



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년10월29일
(11) 등록번호 10-0771286
(24) 등록일자 2007년10월23일

(51) Int. Cl.

C07D 277/82(2006.01) A61P 3/00 (2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7017927

(22) 출원일자 2002년12월28일

심사청구일자 2005년03월29일

번역문제출일자 2002년12월28일

(65) 공개번호 10-2003-0024713

공개일자 2003년03월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2001/020756

국제출원일자 2001년06월27일

(87) 국제공개번호 WO 2002/00633

국제공개일자 2002년01월03일

(30) 우선권주장

60/214,810 2000년06월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO 99/38845 A

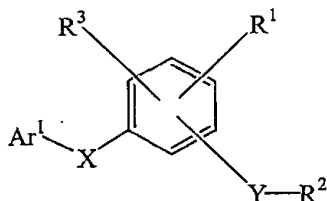
전체 청구항 수 : 총 45 항

심사관 : 성선영

(54) 퀴놀리닐 및 벤조티아졸릴 P P A R-감마 조절물질

(57) 요약

하기 화학식(I)의 화합물은 PPAR γ 에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다. 특히, 본 발명의 화합물은 PPAR γ 의 기능을 조절한다. 또한, 본 발명의 방법은 당뇨병, 비만, 고콜레스테롤혈증, 류마티스성 관절염 및 죽상 경화증을 치료하고/하거나 예방하는데 특히 유용하다:



I

상기 식에서,

Ar¹은 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐이며;

X는 -O-, -C(O)-, -CH(R¹⁰)-, N(R¹¹)- 및 -S(O)_k이며;

R¹은 수소 또는 특이적인 치환기이며;

R²는 치환되거나 치환되지 않은 아틸이며;

R³는 할로젠 및 (C₁-C₈)알콕시이다.

(72) 발명자

루벤스타인,스티븐,엠.

미국94044캘리포니아퍼시픽카안자드라이브1027

하기와라,아쯔시

일본오사카다카쓰키무라사키쵸1-1

후루카와,노보루

일본오사카다카쓰키무라사키쵸1-1

신카이,히사시

일본오사카다카쓰키무라사키쵸1-1

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아, 몬테네그로, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

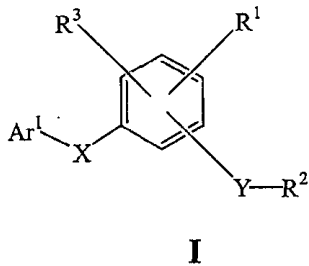
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

Ar¹은 아미노, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)알콕시, CO(C₁-C₈)알킬, COO(C₁-C₈)알킬, NHSO₂(C₁-C₈)알킬, SO₂(C₁-C₈)알킬, 시아노, 할로젠, 나이트로, CF₃, OCF₃ 및 테트라졸릴(tetrazolyl)로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴 또는 (C₁-C₈)알킬, COO(C₁-C₈)알킬 및 COOH로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 3-퀴놀리닐을 나타내고;

X는 -O-, -CH₂-, -NH- 및 -S(O)_k-로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 여기서, 아래첨자 k는 0 또는 1의 정수이고, 단, Ar¹이 아미노, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)알콕시, CO(C₁-C₈)알킬, COO(C₁-C₈)알킬, NHSO₂(C₁-C₈)알킬, SO₂(C₁-C₈)알킬, 시아노, 할로젠, 나이트로, CF₃, OCF₃ 및 테트라졸릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴을 나타내는 경우, X는 -S(O)_k가 아니며;

Y는 -NH-S(O)₂-이고;

R¹은 할로젠 및 -C(O)NR¹⁵R¹⁶로 이루어지는 군으로부터 선택된 성분이며, 여기서, R¹⁵ 및 R¹⁶은 독립적으로 수소 및 (C₁-C₈)알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된 성분이고;

R²는 아틸이며, 여기서, 상기 아틸은 5 내지 17 원자를 가지며 서로 접합되거나 공유결합되는 1개 내지 3개의 고리를 포함하고, N, O 및 S로부터 선택된 0개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하며, 여기서 S 원자들은 산화되거나 산화되지 않고, (C₁-C₈)알킬티오, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)알콕시, CO(C₁-C₈)알킬, COO(C₁-C₈)알킬, CF₃, OCF₃, COOH, AcNH, 시아노, 할로젠 및 나이트로로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 아틸이며;

R³는 할로젠이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, Ar¹은 아미노, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)알콕시, CO(C₁-C₈)알킬, COO(C₁-C₈)알킬, NHSO₂(C₁-C₈)알킬, SO₂(C₁-C₈)알킬, 시아노, 할로젠, 나이트로, CF₃, OCF₃ 및 테트라졸릴로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴이며;

X가 -O- 및 -NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Y는 -NH-S(O)₂-이며;

R¹은 할로젠 및 -C(O)NR¹⁵R¹⁶로 이루어지는 군으로부터 선택된 성분이며, 여기서, R¹⁵ 및 R¹⁶은 독립적으로 수소 및 (C₁-C₈)알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된 성분이고;

R^2 는 페닐이며, 여기서, 상기 페닐은 (C_1-C_8) 알킬티오, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 알콕시, $CO(C_1-C_8)$ 알킬, $COO(C_1-C_8)$ 알킬, CF_3 , OCF_3 , $COOH$, $AcNH$, 시아노, 할로겐 및 니트로로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;

R^3 는 할로젠임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제 2항에 있어서, R^2 가 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 알콕시, $CO(C_1-C_8)$ 알킬, CF_3 , OCF_3 , 할로겐 및 니트로로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는 치환된 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 2항에 있어서, X가 -O- 및 -NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

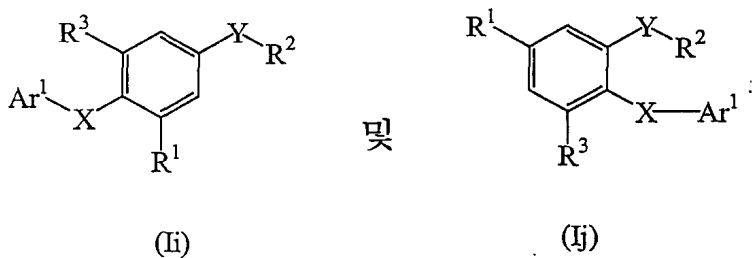
R^1 은 할로겐 및 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 로 이루어지는 군으로부터 선택된 성분이며, 여기서, R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소 및 (C_1-C_8) 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된 성분이고;

R^2 가 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 알콕시, $CO(C_1-C_8)$ 알킬, CF_3 , OCF_3 , 할로겐 및 니트로로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는 치환된 페닐이고;

R^3 는 할로젠임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

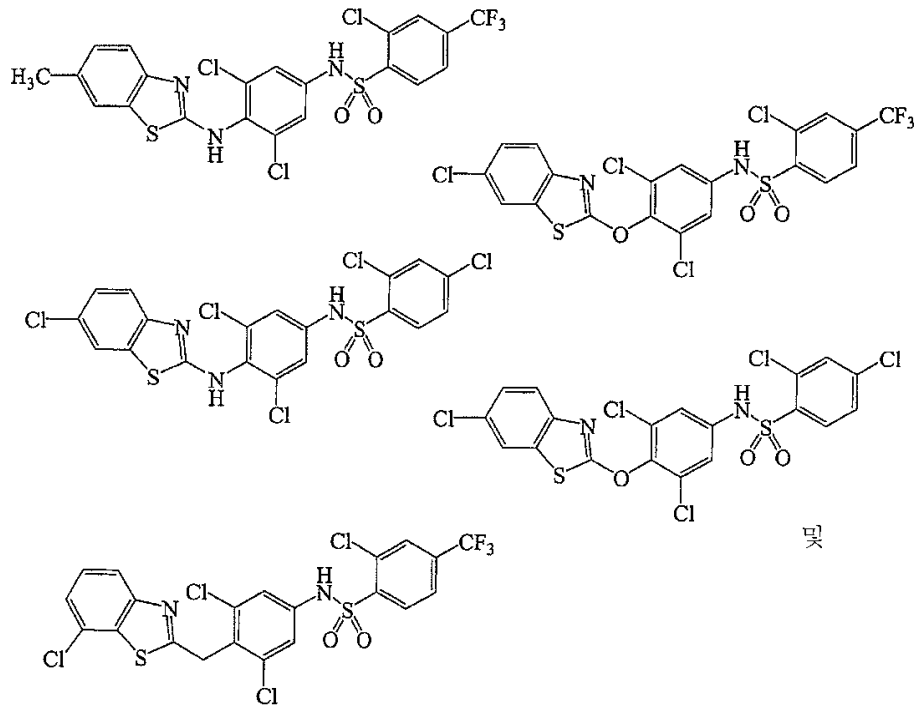
제 2항에 있어서, 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택된 화학식으로 표시됨을 특징으로 하는 화합물:



여기서, Ar^1 , X, Y, R^{1-3} 은 제 2항에서 정의된 바와 같다.

청구항 9

제 2항에 있어서, 하기 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물:



청구항 10

제 1항에 있어서, Ar¹이 (C₁-C₈)알킬, COO(C₁-C₈)알킬 및 COOH로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 3-퀴놀리닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제 10항에 있어서, X가 -O-, -S-, 및 -NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

R¹은 할로겐 및 -C(O)NR¹⁵R¹⁶로 이루어지는 군으로부터 선택된 성분이며, 여기서, R¹⁵ 및 R¹⁶은 독립적으로 수소 및 (C₁-C₈)알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된 성분이고;

R²는 페닐이며, 여기서, 상기 페닐은 (C₁-C₈)알킬티오, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)알콕시, CO(C₁-C₈)알킬, COO(C₁-C₈)알킬, CF₃, OCF₃, COOH, AcNH, 시아노, 할로겐 및 나이트로로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;

R³가 할로겐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

제 11항에 있어서, R²가 (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)알콕시, CO(C₁-C₈)알킬, CF₃, OCF₃, 할로겐 및 나이트로로 이루어지

는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는 치환된 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제 11항에 있어서, X가 -O-, -S- 및 -NH-로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

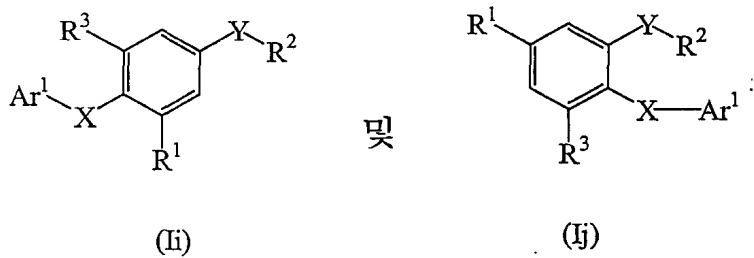
R¹은 할로겐 및 -C(O)NR¹⁵R¹⁶로 이루어지는 군으로부터 선택된 성분이며, 여기서, R¹⁵ 및 R¹⁶은 독립적으로 수소 및 (C₁-C₈)알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된 성분이며;

R²가 (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)알콕시, CO(C₁-C₈)알킬, CF₃, OCF₃, 할로겐 및 나이트로로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는 치환된 페닐이고;

R³이 할로겐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

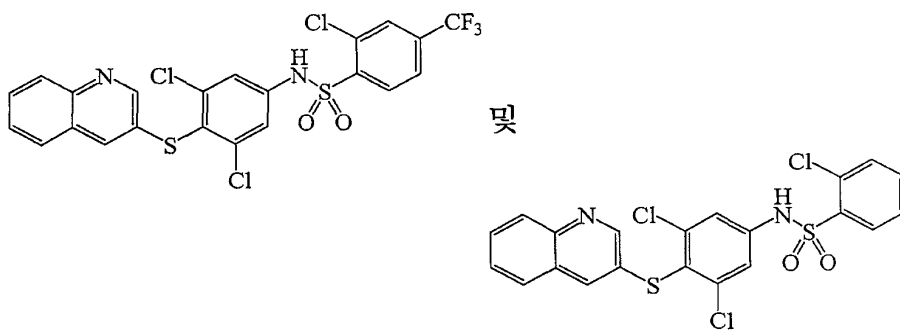
제 11항에 있어서, 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택된 화학식으로 표시됨을 특징으로 하는 화합물:



여기서, Ar¹은 (C₁-C₈)알킬, COO(C₁-C₈)알킬 및 COOH로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 3-퀴놀리닐이고, Y는 -NH-S(O)₂-이며, X 및 R¹⁻³은 제 11항에서 정의된 바와 같다.

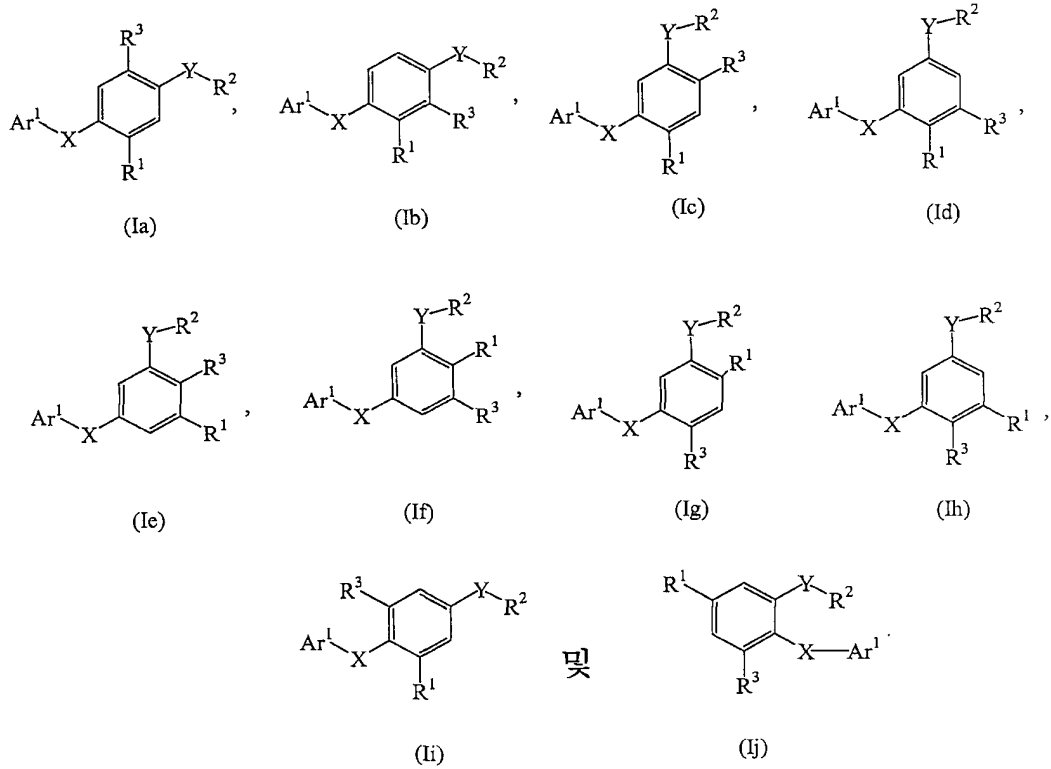
청구항 18

제 11항에 있어서, 하기 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물:



청구항 19

제 1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택된 화학식으로 표시됨을 특징으로 하는 화합물:



여기서, Ar^1 , X, Y, R^{1-3} 은 제 1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 20

대사 장애 또는 염증 질환의 치료 또는 예방용 약제 조성물로서, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 제 6항 또는 제 15항에 따른 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 21

대사 장애 또는 염증 질환의 치료 또는 예방용 약제 조성물로서, 이를 필요로 하는 피검자에 투여되는, 치료학적 유효량의 제 6항 또는 제 15항에 따른 화합물을 포함하는 약제 조성물.

청구항 22

제 21항에 있어서, 피검자가 인간임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 23

제 21항에 있어서, 경구적으로 투여됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 24

제 21항에 있어서, 비경구적으로 투여됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 25

제 21항에 있어서, 국소적으로 투여됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 26

제 21항에 있어서, 대사 장애가 당뇨병, 비만, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 저지혈증, 고트리글리세리드혈증, 과혈당증, 인슐린 내성 및 고인슐린혈증으로 이루어지는 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 27

제 21항에 있어서, 염증 질환이 류마티스성 관절염 및 죽상 경화증(atherosclerosis)로 이루어지는 군으로부터

선택됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 28

제 21항에 있어서, 대사 장애 또는 염증 질환이 PPAR γ 에 의해 매개됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

세포에 접촉되는, 제 6항 또는 제 15항에 따른 화합물을 포함하는 대사 장애 또는 염증 질환의 치료 또는 예방용 약제 조성물.

청구항 38

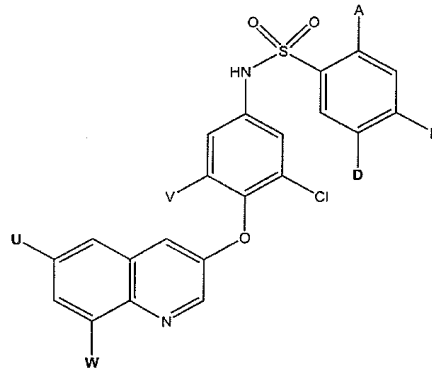
제 37항에 있어서, 화합물이 PPAR γ 길항물질임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 39

제 37항에 있어서, 화합물이 PPAR γ 작용물질임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 40

하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

A는 Cl 또는 CF₃이며;

E는 Cl 또는 CF₃이며;

D는 H 또는 CH₃이며;

V는 F 또는 Cl이며;

U는 H, CH₃, CO₂H 및 CO₂CH₃로 구성된 군으로부터 선택된 성분이며;

W는 H, CO₂H 및 CO₂CH₃로 구성된 군으로부터 선택된 성분이다.

청구항 41

제 40항에 있어서, D가 H이고, V가 Cl이고, U 및 W가 각각 H임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 42

제 40항에 있어서, A가 Cl이고, E가 Cl이고, D가 H이고, V가 F이고, U 및 W가 각각 H임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 43

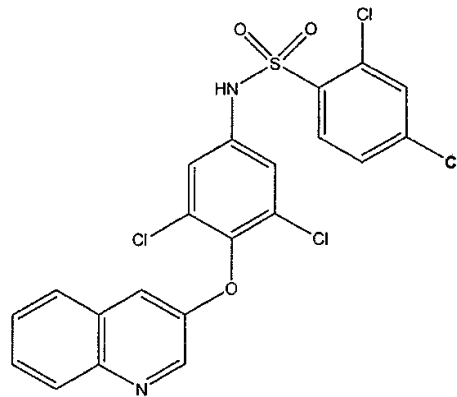
제 40항에 있어서, A가 Cl이고, E가 Cl이고, V가 Cl이고, U 및 W가 각각 H임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 44

제 40항에 있어서, V가 Cl임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 45

하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



청구항 46

대사 장애 또는 염증 질환의 치료 또는 예방용 약제 조성물로서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 및 제 40항의 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 47

대사 장애 또는 염증 질환의 치료 또는 예방용 약제 조성물로서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 및 제 45항의 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 48

제 46항 또는 제 47항에 있어서, 조성물이 단일 용량 제형인 조성물.

청구항 49

약제를 제조하기 위한, 치료학적 유효량의 제 40항 내지 제 45항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 숙주의 대사 장애 또는 염증 질환의 치료 또는 예방용 약제 조성물.

청구항 50

제 49항에 있어서, 숙주가 인간, 개, 원숭이, 마우스, 래트, 말 및 고양이의 군으로부터 선택된 포유류를 특징으로 하는 조성물.

청구항 51

제 49항에 있어서, 약제가 경구 투여를 위한 제형인 조성물.

청구항 52

제 49항에 있어서, 약제가 단일 용량 제형인 조성물.

청구항 53

제 49항에 있어서, 약제가 대사 장애 또는 염증 질환의 발병을 예방하기 위한 것인 조성물.

청구항 54

제 49항에 있어서, 질환이 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM), 비만, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고지방단백혈증 및 염증 질환으로 구성된 군으로부터 선택된 조성물.

청구항 55

제 49항에 있어서, 질환이 대사 장애 또는 염증 질환인 조성물.

청구항 56

제 49항에 있어서, 질환이 인슐린 비의존성 당뇨병인 조성물.

청구항 57

제 49항에 있어서, 숙주가 인간인 조성물.

청구항 58

약제를 제조하기 위한, 치료학적 유효량의 제 40항 내지 제 45항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 숙주의 류마티스 관절염 및 죽상 경화증으로 구성된 군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 약제 조성물.

청구항 59

제 58항에 있어서, 숙주가 인간, 개, 원숭이, 마우스, 래트, 말 및 고양이로 구성된 군으로부터 선택된 포유류인 조성물.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 PPAR γ 수용체를 조절하며, 제 II 유형의 당뇨병 (및 이의 합병증), 고콜레스테롤혈증 (및 비정상적으로 높거나 낮은 혈장 지단백질 또는 트리글리세리드 농도와 관련된 장애) 및 염증성 장애를 진단하고 치료하는데 유용한 화합물에 관한 것이다.

배경기술

<2> 피옥시즘 증식물질에 의해 활성화된 수용체 (PPAR)는 스테로이드/갑상선/망막양 수용체 슈퍼패밀리 (superfamily)에 속하는 트랜스듀서 단백질이다. PPAR은 처음에는 공지된 리간드가 없는 고아(orphan) 수용체로서 확인되었지만, 지방산 피옥시즘 증식물질의 다면발현성 효과를 매개할 수 있는 능력에 맞추어 명명되었다. 이들 수용체는 RXR과의 이중이량체로서 이들의 반응성 DNA 서열에 결합함으로써 표적 유전자의 발현을 조절하는 리간드에 의해 조절된 전사 인자로서 작용한다. 표적 유전자는 지방세포의 지질 대사 및 분화에 관여하는 효소를 엔코딩한다. 따라서, 지질 대사를 조절하는데 관여하는 전사 인자가 발견됨으로써 척추동물에서 에너지 항상성 조절에 대한 통찰력이 제공되고, 추가로 비만, 당뇨병 및 이상지질혈증과 같은 장애에 대한 치료제 개발을 위한 표적이 제공된다.

<3> PPAR γ 는 리간드에 의해 활성화된 전사 인자의 핵수용체 슈퍼패밀리의 일원이고, 지방조직 특이적 방식으로 발현되는 것으로 밝혀졌다. 이의 발현은 다수의 전구지방세포 (preadipocyte) 세포계의 분화 과정 도중 초기에 유도된다. 또 다른 연구로부터, PPAR γ 가 지방생성 시그널링 캐스케이드에서 중추적인 역할을 담당한다는 사실이 현재 입증되었다. 또한, PPAR γ 는 항-비만 및 당뇨 질환에 대해 작용하는 중요한 단계인 것으로 밝혀진 지방세포 분화 및 에너지 항상성을 조절하는데 관여하는 ob/렙틴(ob/leptin) 유전자를 조절한다.

<4> 지방세포 분화에서의 PPAR γ 의 역할을 이해하기 위해, 다수의 연구자들이 PPAR γ 활성화 물질의 확인에 초점을 맞추었다. 또한, 시험관내에서 전구지방세포 및 간엽 줄기세포에 대한 지방생성 효과 및 인슐린 비의존성 당뇨병 (NIDDM)의 동물 모델에서 항당뇨병 효과를 지니는 것으로 공지되었던, 화합물의 일군인 티아졸리딘디온이 PPAR γ 에 선택적인 리간드인 것으로 입증되었다. 보다 최근에는, 뮤린 PPAR γ 을 선택적으로 활성화시키는 화합물이 마우스에서 생체내 항당뇨병 활성을 지니는 것으로 밝혀졌다.

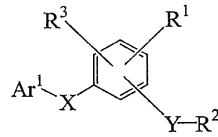
<5> 항당뇨병제의 티아졸리딘디온 군에 대해 진보가 이루어졌음에도 불구하고, 허용되지 않는 부작용 때문에 이들의 임상적 사용이 제한되어 왔다. 따라서, NIDDM 및 지질 대사 및 에너지 항상성과 관련된 그 밖의 장애를 치료하는데 유용한 PPAR γ 의 효력있고 선택적인 활성화 물질이 여전히 필요하다. 더욱이, PPAR γ 활성을 차단하는 화합물은 전구지방세포가 지방세포로 성숙되는 것을 방해하는데 유용하므로, 이들 화합물은 비만 및 바람직하지 못한 지방세포 성숙과 관련된 장애를 치료하는데 유용할 것이다. 놀랍게도, 본 발명은 활성화 물질로서 유용한 화합물 뿐만 아니라 PPAR γ 활성의 길항물질, 이들을 함유하는 조성물 및 이들을 사용하는 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

<6>

<7> 한 가지 일면에 있어서, 본 발명은 대사 장애 또는 염증 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 전형적으로 치료학적 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물을 이를 필요로 하는 피검자에게 투여하는 것을 포함한다:



<8>

<9> 상기 식에서, 기호 Ar¹은 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐을 나타내고; X는 -O-, -C(O)-, -CH(R¹⁰)-, N(R¹¹)- 및 -S(O)_k- 로부터 선택된 2가 연결기이며, 여기서 R¹⁰은 수소, 시아노 및 (C₁-C₄)알킬로부터 선택되고, R¹¹은 수소 및 (C₁-C₈)알킬로부터 선택되고, 아래첨자 k는 0 내지 2의 정수이며; 단, Ar¹이 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴인 경우, X는 -S(O)_k가 아니다.

<10> 문자 Y는 화학식 -N(R¹²)-S(O)₂-를 지닌 2가 연결기를 나타내며, 여기서 R¹²는 수소 또는 (C₁-C₈)알킬이다.

<11> 기호 R¹은 수소, (C₂-C₈)헤테로알킬, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)알콕시, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴, -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶, -O-C(O)-R¹⁷ 또는 -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁷을 나타내며, 여기서 R¹⁴는 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)헤테로알킬, 아릴 및 아릴(C₁-C₄)알킬로부터 선택되고; R¹⁵ 및 R¹⁶은 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)헤테로알킬, 아릴 및 아릴(C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 이들 각각이 결합되어 있는 질소와 함께 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고; R¹⁷은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)헤테로알킬, 아릴 및 아릴(C₁-C₄)알킬로부터 선택되고; 아래첨자 p는 0 내지 3의 정수이고; 아래첨자 q는 1 내지 2의 정수이다.

<12> R²는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고;

<13> R³는 할로젠 및 (C₁-C₈)알콕시로부터 선택된다.

<14> 또 다른 일면에 있어서, 본 발명은 PPAR_γ에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법 및 PPAR_γ를 조절하는 방법을 제공한다.

<15> 또 다른 일면에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

발명의 상세한 설명

약어 및 정의

<18> 본원에 사용된 약어는 별다른 표시가 없는 한 통상적인 약어이다.

<19> 본원에 사용된 용어 "당뇨병"은 제 I 유형의 당뇨병 (연소성 당뇨병) 또는 제 II 유형의 당뇨병 (인슐린 비의존성 당뇨병 또는 NIDDM), 바람직하게는 제 II 유형의 당뇨병을 의미한다.

