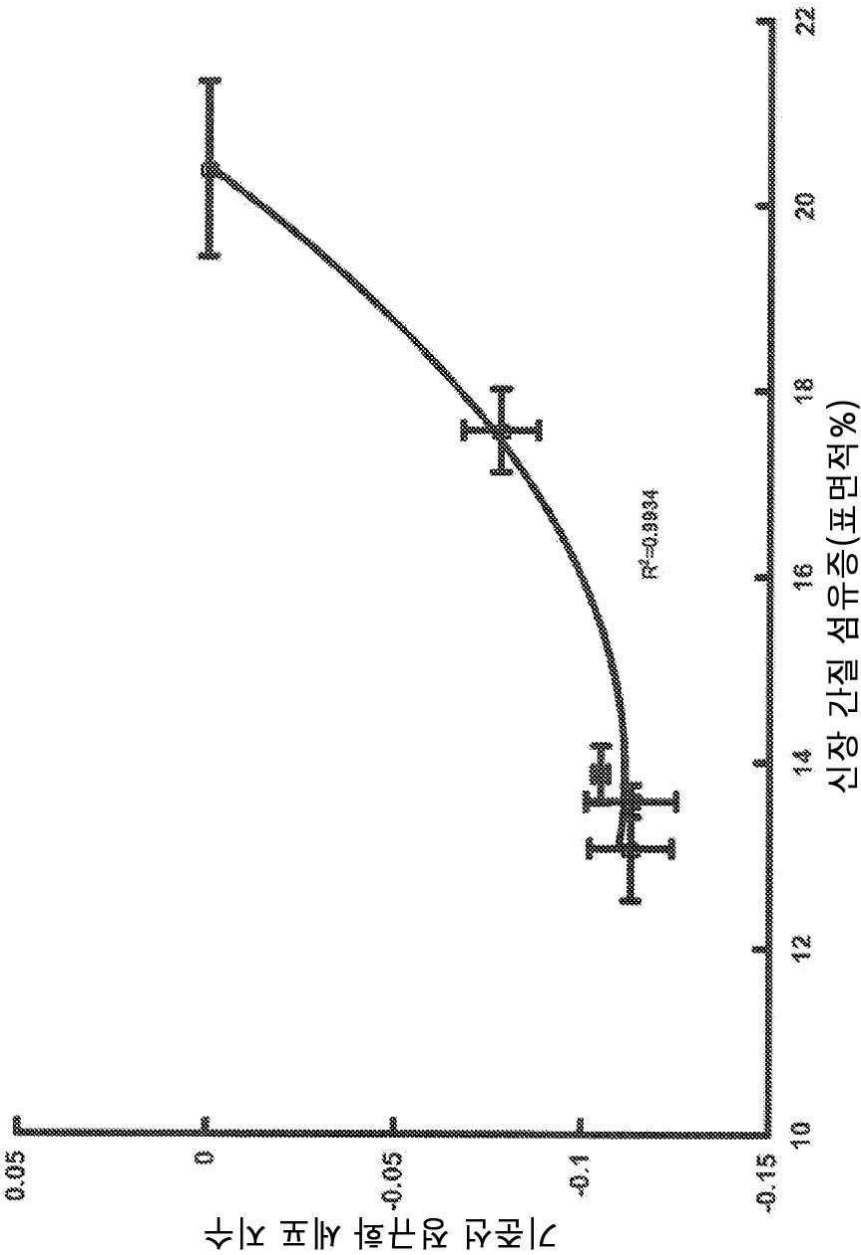


도면18

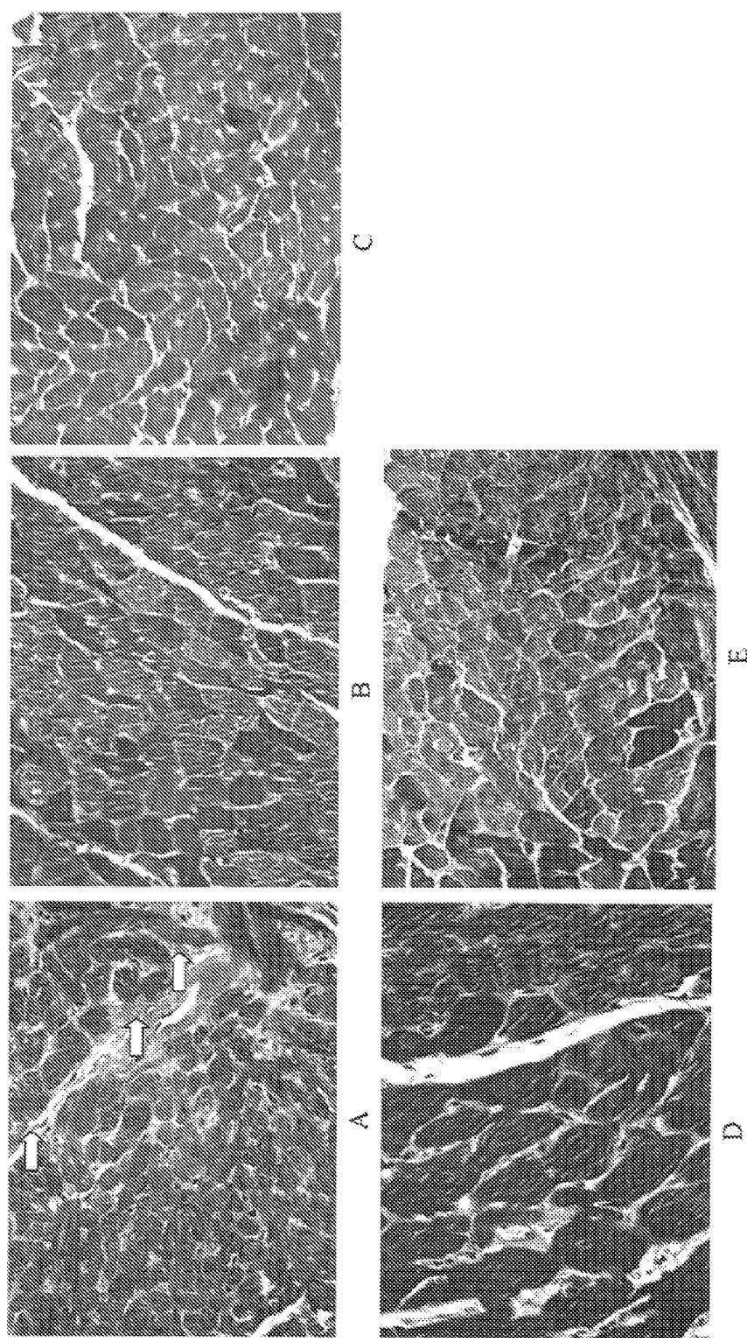




도면19



도면20





도면21