<20> 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"란 질병 및/또는 이에 수반되는 증상을 완화시키거나 제거하는 방법을 의미한다.

<21> 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"이란 질병에 걸릴 가능성을 감소시키거나 제거하는 방법을 의미한다.

<22> 본원에 사용된 용어 "PPAR_γ 매개성 질환 또는 장애" 등은 부적절한, 예를 들어 정상 보다 작거나 큰 PPAR_γ 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 의미한다. PPAR_γ 매개성 질환 또는 장애는 부적절한 PPAR_γ 활성에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개될 수 있다. 그러나, PPAR_γ 매개성 질환 또는 장애는 PPAR_γ의 조절이 근원이

되는 질환 또는 질병에 어떤 효과를 일으키는 질환 또는 장애이다(예를 들어, PPAR γ 길항물질은 적어도 일부의 환자에게서 환자의 안녕감 (well-being)을 약간 개선시켜준다). PPAR γ 매개성 질환 및 장애의 예로는, 대사 장애, 예를 들어 당뇨병, 비만, 과혈당증, 인슐린 내성, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 고지단백질혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증 및 이상지질혈증, 및 염증 질환, 예를 들어 류마티스성 관절염 및 죽상 동맥경화증을 포함한다.

- <23> 용어 "조절하다"는 PPAR γ 의 기능 또는 활성을 증가시키거나 감소시킬 수 있는 화합물의 능력을 의미한다. 조절은, 본원에 기술된 바와 같이, 직접적 또는 간접적인 PPAR γ 의 억제 또는 활성화를 포함한다. 억제물질은, 예를 들어 결합하여 자극을 부분적으로 또는 전체적으로 차단하고, 활성화를 감소시키거나 억제하거나 지연시키고, 신호 전달을 비활성화시키거나 탈감작시키거나 하향 조절하는 화합물, 예를 들어 길항물질이다. 활성화 물질은, 예를 들어 결합하여 활성화를 자극하거나, 증가시키거나, 개시시키거나, 활성화시키거나, 촉진시키거나, 향상시키거나, 신호 전달을 감작시키거나 상향 조절하는 화합물이며, 예를 들어 작용물질이다.
- <24> 용어 "치료학적 유효량"은 치료하려는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시키거나, 이러한 증상의 발병을 예방하는데 충분할 정도로 투여되는 화합물의 양을 의미한다.
- <25> 용어 "피검자"란 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등을 포함하나 이들에 제한되지 않는, 포유동물과 같은 동물을 포함하는 것으로 본원에 규정된다. 바람직한 구체에 있어서, 피검자는 인간이다.
- <26> 용어 "알킬"은, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 별다른 표시가 없는 한, 직쇄 또는 분지쇄, 또는 시클릭 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합물을 의미하며, 이는 완전 포화되거나, 단일불포화되거나 다중불포화될 수 있고, 탄소원자의 수가 표시된 (즉, C₁-C₁₀은 1개 내지 10개의 탄소를 의미함) 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있다. 포화 탄화수소 라디칼의 예에는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 시클로헥실, (시클로헥실)에틸, 시클로프로필메틸, 예를 들어 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기가 있다. 불포화 알킬기는 1개 이상의 2중 결합 또는 3중 결합을 지닌 기이다. 불포화 알킬기의 예에는, 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1-프로피닐 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체가 있다. 용어 "알킬"은, 별다른 표시가 없는 한, "헤테로알킬", "시클로알킬" 및 "알킬렌"과 같은 하기 더욱 상세히 규정된 알킬의 유도체를 포함하기도 한다. 용어 "알킬렌"은, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, -CH₂CH₂CH₂CH₂- 로 예시되는, 알칸으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 전형적으로, 알킬기의 탄소수는 1 내지 24개이며, 탄소수가 10개 이하인 기가 본 발명에서 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 탄소수가 8개 이하인 단쇄성 알킬 또는 알킬렌기이다.
- <27> 용어 "헤테로알킬"은, 그 자체로 또는 또 다른 용어와 결합된 형태로, 별다른 표시가 없는 한, 표시된 탄소수 및 O, Ni, Si 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자로 구성된, 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 시클릭 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합물이며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 배치될 수 있다. 헤테로원자 Si는 알킬기가 분자의 나머지 부분에 결합되는 위치를 포함하는 헤테로알킬기의 임의의 위치에 배치될 수 있다. 이것의 예로는, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, 및 -CH=CH-N(CH₃)-CH₃가 있다. 2개 이하의 헤테로원자가 연속될 수 있다[예를 들어, -CH₂-NH-OCH₃ 및 -CH₂-O-Si(CH₃)₃]. 용어 "헤테로알킬"에는 "헤테로알킬렌" 및 "헤테로시클로알킬"과 같은 하기 더욱 상세히 설명된 라디칼이 또한 포함된다. 용어 "헤테로알킬렌"은, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, -CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂- 및 -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-와 같은, 헤테로알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로알킬렌기의 경우, 헤테로원자는 사슬 말단 중 어느 하나 또는 둘 모두를 차지할 수도 있다. 더욱이, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기 뿐만 아니라 본 발명에 제공된 그 밖의 모든 연결기에 관하여, 연결기의 배향은 암시되어 있지 않다.
- <28> 용어 "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"은, 그 자체로 또는 다른 용어와 결합된 형태로, 별다른 표시가 없는 한, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 시클릭 변형체를 나타낸다. 또한, 헤테로시클로알킬의 경우, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지 부분에 결합되는 위치를 차지할 수 있다. 시클로알킬의 예에는, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등이 있다. 헤테로시클로알킬의 예에는, 1-

(1,2,5,6-테트라히드로피리디), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등이 있다.

<29> 용어 "할로" 또는 "할로겐"은, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 별다른 표시가 없는 한, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 또한, "플루오로알킬"과 같은 용어는 모노플루오로알킬 및 폴리플루오로알킬을 포함한다.

<30> 단독으로 사용되거나 다른 용어와 결합된 형태로 (예를 들어, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬) 사용된 용어 "아릴"은, 별다른 표시가 없는 한, 단일 고리 또는 서로 접합되거나 공유결합되는 다수의 고리 (3개 이하의 고리)일 수 있는 방향족 치환기를 의미한다. 상기 고리는 N, O 및 S로부터 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있으며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 4차화된다. 헤테로원자를 함유하는 아릴기는 "헤테로아릴"로 지칭될 수 있으며, 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합될 수 있다. 아릴 기의 예에는, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디, 3-피리디, 4-피리디, 2-피리미디, 4-피리미디, 2-벤조티아졸릴, 5-벤조티아졸릴, 2-벤즈옥사졸릴, 5-벤즈옥사졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀리닐, 5-이소퀴놀리닐, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀리닐, 및 6-퀴놀리닐이 포함되나 이들에 제한되지 않는다. 상기 언급된 아릴 고리 시스템 각각에 대한 치환기는 하기 기재된 허용되는 치환기들의 군으로부터 선택된다. 용어 "아릴알킬"은 아릴기, 알킬기(예를 들어, 벤질, 페넬, 피리디메틸 등) 또는 헤테로알킬기(예를 들어, 페녹시메틸, 2-피리디닐옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)에 결합되어 있는 라디칼을 포함한다.

<31> 상기 용어 (예를 들어, "알킬", "헤테로알킬" 및 "아릴") 각각은 표시된 라디칼의 치환된 형태 및 치환되지 않은 형태 둘 모두를 포함한다. 각각의 라디칼 유형에 대한 바람직한 치환기는 하기와 같다.

<32> 알킬 및 헤테로알킬 라디칼 (알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐 및 헤테로시클로알케닐로서 종종 일컬어지는 것들을 포함함)에 대한 치환기는 0 내지 (2N+1)의 수 (여기서, N은 이러한 라디칼 중의 전체 탄소수 임)로 -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -할로젠, -SiR'R'R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN 및 -NO₂ 로 부터 선택된 다양한 기일 수 있다. R', R'' 및 R'''는 각각 독립적으로 수소, 치환되지 않은 (C₁-C₈)알킬 및 헤테로알킬, 치환되지 않은 아릴, 1개 내지 3개의 할로겐으로 치환된 아릴, 치환되지 않은 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시기, 또는 아릴-(C₁-C₄)알킬기를 의미한다. R' 및 R''가 동일한 질소 원자에 결합되는 경우, 이들은 질소 원자와 결합하여 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 예를 들어, -NR'R''는 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함한다. 치환기에 대한 상기 검토로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 할로알킬 (예를 들어, -CF₃ 및 -CH₂CF₃) 및 아실 (예를 들어, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ 등)과 같은 기를 포함하고자 한다는 것을 이해할 것이다. 바람직하게는, 알킬기(및 관련된 알콕시, 헤테로알킬 등)은 치환되지 않거나, 할로젠, -OR', =O, -NR'R'', -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN 및 -NO₂ 로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환기를 지닌다. 더욱 바람직하게는, 알킬 및 관련기는 할로젠, -OR', =O, -NR'R'', -SR', -CO₂R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -CN 및 -NO₂ 로부터 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기를 지닌다.

<33> 마찬가지로, 아릴기에 대한 치환기는 달라지며, 이들은 0 내지 방향족 고리 시스템상의 열린 원자가의 전체수 범위의 수로, 할로젠, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR''C(O)NR'R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, 퍼플루오로(C₁-C₄)알콕시, 및 퍼플루오로(C₁-C₄)알킬로부터 선택되는데; 여기서, R', R'' 및 R'''는 수소, (C₁-C₈)알킬 및 헤테로알킬, 치환되지 않은 아릴, (치환되지 않은 아릴)-(C₁-C₄)알킬, 및 (치환되지 않은 아릴)옥시-(C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게는, 아릴기는 치환되지 않거나, 할로젠, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R',

-CONR'R', -C(O)R', -NR'C(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R', 퍼플루오로(C₁-C₄)알콕시, 및 퍼플루오로(C₁-C₄)알킬로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환기를 지닌다. 더욱더 바람직하게는, 아틸기는 할로겐, -OR', -NR'R', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R', -NR'C(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R', 퍼플루오로(C₁-C₄)알콕시, 및 퍼플루오로(C₁-C₄)알킬로부터 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기를 지닌다.

<34> 아틸 고리의 인접 원자들 상의 치환기 중 2개가, T 및 U가 독립적으로 -NH-, -O-, -CH₂- 또는 단일 결합이고, q가 0 내지 2의 정수인 화학식의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 대안적으로, 아틸 고리의 인접 원자들 상의 치환기 중 2개가, A 및 B가 독립적으로 -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- 또는 단일 결합이고, r이 1 내지 3의 정수인 화학식 -A-(CH₂)_r-B-의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 1개는 2중 결합으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 대안적으로, 아틸 고리의 인접 원자들 상의 치환기 중 2개는 화학식 -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며, 상기 화학식에서 s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는 -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, 또는 -S(O)₂NR'- 이다. -NR'- 및 -S(O)₂NR'- 중의 치환기 R'는 수소 또는 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬로부터 선택된다.

<35> 본원에 사용된 용어 "헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S) 및 규소 (Si)를 포함한다.

<36> 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본원에 기술된 화합물 상에서 발견되는 특정 치환기에 따라 달라지나, 비교적 비독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성인 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 중성 형태의 이러한 화합물을 충분한 목적하는 염기와 순수한 상태로 또는 적합한 비활성 용매중에서 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가염의 예는, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 암모늄염, 유기 아미노염, 또는 마그네슘염, 또는 유사한 염이 있다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 중성 형태의 이러한 화합물을 충분한 목적하는 산과 순수한 상태로 또는 적합한 비활성 용매중에서 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 예에는, 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일탄산수소산, 인산, 일인산수소산, 이인산수소산, 황산, 일황산수소산, 하이드로요오드산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 옥살산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 비교적 비독성인 유기산으로부터 유래된 염이 있다. 또한, 알긴산염 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투로르산 등과 같은 유기산의 염이 있다 (참조: Berge, S.M., et al., "Pharmaceuticals Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). 본 발명의 몇몇 특정 화합물은 이러한 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있도록 하는 염기성 작용기 및 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.

<37> 중성 형태의 화합물은 염을 염기 또는 산과 접촉시킨 후, 통상적인 방식으로 모(parent) 화합물을 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 모형태 (parent form)의 화합물은 극성 용매 중의 용해도와 같은 특정 물리적 특성면에서 다양한 염 형태와 다르지만, 염은 본 발명의 목적상 화합물의 모형태와 동등하다.

<38> 염 형태 이외에, 본 발명은 전구약물 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기술된 화합물의 전구약물은 생리적 조건하에서 용이하게 화학적 변화를 거쳐 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 또한, 전구약물은 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학적 시약이 함유된 경피 패치 저장용기에 넣어져 있는 경우 본 발명의 화합물로 서서히 전환될 수 있다. 전구약물은 종종 유용한데, 이는 몇몇 경우에 이들 전구약물이 모약물보다 투여가 용이할 수 있기 때문이다. 이러한 전구약물은 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용이 가능할 수 있지만, 모 약물은 그렇지 않다. 또한, 전구약물은 모 약물에 비해 약제학적 조성물 중에서의 개선된 용해도를 지닐 수 있다. 여러가지 다양한 전구약물 유도체가 당 분야에 공지되어 있는데, 예를 들어 전구약물의 가수분해성 절단 또는 산화적 활성화에 의존하는 유도체들이 있다. 전구약물의 예로는 에스테르 ("전구약물")로서 투여된 후, 활성물질인 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되는 본 발명의 화합물이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 추가의 예에는 본 발명의 화합물의 펩티드 유도체가 있다.

<39> 본 발명의 특정 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하며, 본 발명의 범위에 속하는 것으로 의도된다. 본 발명의 특정 화합물은 다수의 결정성 또는 비결정성 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태

는 본 발명에 의해 고려되는 용도에 상응하며, 본 발명의 범위에 속하는 것으로 의도된다.

<40> 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 중심) 또는 2중 결합을 지니며; 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체 및 개개의 이성질체가 모두 본 발명의 범위에 속하는 것으로 의도된다.

<41> 본 발명의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비정상적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수도 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 삼중수소 (³H), 요오드-125 (¹²⁵I) 또는 탄소-14 (¹⁴C)와 같은 방사선 동위원소로 방사선 표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변이체는, 방사선이든지 아니든지, 본 발명의 범위에 속하는 것으로 의도된다.

<42> **발명의 구체예**

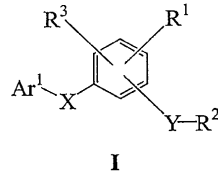
<43> PPAR γ 를 조절하는 새로운 군의 화합물이 발견되었다. 생물학적 환경 (예를 들어, 피검자의 세포 유형, 병리학 적 상태 등)에 따라, 이러한 본 발명의 화합물은 PPAR γ 을 활성화시키거나 이의 활성을 억제시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 에너지 항상성, 지질 대사, 지방세포 분화 및 염증과 관련된 질환 및 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다 (참조: Ricote et al. (1998) Nature 391:79-82 및 Jiang et al. (1998) Nature 391:82-86). 예를 들어, PPAR γ 를 활성화시키는 화합물은 당뇨병과 같은 대사성 장애를 치료하는데 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 당뇨병과 같은 대사성 장애의 합병증, 예를 들어 신경병증, 망막병증, 사구체경화증 및 심혈관 장애를 예방하고 치료하는데 유용하다.

<44> 항당뇨병 활성 이외에, 다수의 합성 PPAR γ 리간드는 당뇨 및 비만 상태를 악화시킬 수 있는 상태인 체중 증가를 또한 촉진시킨다. 본원에 예시된 리간드는 이러한 현저한 체중 증가없이 혈청 글루코스 농도를 효과적으로 저하시킴으로써 이러한 프로파일을 개선시킨다.

<45> 보다 일반적인 군의 관련 화합물은 몇몇 경우에 개질되어, 모 화합물을 능가하는 노출 및 생체내 수명을 지닌 약리학적으로 활성인 대사물질을 생성시킨다. 특정 만성 질환을 치료함에 있어서, 이러한 대사물질은 유해한 상태와 관련되어 왔다. 본 발명에 의해 고려되는 화합물 중 일부는 이러한 장기 지속성 대사물질의 형성을 방지하면서, 일반적 군의 바람직한 약리학적 특성을 여전히 보유하고 있다.

<46> PPAR γ 조절물질

<47> 본 발명은 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 제공한다:



<48>

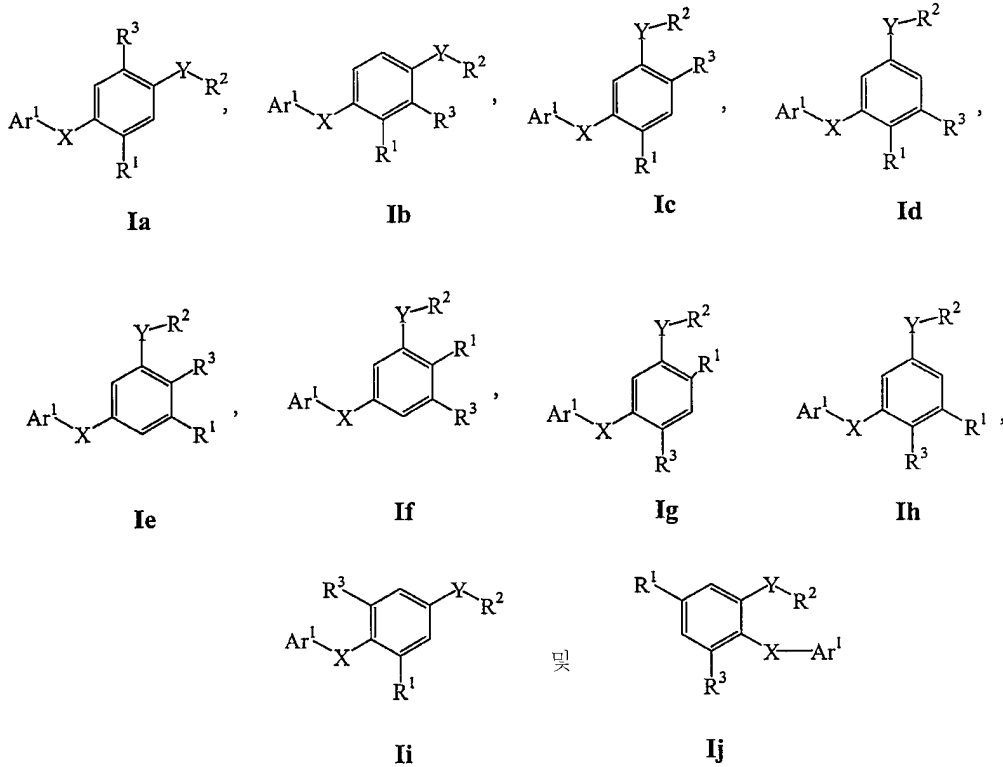
<49> 상기 식에서, 기호 Ar¹은 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐기를 나타낸다. 문자 X는 -O-, -C(O)-, -CH(R¹⁰)-, N(R¹¹)- 및 -S(O)_k-로부터 선택된 2가 연결기이며, 여기서 R¹⁰은 수소, 시아노 및 (C₁-C₄)알킬을 나타내고; R¹¹은 수소 및 (C₁-C₈)알킬을 나타내고, 아래첨자 k는 0 내지 2의 정수이며; 단, Ar¹이 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴인 경우, X는 -S(O)_k가 아니다.

<50> 문자 Y는 화학식 -N(R¹²)-S(O)₂-의 2가 연결기를 나타내며, 여기서 R¹²는 수소 또는 (C₁-C₈)알킬이다. 기호 R¹은 수소, (C₂-C₈)헤테로알킬, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)알콕시, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵, R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴, -S(O)_q-NR¹⁵, R¹⁶, -O-C(O)-R¹⁷ 또는 -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁷을 나타내며, 여기서 R¹⁴는 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)헤테로알킬, 아릴 및 아릴(C₁-C₄)알킬로부터 선택되고; R¹⁵ 및 R¹⁶은 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)헤테로알킬, 아릴 및 아릴(C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택된 성분이거나, 이들 각각이 결합되어 있는 질소와 함께 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고; R¹⁷은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)헤테로알킬, 아릴 및 아릴(C₁-C₄)알킬로부터 선택되고; 아래첨자 p

는 0 내지 3의 정수이고; 아래첨자 q는 1 내지 2의 정수이다.

<51> 기호 R^2 는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고; R^3 는 할로젠 또는 (C_1-C_8) 알콕시를 나타낸다.

<52> 당업자는 다수의 구조적 이성질체가 화학식 (I)로 표시됨을 이해할 것이다. 구체에 중 일군에 있어서, 이성질체는 페닐 고리 상의 기들이 불연속적인 위치를 점유하는 것들이다. 그 밖의 구체에 있어서, 이러한 화합물은 하기 화학식 (Ia-Ij)으로 표시되는 구조학적 배향을 지닌 것들이다:



Ar^1 은 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴이다

<53>

<54> 다수의 바람직한 구체에가 본원에 제공된다. 예를 들어, 바람직한 일 구체에에 있어서, Ar^1 은 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴이고; X는 -O- 또는 $-N(R^{11})-$ 이고; Y는 $-NH-S(O)_2-$ 이고; R^1 은 수소, 할로젠, (C_1-C_8) 알콕시, (C_1-C_8) 알킬, $-CO_2R^{14}$ 또는 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 이며, 여기서 R^{14} 은 수소, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 헤테로알킬, 아릴 및 아릴 (C_1-C_4) 알킬이고, R^{15} 및 R^{16} 은 수소, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 헤테로알킬, 아릴 및 아릴 (C_1-C_4) 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 이들 각각이 결합되어 있는 질소와 함께 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고; R^2 는 치환되거나 치환되지 않은 페닐이며; R^3 는 할로젠 또는 (C_1-C_4) 알콕시이다.

<55>

또 다른 바람직한 구체에에 있어서, R^1 은 할로젠, 시아노, (C_1-C_8) 알콕시, (C_1-C_8) 알킬, $-CO_2R^{14}$ 및 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 으로부터 선택되는데, 여기서 R^{14} 은 (C_1-C_8) 알킬이고; R^{15} 및 R^{16} 은 수소 및 (C_1-C_8) 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 이들 각각이 결합되어 있는 질소와 함께 5원 또는 6원 고리를 형성한다.

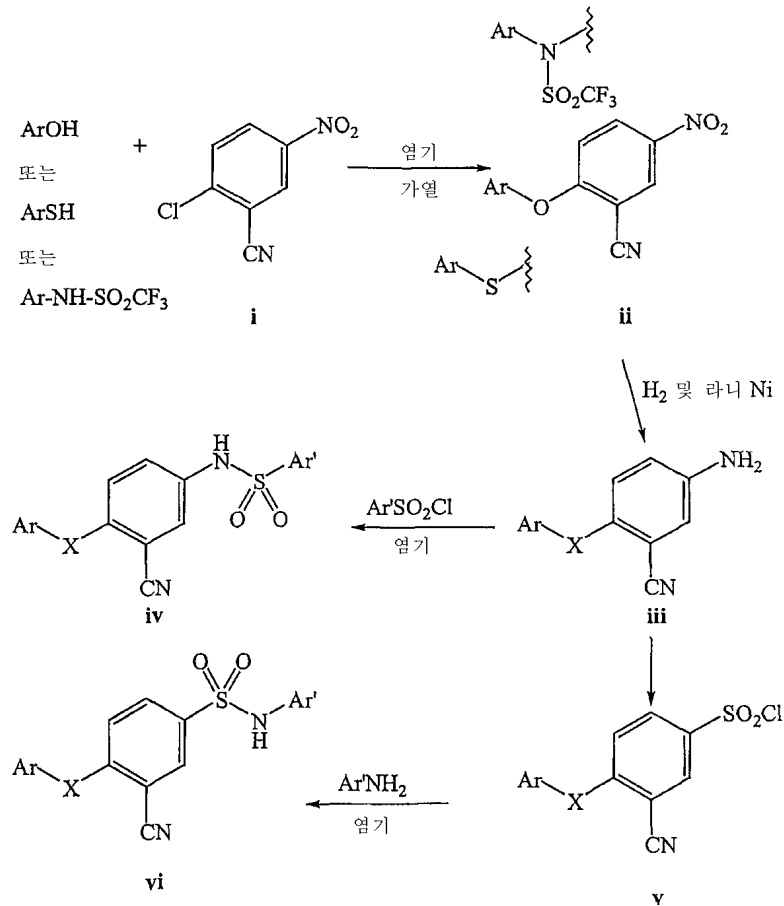
<56>

다른 바람직한 구체에에 있어서, R^1 은 할로젠, 시아노, (C_1-C_8) 알콕시 및 (C_1-C_8) 알킬로부터 선택된다. 그 밖의 바람직한 구체에에 있어서, X는 -O- 및 -NH-로부터 선택된다. 다른 바람직한 구체에에 있어서, R^2 는 할로젠, 시아노, 니트로, $-OCF_3$, -OH, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-CF_3$, (C_1-C_8) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기를 지닌 치환된 페닐이다.

시켜서 아닐린 유도체 (iii)를 수득한다. (iii)을 염기 (전형적으로, 3차 아민)의 존재하에서 적합한 아릴설포닐 할라이드 (Ar^1SO_2Cl)로 설포닐화시켜서 목적 화합물 (iv)를 수득한다. 화합물 (iii)은 화학식 (vi)의 관련 화합물로 전환될 수도 있는데, 여기서 설포나미드 연결기가 역으로 배향된다. 따라서, 아닐린 (iii)을 벤젠설포닐 클로라이드 (v)로 전환시키는 것은 호프만 (Hoffman)의 문헌 [Organic Syntheses Collective Volume VII, pp. 508-511]에 기재된 방법을 사용하여 달성될 수 있다. (v)를 적합한 아닐린으로 후속 처리하여 목적 화합물 (vi)을 수득한다.

<73>

반응식 1

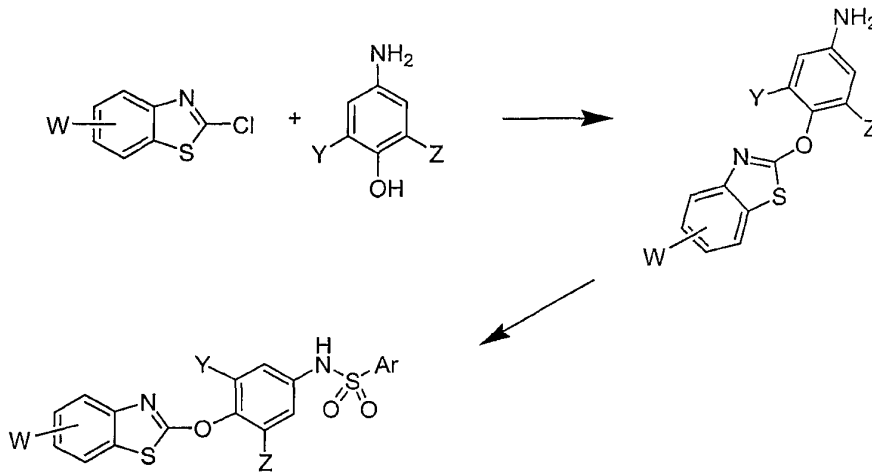


<74>

<75> 반응식 2는 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 또 다른 방법을 도시한다 (하기 식에서, Ar¹은 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴이고, X는 -O- 임).

<76>

반응식 2

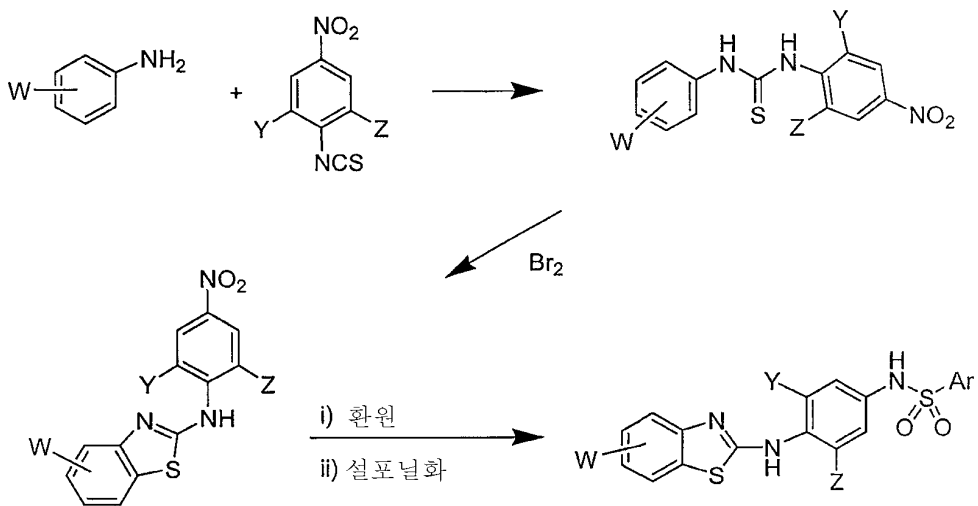


<77>

<78> 반응식 3은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 또 다른 방법을 도시하며, 하기 식에서 Ar¹은 치환되거나 치환되지 않은 2-벤조티아졸릴이고, X는 -N(R¹¹)- 이다.

<79>

반응식 3



<80>

<81> 본 발명의 그 밖의 화합물은, 예를 들어 3,4-디플루오로니트로벤젠, 3-클로로-4-플루오로니트로벤젠, 2-클로로-5-니트로아니솔, 3-브로모-4-플루오로니트로벤젠 등을 출발물질로 하여 제조될 수 있다.

<82>

화합물의 분석

<83>

본 발명의 화합물을, 문헌[Jiang, et al., Nature **391**:82-86 (1998), Ricote, et al., Nature **391**:79-82 (1998) 및 Lehmann, et al., J. Biol. Chem. **270**(12): 12953-12956 (1995)]에 기재된 검정법과 같은 검정법을 사용하여, PPAR γ 수용체의 조절에 대해 평가할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물을 하기와 같이 PPAR γ -GST 융합 단백질로부터 방사선 표지된 BRL 49653을 치환할 수 있는 이들의 능력에 대해 평가될 수 있다:

<84>

재료:

<85> PPAR γ -GST 융합 단백질 (표준 절차에 따라 제조됨), 비활성이 50 Ci/mmol인 [³H]-BRL 49653, 폴리필트로닉스 유니필터 (Polyfiltronics Unifilter) 350 여과 플레이트 및 글루타티온-세파로스 (glutathione-Sepharose®) 비드 [파마시아(Pharmacia): BSA 및 DTI가 빠져있을 수 있는 10x 결합 완충액으로 2회 세척됨].

<86> 방법:

<87> 결합 완충액(10mM 트리스-HCl, pH 8.0, 50mM KCl, 10mM DTT, 0.02% BSA 및 0.01% NP-40)을 80 μ l의 양으로 여과 플레이트의 웰에 첨가한다. 이후, 상기 시험 화합물을 10 μ l의 DMSO에 첨가한다. PPAR γ -GST 융합 단백질 및 방사선 표지된 BRL 화합물을 10mM DTT를 함유하는 결합 완충액 중에서 예비혼합하고, 10 μ l 양으로 상기 플레이트의 웰에 첨가하여, 최종 농도가 1 μ g/웰의 PPAR γ -GST 융합 단백질 및 10nM [³H]-BRL 49653 화합물이 되도록 한다. 상기 플레이트를 15분 동안 항온배양시킨다. 글루타티온-아가로오스 비드를 50 μ l의 결합 완충액에 첨가하고, 상기 플레이트를 1시간 동안 격렬하게 흔들어 준다. 이 플레이트를 200 μ l/웰의 결합 완충액(BSA 및 DTT 비함유)으로 4회 세척한다. 플레이트 저부를 밀봉하고, 200 μ l/웰의 신틸레이션 콕테일(scintillation cocktail)을 첨가한다. 플레이트의 상부를 밀봉한 후, 방사선 활성을 측정한다.

<88> 조성물

<89> 본 발명의 화합물은 어떠한 적합한 경로를 통해, 가장 바람직하게는 경구적으로 또는 비경구적으로 이러한 경로에 적합하게 맞추어진 제제로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 주사에 의해, 예를 들어, 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내 또는 복강내 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 활성 성분이 규정된 시간에 걸쳐 방출되는 저류물(depot) 제형의 용도에 관한 것이다. 또한, 상기 화합물은 본원에서 흡입에 의해, 예를 들어, 비강내 투여될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물은 경피적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 화학식(I)의 화합물 또는 화학식(I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

<90> 본 발명의 화합물로부터의 약제 조성물을 제조하기 위해, 약제학적으로 허용가능한 담체는 고체이거나 액체일 수 있다. 고형 제제에는, 분말, 정제, 환약, 캡슐, 카세(cachet), 좌약 및 분산성 과립이 있다. 고형 담체는 희석제, 향미제, 결합제, 방부제, 정제 봉해제 또는 캡슐 물질로서도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

<91> 분말에서, 담체는 미립 활성 성분과의 혼합물 형태로 존재하는 미립 고형물일 수 있다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 성질을 갖는 담체와 적당한 비율로 혼합되어 목적하는 형태 및 크기로 압축된다.

<92> 분말 및 정제는 바람직하게는 5% 또는 10% 내지 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아린산마그네슘, 셀룰로스, 락토오스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 저점 용융 왁스 및 코코아 버터 등이 있다. 상기 용어 "제제"란 것은, 캡슐이 되게 하는 담체로서의 캡슐 물질과 활성 화합물과의 제형을 포함하는 것으로 의도되며, 캡슐 중에 활성 성분은 그 밖의 담체의 사용 유무와 상관없이 담체에 의해 둘러 싸여서 담체와 결합된다. 마찬가지로, 카세 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환약, 카세 및 로젠지가 경구 투여에 적합한 고형 투여형으로서 사용될 수 있다.

<93> 좌약을 제조하기 위해, 지방산 글리세라이드의 혼합물 또는 코코아 버터와 같은 저용점 왁스를 먼저 용해시키고, 활성 성분을 균일하게 교반하여 내부에 분산시킨다. 이후, 용융된 균질한 혼합물을 편리한 크기의 주형에 붓고 냉각시켜서 고형화시킨다.

<94> 액체형 제제에는, 용액, 현탁액 및 에멀션, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액이 있다. 비경구적으로 주사하기 위해, 액체 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액의 용액으로 제형될 수 있다.

<95> 경구 사용에 적합한 수성 용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 필요에 따라 적합한 착색제, 향료, 안정화제 및 증점제를 첨가하므로써 제조될 수 있다. 경구 적 용도로 적합한 수성 현탁액은, 미립 활성 성분을, 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 그밖의 공지된 현탁제와 같은 점성 물질과 함께 물에 분산시키므로써 형성될 수 있다.

<96> 또한, 사용 직전에 경구 투여용 액체형 제제로 전환시키기 위해서 고체형 제제가 포함된다. 이러한 액체형에는 용액, 현탁액 및 에멀션이 포함된다. 이러한 제제는 활성 성분 이외에 착색제, 향료, 안정화제, 완충액, 인공 및 천연 감미료, 분산제, 증점제 및 가용화제 등을 함유할 수 있다.

<97> 약제학적 제제는 바람직하게는 단위 투여형으로 존재한다. 이러한 투여형에 있어서, 제제는 적합한 양의 활성

성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여형은 패키징된 제제일 수 있으며, 이러한 패키지는 패킷된 (packeted) 정제, 캡슐, 및 바이알(vial) 또는 앰푸울(ampoule) 중의 분말과 같은 개별 양의 제제를 함유한다. 또한, 단위 투여형은 캡슐, 정제, 카세 또는 로젠지 자체일 수 있고, 또는 이들이 적합한 갯수로 패키징된 형태 일 수 있다.

<98> 단위 용량의 제제 중 활성 성분의 양은 세부 용도 및 활성 성분의 효력에 따라 0.1mg 내지 1000mg, 바람직하게는 1.0mg 내지 100mg에서 변화되거나 조절될 수 있다. 이 조성물은 필요에 따라, 그 밖의 상용가능한 치료제를 함유할 수 있다.

<99> 비만, 당뇨, 염증 질환 또는 PPAR γ 에 의해 매개된 그 밖의 질환 또는 장애를 치료하기 위한 치료적 용도에 있어서, 본 발명의 약제학적 방법에 사용되는 화합물은 일당 약 0.001mg/kg 내지 약 100mg/kg의 초기 투여량으로 투여된다. 약 0.1mg/kg 내지 약 10mg/kg의 일일 용량 범위가 바람직하다. 그러나, 투여량은 환자의 요건, 즉, 치료할 질환의 중증도, 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 세부 상황에 따른 적합한 투여량의 결정은 전문의의 기술에 의한다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 적은, 소량의 투여량으로 개시된다. 이후, 투여량은 이러한 상황에서 최적의 효과가 달성될 때까지 조금씩 증가된다. 편의상, 총 일일 투여량은 필요에 따라 정해진 기간 (일) 동안에 나누어 투여된다.

<100> 조성물을 유리하게 조합시키고/조합시키거나, 대사 장애 및 염증 질환, 이것들의 합병증 및 이들과 관련된 병리 (예를 들어, 심혈관 질병 및 고혈압)의 치료 및/또는 예방에 유용한 제(agents)와 병행시킬 수 있다. 대부분의 경우에, 대상 화합물 또는 조성물의 투여는 이러한 대안적인 제들과 병행되어 이러한 제의 효능을 증진시킨다. 따라서, 일부 경우에서, 본 발명의 화합물을 조합시키거나, 예를 들어 항당뇨제와 함께 투여되는 경우에 단독으로 사용되는 경우에 예상되는 양보다 적거나, 병행 치료를 위해 계산된 양보다 적은 투여량으로 사용될 수 있다.

<101> 병행 치료에 적합한 제는 최근 시판되고 있는 것들 및 개발 중에 있거나 개발될 것들이 포함된다. 대사 장애의 치료에 유용한 예시적 제로는, (a) 인슐린, 설폰닐우레아[예를 들어, 메글리나티드(meglitinide), 톨부타미드(tolbutamide), 클로르프로파미드(chlorpropamide), 아세토헥사미드(acetohexamide), 톨라자미드(tolazamide), 글리부리드(glyburide), 글리피지드(glipizide) 및 글리메피리드(glimepiride)], 비구아니드, 예를 들어, 메트포르민[글루코파지[®](*Glucoophage*[®])], α -글루코시다아제 억제제[아카보오스(acarbose)], 티아졸리디논 화합물, 예를 들어, 로시글리타존(rosiglitazone)(아반디아[®](*Avandia*[®])), 트로글리타존(troglitazone)(레줄린[®](*Rezulin*[®])) 및 피오글리타존(pioglitazone)(악토스[®](*Actos*[®])); (b) β_3 아드레날린 작용성 수용체 작용물질, 랩틴 또는 이들의 유도체 및 뉴로펩티드 Y 길항물질; (c) 담즙산 격리제[예를 들어, 콜레스티라민(cholestyramine) 및 콜레스티폴(colestipol)], HMG-CoA 환원효소 억제제, 예를 들어, 스타틴(statin)[예를 들어, 로바스타틴(lovastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 프라바스타틴(pravastatin) 및 심바스타틴(simvastatin)], 니코틴산(니아신), 피브린산 유도체[예를 들어, 겐피브로질(gemfibrozil) 및 클로피브레이트(clofibrate)] 및 니트로글리세린을 포함하나, 이들에 제한되는 것은 아니다. 염증 질환의 치료에 유용한 예시적 제로는 (a) 프로피온산 유도체와 같은 비스테로이드계 항염증제(NSAID)[예컨대, 알미노프로펜(alminoprofen), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 부클록산(bucloxic acid), 카르프로펜(carprofen), 펜부펜(fenbufen), 페노프로펜(fenoprofen), 플루프로펜(fluprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 인도프로펜(indoprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 미로프로펜(mioprofen), 나프록센(naproxen), 옥사프로진(oxaprozin), 피르프로펜(pirprofen), 프라노프로펜(pranoprofen), 수프로펜(suprofen), 티아프로펜산(tiaprofenic acid) 및 티옥사프로펜(tioxaprofen)], 아세트산 유도체[예를 들어, 인도메타신(indometacin), 아세메타신(acemetacin), 알클로페낙(alclofenac), 클리다낙(clidanac), 디클로페낙(diclofenac), 펜클로페낙(fenclofenac), 펜클로즈산(fenclozic acid), 펜티아작(fentiazac), 푸로페낙(furofenac), 이부페낙(ibufenac), 이속세팍(isoxepac), 옥스피낙(oxpinac), 설린닥(sulindac), 티오피낙(tiopinac), 톨메틴(tolmetin), 지도메타신(zidometacin) 및 조메피락(zomepirac)], 페남산 유도체[예를 들어, 플루페남산(flufenamic acid), 메클로페남산(meclofenamic acid), 메페남산(mefenamic acid), 니플롬산(niflumic acid) 및 톨페남산(tolfenamic acid)], 비페닐카르복실산 유도체[예를 들어, 디플루니살(diflunisal) 및 플루페니살(flufenisal)], 옥시캄[예를 들어, 이속시캄(isoxicam), 피록시캄(piroxicam), 수독시캄(sudoxicam) 및 테녹시캄(tenoxicam)], 살리실레이트[예를 들어, 아세틸 살리실산 및 설파살라진(sulfasalazine)] 및 피라졸론[예를 들어, 아파존(apazone), 베즈피페틸론(bezpiperylon), 페프라존(feprazone), 모페부타존(mofebutazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone) 및 페닐부타존(phenylbutazone)];

(b) 시클로옥시게나아제-2(COX-2) 억제제, 예컨대, 셀레콕시브(celecoxib)[셀레브렉스[®](celebrex[®])] 및 로페콕시브(rofecoxib)[비옥스[®](Vioxx[®])] 및 (c) 포스포디에스테라아제 제 IV 유형(PDE-IV)의 억제제를 포함하나, 이들에 제한되는 것은 아니다.

<102> **사용 방법**

<103> 본 발명은 상기 화합물 및 조성물을 사용하여 대사 장애 또는 염증 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 화합물 및 조성물을 사용하여 PPAR γ 에 의해 매개된 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

<104> 또 다른 일면에서, 본 발명은 상기 화합물 및 조성물을 사용하여 PPAR γ 를 조절하는 방법을 제공한다. 이 방법은 세포를 화학식(I)의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다.

실시예

<105> 하기 실시예는 예시로서 제시되는 것이며, 본 발명의 범주를 제한하려는 것이 아니다.

실시예

<106> 하기 사용된 시약 및 용매는 알드리치 케미컬 코퍼레이션(Aldrich Chemical Co.: 미국 위스콘신 밀워키에 소재함)과 같은 판매처로부터 입수할 수 있다. ¹H-NMR 스펙트럼을 바리안 게미니(Varian Gemini) 400 MHz NMR 분광계를 사용하여 기록하였다. 현저한 피크를 하기 순서대로 도표로 작성하였다: 양성자 수, 다중도(s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br s, 브로드(broad) 단일선) 및 커플링 상수(Hz). 전자 이온화(EI) 질량 스펙트럼을 휴렛 팩커드(Hewlett Packard) 5989A 질량 분광계를 사용하여 기록하였다. 질량 분광법 결과는 질량 대 전하의 비로서, 그 다음 괄호안에 각 이온의 상대 존재비로서 기록하였다. 표에서, 단일 m/e 값은 가장 통상적인 원자 동위원소를 갖는 M + H(또는 M-H로 명시되어 있는) 이온에 대해 기록한 것이다. 동위원소 패턴은 모든 경우에 있어서 예측된 화학식에 대응한다. 전자분무 이온화(ESI) 질량 분광계 분석을 샘플 전달용 HP1 100 HPLC를 사용하여 휴렛-팩커드 1100 MSD 전자분무 질량 분광계로 수행하였다. 통상적으로, 분석물을 메탄올에 0.1mg/ml로 용해시키고, 1 μ l를 전달 용매와 함께 질량 분광계에 주입하여 100 내지 1500 달톤(D)으로 스캐닝하였다. 모든 화합물을, 전달 용매로서 1% 아세트산과 함께 1:1 아세토니트릴/물을 사용하여 포지티브 ESI 모드에서 분석할 수 있었다. 또한, 하기 화합물을 전달 용매로서 아세토니트릴/물 중의 2mM NH₄OAc를 사용하여 네가티브 ESI 모드에서 분석하였다.

<108> **약어**

트리에틸아민(Et₃N), 메탄올(MeOH), 디메틸설폭사이드(DMSO), N-메틸모르폴린(NMM), 디메틸포름아미드(DMF), 4-(디메틸아미노)피리딘(DMAP), 3-클로로퍼옥시벤조산(mCPBA), 에틸 아세테이트(AcOEt), 에탄올(EtOH), 헥사메틸포스포르아미드(HMPA), 아세트산(AcOH), 실버 벤조에이트(AgOBz), 테트라히드로푸란(THF), N-히드록시벤조트리아졸(HOBT), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAT), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(EDCI).

<109> 하기 화합물들을 제조하는데 사용된 특정 중간체는 2000년 6월 28일자로 출원된 공동 계류 중인 미국 특허 출원 제 09/606,433호에 기술되어 있다.

실시예 1

<111> 하기 벤젠설포닐 클로라이드를 상응하는 시판되는 아닐린으로부터 알. 브이.호프만(R. V. Hofman)의 문헌(참조: *Org. Syn. Coll. Vol. VII*, 508-511)에 기술된 과정에 따라 제조하고, 하기 실시예를 실시하는데 이를 사용하였다.

<112> 2-클로로-4-t-부틸벤젠설포닐 클로라이드(1a).수율 34%

¹H NMR

(CDCl₃) δ 8.06 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.48 (1H, d, J= 8.4 Hz), 1.37 (9H, s);

m.p. 68.8 °C.

<113>

<114> 2-트리플루오로메틸-4-클로로벤젠설포닐 클로라이드(1b) 고형물로서의 수율 76%.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.325 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.966 (br s, 1H), 7.829 (br d, J=8.4 Hz, 1H). m.p. 37.0 °C

<115>

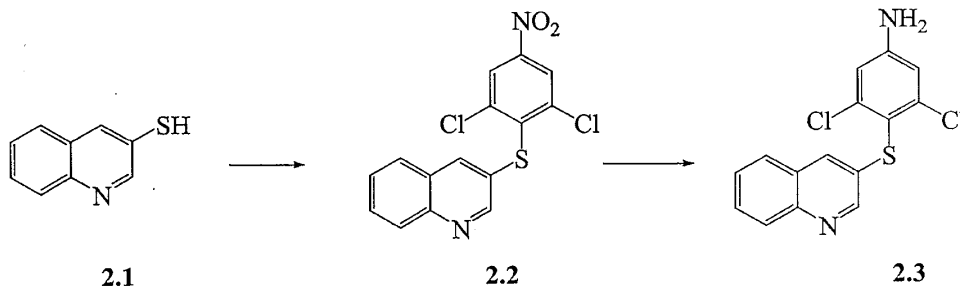
<116> 2-클로로-4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(1c).오일로서의 수율 47%.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.28 (1H, d, J= 8.8 Hz), 2.47 (3H, s)

<117>

<118>

실시예 2



<119>

<120> **화합물 2.3.** 화합물 2.1을 알버트(Albert) 및 발린(Barlin)의 문헌(참조: *J. Chem. Soc.* 2384-2396(1959)에 기술된 과정을 변형시켜 제조하였다. 3-아미노퀴놀린(15.0g, 105mmol)을 0 내지 5°C에서 10N HCl(40ml), 얼음(21g) 및 물(100ml)의 혼합물에 현탁시킨 다음 아질산나트륨(7.6g, 110mmol)을 서서히 첨가하였다. 이후, 혼합물을 45°C에서 물(60ml) 중의 크산틴에틸칼륨(20.8g, 125mmol)의 또 다른 용액에 나누어 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 가열시킨 다음 냉각시켰다. 이후, 혼합물을 에테르로 추출하였다. 에테르성 용액을 2N NaOH 용액, 물 및 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 후, 용매를 제거하자 갈색 오일(15g)이 형성되었고, 이후, 이것을 에탄올(150ml)에 용해시키고, 질소 분위기 하에서 밤새 KOH(25g)와 함께 환류시켰다. 이후, 에탄올 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 물과 에테르 사이에서 분리시켰다. 에테르성 용액을 폐기하였다. 수성 용액을 pH 약 4로 산성화시킨 후, 에테르로 추출하였다. 에테르성 용액을 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 갈색 오일로서 미정제 생성물(7.5g)을 수득하였다. 이어서, 용리액(0%-5%-10% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)을 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 고형물로서 3-메르캅토퀴놀린 **2.1**(5.35g, 32% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO) δ 9.02 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.63 (1H, d, J= 2.2 Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 7.75-8.02 (1H, m), 7.60-7.67 (1H, m).

<121>

<122> 에탄올(100ml)에 용해시킨 3-메르캅토퀴놀린(**2.1**)(1.18g, 7.33mmol)과 1,2,3-클로로-5-니트로벤젠(1.66g, 7.33mmol)의 혼합물에 t-BuOK의 THF 용액(7.5ml, 1M)을 첨가하였다. 이후, 혼합물을 밤새 80°C로 가열한 다음, 냉각시켰다. 에탄올 용매를 제거한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분리시켰다. 유기 용액을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과하였다. 이후, 여액을 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액(10% 헥산/디클로로메탄)을 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 황색 오일로서 화합물 (**2.2**)(1.80g, 70% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO) δ

8.75 (1H, d, J = 2.3), 8.51 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.74-7.80 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m).

<123>

<124>

화합물(2.2)(1.80g, 5.1mmol) 및 염화주석(II) 이수화물(6.88g, 30mmol)의 에틸 아세테이트 용액(100ml)을 환류 하에 밤새 가열한 다음, 냉각시켰다. 이후, 이 용액을 1N NaOH 용액(400ml)에 부었다. 30분 교반시킨 후, 혼합물을 분리하고, 유기 용액을 물, 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후, 용액을 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(10ml)과 혼합하고, 초음파 처리하였다. 이후, 진공 여과하여 회백색 고형물로서 아닐린(2.3)(1.35g, 82% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO) δ 8.61 (1H, d, J =

2.4), 7.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.54-7.60 (1H, m). mp 213.2 °C.

<125>

<126>

실시예 3

<127>

화합물 3.

<128>

아닐린(2.3)(250mg, 0.78mmol) 및 2-클로로벤젠설포닐 클로라이드(339mg, 1.60mmol)을 THF(5ml)와 디클로로메탄(5ml)의 혼합된 용매 중에 용해시켰다. 이 용액에 피리딘(0.185ml, 2.34mmol) 및 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 이 용액을 50°C에서 가열하여 디클로로메탄을 증류시켜 제거한 다음, 진공을 인가하여 THF를 증류시켰다. 잔류물을 용리액(2.5% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)을 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 회백색 고형물로서 설폰아מיד(3)(302mg, 78%)(표 1 참조)를 수득하였다.

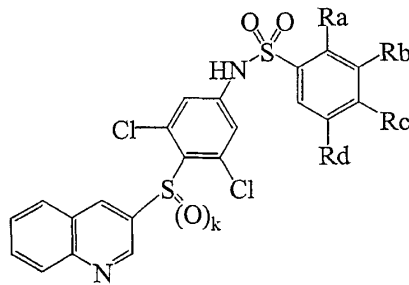
¹H NMR(DMSO) δ

11.58 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.83-8.00 (3H, m), 7.67-7.75 (3H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 7.31 (2H, s). MS (M+H) 494.9. mp: 219.6 °C. 분석 계산치 : C 50.87, H 2.64, N 5.65; 실측치 : C 50.86, H 2.62, N 5.52.

<129>

<130>

표 1



화합물	k	R _a	R _b	R _c	R _d	m/e (M+H)
3	0	Cl	H	H	H	495
4.1	0	Cl	H	Cl	H	529
4.2	0	H	H	H	H	461
4.3	0	Cl	H	CF ₃	H	561 (M-H)
5.1	1	Cl	H	H	H	511
5.2	1	Cl	H	Cl	H	543 (M-H)
5.3	1	H	H	H	H	477

<131>

<132>

실시예 4

<133>

표 1의 화합물을 화합물(2.3) 및 상응하는 아릴설폰닐 클로라이드로부터 실시예 3의 방법에 의해 제조하였다.

<134>

실시예 4.1

¹H NMR(DMSO) δ 11.66 (1H, 브로드), 8.63 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.18 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.85-8.00 (4H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.32 (2H, s). MS (M+H) 529.0. mp 214.0 °C. 원소 분석 : 이론치: C 47.56, H 2.28, N 5.28; 실측치: C47.30, H 2.36, N 5.37.

<135>

<136>

실시예 4.2

¹H NMR(DMSO): δ 11.22 (1H, s), 8.61 (1H, d, J= 2.3 Hz), 7.82-7.98 (5H, m), 7.57-7.75 (5H, m), 7.34 (2H, s). MS (M+H) 461.0. mp 246.8 °C. 원소 분석: 이론치: C 54.67, H 3.06, N 6.07; 실측치: C 54.71, H 3.05, N 5.94.

<137>

<138>

실시예 4.3

¹H NMR (DMSO) δ 11.70-12.00 (1H, 브로드), 8.60-8.67 (1H, m), 8.35-8.43 (1H, m), 8.20-8.25 (1H, m), 7.56-8.06 (6H, m), 7.32-7.38 (2H, m). MS (M-H) 560.9. mp: 225.1 °C. 원소 분석: 이론치: C 46.86, H 2.15, N 4.97; 실측치: C. 47.01, H 2.26, N 4.98.

<139>

<140>

실시예 5

<141>

설폰사이드로의 황 산화를 위한 일반적인 절차

<142>

실시예 3 또는 4의 나프틸티오에테르(0.2mmol)를 디클로로메탄(10ml) 및 메탄올(5ml)의 혼합된 용매 중에 용해시켰다. 이 용액에 20분 간격을 두고 6개의 배치로 mCPBA(120mg, 0.7mmol, 77% 순수)를 첨가하였다. 이후, 이 용액을 5% 티오황산나트륨 용액, 1% 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이후, 이를 용리액(5%-30% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)을 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 상응하는 설폰사이드를 수득하였다.

<143>

실시예 5.1

¹H NMR (DMSO): δ 11.75 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.15-8.20 (2H, m), 8.09 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.85-7.91 (1H, m), 7.67-7.75 (3H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 7.17 (2H, s). MS (M+H) 511. mp 239.5 °C (분해) 원소 분석: 이론치: C 49.28, H 2.56, N 5.47; 실측치: C 49.30, H 2.63, N 5.37.

<144>

<145>

실시예 5.2

¹H NMR(DMSO): δ 11.5-12.0 (브로드), 8.83 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.15-8.20 (2H, m), 8.09 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.85-7.92 (2H, m), 7.55-7.75 (2H, m), 7.17 (2H, s). MS (M-H) 542.9. mp: 234.4. 원소 분석: 이론치: C 46.17, H 2.21, N 5.13; 실측치: C 45.97, H 2.26, N 4.92.

<146>

<147>

실시예 5.3

$^1\text{H NMR(DMSO)}$ δ 11.43 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.82-7.90 (3H, m), 7.58-7.74 (4H, m), 7.21 (2H, s).

MS (M+H) 476.9. mp 261.8 °C (분해) 원소 분석: 이론치 : C 52.83, H 2.96, N 5.87; 실측치: C 52.71, H 3.05, N 5.71.

<148>

<149>

실시예 6

<150>

2-아미노-4-클로로-벤젠티올 히드로클로라이드(6).

<151>

단레이(Danley) 등의 문헌(참조: (1965) *Can. J. Chem.* 43:2610-2612)에 기술된 과정에 따라, 황(알드리치, 9.6g, 300mmol)을 용융된 황화나트륨 9수화물(알드리치, 24.0g, 100mmol)에 용해시키므로써, 사황화나트륨을 얻었다. 이와 같은 고온 액체를 95% 에탄올(140ml) 중의 2,5-디클로로니트로벤젠(알드리치, 38.4g, 200mmol) 용액에 첨가하였다. 발열 반응이 중단된 후, 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 고온에서 여과시켰다. 침전물을 물(50ml) 및 에탄올(50ml)로 세척하여 황색 고형물로서 37.7g의 중간체인 트리설파이드를 수득하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H).

<152>

<153>

진한 염산(125ml)를, 95% 에탄올(200ml) 중에 현탁시킨 상기 트리설파이드(37.7g)와 주석(알드리치, 88g, 737mmol)의 잘 교반된 현탁액에 서서히(밤새, 15시간) 첨가하였다. 고온 용액을 여과한 후, 여액을 실온에서 밤새 방치하여 미정제 생성물을 침전시켰다. 이 침전물을 여과에 의해 수거하고, 1:1의 에탄올/진한 HCl로 세척하였다. 1:1의 MeOH/진한 HCl로부터 재결정화시켜 백색 침상으로서 화합물 6(13.8g)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6)$ δ 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H).

<154>

<155>

실시예 7

<156>

2-아미노-4-메틸-벤젠티올 히드로클로라이드(7).

<157>

비스-(4-메틸-2-니트로페닐)-트리설파이드를, 95% EtOH(150ml) 중의 4-클로로-3-니트로-톨루엔(알드리치, 34.3g, 200mmol), 황(알드리치, 9.6g, 300mmol) 및 황화나트륨 9수화물(알드리치, 24.0g, 100mmol)을 출발 물질로 사용하여 실시예 6의 방법으로 제조하였다. 27.7g의 트리설파이드를 황색 고형물로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR (400MHz, CDCl}_3)$ δ 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

<158>

<159>

실시예 6에서와 같이 비스-(4-메틸-2-니트로페닐)트리설파이드를 환원시켜 재결정화 후의 혼합물로서 화합물 7(11.3g)을 수득하고, 이를 후속 반응에 직접 사용하였다.

<160>

실시예 8

<161>

5-클로로-2-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-벤조티아졸(8).

<162>

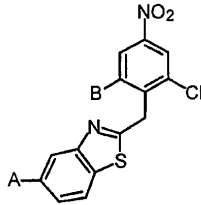
디. 엘. 보거(D. L. Boger)의 문헌(참조: *J. Org. Chem.* 43:2296-2297(1978)에 기술된 과정을 변형시켜, $\text{P}_2\text{O}_5/\text{MeSO}_3\text{H}$ (알드리치, 7.5g, 1:10, w:w) 용액을 2-아미노-4-클로로-벤젠티올 히드로클로라이드(실시예 6, 1.96g, 10.0mmol) 및 (2,6-디클로로-4-니트로-페닐)-아세트산(2.50g, 10.0mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 90°C에서 밤새(15시간) 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 생성된 혼합물을 EtOAc(50ml)로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, 염수 용액(100ml)으로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 고형물을 크로마토그래피(CH_2Cl_2)하여 연황색 고형물로서 화합물 8(3.7g, 99%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.28 (s, 2H), 7.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H). MS (M+H) 373.

<163>
<164>
<165>

표 2의 화합물을 실시예 8의 방법을 사용하여 제조하였다.

표 2



화합물	A	B
8	Cl	Cl
9	Cl	H
10	CF ₃	Cl

화합물	A	B
11	CF ₃	H
12	H	Cl
13	H	H
14	Me	Cl
15	Me	H

<166>
<167>
<168>

실시예 9

5-클로로-2-(2-클로로-4-니트로-벤질)-벤조티아졸(9).

¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H). MS (M+H) 339.

<169>
<170>
<171>

실시예 10

2-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-5-트리플루오로메틸-벤조티아졸(10).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 2H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H). MS (M+H) 407.

<172>
<173>
<174>

실시예 11

2-(2-클로로-4-니트로-벤질)-5-트리플루오로메틸-벤조티아졸(11)

¹H

NMR (CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.96 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H) 4.70 (s, 2H). MS (M+H) 371.

<175>

<176> 실시예 12

<177> 2-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-벤조티아졸(12)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 2H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 4.94 (s, 2H). MS (M-H) 337.

<178>

<179> 실시예 13

<180> 2-(2-클로로-4-니트로-벤질)-벤조티아졸(13)

¹H NMR (CDCl₃) δ

8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H). MS (M+H) 305.

<181>

<182> 실시예 14

<183> 2-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-5-메틸-벤조티아졸(14)

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). MS (M+H) 353.

<184>

<185> 실시예 15

<186> 2-(2-클로로-4-니트로-벤질)-5-메틸-벤조티아졸(15)

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). MS (M-H) 317.

<187>

<188> 실시예 16-23

<189> 표 2의 화합물을, 표 3에 기재된 바와 같은 하기 방법 중 하나를 사용하여 표 3의 아닐린으로 환원시켰다.

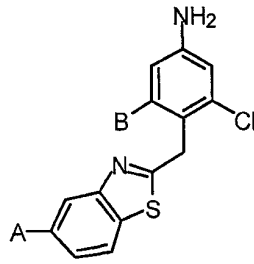
<190> **방법 A.** 에틸 아세테이트(0.1M) 중의 니트로 화합물 용액에 환류하에 이염화주석(II) 이수화물(5당량)을 첨가하였다. 환류 하에서 0.5 내지 2시간이 경과한 후에, 고온의 혼합물을, 새로 준비된 상기 부피의 2배의 에틸 아세테이트 및 50 당량의 1N KOH를 함유하는 분별 깔대기에 붓고, 계속해서 가운시켰다. 이 혼합물을 신속하게 추출하고 분리시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 농축시켜 아닐린을 수득하였는데, 이것은 보통 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

<191> **방법 B.** 실시예 39 참조

<192> **방법 C.** 이소프로판올(50ml)/THF(20ml) 중 니트로 화합물(7mmol)의 용액에 물 중 라니 니켈 슬러리(0.5ml)를 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기 하에서 주위 압력 및 온도에서 24시간 동안 교반시켰다. 셀라이트 플러그(Celite plug)를 통해 여과시킨 후, 용액을 진공 하에 농축시켜 목적하는 아닐린을 수득하였다. 셀라이트 플러그 상의 잔류하는 라니 니켈을 할로젠화된 용매 중에 현탁시켜 탈활성화시켰다.

<193>

표 3



화합물	A	B	방법
16	Cl	Cl	A
17	Cl	H	B
18	CF ₃	Cl	A
19	CF ₃	H	B
20	H	Cl	B
21	H	H	B
22	Me	Cl	B
23	Me	H	B

<194>

실시예 16

<195>

3,5-디클로로-4-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민(16).

<196>

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.52 (s, 2H). MS (M+H) 343.

<197>

실시예 17

<198>

3-클로로-4-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민(17).

<199>

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.05-7.95 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.36 (s, 2H). MS (M+H) 309.

<200>

실시예 18

<201>

3,5-디클로로-4-(5-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민(18).

<202>

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.29 (br s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.81(s, 2H), 4.56 (s, 2H). MS (M+H) 377.

<203>

실시예 19

<204>

<205> 3-디클로로-4-(5-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민(19).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.25 (br s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H). MS (M+H) 343.

<206>

<207> 실시예 20

<208> 4-벤조티아졸-2-일메틸-3,5-디클로로-페닐아민(20).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.99 (dd, J = 8.0, 0.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.51 (s, 2H). MS (M+H) 309.

<209>

<210> 실시예 21

<211> 4-벤조티아졸-2-일메틸-3-클로로-페닐아민(21).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.35 (s, 2H). MS (M+H) 275.

<212>

<213> 실시예 22

<214> 3,5-디클로로-4-(5-메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민(22).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). MS (M+H) 323.

<215>

<216> 실시예 23

<217> 3-클로로-4-(5-메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민(23).

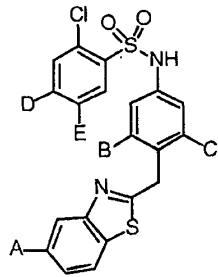
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). MS (M+H) 289.

<218>

<219> 표 4의 화합물을, 표 3의 화합물 및 상응하는 아릴설폰닐 클로라이드로부터 통상적인 방법을 사용하여 제조하였다.

<220>

표 4



화합물	A	B	D	E
24	Cl	Cl	CF ₃	H
25	Cl	Cl	Cl	H
26	Cl	Cl	Cl	Me
27	Cl	H	CF ₃	H
28	CF ₃	Cl	CF ₃	H
29	CF ₃	Cl	Cl	H
30	CF ₃	H	CF ₃	H
31	CF ₃	H	Cl	H

화합물	A	B	D	E
32	H	Cl	CF ₃	H
33	H	Cl	Cl	H
34	H	Cl	Cl	Me
35	H	H	CF ₃	H
36	Me	Cl	CF ₃	H
37	Me	H	CF ₃	H

<221>

<222>

<223>

실시예 24

2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(24).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.56 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.62 (s, 2H). MS (M-H) 583.

<224>

<225>

<226>

실시예 25

2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-벤젠설포나미드(25).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.40 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.62 (s, 2H). MS (M-H) 549.

<227>

<228>

실시예 26

<229> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-5-메틸-벤젠설포나미드(26).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.33 (br s, 1H),
8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H),
7.45 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (M-H) 563.

<230>

<231>

실시예 27

<232> 2-클로로-N-[3-클로로-4-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(27).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.24 (br s, 1H),
8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz,
1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd,
J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H). MS (M-H) 549.

<233>

<234>

실시예 28

<235> 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(5-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(28).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-
 d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.20
(br s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.67
(s, 2H). MS (M-H) 617.

<236>

<237>

실시예 29

<238> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(5-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-벤젠설포나미드(29).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.41 (s, 1H),
8.29 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz,
1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.67 (s,
2H). MS (M-H).

<239>

<240>

실시예 30

<241> 2-클로로-N-[3-클로로-4-(5-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(30).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.25 (br
s, 1H), 8.32-8.22 (m, 3H), 8.16 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz,
1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H). MS
(M-H) 583.

<242>

<243>

실시예 31

<244> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-4-(5-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-벤젠설포나미드(31).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.10 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H). MS (M-H) 549.

<245>

<246>

실시예 32

<247> N-[4-벤조티아졸-2-일메틸-3,5-디클로로-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(32).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.61 (s, 2H). MS (M-H) 549.

<248>

<249>

실시예 33

<250> N-[4-벤조티아졸-2-일메틸-3,5-디클로로-페닐]-2,4-디클로로-벤젠설포나미드(33).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.60 (s, 2H). MS (M-H) 515.

<251>

<252>

실시예 34

<253> N-[4-벤조티아졸-2-일메틸-3,5-디클로로-페닐]-2,4-디클로로-5-메틸-벤젠설포나미드(34).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (M-H) 531.

<254>

<255>

실시예 35

<256> N-(4-벤조티아졸-2-일메틸-3-클로로-페닐)-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(35).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.23 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H). MS (M-H) 517.

<257>

<258>

실시예 36

<259> 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(5-메틸-벤조디아졸-2-일메틸)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(36).
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (M-H) 563.

<260>

<261>

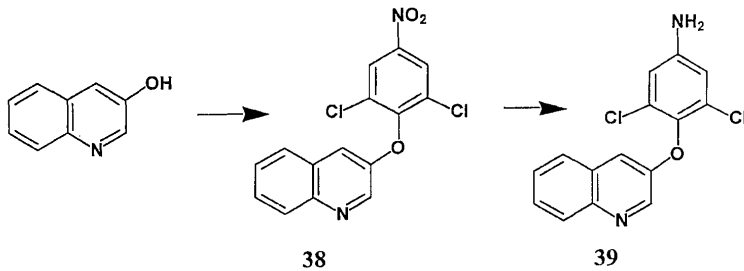
실시예 37

<262> 2-클로로-N-[3-클로로-4-(5-메틸-벤조디아졸-2-일메틸)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(37).

<263>

<264>

실시예 38



<265>

<266> 3-히드록시퀴놀린[문헌(참조: Naumann, et., Synthesis, 1990, 4, 279-281)에 기술된 과정에 따라 제조됨](3g) 및 1,2,3-트리클로로-5-니트로벤젠(4.7g)을 DMF(80mL) 중에 용해시키고, 탄산세슘(7.4g)과 함께 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 얼음/물(500mL)에 부었다. 생성된 회백색 침전물을 여과로 회수하고, 헥산으로 헹궈서 후속 반응에 사용하기에 적당한 고형물(6.9g)로서 화합물**38**을 수득하였다.

<267>

<268>

실시예 39

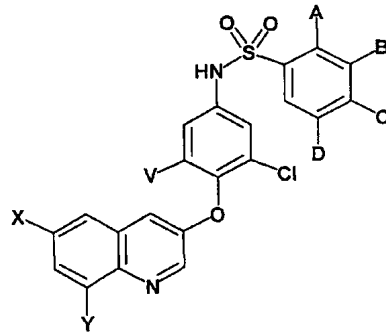
<269> 에탄올/THF/물(비율 40:20:10) 중 화합물**38**(6.9g)의 용액에 염화암모늄(3.3g) 및 분말 철(3.4g)을 첨가하였다. 이 혼합물을 5시간 동안 가열하여 환류시켰다. 이후, 고온 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화된 NaHCO_3 용액으로 세척하고 나서, 물 및 염수로 세척하였다. 이 용액을 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축시켜, 회백색 고형물(5.6g)로서 화합물**39**을 수득하였다.

<270>

<271> 통상적인 방법에 따라 다양한 설포닐 염화물로 아닐린**39**을 처리하여 표 5의 설포나미드**40-44**를 수득하였다.

<272>

표 5



화합물	X	Y	V	A	B	C	D
40	H	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H
41	H	H	Cl	Cl	H	CF ₃	H
42	H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
43	H	H	Cl	Cl	H	Cl	Me
44	H	H	H	Cl	H	Cl	H
45	CO ₂ Me	H	Cl	Cl	H	Cl	H
46	H	CO ₂ Me	Cl	Cl	H	Cl	H
47	CO ₂ H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
48	H	CO ₂ H	Cl	Cl	H	Cl	H
49	Me	H	Cl	Cl	H	Cl	Me
50	H	H	F	Cl	H	Cl	Me

<273>

<274>

실시예 40

¹H NMR (DMSO) δ 11.4-11.6 (1H, 넓은), 8.87 (1H, d, J= 2.9 Hz), 8.15-8.22 (2H, m), 8.00-8.08 (2H, m), 7.87 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.55-7.68 (2H, m), 7.47 (1H, d, J= 2.9 Hz), 7.35 (2H, s). MS (M-H) 545. mp 98.8 °C.

<275>

<276>

실시예 41

¹H NMR(DMSO) δ 11.58 (1H, s), 8.86 (1H, d, J= 2.9 Hz), 8.38 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.23 (1H, s), 8.01 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.53-7.68 (2H, m), 7.46 (1H, d, J= 2.9 Hz), 7.34 (2H, s). MS (M-H) 545.0.

<277>

<278>

실시예 42

¹H NMR(d₆-아세톤) δ 9.9 (1H, br s), 8.794 (1H, d, J= 2.9 Hz), 8.23 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.035 (1H, br d, J=8.4 Hz), 7.793 (1H, d, J= 1.5 Hz), 7.78 (1H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.57 (1H, td, J= 6.8, 1.2 Hz), 7.476 (2H, s), 7.364 (1H, d, J=2.6 Hz). MS (M-H) 511.0.

<279>

<280>

실시예 43

$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}/\text{CDCl}_3) \delta$ 2.43(3H, s), 7.10(1H, d, J=3Hz), 7.26(2H, s),
7.48-7.64(4H, m), 7.96(1H, s), 8.09(1H, d, J= 8.7Hz), 8.78(1H, d, J=3Hz).

MS(M+H) 527. mp 233-235 °C.

<281>

<282>

실시예 44

$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}/\text{CDCl}_3) \delta$ 7.14(1H, dd, J=2.6Hz, J=8.9Hz), 7.26(1H, d, J=8.9Hz),
7.33(1H, d, J=2.6Hz), 7.56-7.58(2H, m), 7.66-7.69(2H, m), 7.87(1H, m), 7.93(1H, d, J=2.0Hz),
8.00(1H, m), 8.09(1H, d, J=8.5Hz), 8.80(1H, d, J=2.9Hz), 11.06(1H, brs). MS(M+H) 479. mp
122 °C.

<283>

<284>

실시예 45

3-[2,6-디클로로-4-(2,4-디클로로-벤젠설포닐아미노)-페녹시]-퀴놀린-6-카르복실산 메틸 에스테르(45).

<285>

<286>

피리딘(0.13mL, 1.53 mmol) 및 CH_2Cl_2 (3.7mL) 중 3-(4-아미노-2,6-디클로로-페녹시)-퀴놀린-6-카르복실산 메틸 에스테르(96) (0.93mmol) 및 2,4-디클로로벤젠설포닐 클로라이드(250mg, 1.02mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO_3 를 반응 혼합물에 첨가하였고, 이후 AcOEt로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헥산/AcOEt=2/1, 실리카 겔 80g)로 정제하여 화합물(45)(237mg, 41%, 제 3단계로 수득됨)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 3.90 (3H, s), 7.31(2H, s),
7.72 (1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.79 (1H, d, J=3.0Hz), 7.96 (1H, d, J=1.8Hz), 8.11 (2H, s),
8.18 (1H, d, J=7.8Hz), 8.64 (1H, s), 8.99 (1H, d, J=3.0Hz), 11.42 (1H, br s). MS (M+H)
571.

<287>

<288>

실시예 46

3-[2,6-디클로로-4-(2,4-디클로로-벤젠설포닐아미노)-페녹시]-퀴놀린-8-카르복실산 메틸 에스테르(46).

<289>

<290>

피리딘(0.15mL, 1.80 mmol) 및 CH_2Cl_2 (5mL) 중 3-(4-아미노-2,6-디클로로-페녹시)-퀴놀린-8-카르복실산 메틸 에스테르(99) (1.26mmol)의 용액에 2,4-디클로로벤젠설포닐 클로라이드(381mg, 1.55mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO_3 를 반응 혼합물에 첨가하였고, 이후 AcOEt로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헥산/AcOEt=2/1, 실리카 겔 80g)로 정제하여 화합물(46)(506mg, 70%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 3.91 (3H, s), 7.31(2H, s), 7.57-7.65 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J=2.1, 8.6Hz), 7.83(1H, d, J=8.6Hz), 7.96 (2H, d, J=2.1Hz), 8.03 (1H, d, J=8.6Hz), 8.18 (1H, d, J=8.6Hz), 8.94 (1H, d, J=2.1Hz), 11.4 (1H, br s), MS(M+H) 571.

<291>

<292>

실시예 47

3-[2,6-디클로로-4-(2,4-디클로로-벤젠설포닐아미노)-페녹시]-퀴놀린-6-카르복실산(47).

<293>

<294>

THF/MeOH(2mL/2mL) 중에 용해시킨 3-[2,6-디클로로-4-(2,4-디클로로-벤젠설포닐아미노)-페녹시]-퀴놀린-6-카르복실산 메틸 에스테르(45) (200mg, 0.35mmol)의 용액에 4N NaOH(0.1mL, 0.4mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을

2.5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2N HCl을 사용하여 중화시키고 나서 농축시켰다. 잔류물을 AcOEt로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축시켜 고형물을 수득하였다. 미정제 생성물을 헥산/AcOEt로 재결정하여 화합물47)(153mg, 78%)을 수득하였다.

¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 7.16 (2H, s),

7.62(1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.73 (1H, d, J=2.9Hz), 7.82 (1H, s), 8.08-8.11 (3H, m), 8.60

(1H, s), 8.95 (1H, d, J=2.9Hz), 13.2 (1H, br s), MS (M+H) 557. mp 228-2.

<295>

<296>

실시예 48

<297>

3-[2,6-디클로로-4-(2,4-디클로로-벤젠설포닐아미노)-페녹시]-퀴놀린-8-카르복실산(48).

<298>

THF/MeOH=0.1mL/0.3mL 중 3-[2,6-디클로로-4-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포닐아미노)-페녹시]-퀴놀린-8-카르복실산 메틸 에스테르(47) (402mg, 0.77mmol)의 용액에 4N NaOH(0.2mL, 0.77mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 12시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 수성 NH₄Cl에 용해시키고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축시켜, 백색 고형물로서 화합물48)(197mg, 50%)을 수득하였다.

¹H NMR (300MHz,DMSO-

d₆) δ 7.32 (2H, s), 7.70-7.81(2H, m), 7.90 (1H, d, J=2.2Hz), 7.96 (1H, d, J=2.2Hz), 8.17-

8.19 (1H, m), 8.22-8.24 (1H, m), 8.38-8.39 (1H, m), 9.11 (1H, d, J=2.2Hz), 11.4 (1H, br

s), 15.4 (1H, br s). MS (M+H) 557. mp 263-266 °C.

<299>

<300>

실시예 49

<301>

2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-메틸-퀴놀린-3-일옥시)-페녹시]-5-메틸-벤젠설포나미드(49).

<302>

피리딘(0.12mL, 1.48 mmol) 및 CH₂Cl₂(4mL) 중 3,5-디클로로-4-(6-메틸-퀴놀린-3-일옥시)페닐아민(100) (400mg, 1.25mmol)의 용액에 2,4-디클로로-5-메틸벤젠설포닐 클로라이드(325mg, 1.25mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헥산/AcOEt=2/1, 실리카 겔 80g)로 정제하여 백색 고형물로서 화합물49)(453mg, 66%)을 수득하였다.

¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 2.41 (3H, s), 2.44(3H, s), 7.31 (3H, s), 7.49

(1H, d, J=8.7Hz), 7.61 (1H, s), 7.88-7.91 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=3.0Hz),

11.3 (1H, br s), MS (M+H) 541. mp 228-230°C.

<303>

<304>

실시예 50

<305>

파트 1

<306>

3-클로로-5-플루오로-4-(퀴놀린-3-일옥시)니트로벤젠(50.1).

<307>

진한 H₂SO₄(20mL) 중 3,4-디플루오로니트로벤젠의 용액에 CCl₄ 중의 Cl₂O[25mL, 문헌(참조: Cady G. H. et al., in Inorg. Synth. Vol 5, p.156(1957))에 기술된 바와 같이 제조됨]를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 분쇄된 얼음에 붓고, Et₂O(30mL×3)로 추출하였다. 합쳐진 에테르 층을 10% Na₂SO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 농축시켜 약 10mL(이 용액은 3-클로로-4,5-디플루오로니트로벤젠을 함유함)가 되게 하였다. 이 용액을 아세톤(60mL)으로 희석시킨 다음, 3-히드록시퀴놀린 0.75g 및 K₂CO₃ 2.2g을 이 용액에 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 1.5시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여액을 농축하여 오일을 수득한 다음, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, AcOEt:헥산=1:5)로 정제하여 황색 오일로서 중간체 화합물50.1)(0.980g)을 수득하였다.

<308>

파트 2

<309>

3-클로로-5-플루오로-4-(퀴놀린-3-일옥시)페닐아민(50.2).

<310>

EtOH(50mL)-H₂O(5mL) 중 3-클로로-5-플루오로-4-(퀴놀린-3-일옥시)니트로벤젠**50.1**(0.980g) 및 NH₄Cl(1.64g)의 용액에 철 분말(1.92g)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 1시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 반응 혼합물을 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여액을 농축하고, 포화 NaHCO₃로 희석시키고, AcOEt (30mL×3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, AcOEt:헥산=1:3)로 정제하여 무색 고형물로서 아닐린(50.2)(0.420g)을 수득하였다.

<311>

파트 3

<312>

N-[3-클로로-5-플루오로-4-(퀴놀린-3-일옥시)페닐]-2,4-디클로로-5-메틸-벤젠설포나미드(50).

<313>

피리딘(2.2mL) 중 3-클로로-5-플루오로-4-(퀴놀린-3-일옥시)페닐아민**50.3**(0.420g)의 용액에 2,4-디클로로-5-메틸벤젠설포닐클로라이드 0.360g을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, AcOEt:헥산=1:3)로 정제하였다. 생성물을 헥산으로 분쇄하여, 표제 화합물(0.522g)을 수득하였다. 수율은 고형물로서 73%이었다.

¹H NMR(300MHz/CDCl₃) δ 2.43(3H, s), 7.05(1H, d,

J=2.6Hz), 7.09-7.11(1H, m), 7.21(1H, d, J=2.6Hz), 7.36(1H, brs), 7.49-7.66(4H, m),

7.96(1H, s), 8.10(1H, d, J=8.2Hz), 8.80(1H, brs). MS (M+H) 511. mp 187 °C.

<314>

<315>

실시예 51

<316>

3-클로로-4-(퀴놀린-3-일옥시)니트로벤젠(51).

<317>

아세톤(20mL) 중 3-히드록시퀴놀린(1.00g) 및 3-클로로-4-플루오로니트로벤젠(1.21g)의 용액에 K₂CO₃(2.86g)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 반응 혼합물을 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 갈색 오일로서 화합물**51**(2.07g, 정량(quant))을 수득하였다.

¹H

NMR(300MHz/CDCl₃) δ 7.02(1H, d, J=9.1Hz), 7.61(1H, m), 7.72-7.80(3H, m), 8.10-

8.18(2H, m), 8.45(1H, d, J=2.7Hz), 8.82(1H, d, J=2.8Hz).

<318>

<319>

실시예 52

<320>

3-클로로-4-(퀴놀린-3-일옥시)페닐아민(52).

<321>

EtOH(40mL)-H₂O(10mL) 중 니트로벤젠**51**(2.07g) 및 NH₄Cl(1.84g)의 용액에 철 분말(1.92g)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 1시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 반응 혼합물을 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여액을 농축시키고, 포화 NaHCO₃(30mL)로 희석시키고, AcOEt (30mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 농축하여 황색 고형물로서 아닐린**52**(1.77g, 95%)을 수득하였다.

¹H NMR(300MHz/CDCl₃) δ 3.77 (2H, brs), 6.63 (1H, dd, J=2.7Hz, J=8.6Hz), 6.83

(1H, d, J=2.7Hz), 6.99 (1H, d, J=8.6Hz), 7.24 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, m), 7.56-

7.64 (2H, m), 8.08 (1H, m), 8.86 (1H, J=2.8Hz)

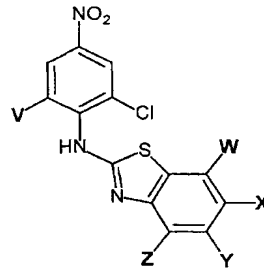
<322>

<323>

실시예 53-54 및 56-61의 구조가 표 6에 예시되어 있다.

<324>

표 6



화합물	V	W	X	Y	Z	MS (M-H)
53	Cl	H	Cl	H	H	372
54	H	H	H	H	H	304
56	H	Cl	H	H	Me	352
57	Cl	Cl	H	Cl	H	406
58	Cl	H	H	H	Me	354 (M+H)
59	Cl	H	Me	H	H	354 (M+H)

화합물	V	W	X	Y	Z	MS (M-H)
60	Cl	Cl	H	H	H	372
61	Cl	H	SO ₂ Me	H	H	416

<325>

<326>

실시예 53

<327>

화합물 53.

<328>

2-아미노-6-클로로벤조티아졸(3.68g, 20mmol) 및 1,2,3-트리클로로-5-니트로벤젠(4.53g, 20mmol)을 무수 DMSO(10mL) 중에 용해시켰다. 고체 K₂CO₃(3.04g, 22mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 150℃로 가열 하였다. 냉각시킨 후, 53mL 탈이온수에 부었다. 미세한 황색 고형물이 침전되었으나, 이 생성물이 에틸 아세 테이트에 용해되지 않았기 때문에, 여과에 의해 회수하였다. 황색 고형물을 100mL의 에틸 아세테이트 중에 현 탁시키고, 가열하여 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 여과하고, 에틸 아세테이트 및 헥산으로 차례대로 행 구고, 진공하에 건조하여 황색 분말(1.06g)로서 니트로 화합물(53)을 수득하였다.

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.37 (s, 2H); 7.76 (bs, 1H); 7.30 (dd,

1H); 7.23 (bs, 1H). MS (M-H) 372.

<329>

<330>

실시예 54

<331>

화합물 54.

<332>

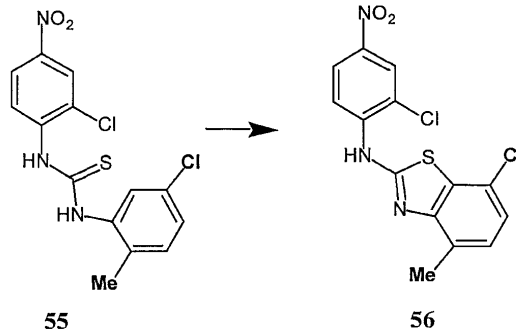
THF(18mL) 중 2-클로로-4-니트로 아닐린(2g) 및 칼륨 t-부톡사이드(12mmol)의 용액에, THF(6mL) 중 2-클로로벤 조티아졸(2.75g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도에서 밤새 가열하고, 물(100mL)로 켄칭하였다. 생 성물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물로서 화합물(54)(300mg) 을 수득하였다.

¹H NMR (d6- 아세톤) δ 9.74 (br s, 1H), 9.214 (br d, 1H), 8.346 (m, 2H), 7.891 (d, J=8 Hz, 1H), 7.794 (d, J=8 Hz, 1H), 7.466 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.321 (t, J=7.2 Hz, 1H). MS (M-H) 304.

<333>

<334>

실시예 55



<335>

<336>

화합물 55.

<337>

아부자르 등(Abuzar et al.,)의 문헌(참조: Ind. J. Chem 20B, 230-233(1981))에 기술된 방법에 따라, 2-클로로-4-니트로 페닐이소티오시아네이트[랭카스터(Lancaster)] (0.95g)를 환류하는 아세톤 내의 2-아미노-4-클로로톨루엔(0.69g)과 커플링시커, 혼합된 티오우레아(55)(1.5g)을 형성하였다.

¹H NMR (DMSO) δ 10.021 (s, 1H), 9.789 (s, 1H), 8.373 (m, 1H), 8.197 (m, 2H), 7.441 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.315 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.268 (dd, J= 8.4, 2. Hz, 1H), 2.237 (s, 3H). MS (M+H) 356. CHN calc: 47.20 %C, 3.11 %H, 11.80 %N. Found: 47.24 %C, 3.15 %N, 11.69%N.

<338>

<339>

실시예 56

<340>

화합물 56.

<341>

클로로포름(6mL) 중 티오우레아(55)(0.63g)의 차가운 용액에 브롬(0.6g)을 천천히 첨가하였다. 이후, 혼합물을 가열하여 2시간 동안 환류시켰다. 냉각 중에, 고형물을 여과로 회수하고 나서, 아세톤으로 분쇄하여 벤조티아졸(56)을 이의 HBR 염(0.5g)으로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO) δ 8.989 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 8.365 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.291 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.259 (m, 2H), 5.4 (br s), 2.557 (s, 3H). MS (M-H) 352. CHN calc for M+0.9HBr: 39.38 %C, 2.34 %H, 9.84 %N; Found: 39.44 %C, 2.35 %H, 9.66 %N.

<342>

<343>

실시예 57

<344>

화합물 57.

<345>

실시예 55 및 56의 방법에 의해, 2,6-디클로로-4-니트로페닐이소티오시아네이트를 3,5-디클로로아닐린과 커플링시커, 상응하는 혼합된 티오우레아를 형성하고, 이것을 브롬으로 고리화시켜, 후속 단계에 사용하기에 적당한 벤조티아졸(57)을 수득하였다. MS(M-H) 406.

<346>

실시예 58

<347>

실시예 53의 방법에 의해, 벤조티아졸(58)을 황색 고형물로서 78% 수율로 제조하였다. MS(M+H) 354.

<348>

실시예 59

<349> 실시예 53의 방법에 의해, 벤조티아졸**69**을 황색 고형물로서 30% 수율로 제조하였다. MS(M+H) 354.

<350> **실시예 60**

<351> **화합물 60.**

<352> 2,7-디클로로벤조티아졸(0.85g, 4.2mmol) 및 2,6-디클로로-4-니트로아닐린 (2.1g, 10.4mmol)을 무수 DMSO(10mL)에 용해시켰다. 고체 Cs₂CO₃(4.1g, 12.5mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 80℃로 가열 하였다. 냉각시킨 후, 200mL의 탈이온수에 부었다. 과량의 탄산세슘을 아세트산으로 중화시켰다. 수성층을 2 X 100ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 황갈색 고형물로 농축시켰다. 이 화합물이 불용성이기 때문에 정제되기가 어려우므로, 미정제 물질을 다음 단계에 직접 사용하였다.

¹H NMR (400MHz) (d₆-아세톤) δ 10.35 (bs, 1H); 8.36 (s, 2H); 7.37 (t, 1H);

7.30 (dd, 1H); 7.21 (dd, 1H). MS (M-H) 371.9.

<353>

<354> **실시예 61**

<355> 실시예 55 및 56의 방법에 의해, 2,6-디클로로-4-니트로페닐이소티오시아네이트[GB1131780(1966)]을 메틸-(4-아미노페닐)-설폰과 커플링시켜, 상응하는 혼합된 티오우레아를 형성하고, 이것을 브롬으로 고리화시켜 후속 반응에 사용하기에 적당한 벤조티아졸**61**을 수득하였다.

¹H NMR

(DMSO) δ 8.44 (s, 2H), 8.28 (br s, 2H), 7.82 (br d, 1H), 7.41 (br d, 1H), 3.19 (s, 3H).

MS (M-H) 416.

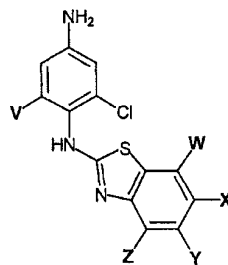
<356>

<357> **실시예 62-69**

<358> 실시예 16-23에 기술된 방법 A에 의해 표 6의 니트로 유도체를 환원시켜 표 7에 기술된 상응하는 아닐린을 수득 하였다.

<359>

표 7



화합물	V	X	X	Y	Z	MS (M+H)
62	Cl	H	Cl	H	H	344
63	H	H	H	H	H	276
64	H	Cl	H	H	Me	324
65	Cl	Cl	H	Cl	H	378
66	Cl	H	H	H	Me	324
67	Cl	H	Me	H	H	324
68	Cl	Cl	H	H	H	344
69	Cl	H	SO ₂ Me	H	H	388

<360>

<361> 실시예 62

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -아세톤) δ 8.78 (s, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 6.86 (s, 2H); 5.42 (s, 1H). MS (M+H) 344.

<362>

<363> 실시예 65

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.31 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.91 (br s, 2H). MS (M+H) 378.

<364>

<365> 실시예 68

<366> 미정제물(58)을 고온 에틸 아세테이트/헥산(1.14g)으로부터 재결정시킨 후 본원에 기술된 방법에 따라 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 로 환원시켜 녹색/회색 고형물로서 화합물(68)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -아세톤) δ 8.87 (bs, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.11 (d, 1H); 6.87 (s, 2H); 5.44 (bs, 2H). MS (M+H) 344.0.

<367>

<368> 실시예 69

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.17 (s, 3H). MS (M-H) 388.

<369>

<370> 실시예 70-91

<371> 실시예 3 또는 하기 방법 중 하나의 방법에 의해 표 7의 아닐린을 설펜화시켜 표 8에 예시된 화합물을 수득하였다.

<372> 방법 D.

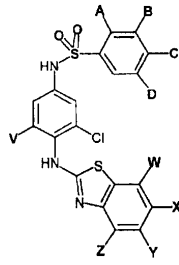
<373> 메틸렌 클로라이드(10mL/g) 중 아닐린 용액에, 메틸렌 클로라이드 중 설펜닐 클로라이드(1.1 내지 1.5 당량)를 첨가하였다. 이후, 피리딘(2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 압력에서 40 내지 60°C의 욕탕 온도로 회전 증발기에 위치시켜 천천히 농축시켰다. 2 내지 18시간 후에, 혼합물을 진공하에 농축시키고 메틸렌 클로라이드에 재용해시켰다. 메틸렌 클로라이드 중 0-20% 에틸 아세테이트로 플래시 크로마토그래피하여 목적하는 생성물을 수득하고, 이것을 에테르 또는 헵탄으로 분쇄하여 고체 생성물을 수득하였다.

<374> 방법 E.

<375> 아세톤(3mL) 중 아닐린(0.5mL) 용액을 아릴 설펜닐 클로라이드(1당량), 2,6-루티딘(1당량) 및 촉매성 DMAP로 주위 온도에서 밤새 처리하였다. 반응물을 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 1N HCl에 이어 염수로 세척하였다. 이후, 유기층을 농축시킨 후에, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 거품을 수득하는데, 이것을 에테르/헥산으로 분쇄하여 종종 결정화시킬 수 있다.

<376>

표 8



화합물	A	B	C	D	V	W	X	Y	Z	MS (M-H)
70	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	Cl	H	H	564
71	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	550
72	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	Cl	H	H	584
73	Cl	H	Cl	H	H	H	H	H	H	482
74	Cl	H	CF ₃	H	H	H	H	H	H	516
75	Cl	H	Cl	Me	H	H	H	H	H	496
76	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Me	530
77	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	Cl	H	Me	564
78	Cl	H	Cl	H	Cl	Cl	H	Cl	H	584
79	Cl	H	CF ₃	H	Cl	Cl	H	Cl	H	618
80	Cl	H	Cl	Me	Cl	Cl	H	Cl	H	598
81	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	H	Me	530
82	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	H	H	Me	564
83	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	H	H	Me	544
84	H	H	COMe	H	Cl	H	H	H	Me	-

화합물	A	B	C	D	V	W	X	Y	Z	MS (M-H)
85	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Me	H	H	530
86	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	Me	H	H	564
87	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	Me	H	H	544
88	Cl	H	Cl	H	Cl	Cl	H	H	H	550
89	Cl	H	CF ₃	H	Cl	Cl	H	H	H	584
90	Cl	H	Cl	H	Cl	H	SO ₂ Me	H	H	594
91	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	SO ₂ Me	H	H	628

<377>

<378>

실시예 70

¹H NMR (*d*₆-아세톤) δ 9.19 (bs, 1H); 8.51 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.43 (s, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.28 (dd, 1H); 2.46 (s, 3H). MS (M-H) 563.9

<379>

<380>

실시예 71

¹H NMR (*d*₆-아세톤) δ 9.19 (bs, 1H); 8.22 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.43 (s, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.28 (dd, 1H). MS (M-H) 549.8.

<381>

<382>

실시예 72

¹H NMR (*d*₆-아세트론) δ 10.05 (bs, 1H); 9.22 (bs, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.73 (m, 1H); 7.45 (s, 2H); 7.36 (d, 1H); 7.28 (dt, 1H). MS (M-H) 583.8.

<383>

<384>

실시예 73

¹H NMR (*d*₆-아세트론) δ 9.54 (bs, 1H); 8.56 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.78 (m, 2H); 7.61 (m, 2H); 7.41 (d, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.20 (s, 1H). MS (M-H) 482.0

<385>

<386>

실시예 74

¹H NMR (*d*₆-아세트론) δ 9.67 (br s, 1H); 9.07 (bs, 1H); 8.59 (d, 1H); 8.34 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.20 (t, 1H). MS (M-H) 515.9

<387>

<388>

실시예 75

¹H NMR (*d*₆-아세트론) δ 9.47 (br s, 1H); 9.06 (br s, 1H); 8.55 (br s, 1H); 8.05 (br s, 1H); 7.8-7.6 (m, 3H); 7.5-7.10 (m, 4H); 2.24 (s, 3H). MS (M+H) 497.9

<389>

<390>

실시예 76

¹H NMR (DMSO) δ 10.96 (1H, s), 10.11 (1H, s), 8.12-8.22 (1H, 넓은), 8.06 (1H, d, 8.6), 7.90 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.65 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz), 7.23 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 2.44 (3H, s). MS (M-H) 529.8.

<391>

<392>

실시예 77

¹H NMR (DMSO) δ 11.11 (1H, s), 10.11 (1H, s), 8.27 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.16 (2H, s), 7.94 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.10-7.26 (4H, m), 2.43 (3H, s). MS (M-H) 563.9. mp 192.6 °C.

<393>

<394>

실시예 78

¹H NMR (DMSO) δ 11.49 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.164 (d, *J*=8.4 Hz, 1H) 7.95 (d, *J*=2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.4, 2Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.35 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H). MS (M-H) 584.

<395>

<396>

실시예 79

¹H NMR(DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.368 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.00 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.344 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.274 (d, *J*=1.6 Hz, 2 H). MS (M-H) 618.

<397>

<398>

실시예 80

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 11.37 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.25 (br s, 2 H), 2.415 (s, 3H). MS (M-H) 598.

<399>

<400>

실시예 81

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 11.44 (1H, 넓은 s); 9.96 (1H, 넓은 s); 8.33 (1H, d); 8.19 (1H, s); 7.99 (1H, dd); 7.43 (1H, 넓은 s); 7.26 (2H, s); 7.07 (1H, d); 6.97 (1H, t); 2.35 (3H, s). MS (M - H).529.9

<401>

<402>

실시예 82

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 11.26 (1H, 넓은 s); 9.96 (1H, 넓은 s); 8.12 (1H, d); 7.93 (1H, d); 7.69 (1H, dd); 7.43 (1H, 넓은 s); 7.23 (2H, s); 7.08 (1H, d); 6.97 (1H, t); 2.36 (3H, s). MS (M-H) 564.

<403>

<404>

실시예 83

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 11.23 (1H, 넓은 s); 9.96 (1H, 넓은 s); 8.14 (1H, s); 7.88 (1H, s); 7.43 (1H, 넓은 s); 7.24 (2H, s); 7.08 (1H, d); 6.97 (1H, t); 2.40 (3H, s); 2.36 (3H, s). MS (M-H) 543.9.

<405>

<406>

실시예 84

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 11.02 (1H, 넓은 s); 9.96 (1H, 넓은 s); 8.16 (2H, d); 7.97 (2H, d); 7.43 (1H, 넓은 s); 7.26 (1H, s); 7.07 (1H, d); 6.97 (1H, t); 2.62 (3H, s); 2.36 (3H, s).

<407>

<408>

실시예 85

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 11.28 (1H, 넓은 s); 9.79 (1H, 넓은 s); 8.13 (1H, d); 7.93 (2H, d); 7.70 (1H, dd); 7.44 (1H, 넓은 s); 7.21 (3H, s); 7.05 (1H, d); 2.30 (3H, s). MS (M-H) 529.9.

<409>

<410>

실시예 86

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 11.43 (1H, 넓은 s); 9.79 (1H, 넓은 s); 8.34 (1H, d); 8.19 (1H, s); 7.99 (1H, d); 7.44 (1H, 넓은 s); 7.24 (3H, s); 7.04 (1H, d); 2.30 (3H, s). MS (M - H) 564.

<411>

<412>

실시예 87

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 11.22 (1H, 넓은 s); 9.79 (1H, 넓은 s); 8.15 (1H, s); 7.89 (1H, s); 7.44 (1H, 넓은 s); 7.23 (3H, s); 7.04 (1H, d); 2.41 (3H, s); 2.31 (3H, s). MS (M - H) 543.9.

<413>

<414> 실시예 88

¹H NMR (*d*₆-아세트론) δ 9.92 (bs, 1H); 9.35 (bs, 1H); 8.23 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.45 (s, 2H); 7.36-7.29 (m, 2H); 7.16 (dd, 1H). MS (M-H) 549.8.

<415>
<416> 실시예 89

¹H NMR (*d*₆-아세트론) δ 8.45 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.46 (s, 2H); 7.33-7.29 (m, 2H); 7.16 (dd, 1H). MS (M-H) 583.8.

<417>
<418> 실시예 90

¹H NMR (DMSO) δ 11.43 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.16 (d, J= 8 Hz, 1H); 7.94 (d, J=2 Hz, 1H), 7.753 (dd, J=8.2, 2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 2 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.265 (s, 2H), 3.22 (s, 3H). MS (M-H) 594.

<419>
<420> 실시예 91

¹H NMR (DMSO) δ 11.55 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.22 (br s, 1H), 8.02 (br d, 1H), 7.77 (dd, J= 8.4, 2 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.295 (s, 2H), 3.19 (s, 3H). MS (M-H) 628.

<421>
<422> 실시예 92

<423> 3-히드록시-6-메틸퀴놀린 (92).

<424> 6N의 H₂SO₄ 중 3-아미노-6-메틸퀴놀린 [(1.21g, 7.65mmol), 문헌(참조: J. Chem. Soc. 2024-2027 (1948) Morley et al.)에 따라 제조됨] 용액을 얼음욕 중에서 냉각시켰다. 물(2mL) 중 NaNO₂(560mg, 8.10mmol)의 용액을 첨가하고, 0°C에서 30분 동안 교반시켰다. 개별적으로 5% H₂SO₄를 환류시키고, 상기 디아조(Diazo) 반응 혼합물을 이 환류 용액에 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 6N NaOH로 중화시켰다. 생성된 불용성 물질을 여과로 회수하였다. 이 고형물을 CHCl₃/AcOEt에 의해 재결정시켜 화합물(92)(348mg, 29%)을 수득하였다.

¹H NMR (300MHz,DMSO-*d*₆) δ 7.34 (1H, dd, J=1.9, 8.6Hz), 7.42(1H, d, J=2.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8.6Hz), 8.50 (1H, d, J=2.8Hz).

<425>
<426> 실시예 93

<427> 3-(2,6-디클로로-4-니트로-페녹시)-6-메틸-퀴놀린 (93).

<428> 실온에서, DMF(3.5mL) 중 3-히드록시-6-메틸퀴놀린(92)(348mg, 2.19mmol)의 용액에 NaH(60% 오일 현탁액, 90mg, 2.25mmol)를 한번에 첨가하였다. 5분 후, DMF(2mL) 중 3,4,5-트리클로로니트로벤젠(509mg, 2.25mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시키면서 50°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 얼음/물을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 이것을 2N HCl로 산성화시키고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헥산/AcOEt=4/1, 실리카 겔 80g)로 정제하여 화합물(93)(510mg, 67%)을 수득하였다.

¹H NMR (300MHz,DMSO-*d*₆) δ 7.52-7.57(2H,m), 7.61 (1H, s), 7.94(1H, d, J=8.6Hz), 8.63 (2H, s), 8.86 (1H, d, J=2.9Hz).

<429>

<430> 실시예 94

<431> 3-(2,6-디클로로-4-니트로-페녹시)-퀴놀린-6-카르복실산(94).

<432> cH₂SO₄/H₂O = 2.4mL/4.7mL 중 3-(2,6-디클로로-4-니트로-페녹시)-6-메틸-퀴놀린(93)(510mg, 1.46mmol) 및 산화 크롬(VI)(292mg, 2.92mmol)의 용액을 100℃에서 가열하면서, 크롬산 무수물 292mg로 된 3개의 분획을 8시간 간격으로 첨가하였다. 32시간 후, 가열을 중단하고, 밤새 방치하였다. 불용성 물질을 여과로 회수하고, 이 고형물을 물로 2회 세척하여 화합물(94)(443mg, 80%)을 수득하였다.

¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 7.94 (1H, d, J=3.0Hz),

8.14(2H, s), 8.56 (1H, s), 8.65 (2H, s), 9.09 (1H, d, J=3.0Hz).

<433>

<434> 실시예 95

<435> 3-(2,6-디클로로-4-니트로-페녹시)-퀴놀린-6-카르복실산 메틸 에스테르 (95).

<436> 건조 THF(20mL) 중에 용해시킨 3-(2,6-디클로로-4-니트로-페녹시)-퀴놀린-6-카르복실산(94)(443mg, 0.93mmol) 용액에, Et₂O 용액 중에 용해시킨 CH₂N₂ [니트로소메틸우레아(1.65g) 및 50% KOH(5mL)로부터 제조됨]를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. AcOH(1mL)를 반응 혼합물에 첨가한 다음, 이것을 농축시켰다. 포화 NaHCO₃를 잔류물에 첨가하고, 이것을 AcOEt로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축시켜 화합물(95)(415mg)을 수득하였다.

¹H NMR (300MHz,DMSO-

d₆) δ 3.89 (3H, s), 5.75(2H, br s), 6.76 (2H, s), 7.73 (1H, d, J=2.9Hz), 8.09 (2H, s), 8.67

(1H, s), 8.94 (1H, d, J=2.9Hz).

<437>

<438> 실시예 96

<439> 3-(4-아미노-2,6-디클로로-페녹시)-퀴놀린-6-카르복실산 메틸 에스테르 (96).

<440> EtOH/THF/물(8mL/16mL/1mL) 중 3-(2,6-디클로로-4-니트로-페녹시)-퀴놀린-6-카르복실산 메틸 에스테르 (95)(0.93mmol) 및 NH₄Cl(283mg, 5.3mmol)의 용액에 철 분말(296mg, 5.3mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 불용성 물질을 셀라이트 패드로 제거하고, 이것을 THF, 아세톤, 에탄올로 차례대로 세척하였다. 여액을 농축하고 포화 NaHCO₃를 첨가하여 AcOEt로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조하고 농축시켜 화합물 (96)(372mg, 중량 초과)을 수득하였다.

¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 3.89 (3H, s), 5.75(2H,s), 6.76 (2H, s),

7.73 (1H, d, J=2.9Hz), 8.09 (2H, s), 8.67 (1H, s), 8.94 (1H, d, J=2.9Hz).

<441>

<442> 실시예 97

<443> 3-히드록시-8-퀴놀린카르복실산 메틸 에스테르 (97)

<444> THF(80mL) 중의 8-퀴놀린 카르복실산(500mg, 2.89mmol)의 혼합물에, 실온에서 [니트로소메틸우레아(1.65g) 및 50%KOH(5mL)로부터 제조된] Et₂O 용액 중의 CH₂N₂를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반시킨 후에, 농축하여 중간체 에스테르를 수득하였다

¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 3.92 (3H, s), 7.60-7.70 (2H,

m), 7.93-7.96(1H, m), 8.14-8.17 (1H, m), 8.44-8.48(1H, m), 8.97-8.99(1H, m).

<445>

<446> AcOH(4mL) 중 중간체 8-퀴놀린카르복실산 메틸 에스테르(2.89mmol) 용액에 30% H₂O₂(0.6mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 7.5시간 동안 85℃에서 가열하였다. 이 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, CHCl₃를 사용하여

6회 추출하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 CHCl₃/톨루엔으로 분쇄하여, 화합물 (97)(256mg, 44%, 2단계로 수득됨)을 수득하였다.

¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 3.89 (3H, s), 7.52(1H, d, J=6.9Hz), 7.57 (1H, d, J=1.5Hz), 7.66 (1H, dd, J=1.5, 6.9Hz), 7.95 (1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz), 10.5 (1H, br s).

<447>

<448>

실시예 98

<449>

3-(2,6-디클로로-4-니트로-페녹시)-퀴놀린-8-카르복실산 메틸 에스테르 (98)

<450>

아세톤(40ml) 중 3-히드록시-8-퀴놀린카르복실산 메틸 에스테르(97)(256mg, 1.26mmol) 및 3,4,5-트리클로로니트로벤젠(294mg, 1.30mmol)의 용액에 K₂CO₃(870mg, 6.30mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 3.5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 불용성 물질을 셀리트 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헥산/AcOEt=4/1, 실리카겔 80g)에 의해 정제하여, 화합물 98)을 수득하였다.

<451>

¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 3.92 (3H, s), 7.67(1H, dd, J=7.3Hz), 7.79 (1H, d, J=2.9Hz), 7.88 (1H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 9.05 (1H, d, J=2.9Hz).

<452>

실시예 99

<453>

3-(4-아미노-2,6-디클로로-페녹시)-퀴놀린-8-카르복실산 메틸 에스테르 (99)

<454>

EtOH/THF/H₂O=8ml/4ml/2ml 중 3-(2,6-디클로로-4-니트로-페녹시)-퀴놀린-8-카르복실산 메틸 에스테르 (98)(1.26mmol) 및 NH₄Cl(370mg, 6.91mmol)의 용액에 철 분말(386mg, 6.91mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 3.5시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에 불용성 물질을 셀라이트 여과에 의해 여과하였다. 여액을 농축하고, 포화 NaHCO₃를 잔류물에 첨가하여, 이를 AcOEt로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헥산/AcOEt=2/1, 실리카겔 80g)로 정제하여, 화합물 (99)(543mg)를 수득하였다.

<455>

¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 3.91(3H, s), 5.77(2H, br s), 6.78 (2H, s), 7.50 (1H, d, J=3.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.1Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.4, 6.4Hz), 8.08 (1H, dd, J=1.4Hz, 6.4Hz), 8.93 (1H, d, J=3.0Hz).

<456>

실시예 100

<457>

3,5-디클로로-4-(6-메틸-퀴놀린-3-일옥시)-페닐아민 (100)

<458>

EtOH/THF/H₂O=12ml/12ml/3ml 중 3-(2,6-디클로로-4-니트로-페녹시)-6-메틸-퀴놀린 (93)(1.30g, 3.71 mmol) 및 NH₄Cl(992mg, 18.55mmol)의 용액에 철 분말(1.04g, 18.55mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 불용성 물질을 셀라이트 여과에 의하여 제거하였다. 여액을 농축하고, 포화 NaHCO₃를 잔류물에 첨가한 후에, 이것을 AcOEt으로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조하고 농축시켜, 화합물 (100)(1.18.g, 98%)을 수득하였다.

<459>

¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 2.44 (3H, s), 5.75 (2H, br s), 6.77 (2H, s), 7.27 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, d, J=8.6Hz), 7.67 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.6Hz), 8.74 (1H, d, J=2.8Hz).

<460>

실시예 101

<461> 2,6-디클로로-벤조티아졸 (101)

<462> H₃PO₄(85%)(470ml) 중의 2-아미노-6-클로로벤조티아졸(15.7g, 85mmol)을 100℃로 가열하여 용해시켰다. 이후, 투명한 용액을 냉각시키고, 기계식 교반기로 격렬하게 교반하였다. 물(30ml)중 NaNO₂(17.6g, 255mmol)를 0℃미만의 온도를 유지하면서 천천히 첨가하였다. 물(350ml) 중의 CuSO₄/5H₂O(85g), NaCl(107g)의 용액을 개별적으로 -5℃로 냉각시키고, 기계식 교반기에 의해 교반시켰다. 요오드화 칼륨 전분 페이퍼의 색이 사라진 후에, 디아조늄 용액을 차갑게 유지하고 세게 교반시키면서, 이것을 염화구리 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 1시간 후에 물(1L)과 에테르(1L)를 반응 혼합물에 첨가하여 2회 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조하고 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(H/A=4/1, 실리카겔 180g)에 의해 정제하여, 표제 화합물 (101)(7.46g, 48%)를 수득하였다.

<463> 실시예 102

<464> 3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민 (102)

<465> DMSO(25ml) 중 4-아미노-2,6-디클로로 페놀(6g, 26.5mmol) 및 2,6-디클로로벤조티아졸(101)(6g, 29.4mmol, 1.1당량)의 용액에 K₂CO₃(11g, 80mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 혼합물을 교반시키고 160℃로 가열하였다. 5.5시간 후에, 물(20ml)을 반응 혼합물에 첨가하고 2N HCl로 중화시킨 다음, AcOEt로 3회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조시킨 다음에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(CHCl₃/아세톤=9/1, 실리카겔 180g)에 의해 정제하여, 3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(102)를 흑색 고형물(4.52g, 49%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 5.86(2H,br s), 6.74(2H,s), 7.48(1H,dd,

J=2.1,5.7Hz), 7.70(1H,d, 8.7Hz), 8.10(1H,d, 2.1Hz).

<466> 실시예 103

<468> 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(103).

<469> 피리딘(10ml) 중 3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)페닐아민 (102)(2.0g, 5.79mmol) 및 3-클로로-4-트리플루오로메틸벤젠설포닐클로라이드(1.7g, 6.08mmol)의 용액을 실온에서 교반시켰다. 3시간 후에, 물을 반응 혼합물에 첨가한 후에, 이것을 2N HCl로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 AcOEt로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하여 농축시켰다. 미정제 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(H/A=4/1, 실리카겔 80g)에 의해 정제하여, 표제 화합물 (103)(2.11g, 65%)을 백색 고형물로서 수득하였다. mp: 82 내지 84℃

¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ

7.32(2H,s), 7.46(1H,dd, J=2.2,8.7Hz), 7.67(1H,d, J=8.7Hz), 8.00(1H,d, 8.0Hz),

8.14(1H,d, J=2.2Hz), 8.20(1H,s), 8.38(1H,d, J=8.3Hz), 11.6(1H,br s). MS (M+H) 586

<471> 실시예 104

<472> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]벤젠설포나미드 (104)

<473> 피리미딘(10ml) 중 3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(102)(2.0g, 5.79mmol) 및 2,4-디클로로벤젠설포닐클로라이드(1.5g, 6.08mmol)의 용액을 12시간 동안 실온에서 교반시켰다. 물을 반응 혼합물에 첨가한 후에, 2N HCl에 의해 산성화하였다. 반응 혼합물을 AcOEt로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 농축하였다. 미정제 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(H/A=4/1, 실리카겔 80g)에 의해 정제하여, 표제 화합물(104) (1.49g, 46%)을 백색 고형물로서 수득하였다. 융점 73-75℃.

¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 7.29 (2H, s), 7.46 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.71 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.95 (1H, d, J=2.2Hz), 8.14 (1H, d, J=2.2Hz), 8.18 (1H, d, J=8.4Hz), 11.5 (1H, br s). MS (M+H) 553.

<474>

<475>

실시예 105

<476>

3,5-디클로로-4-(6-메톡시벤조티아졸-2-일옥시)페닐아민 (105)

<477>

DMSO(ml) 중 2-클로로-6-메톡시벤조티아졸 [문헌(참조: Weinstock et al., J. Med. Chem. 30: p. 1166, 1987)에 기술된 바와 같이 제조됨] 및 4-아미노-2,6-디클로로페놀 1.3g[토쿄 케미컬 인더스트리 코퍼레이션, 엘티디 (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.)로부터 입수가능함]의 용액에, K₂CO₃ 3.12g을 첨가하였다. 이 혼합물을 3시간 동안 150℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, AcOEt:헥산=1:2)에 의해 정제하여, 아닐린 (105)(1.43g, 56%)를 수득하였다. mp: 159 내지 160℃

<478>

<479>

¹H NMR(300MHz/CDCl₃) δ 3.84(3H, s), 3.85(2H, brs), 6.69(2H, s)

6.97(1H, dd, J=2.6Hz, J=8.9Hz), 7.18(1H, d, J=2.6Hz),7.61(1H, d, J=8.9Hz).

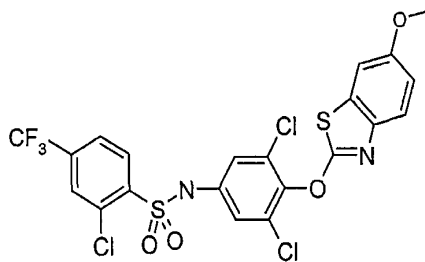
<478>

<479>

실시예 106

<480>

2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-메톡시벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포네이트 (106)



106

<481>

<482>

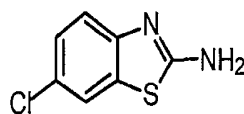
피리딘(5ml) 중 3,5-디클로로-4-(6-메톡시벤조티아졸-2-일옥시)페닐아민(105) (1.40g)의 용액에 2-클로로-4-트리플루오로벤젠설포나미드 1.15g을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, AcOEt:헥산=1:3)에 의해 직접 정제하였다. 생성물을 헥산으로 분쇄하여, 표제 화합물 (106)(1.97g, 82%)를 무색 분말로 수득하였다.

mp 164-165 °C. NMR (300MHz/DMSO-d₆) δ 3.79(3H, s), 7.00(1H, dd, J=2.9Hz, J=8.8Hz), 7.31(2H, s), 7.55(1H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, d, J=2.9Hz), 8.00(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.1Hz), 8.20 (1H, d, J=1.5Hz), 8.37(1H, d, J=8.1Hz), 11.59(1H, brs). MS (M+H) 583.

<483>

<484>

실시예 200



200

<485>

<486>

6-클로로-벤조티아졸-2-일아민 (200)

<487>

진한 황산(VWR, 5.4ml, 100mmol)을 10분에 걸쳐 130ml의 클로로벤젠 중에 용해시킨 4-클로로아닐린(알드리치,

25.52g, 200mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 질은 현탁액이 형성되었다. 상기 현탁액에 KSCN(알드리치, 25.3g, 260mmol)을 첨가한 후에 혼합물을 6시간 동안 110℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 300 ml의 헥산으로 희석하여 여과하였다. 침전물을 500ml의 물에 용해시키고, 30분 동안 80℃로 가열시켰다. 여과에 의해 32.0g의 생성물을 수득하였다.

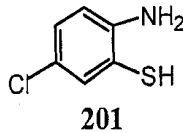
<488> 10℃에서 120ml의 CHCl₃ 중에 용해시킨 상기 생성물의 교반 용액에 브롬(알드리치, 68.8g, 430mmol)을 20분에 걸쳐서 첨가하였다. 이 혼합물을 30분 동안 주위 온도에서 교반시킨 후에 30분 동안 환류시켰다. 여과한 후에 CHCl₃ 및 에테르로 고형물을 세척하여 황색 고형물을 수득하고, 이것을 아세톤 중에 현탁시켰다. 이 과정으로 황색이 없어지고, 여과한 후에 아세톤 및 에테르로 세척하여 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 800ml의 열수 중에 용해시키고, 냉각된 용액의 진한 NH₄OH를 사용하여 pH를 9로 맞추었다. 여과한 후에 물로 세척하여 17.8g의 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H). MS (EI): m/z 185 (M+H).

<489>
<490>

실시예 201



<491>
<492>

2-아미노-5-클로로-벤젠티올 (201)

<493> 150ml의 물 중 6-클로로벤조티아졸-2-일아민(실시예 200, 17.8g, 96.7mmol) 및 KOH(EM, 87g, 1.55mol)의 용액을 2일 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고 얼음으로 희석시켰다. 진한 HCl을 사용하여 용액의 pH를 5로 맞추었다. 혼합물을 EtOAc(300ml)로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, 염수 용액(300ml)으로 2회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에서 용매를 제거하여 10.5g 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ

7.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 5.30 (s, 3H). MS (EI): m/z 160 (M+H).

<494>
<495>

실시예 202



<496>
<497>

2-클로로-6-니트로-벤젠티올 (202)

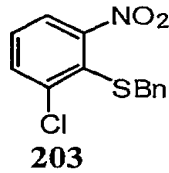
<498> 300ml의 DMSO 중 2,3-디클로로니트로벤젠(알드리치, 19.2g, 100mmol)의 용액에 분말 Na₂S · 9H₂O(알드리치, 24.0g, 100mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 24시간 동안 주위 온도에서 교반한 후에, 2L 물로 희석하였다. 혼합물을 여과에 의해 정제하고, 여액을 진한 HCl을 사용하여 pH 4로 산성화시켰다. 혼합물을 Et₂O(400ml)로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, 염수 용액(400ml)으로 2회 세척하여 Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에서 용매를 제거하여 18.4g의 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 8.11 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H) 5.06 (s, 1H). MS (EI): m/z 188 (M-H).

<499>

<500>

실시예 203



<501>

<502>

벤질 2-클로로-6-니트로벤젠티올 에테르 (203)

<503>

200ml의 DMF 중 2-클로로-6-니트로-벤젠티올(실시예 202, 9.5g, 50mmol) 용액에 NaH(알드리치, 2.60g, 60%, 65mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 20분 동안 교반한 후에 벤질 브로마이드(알드리치, 6.2ml, 52mmol)를 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 2N HCl로 희석시키고, EtOAc(200ml)로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, 염수 용액(200ml)으로 2회 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(40%-60% CH_2Cl_2 /헥산)하여, 12.82g(92%)의 생성물을 수득하였다.

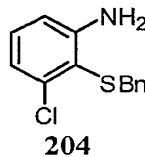
<504>

<505>

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 7.87

(dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H) 7.24-7.18 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.15 (s, 2H).

실시예 204



<506>

<507>

2-벤질설파닐-3-클로로-페닐아민 (204)

<508>

2-벤질설파닐-3-클로로-페닐아민 (204)를 실시예 16 내지 23에 기술된 것(방법 A)과 유사한 방법으로 벤질 2-클로로-6-니트로벤젠티올 에테르(203, 20.0g, 71.6mmol)로부터 합성하였다. 생성물을 실시예 205로서 다음 반응을 위해 직접적으로 사용하였다.

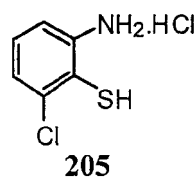
<509>

<510>

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 7.27-7.18 (m, 5H), 7.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H),

6.65 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 2H).

실시예 205



<511>

<512>

2-아미노-6-클로로벤젠티올 하이드로클로라이드 (205)

<513> 0℃의 140ml의 벤젠 중 2-벤질설파닐-3-클로로-페닐아민 (204)의 용액에 AlCl₃(알드리치, 23.8g, 179mmol)을 나누어 첨가하였다. 이 혼합물이 자색으로 변하였다. 밤새 주위 온도에서 교반시킨 후에, 혼합물을 얼음 및 EtOAc에 부어 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(500ml)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(400ml)으로 2회 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켜, 감압하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 에테르 중의 1N HCl 145ml로 처리하였다. 생성물(13.6g)을 여과에 의해 수집하고 헥산으로 세척하였다.

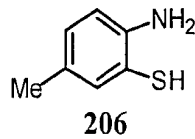
¹H NMR (400MHz,

DMSO) δ 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

<514>

<515>

실시예 206



<516>

<517>

2-아미노-5-메틸-벤젠티올 (206)

<518>

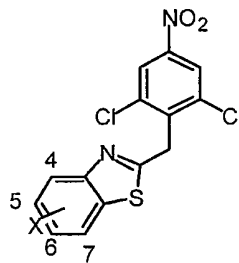
6-메틸-2-아미노벤조티아졸(5g)을 물(50ml) 중 KOH(25g)의 용액에 현탁시키고, 밤새 가열하여 환류시켰다. 주위 온도로 냉각한 후에, 아세트산을 사용하여 용액의 pH를 6으로 조절하였다. 질은 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 행겼다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드중에 용해시키고, 황산 마그네슘으로 건조시키고 농축하여, 목 적하는 2-아미노-5-메틸-벤젠티올(88% 순도)을 함유하는 황색 고형물(4.08g)을 수득하였다.

¹H NMR (d₆-DMSO) 6.982 (d, J=2Hz, 1H); 6.744 (dd,

J=8, 2 Hz, 1H); 6.605 (d, J=8.4 Hz, 1H); 4.885 (br s, 2H); 3.32 (s, 1H); 2.103 (s, 3H). MS

(EI): m/z 138 (M-H)

<519>



<520>

<521>

표 9

<522>

화합물	X
207	6-Cl
208	7-Cl
209	6-Me

<523>

실시예 8의 방법을 사용하여 표 9의 화합물을 제조하였다.

<524>

실시예 207

<525> 6-클로로-2-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-벤조티아졸 (207)

¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 2H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H),
7.50 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H). MS (EI): m/z 373 (M+H).

<526>

<527> 실시예 208

<528> 7-클로로-2-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-벤조티아졸 (208)

¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 2H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz,
1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H). MS (EI): m/z 373 (M+H).

<529>

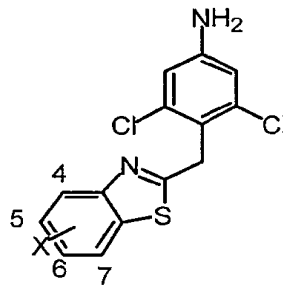
<530> 실시예 209

<531> 2-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-6-메틸-벤조티아졸 (209)

¹H

NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28
(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H). MS (EI): m/z 353 (M+H).

<532>



<533>

<534>

표 10

<535>

화합물	X
210	6-Cl
211	7-Cl
212	6-Me

<536> 실시예 16 내지 23에 기술된 방법 A를 사용하여 표 10의 화합물을 제조하였다.

<537> 실시예 210

<538> 3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일 메틸)-페닐아민 (210)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H),
7.50 (dt, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.50 (s, 2H). MS (EI): m/z 343
(M+H).

<539>

<540> 실시예 211

<541> 3,5-디클로로-4-(7-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민 (211).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.54 (s, 2H). MS (EI): m/z 343 (M+H).

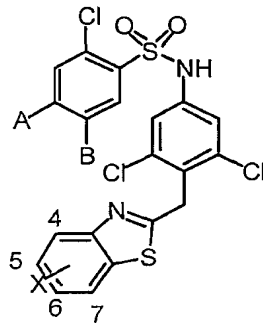
<542> 실시예 212

<544> 3,5-디클로로-4-(6-메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민 (212).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.82-7.75 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (EI): m/z 323 (M+H).

<545> 실시예 213 내지 220

<547> 실시예 70 내지 91에 기술된 방법 D를 사용하여, 표 10의 화합물 및 상응하는 아릴설폰일 클로라이드로부터 표 11의 화합물을 제조하였다.



<548> 표 11

화합물	X	A	B
213	6-Cl	CF ₃	H
214	6-Cl	Cl	H
215	6-Cl	Cl	Me
216	7-Cl	CF ₃	H
217	7-Cl	Cl	H
218	6-Me	CF ₃	H
219	6-Me	Cl	H
220	6-Me	Cl	Me

<551> 실시예 213

<552> 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-4-트리
<553> 플루오로메틸-벤젠설폰아미드 (213).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (dt, 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.60 (s, 2H). MS (EI): m/z 583 (M-H).

<555> 실시예 214

<556> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-벤
<557> 젠설펜아미드 (214).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.40 (br s, 1H),
8.18-8.12 (m, 2H), 7.93 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (dt, J =
8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.60 (s, 2H). MS (EI): m/z
549 (M-H).

<558>
<559> 실시예 215

<560> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-5-메틸-벤젠설펜아미드 (215).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.33
(br s, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H),
7.49 (dt, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). MS (EI): m/z 563
(M-H).

<561>
<562> 실시예 216

<563> 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(7-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-4-트리
<564> 플루오로메틸-벤젠설펜아미드 (216).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-
 d_6) δ 11.56 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H),
7.90 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 4.64 (s, 2H). MS (EI): m/z
583 (M-H).

<565>
<566> 실시예 217

<567> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(7-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-벤젠설펜아미드 (217).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.40 (br s, 1H),
8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m,
2H), 7.20 (s, 2H), 4.64 (s, 2H). MS (EI): m/z 549 (M-H).

<568>
<569> 실시예 218

<570> 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설펜아미드 (218).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-
 d_6) δ 11.53 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H),
7.78-7.70 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.8.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). MS
(EI): m/z 563 (M-H).

<571>
<572> 실시예 219

<573> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-벤젠설포나미드 (219).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (br s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (EI): m/z 529 (M-H).

<574>

<575>

실시예 220

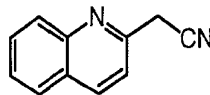
<576> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-5-메틸-벤젠설포나미드 (220).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS (EI): m/z 543 (M-H).

<577>

<578>

실시예 221



221

<579>

<580> 퀴놀린-2-일-아세트니트릴 (221)

<581> 50ml의 EtOH 중 2-클로로메틸-퀴놀린 하이드로클로라이드(TCI, 4.28g, 20mmol)의 현탁액에, 30ml의 H₂O 중 NaHCO₃(EM, 3.36g, 40mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 15분 동안 교반시킨 후에 KI(알드리치, 4.5g, 30mmol) 및 KCN(아크로스, 1.95g, 30mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, EtOH를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(200ml)로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, 염수 용액(200ml)으로 2회 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켜 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)하여, 2.76g (82%)의 생성물을 수득하였다.

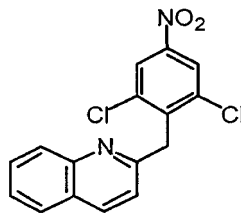
<582>

<583>

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-

d_6) δ 8.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H). MS (EI): m/z 169 (M+H).

실시예 222



222

<584>

<585> 2-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-퀴놀린 (222)

<586> 30ml의 DMF 중 퀴놀린-2-일-아세트니트릴 (실시예 221, 2.76g, 16.4mmol)의 용액에 NaH(알드리치, 1.44g, 60%, 36.1mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 3,4,5-트리클로로니트로벤젠(아크로스, 3.71g, 16.4mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새(16시간) 교반하였다. 2N HCl에 붓고, 미정제 생성물(5.50g)을 여과에 의해 수거하여 물로 세척하였다.

¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H).

<587>

<588>

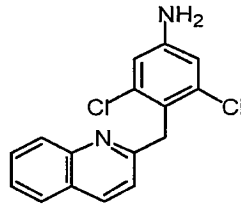
상기 미정제 생성물(3.6g)을 50ml의 진한 HCl 및 20ml의 AcOH의 혼합물 중에 현탁시키고, 생성된 혼합물을 밤새 (18h) 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에, 진한 NH₄OH로 pH 8로 맞춘 후에, EtOAc(200ml)로 3회 추출하였다. 유기층을 합치고, 염수 용액(200ml)으로 2회 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피(10% 내지 15% EtOAc/헥산)하여, 2.66g의 생성물을 수득하였다.

<589>

<590>

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 2H), 8.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H). MS (EI): m/z 333 (M+H).

실시예 223



223

<591>

<592>

3,5-디클로로-4-퀴놀린-2-일메틸-페닐아민 (223)

<593>

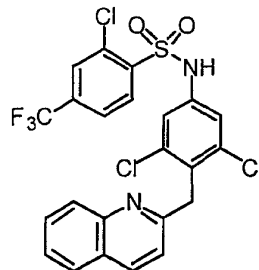
실시예 16 내지 23 (방법 A)에 기술된 것과 유사한 방법으로 3,5-디클로로-4-퀴놀린-2-일메틸-페닐아민 (223)을 2-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-퀴놀린(222)으로부터 합성하였다(84%).

<594>

<595>

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.72 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.41 (s, 2H). MS (EI): m/z 303 (M+H).

실시예 224



224

<596>

<597>

2-클로로-N-(3,5-디클로로-4-퀴놀린-2-일메틸-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드 (224)

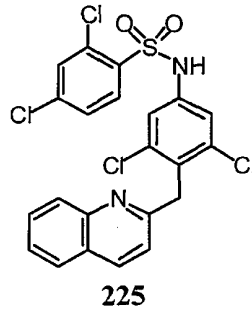
<598>

실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로 2-클로로-N-(3,5-디클로로-4-퀴놀린-2-일메틸-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 3,5-디클로로-4-퀴놀린-2-일메틸-페닐아민(223), 2-클로로-4-트리플루오로메틸벤젠설포닐 클로라이드(메이브리지) 및 피리딘(EM)으로부터 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (br s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (td, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.48(s, 2H). MS (EI): m/z 543 (M-H).

<599>
<600>

실시예 225



<601>
<602>

2,4-디클로로-N-(3,5-디클로로-4-퀴놀린-2-일메틸-페닐)-벤젠설포나미드 (225)

<603>

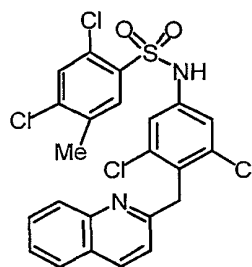
실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로 2,4-디클로로-N-(3,5-디클로로-4-퀴놀린-2-일메틸-페닐)-벤젠설포나미드를 3,5-디클로로-4-퀴놀린-2-일메틸-페닐아민(223), 2,4-디클로로벤젠설포닐 클로라이드(메이브리지) 및 피리딘(EM)으로부터 합성하였다(76%).

<604>

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (br s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.48(s, 2H). MS (EI): m/z 509 (M-H).

<604>
<605>

실시예 226



<606>
<607>

2,4-디클로로-N-(3,5-디클로로-4-퀴놀린-2-일메틸-페닐)-5-메틸-벤젠설포나미드 (226)

<608>

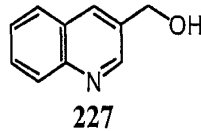
실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법에 따라 2,4-디클로로-N-(3,5-디클로로-4-퀴놀린-2-일메틸-페닐)-5-메틸-벤젠설포나미드를 3,5-디클로로-4-퀴놀린-2-일메틸-페닐아민(223), 2,4-디클로로-5-메틸벤젠설포닐 클로라이드(메이브리지) 및 피리딘(EM)으로부터 합성하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (br s, 1H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21(s, 2H), 4.48(s, 2H), 2.39 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 523 (M-H).

<609>

<610>

실시예 227



<611>

<612>

퀴놀린-3-일-메탄올 (227).

<613>

60ml의 10% MeOH/THF 중 퀴놀린-3-카르복실산(알드리치, 4.85g, 28.0mmol)의 현탁액에, 헥산 중에 용해시킨 2M (트리메틸실릴)디아조메탄(알드리치, 21ml, 42mmol)의 용액을 적가하였다. 이 혼합물을 4시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거하여 5.03g의 미정제 생성물을 수득하였고, 이를 후속 반응에 직접 사용하였다.

<614>

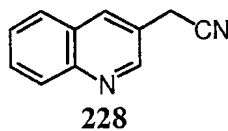
-78℃에서 100ml의 THF 중에 용해시킨 상기 생성물의 용액에, THF 중에 용해시킨 1M LiAlH₄(알드리치, 40.3ml, 40.3mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반시킨 후에, 0℃로 천천히 가온되도록 하였다. 혼합물을 -78℃로 냉각시킨 후에, 1ml의 EtOAc, 1ml의 H₂O, 1ml의 2N NaOH 및 1ml의 H₂O를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, EtOAc로 희석하여 Na₂SO₄로 건조시키고 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피(3% MeOH/CH₂Cl₂)하여, 2.12g(48%)의 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 5.48 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.2 Hz, 2H). MS (EI): *m/z* 160 (M+H).

<615>

<616>

실시예 228



<617>

<618>

퀴놀린-3-일-아세트니트릴 (228)

<619>

50ml의 벤젠 중 퀴놀린-3-일-메탄올(227, 3.1g, 19.5mmol) 및 티오닐 클로라이드(알드리치, 16.5ml, 195mmol)의 용액을 3시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후에, 용매를 감압하에서 건조하여 제거시켰다. 이러한 미정제 생성물을 후속 반응에 직접 사용하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 178 (M+H).

<620>

<621>

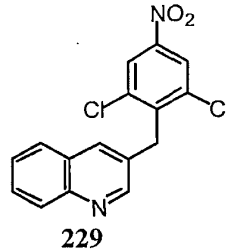
실시예 221에 기술된 것과 유사한 방법으로 퀴놀린-3-일-아세트니트릴을 상기 미정제 생성물, KCN, NaHCO₃, 및 KI로부터 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H). MS (EI): m/z 169 (M+H).

<622>

<623>

실시예 229



<624>

<625> 3-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-퀴놀린 (229)

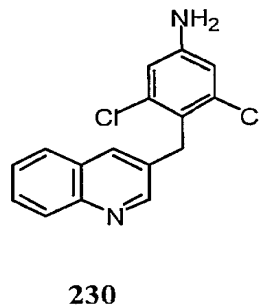
<626> 3-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-퀴놀린을 실시예 222에 기술된 두 단계와 유사한 방법으로 퀴놀린-3-일-아세트 니트릴(228, 1.41g, 8.4mmol), 3,4,5-트리클로로니트로벤젠(아크로스, 1.90g, 8.4mmol) 및 NaH(알드리치, 740 mg, 60%, 18.5mmol)로부터 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.72 (td, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H). MS (EI): m/z 333 (M+H).

<627>

<628>

실시예 230



<629>

<630> 3,5-디클로로-4-퀴놀린-3-일메틸-페닐아민 (230)

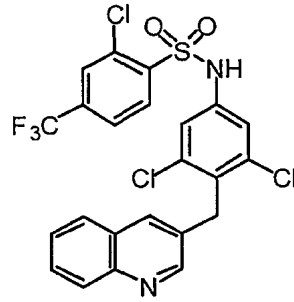
<631> 3,5-디클로로-4-퀴놀린-3-일메틸-페닐아민 (230)을 실시예 16 내지 23에 기술된 것(방법 A)과 유사한 방법으로 3-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-퀴놀린(229)로부터 합성하였다(84%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (td, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.27 (s, 2H). MS (EI): m/z 303 (M+H).

<632>

<633>

실시예 231



231

<634>

<635> 2-클로로-N-(3,5-디클로로-4-퀴놀린-3-일메틸-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드 (231)

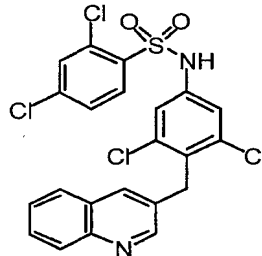
<636> 실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로 2-클로로-N-(3,5-디클로로-4-퀴놀린-3-일메틸-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 3,5-디클로로-4-퀴놀린-3-일메틸-페닐아민(230), 2-클로로-4-트리플루오로메틸벤젠설포닐 클로라이드(메이브리지) 및 피리딘(EM)으로부터 합성하였다(80%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (br s, 1H), 8.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.34(s, 2H). MS (EI): m/z 543 (M-H).

<637>

<638>

실시예 232



232

<639>

<640> 2,4-디클로로-N-(3,5-디클로로-4-퀴놀린-3-일메틸-페닐)-벤젠설포나미드 (232)

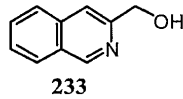
<641> 실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로 2,4-디클로로-N-(3,5-디클로로-4-퀴놀린-3-일메틸-페닐)-벤젠설포나미드를 3,5-디클로로-4-퀴놀린-3-일메틸-페닐아민(230), 2,4-디클로로벤젠설포닐 클로라이드(메이브리지) 및 피리딘(EM)으로부터 합성하였다(63%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.34 (br s, 1H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.58(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.34(s, 2H). MS (EI): m/z 509 (M-H).

<643>

<644>

실시예 233



<645>

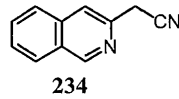
<646> 이소퀴놀린-3-일-메탄올(233). 이소퀴놀린-3-일-메탄올을 실시예 227에 기술된 것과 유사한 방법으로 이소퀴놀린-3-카르복실산(TCI, 5.0g, 28.9mmol)으로부터 합성하였다(32%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.50 (td, J = 5.7, 0.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.7 Hz, 2H). MS (EI): m/z 160 (M+H).

<647>

<648>

실시예 234



<649>

<650> 이소퀴놀린-3-일-아세토니트릴(234).

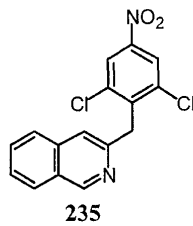
<651> 이소퀴놀린-3-일-아세토니트릴을 실시예 288에 기술된 것과 유사한 방법으로 이소퀴놀린-3-일-메탄올(233)로부터 합성하였다(80%)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H). MS (EI): m/z 169 (M+H).

<652>

<653>

실시예 235



<654>

<655> 3-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-이소퀴놀린(235).

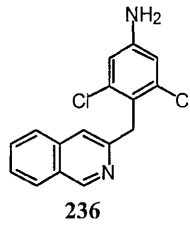
<656> 3-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-이소퀴놀린을 실시예 222에 기술된 두 단계와 유사한 방법으로 이소퀴놀린-3-일-아세토니트릴(234, 1.22g, 7.26mmol), 3,4,5-트리클로로니트로벤젠(아크로스, 1.64g, 7.26mmol) 및 NaH (알드리치, 640mg, 60%, 16.0mmol)으로부터 합성하였다(79%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.68 (s, 2H). MS (EI): m/z 333 (M+H).

<657>

<658>

실시예 236



<659>

<660>

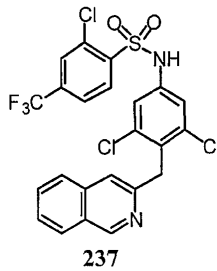
3,5-디클로로-4-이소퀴놀린-3-일메틸-페닐아민(236). 3,5-디클로로-4-이소퀴놀린-3-일메틸-페닐아민(236)을 실시예 16-23에 설명된 것(방법 A)과 유사한 방법으로 3-(2,6-디클로로-4-니트로-벤질)-이소퀴놀린(235)로부터 합성하였다(84%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.37 (s, 2H). MS (EI): m/z 303 (M+H).

<661>

<662>

실시예 237



<663>

<664>

2-클로로-N-(3,5-디클로로-4-이소퀴놀린-3-일메틸-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(237).

<665>

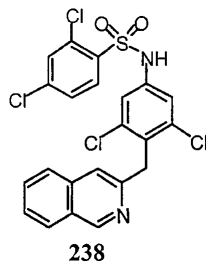
2-클로로-N-(3,5-디클로로-4-이소퀴놀린-3-일메틸-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 실시예 70-91에 기술된 것과 유사한 방법으로 3,5-디클로로-4-이소퀴놀린-3-일메틸-페닐아민(236), 2-클로로-4-트리플루오로메틸벤젠설포닐 클로라이드(메이브리지) 및 피리딘(EM)으로부터 합성하였다(65%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.60(td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.42 (s, 2H). MS (EI): m/z 543 (M-H).

<666>

<667>

실시예 238



<668>

<669>

2,4-디클로로-N-(3,5-디클로로-4-이소퀴놀린-3-일메틸-페닐)-벤젠설포나미드(238).

<670>

2,4-디클로로-N-(3,5-디클로로-4-이소퀴놀린-3-일메틸-페닐)-벤젠설포나미드를 실시예 70-91에 기술된 것과 유사한 방법으로 3,5-디클로로-4-이소퀴놀린-3-일메틸-페닐아민(236), 2,4-디클로로벤젠설포닐 클로라이드(메이브

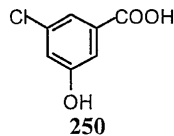
리지) 및 피리딘(EM)으로부터 합성하였다(63%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.60 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.42 (s, 2H). MS (EI): m/z 509 (M-H).

<671>

<672>

실시예 250



<673>

<674>

3-클로로-5-히드록시-벤조산(250).

<675>

HMPA 중 3,5-디클로로벤조산(알드리치, 19.2g, 100mmol)의 용액에 NaOMe(알드리치, 27.0g, 500mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2일 동안 150°C에서 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음/물에 붓고, 진한 HCl로 pH1로 산성화시키고, EtOAc(400mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(300mL)으로 2회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거하여 미정제 생성물을 제공하였다.

<676>

50°C에서, 100mL의 AcOH 중에 용해시킨 상기 생성물의 교반 용액에 140mL의 48% HBr(알드리치)를 첨가하였다. 이후, 이 혼합물을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음/물에 부었다. 목적하는 생성물을 여과에 의해 수거하고, 물로 세척하였다.

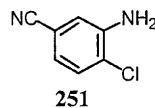
$^1\text{H NMR}$

(400MHz, DMSO- d_6) δ 13.3 (br s, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 2.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H).

<677>

<678>

실시예 251



<679>

<680>

3-아미노-4-클로로-벤조니트릴(251).

<681>

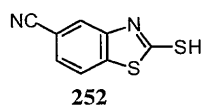
3-아미노-4-클로로-벤조니트릴을 실시예 16-23에 기술된 것(방법 A)과 유사한 방법으로 4-클로로-3-니트로-벤조니트릴(플루카)로부터 합성하였다(98%).

<682>

<683>

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H).

실시예 252



<684>

<685>

2-메르kap토-벤조티아졸-5-카보니트릴(252).

<686>

90mL의 DMF 중 3-아미노-4-클로로-벤조니트릴(실시예 251, 9.0g, 59mmol)의 용액에 0-에틸크산틴산 칼륨 염(알드리치, 21.23g, 133mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 4시간 동안 115°C로 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨

후, 혼합물을 얼음/물에 붓고, 2N HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시켰다. 여과후, 물로 세척하여 미정제 생성물을 형성하고, 이것을 EtOH/물로부터 재결정화하여, 5.6g(49%)의 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.10 (br s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H). MS (EI): m/z 191 (M-H).

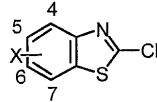
<687>

<688>

실시예 253-262

<689>

표 12의 화합물을 하기된 바와 같이 실시예 253(표 12의 방법 A) 또는 실시예 255(표 12의 방법 B)에 기술된 방법으로 제조하였다.



<690>

<691>

표 12

<692>

화합물	X	방법
253	5-Cl	A
254	5-CN	A
255	4-Cl	B
256	4-Me	B
257	4-OMe	B
258	6-Me	B
259	6-Cl	B
260	6-F	B
261	6-OMe	B
262	6-COOEt	B

<693>

실시예 253

<694>

2,5-디클로로-벤조티아졸(253).

<695>

5-클로로-벤조티아졸-2-티올(알드리치, 10.09g, 50mmol)에 SO_2Cl_2 을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시킨 후, 60°C에서 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후에, 혼합물을 얼음/물에 붓고, 30분 동안 교반시켰다. 목적하는 생성물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H).

<696>

<697>

실시예 254

<698>

2-클로로-벤조티아졸-5-카보니트릴(254).

<699>

2-클로로-벤조티아졸-5-카보니트릴을 실시예 253에 기술된 것과 유사한 방법으로 2-메르캅토-벤조티아졸-5-카보니트릴(252)로부터 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H).

<700>

<701>

실시예 255

<702> 2,4-디클로로-벤조티아졸(255).

<703> 무수 CuCl₂(알드리치, 4.37g, 32.5mmol), t-부틸 니트리트(알드리치, 4.83mL, 40.6mmol) 및 무수 아세트니트릴(EM, 50mL)을 환류 응축기, 첨가 깔때기 및 기체 배출관이 장착된 3구 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. 이 혼합물을 65℃로 가온시키고, 50mL의 아세트니트릴에 현탁시킨 2-아미노-4-클로로벤조티아졸의 현탁액을 첨가하였다. 첨가 중에 반응 혼합물이 흑색으로 변하며, 기체를 방출시켰다. 기체가 완전히 방출된 후, 반응을 실온에 도달하게 하였다. 이 반응 혼합물을 300mL의 20% 수성 HCl에 붓고, EtOAc(400mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(300mL)으로 2회 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 60% CH₂Cl₂/헥산을 사용하여 크로마토그래피로 정제하여, 4.8g의 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H),

7.68 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.51(t, J = 8.0 Hz, 1H).

<704>

실시예 256

<705>

<706> 2-클로로-4-메틸-벤조티아졸(256).

<707> 2-클로로-4-메틸-벤조티아졸을 실시예 255에 기술된 것과 유사한 방법으로 2-아미노-4-메틸-벤조티아졸(알드리치)로부터 합성하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (dd,

J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 2.60 (s, 3H).

<708>

<709>

실시예 257

<710> 2-클로로-4-메톡시-벤조티아졸(257).

<711> 2-클로로-4-메톡시-벤조티아졸을 실시예 255에 기술된 것과 유사한 방법으로 2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸(알드리치)로부터 합성하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (dd,

J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

<712>

<713>

실시예 258

<714> 2-클로로-6-메틸-벤조티아졸(258).

<715> 2-클로로-6-메틸-벤조티아졸을 실시예 255에 기술된 것과 유사한 방법으로 2-아미노-6-메틸-벤조티아졸(알드리치)로부터 합성하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J

= 0.7 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H).

<716>

<717>

실시예 259

<718> 2,6-디클로로-벤조티아졸(259).

<719> 2,6-디클로로-벤조티아졸을 실시예 255에 기술된 것과 유사한 방법으로 2-아미노-6-클로로-벤조티아졸(알드리치)로부터 합성하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H),

7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H).

<720>

<721>

실시예 260

<722> 2-클로로-6-플루오로-벤조티아졸(260).

<723> 2-클로로-6-플루오로-벤조티아졸을 실시예 255에 기술된 것과 유사한 방법으로 2-아미노-6-플루오로-벤조티아졸(알드리치)로부터 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.7, 5.0$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H).

<724>

<725> 실시예 261

<726> 2-클로로-6-메톡시-벤조티아졸(261).

<727> 2-클로로-6-메톡시-벤조티아졸을 실시예 255에 기술된 것과 유사한 방법으로 2-아미노-6-메톡시-벤조티아졸(알드리치)로부터 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

<728>

<729> 실시예 262

<730> 2-클로로-벤조티아졸-6-카르복실산 에틸 에스테르(262).

<731> 2-클로로-벤조티아졸-6-카르복실산 에틸 에스테르를 실시예 255에 기술된 것과 유사한 방법으로 2-아미노-벤조티아졸-6-카르복실산 에틸 에스테르(알드리치)로부터 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

<732>

<733> 실시예 263

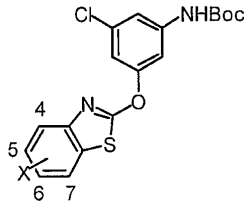
<734> [3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르복산 3차-부틸 에스테르(263).

<735> DMF 중 3-클로로-5-히드록시-벤조산(실시예 250, 1.73g, 10mmol)의 용액에 NaH(알드리치, 840mg, 60%, 21mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 교반시킨 후, 2,5-디클로로벤조티아졸(실시예 253, 2.03g, 10mmol)을 첨가하였다. TLC에 의해 출발 물질이 남아있지 않을때 까지, 혼합물을 60°C에서 가열시켰다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 얼음/1N HCl에 붓고, EtOAc(100mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(100mL)으로 2회 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 농축시켰다. 생성된 물질을 후속 단계에 바로 사용하였다.

<736> 20mL의 3차-부탄올 중에 용해시킨 상기 생성물의 용액에 디페닐포스포릴 아지드(알드리치, 2.16mL, 10mmol) 및 트리ethyl아민(알드리치, 1.4mL, 10mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 50%-70% CH_2Cl_2 /헥산을 사용하여 크로마토그래피로 정제하여, 2.10g의 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (br s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (b s, 1H), 7.50 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H). MS (EI): m/z 411 (M+H).

<737>



<738>

<739>

<740>

표 13

화합물	X
263	5-Cl
264	5-CN
265	4-Cl
266	4-Me
267	4-OMe
268	6-Me
269	6-Cl
270	6-F
271	6-OMe
272	6-COOEt

<741>

표 13의 화합물을 실시예 263에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

<742>

실시예 264

<743>

[3-클로로-5-(5-시아노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르복산 3차-부틸 에스테르(264).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (br s, 1H), 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H). MS (EI): m/z 400 (M-H).

<744>

<745>

실시예 265

<746>

[3-클로로-5-(4-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르복산 3차-부틸 에스테르(265).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (br s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). MS (EI): m/z 355 (M⁺-C₄H₈).

<747>

<748>

실시예 266

<749>

[3-클로로-5-(4-메틸-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르복산 3차-부틸 에스테르(266).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (br s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). MS (EI): m/z 389 (M-H).

<750>

<751>

실시예 267

<752> [3-클로로-5-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르밤산 3차-부틸 에스테르(267).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (br s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). MS (EI): m/z 407 (M+H).

<753>

<754>

실시예 268

<755> [3-클로로-5-(6-메틸-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르밤산 3차-부틸 에스테르(268).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.47 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). MS (EI): m/z 389 (M-H).

<756>

<757>

실시예 269

<758> [3-클로로-5-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르밤산 3차-부틸 에스테르(269).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (br s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.26 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H). MS (EI): m/z 355 (M^+ - C_4H_8).

<759>

<760>

실시예 270

<761> [3-클로로-5-(6-플루오로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르밤산 3차-부틸 에스테르(270).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (br s, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.31 (td, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H). MS (EI): m/z 355 (M^+ - C_4H_8).

<762>

<763>

실시예 271

<764> [3-클로로-5-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르밤산 3차-부틸 에스테르(271).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (br s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.21 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). MS (EI): m/z 407 (M+H).

<765>

<766>

실시예 272

<767> 2-(3-3차-부톡시카르보닐아미노-5-클로로-페녹시)-벤조티아졸-6-카르복실산 에틸 에스테르(272).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (br s, 1H), 8.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.30 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS (EI): m/z 393 (M^+ - C_4H_8).

<768>

<769>

실시예 273

<770> 3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(273).

<771> [3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르바미산3차-부틸 에스테르(263, 1.17g, 2.85mmol)에 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 5시간 동안 교반시킨 후, 이 시점에서 TLC로부터 출발 물질이 남아있지 않음을 확인하였다. 혼합물을 감압하에 농축건조시키고, EtOAc 중에 용해시켰다. 유기용액을 1N NaOH로 세척하고, 염수 용액으로 2회 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축시켰다. CH₂Cl₂을 사용하여 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여, 785mg의 생성물을 제공하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H). MS (EI): m/z 311 (M+H).

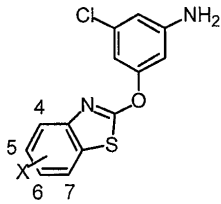
<772>

<773>

실시예 274-282

<774>

표 14의 화합물을 상기 실시예 273에 기술된 것과 유사한 방법으로 표 13의 화합물로부터 제조하였다.



<775>

<776>

<777>

표 14

화합물	X
273	5-Cl
274	5-CN
275	4-Cl
276	4-Me
277	4-OMe
278	6-Me
279	6-Cl
280	6-F
281	6-OMe
282	6-COOEt

<778>

실시예 274

<779>

2-(3-아미노-5-클로로-페톡시)-벤조티아졸-5-카보니트릴(274).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H). MS (EI): m/z 302 (M+H).

<780>

<781>

실시예 275

<782> 3-클로로-5-(4-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(275).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H). MS (EI): m/z 311 (M+H).

<783>

<784> 실시예 276

<785> 3-클로로-5-(4-메틸-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(276).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 2.50 (s, 3H). MS (EI): m/z 291 (M+H).

<786>

<787> 실시예 277

<788> 3-클로로-5-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(277).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). MS (EI): m/z 307 (M+H).

<789>

<790> 실시예 278

<791> 3-클로로-5-(6-메틸-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(278).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). MS (EI): m/z 291 (M+H).

<792>

<793> 실시예 279

<794> 3-클로로-5-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(279).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H). MS (EI): m/z 311 (M+H).

<795>

<796> 실시예 280

<797> 3-클로로-5-(6-플루오로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(280).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H). MS (EI): m/z 295 (M+H).

<798>

<799> 실시예 281

<800> 3-클로로-5-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(281).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H). MS (EI): m/z 307 (M+H).

<801>

<802>

실시예 282

<803> 2-(3-아미노-5-클로로-페녹시)-벤조티아졸-6-카르복실산 에틸 에스테르(282).

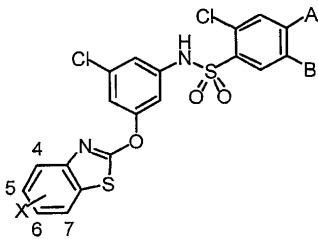
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (EI): m/z 349 (M+H).

<804>

<805>

실시예 283

<806> 표 15의 화합물을 실시예 70-91의 방법중 하나를 사용하여 표 14의 화합물 및 상응하는 아릴설폰닐 클로라이드로부터 제조하였다.



<807>

<808>

표 15

<809>

화합물	X	A	B
283	5-Cl	CF ₃	H
284	5-Cl	Cl	H
285	5-Cl	Cl	Me
286	5-CN	CF ₃	H
287	5-CN	Cl	H
288	5-CN	Cl	Me
290	4-Cl	CF ₃	H
291	4-Cl	Cl	H
292	4-Cl	Cl	Me
293	4-Me	CF ₃	H
294	4-Me	Cl	H
295	4-Me	Cl	Me
296	4-OMe	CF ₃	H
297	4-OMe	Cl	H
298	4-OMe	Cl	Me
299	6-Me	CF ₃	H
300	6-Me	Cl	H
301	6-Me	Cl	Me

302	6-Cl	CF ₃	H
303	6-Cl	Cl	H
304	6-F	CF ₃	H
305	6-F	Cl	H
306	6-F	Cl	ME
307	6-OMe	CF ₃	H
308	6-OMe	Cl	H
309	6-OMe	Cl	Me
310	6-COOEt	CF ₃	H
311	6-COOEt	Cl	H

<810>

실시예 283

<811>

2-클로로-N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(283).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 551 (M-H).

<812>

실시예 284

<813>

2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포나미드(284).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.38 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 517 (M-H).

<815>

실시예 285

<816>

2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-5-메틸벤젠설포나미드(285).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 2.19 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 531 (M-H).

<818>

실시예 286

<819>

2-클로로-N-[3-클로로-5-(5-시아노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(286).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.24-8.16 (m, 3H), 7.91 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 542 (M-H).

<821>

<822>

실시예 287

<823>

2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(5-시아노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포나미드(287).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H). MS (EI): m/z 508 (M-H).

<824>

<825>

실시예 288

<826>

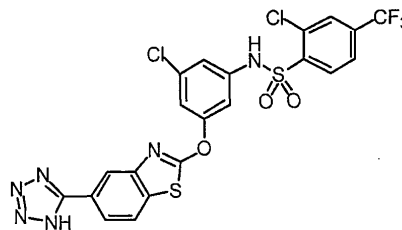
2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(5-시아노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-5-메틸벤젠설포나미드(288).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 2.16 (s, 3H). MS (EI): m/z 522 (M-H).

<827>

<828>

실시예 289



<829>

<830>

2-클로로-N-(3-클로로-5-[5-(1H-테트라졸-5-일)-벤조티아졸-2-일옥시]-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(289).

<831>

5mL의 톨루엔 중 2-클로로-N-[3-클로로-5-(5-시아노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(실시예 286, 55mg, 0.1mmol) 용액에 아지도트리메틸실란(알드리치, 26μl, 0.2mmol) 및 디부틸린 옥시드(알드리치, 3mg, 0.01mmol)를 첨가하였다. TLC에 의해 출발 물질이 남아있지 않다는 것이 확인될 때까지 이 혼합물을 밤새 90℃에서 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 1N HCl 및 EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(30mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(300mL)으로 2회 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로 10% EtOAc/CH₂Cl₂ 및 10% MeOH/CH₂Cl₂를 차례대로 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여, 50mg(85%)의 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 1.9 Hz, 1H). MS (EI): m/z 585 (M-H).

<832>

<833>

실시예 290

<834> 2-클로로-N-[3-클로로-5-(4-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(290).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 551 (M-H).

<835>

<836>

실시예 291

<837>

2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(4-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포나미드(291).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.41 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 517 (M-H).

<838>

<839>

실시예 292

<840>

2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(4-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-5-메탈벤젠설포나미드(292).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H). MS (EI): m/z 531 (M-H).

<841>

<842>

실시예 293

<843>

2-클로로-N-[3-클로로-5-(4-메틸-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸 벤젠설포나미드(291).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). MS (EI): m/z 531 (M-H).

<844>

<845>

실시예 294

<846>

2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(4-메틸-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포나미드(294).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H). MS (EI): m/z 497 (M-H).

<847>

<848>

실시예 295

<849> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(4-메틸-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-5-메틸-벤젠설포나미드(295).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.34 (s, 1H),
8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30-
7.24 (m, 2H), 7.16 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
MS (EI): m/z 511 (M-H).

<850>

<851>

실시예 296

<852>

2-클로로-N-[3-클로로-5-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(296).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (s,
1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz,
1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.11 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0
Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). MS (EI): m/z 547 (M-H).

<853>

<854>

실시예 297

<855>

2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포나미드(297).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (s, 1H), 8.11 (d, J =
8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz,
1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.08-7.03
(m, 2H), 3.87 (s, 3H). MS (EI): m/z 513 (M-H).

<856>

<857>

실시예 298

<858>

2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-5-메탈벤젠설포나미드(298).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (s, 1H),
8.12 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J =
2.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H),
3.86 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS (EI): m/z 527 (M-H).

<859>

<860>

실시예 299

<861>

2-클로로-N-[3-클로로-5-(6-메틸-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(299).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.53
(s, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H),
7.74 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz,
1H), 7.11 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). MS (EI): m/z 531
(M-H).

<862>

<863>

실시예 300

<864> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(6-메틸-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포나미드 (300).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (EI): m/z 497 (M-H).

<865>

<866>

실시예 301

<867> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(6-메틸-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-5-메틸-벤젠설포나미드 (301).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (br s, Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS (EI): m/z 511 (M-H).

<868>

<869>

실시예 302

<870> 2-클로로-N-[3-클로로-5-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드 (302).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 1.9 Hz, 1H). MS (EI): m/z 551 (M-H).

<871>

<872>

실시예 303

<873> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포나미드 (303).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H). MS (EI): m/z 517 (M-H).

<874>

<875>

실시예 304

<876> 2-클로로-N-[3-클로로-5-(6-플루오로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드 (304).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.31 (td, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 1.9 Hz, 1H). MS (EI): m/z 535 (M-H).

<877>

<878>

실시예 305

<879> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(6-플루오로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포나미드 (305).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H). MS (EI): m/z 501 (M-H).

<880>

실시예 306

<882> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(6-플루오로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-5-메틸-벤젠설포나미드 (306).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 2H), 2.21 (s, 3H). MS (EI): m/z 515 (M-H).

<883>

<884>

실시예 307

<885> 2-클로로-N-[3-클로로-5-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드 (307).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). MS (EI): m/z 547 (M-H).

<886>

<887>

실시예 308

<888> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포나미드 (308).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 3H), 3.80 (s, 3H). MS (EI): m/z 513 (M-H).

<889>

<890>

실시예 309

<891> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-5-메틸-벤젠설포나미드 (309).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.29 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS (EI): m/z 529 (M+H).

<892>

<893>

실시예 310

<894> 2-[3-클로로-5-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포닐아미노)-페녹시]-벤조티아졸-6-카르복실산 에스테르 (310).

¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 589 (M-H).

<895>

<896>

실시예 311

<897>

2-[3-클로로-5-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포닐아미노)-페녹시]-벤조티아졸-6-카르복실메틸 에스테르 (311).

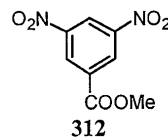
¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 555 (M-H).

<898>

<899>

실시예 312



<900>

<901>

3,5-디니트로-벤조산 메틸 에스테르 (312).

<902>

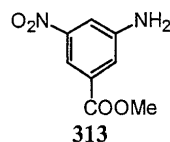
3,5-디니트로-벤조산(알드리치, 21.2 g, 100 mmol)에 SOCl₂를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 과량의 SOCl₂를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 100ml의 MeOH에 용해시키고, 빙욕에서 냉각시키고, 트리에틸아민(알드리치, 21 mL, 150 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 주위 온도에서 교반시킨 후에, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 및 1N HCl로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(100 mL)으로 2회 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 22.0g(97%)의 생성물을 수득하였는데, 이것은 후속 반응에 사용할 수 있을 정도로 충분히 순수하였다.

<903>

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H).

<904>

실시예 313



<905>

<906>

3-아미노-5-니트로-벤조산 메틸 에스테르 (313).

<907>

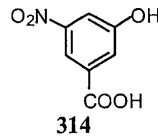
3,5-디니트로-벤조산 메틸 에스테르(실시예 312, 13.7 g, 60.6 mmol), Pd/C(알드리치, 1.34 g, 10%, 0.61 mmol), 트리에틸아민(알드리치, 36.4 mL, 273 mmol)을 30ml의 CH₃CN에 용해시켰다. 상기 용액에 30ml의 CH₃CN 중에 용해시킨 HCOOH(알드리치, 9.7 mL, 261 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이후, 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 셀라이트(Celite) 패드를 통해 여과시키고, EtOAc로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(5% 내지 10% EtOAc/CH₂Cl₂)로 정제하여, 7.0g(59%)의 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

<908>

<909>

실시예 314



<910>

<911>

3-히드록시-5-니트로-벤조산 (314).

<912>

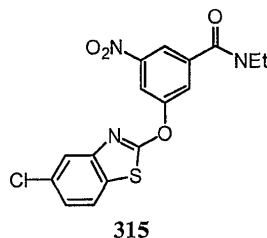
0°C에서 23mL의 H₂O과 5mL의 진한 H₂SO₄ 중에 용해시킨 3-아미노-5-니트로-벤조산 메틸 에스테르(실시예 313, 1.96 g, 10 mmol)의 용액에, 9mL의 H₂O 중에 용해시킨 NaNO₂(알드리치, 900 mg, 13 mmol)의 용액을 첨가하였다. 50분 동안 교반시킨 후에, 생성된 디아조늄염을 90°C에서 17mL의 H₂O과 17mL의 진한 H₂SO₄의 용액에 첨가하였다. 90°C에서 90분 동안 교반시킨 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진한 NH₄OH를 사용하여 pH가 3이 되게 하였다. 이 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(100 mL)으로 2회 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(5% 내지 10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 705 mg(39%)의 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.64 (br s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.08 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.2, 1.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 184 (M+H).

<913>

<914>

실시예 315



<915>

<916>

3-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-N-에틸-5-니트로-벤즈아미드 (315).

<917>

DMF 중 3-히드록시-5-니트로-벤조산(실시예 314, 705 mg, 3.85 mmol)의 용액에 NaH(알드리치, 340 mg, 60%, 8.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반시킨 다음, 2,5-디클로로벤조티아졸(실시예 253, 782 mg, 3.85 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 TLC에 의해 출발 물질이 남아 있지 않을 때까지 60°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 얼음/1N HCl에 붓고, 여과시켰다. 침전물을 CH₂Cl₂/헥산과 함께 분쇄하여, 990mg(74%)의 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 2.2, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 351 (M+H).

<918>

<919>

THF 중 상기 생성물의 용액에 HOAT(385 mg, 2.83 mmol), HBTU(1.07 g, 2.83 mmol), N-메틸모르폴린(알드리치, 0.8 mL, 7.1 mmol)에 이어 에틸아민(알드리치, 1.7 mL, THF 중에 용해시킨 2M 용액, 3.4 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 교반시켰다. THF를 감압하에 제거하고 잔류물을 EtOAc 및 1N HCl로 희석하였다. 혼합물을

EtOAc(500 mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(50 mL)로 2회 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(15% EtOAc/CHCl₂)에 의해 정제하여 625mg(56%)의 생성물을 수득하였다.

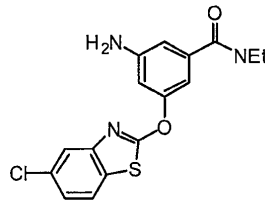
¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (br t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.33 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H) . MS (EI): m/z 378 (M+H).

<920>

<921>

실시예 316



316

<922>

<923> 3-아미노-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-N-에틸-벤즈아미드 (316).

<924> 3-아미노-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-N-에틸-벤즈아미드(316)를 실시예 16 내지 23에서 기술한 것(방법 A)과 유사한 방법으로 3-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-N-에틸-5-니트로-벤즈아미드(315, 620 mg, 1.64 mmol)로부터 합성하였다.

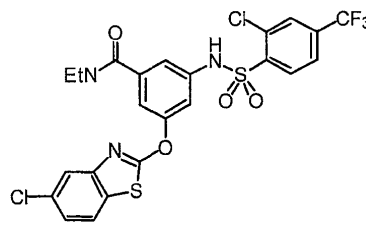
¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 1H) . MS (EI): m/z 378 (M+H).

<925>

<926>

실시예 317



317

<927>

<928> 3-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-5-(2-클로로-4-트리플루오로메틸벤젠설포닐아미노)-N-에틸-벤즈아미드 (317).

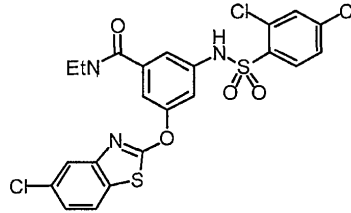
<929> 3-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-5-(2-클로로-4-트리플루오로메틸벤젠설포닐아미노)-N-에틸-벤즈아미드(317)를 실시예 70 내지 91에서 기술한 것과 유사한 방법으로 3-아미노-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-N-에틸-벤즈아미드(316)로부터 합성하였다(71%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.51 (br t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H). MS (EI): m/z 590 (M+H).

<930>

<931>

실시예 318



318

<932>

<933>

3-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-5-(2,4-디클로로-벤젠설포닐아미노)-N-에틸-벤즈아미드 (318).

<934>

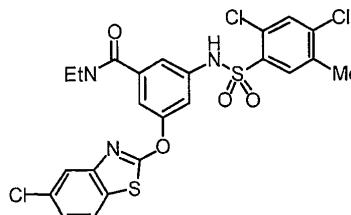
3-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-5-(2,4-디클로로-벤젠설포닐아미노)-N-에틸-벤즈아미드(318)를 실시예 70 내지 91에서 기술된 것과 유사한 방법으로 3-아미노-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-N-에틸-벤즈아미드(316)로부터 합성하였다 (83%).

<935>

<936>

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.51 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H). MS (EI): m/z 554 (M-H).

실시예 319



319

<937>

<938>

3-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-5-(2,4-디클로로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)-N-에틸-벤즈아미드 (319).

<939>

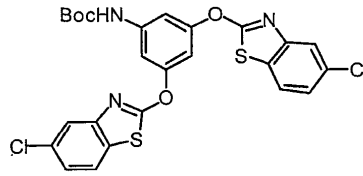
3-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-5-(2,4-디클로로-5-메틸-벤젠설포닐아미노)-N-에틸-벤즈아미드(319)를 실시예 79 내지 91에서 기술된 것과 유사한 방법으로 3-아미노-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-N-에틸-벤즈아미드(316)로부터 합성하였다(81%).

<940>

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.50 (br t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H). MS (EI): m/z 570 (M+H).

<941>

실시예 320



320

<942>

<943>

[3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르바산 3차-부틸 에스테르 (320).

<944>

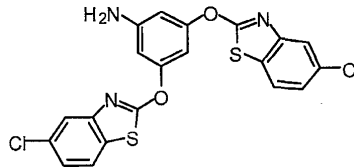
[3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르바산 3차-부틸 에스테르(320)를 실시예 263에서 기술된 것과 유사한 방법으로 3,5-디히드록시-벤조산(알드리치, 770 mg, 5 mmol) 및 2,5-디클로로벤조티아졸(253, 2.03 g, 10 mmol)로부터 합성하였다(57%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (br s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H). MS (EI): m/z 560 (M+H).

<945>

<946>

실시예 321



321

<947>

<948>

3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민 (321).

<949>

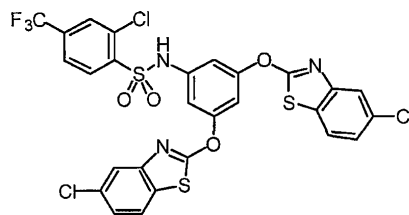
3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(321)을 실시예 273에서 기술된 것과 유사한 방법으로 [3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-카르바산 3차-부틸 에스테르(320)로부터 합성하였다(94%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.58-6.55 (m, 2H), 5.89 (s, 2H). MS (EI): m/z 460 (M+H).

<950>

<951>

실시예 322



322

<952>

<953>

N-[3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드 (322).

<954>

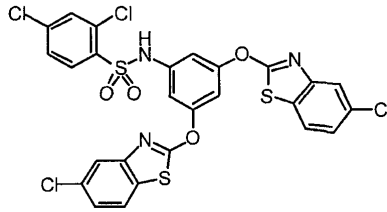
N-[3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(322)를 실시예 70 내지 91에서 기술된 것과 유사한 방법으로 3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(321)으로부터 합성하였다 (58%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (br s, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.15-7.14 (m, 2H). MS (EI): m/z 700 (M-H).

<955>

<956>

실시예 323



323

<957>

<958>

N-[3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2,4-디클로로-벤젠설포나미드 (323).

<959>

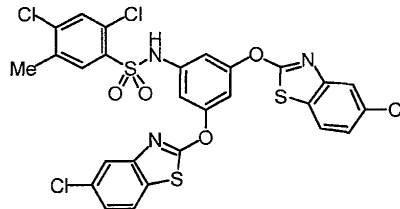
N-[3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2,4-디클로로-벤젠설포나미드(323)를 실시예 70 내지 91에서 기술된 것과 유사한 방법으로 3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(821)으로부터 합성하였다(57%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 2H). MS (EI): m/z 666 (M-H).

<960>

<961>

실시예 324



324

<962>

<963>

N-[3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2,4-디클로로-5-메틸-벤젠설포나미드 (324).

<964>

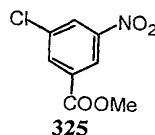
N-[3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2,4-디클로로-5-메틸-벤젠설포나미드(324)를 실시예 70 내지 91에서 기술된 것과 유사한 방법으로 3,5-비스-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(821)으로부터 합성하였다(70%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 2.09 (s, 3H). MS (EI): m/z 680 (M-H).

<965>

<966>

실시예 325



325

<967>

<968> 3-클로로-5-니트로-벤조산 메틸 에스테르 (325).

<969> 3-클로로-5-니트로-벤조산 메틸 에스테르(325)를 실시예 255에서 기술된 것과 유사한 방법으로 3-아미노-5-니트로-벤조산 메틸 에스테르(313)로부터 합성하였다(85%).

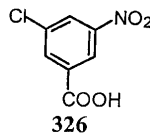
¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.8, 1.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

<970>

<971>

실시예 326



<972>

<973> 3-클로로-5-니트로-벤조산 (326).

<974> 60ml 중의 MeOH 중 3-클로로-5-니트로-벤조산 메틸 에스테르(325, 2.75 g, 12.76 mmol)의 용액에, 35ml의 H₂O 중 NaOH(EM, 5.10 g, 127.6 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. MeOH를 감압하에 제거하고, 혼합물을 물로 희석시키고, 진한 HCl로 pH 2가 되게 하였다. 여과한 후에 물로 세척하여, 목적하는 2.35g(92%)의 생성물을 수득하였다.

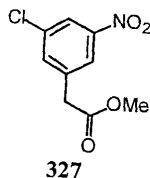
<975>

<976>

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.02 (s, 1H), 8.57-8.52

(m, 2H), 8.31 (dd, J = 1.9, 1.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). MS (EI): m/z 200 (M-H).

실시예 327



<977>

<978> (3-클로로-5-니트로-페닐)-아세트산 메틸 에스테르 (327).

<979> 3-클로로-5-니트로-벤조산(326, 2.35 g, 11.7 mmol)에 SOCl₂를 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 환류시켰다. 과량의 SOCl₂를 감압하에 제거하여 상응하는 산 염화물을 수득하였다. 상기 산 염화물을 0℃로 냉각된 15ml의 CH₃CN에 용해시켰다. 0℃로 냉각된, TMSCHN₂(알드리치, 11.7 mL, 2M, 23.4 mmol)와 Et₃N의 혼합물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 1N HCl로 희석하였다. 이 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(100 mL)으로 2회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여, 2.1g(79%)의 생성물을 수득하였다.

<980>

<981> -25℃에서 45ml의 MeOH 중 상기 생성물(2.1 g, 9.29 mmol)의 용액에, AgOBz(알드리치, 213 mg, 0.93 mmol)와 Et₃N(알드리치, 3.9 mL, 27.9 mmol)의 혼합물을 적가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에 도달할 때까지 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 1N HCl로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(50 mL)로 2회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 크로

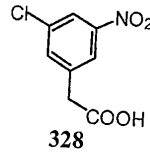
마토그래피(20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여, 925mg(43%)의 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.15 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

<982>

<983>

실시예 328



<984>

<985>

(3-클로로-5-니트로-페닐)아세트산 (328).

<986>

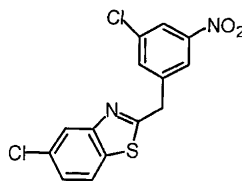
20ml의 MeOH 중 (3-클로로-5-니트로-페닐)-아세트산 메틸 에스테르(327, 920 mg, 4.0 mmol)의 용액에, 10ml의 H_2O 중 NaOH(EM, 1.6 g, 40 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. MeOH를 감압하에 제거하고, 혼합물을 물로 희석하고, 진한 HCl로 pH 2가 되게 하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(50 mL)으로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 810mg(94%)의 생성물을 수득하였다.

<987>

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.14 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H),

<988>

실시예 329



329

<989>

<990>

5-클로로-2-(3-클로로-5-니트로-벤질)-벤조티아졸 (329).

<991>

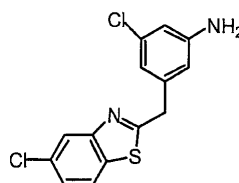
5-클로로-2-(3-클로로-5-니트로-벤질)-벤조티아졸(329)을 실시예 8에서 기술한 바와 유사한 방법으로 (3-클로로-5-니트로-페닐)-아세트산(328, 430 mg, 2.0 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-벤조티아졸 히드록로라이드(6, 392 mg, 2.0 mmol)로부터 합성하였다(92%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (br s, 1H), 8.22 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H). MS (EI): m/z 339 (M+H).

<992>

<993>

실시예 330



330

<994>

<995>

3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민 (330).

<996> 3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민(330)을 실시예 16 내지 23에서 기술된 것(방법 A)과 유사한 방법으로 5-클로로-2-(3-클로로-5-니트로-벤질)-벤조티아졸(329)로부터 합성하였다(95%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.046 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.49 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.46 (br s, 1H), 4.30 (s, 2H). MS (EI): m/z 309 (M+H).

<997>

<998>

실시예 331

<999> 2-클로로-N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드 (331).

<1000> 2-클로로-N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(331)를 실시예 70 내지 91에서 기술된 것과 유사한 방법으로 3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민(330)으로부터 합성하였다(83%).

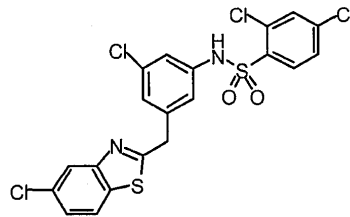
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (br s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 3H), 7.69 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.04 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H). MS (EI): m/z 549 (M-H).

<1001>

<1002>

실시예 332

332



<1003>

<1004> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-벤젠설포나미드 (332).

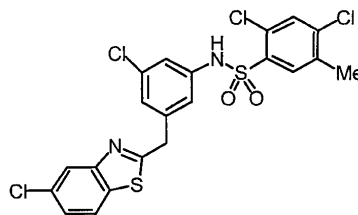
<1005> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-벤젠설포나미드(332)를 실시예 70 내지 91에서 기술된 것과 유사한 방법으로 3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민(330)으로부터 합성하였다(78%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (br s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 4.41 (s, 2H). MS (EI): m/z 515 (M-H).

<1006>

<1007>

실시예 333



333

<1008>

<1009> 2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-5-메틸-벤젠설포나미드 (333).

<1010>

2,4-디클로로-N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐]-5-메틸-벤젠설포나미드**333**를 실시예 70 내지 91에서 기술된 것과 유사한 방법으로 3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일메틸)-페닐아민**330**으로부터 합성하였다(83%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.03

(br s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). MS (EI): m/z 529 (M-H).

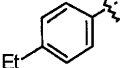
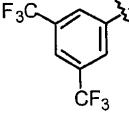
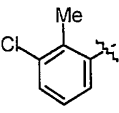
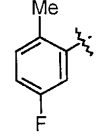
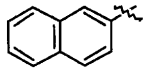
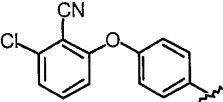
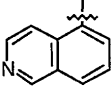
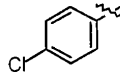
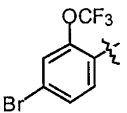
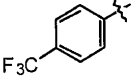
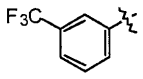

<1011>

<1012>

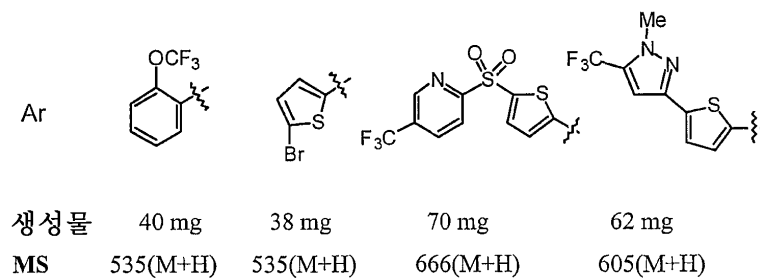
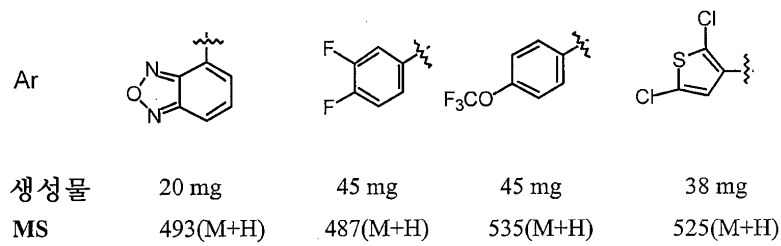
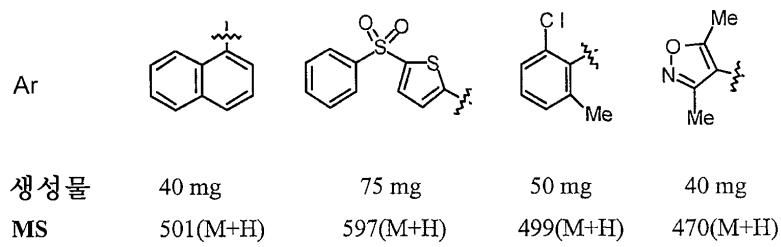
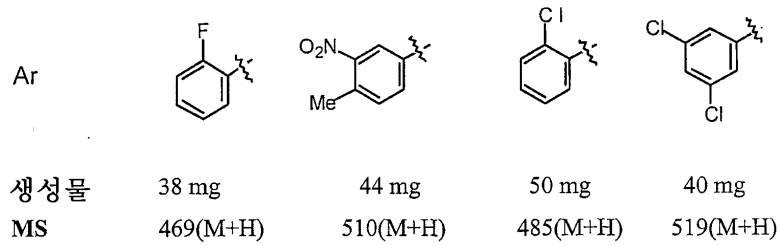
실시예 334

<1013>

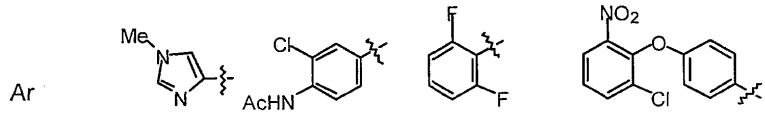
라이브러리 화합물. 1ml 의 피리딘 중 3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민**273**, 31 mg, 0.1 mmol)의 용액에, 상응하는 설포닐 클로라이드를 첨가하였다. 이 혼합물을 40℃에서 밤새 교반시켰다. 피리딘을 게네백(Genevac) 진공 시스템을 사용하여 제거하였다. 잔류물을 실리카 카티지(Varian, 2 g) 및 백마스터(Vacmaster) 시스템을 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하고, 적절한 용매 시스템(50% 내지 80% CH₂Cl₂/헥산 또는 5% 내지 25% EtOAc/헥산)을 사용하여 용리시켰다. 생성물의 순도를 HPLC 및 LCMS에 의해 체크하였다.

Ar				
생성물	40 mg	60 mg	50 mg	45 mg
MS	479(M+H)	587(M+H)	499(M+H)	483(M+H)
Ar				
생성물	50 mg	55 mg	25 mg	35 mg
MS	501(M+H)	602(M+H)	502(M+H)	485(M+H)
Ar				
생성물	46 mg	45 mg	50 mg	50 mg
MS	613(M+H)	519(M+H)	519(M+H)	457(M+H)

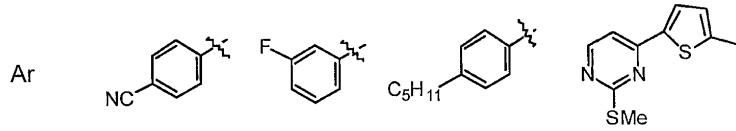
<1014>



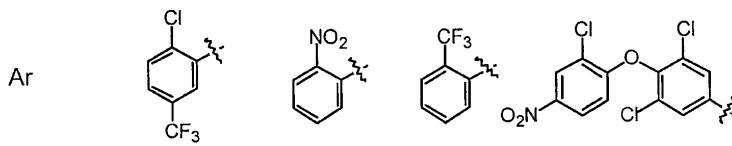
<1015>



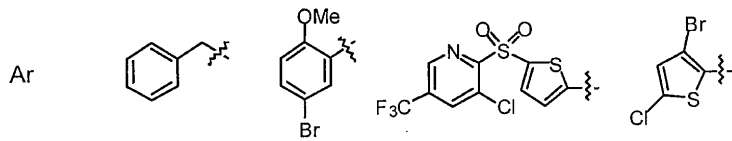
생성물 26 mg 50 mg 35 mg 65 mg
 MS 455(M+H) 542(M+H) 487(M+H) 622(M+H)



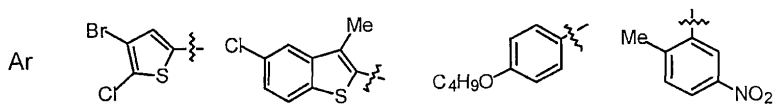
생성물 38 mg 25 mg 45 mg 60 mg
 MS 474(M+H) 487(M+H) 521(M+H) 581(M+H)



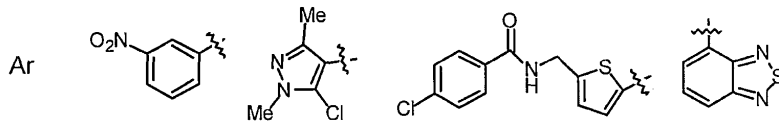
생성물 50 mg 30 mg 45 mg 50 mg
 MS 553(M+H) 496(M+H) 519(M+H) 688(M+H)



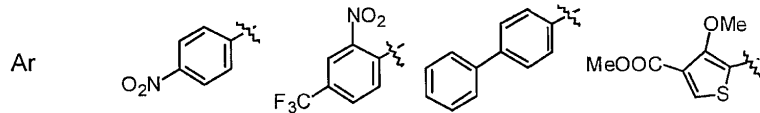
생성물 35 mg 20 mg 25 mg 25 mg
 MS 465(M+H) 559(M+H) 700(M+H) 567(M+H)



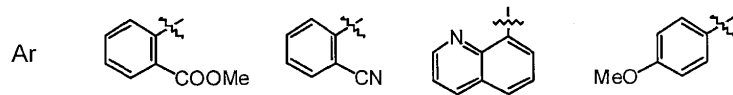
생성물 25 mg 45 mg 45 mg 60 mg
 MS 567(M+H) 555(M+H) 523(M+H) 510(M+H)



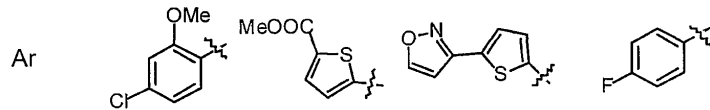
생성물 12 mg 45 mg 45 mg 18 mg
 MS 496(M+H) 503(M+H) 624(M+H) 509(M+H)



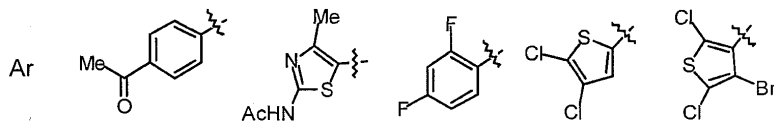
생성물 50 mg 20 mg 20 mg 50 mg
 MS 496(M+H) 564(M+H) 527(M+H) 545(M+H)



생성물 40 mg 10 mg 20 mg 40 mg
 MS 509(M+H) 476(M+H) 502(M+H) 481(M+H)

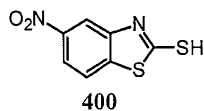


생성물 45 mg 25 mg 15 mg 40 mg
 MS 515(M+H) 515(M+H) 524(M+H) 469(M+H)



생성물 30 mg 25 mg 4 mg 15 mg 10 mg
 MS 493(M+H) 529(M+H) 489(M+H) 525(M+H) 603(M+H)

실시예 400

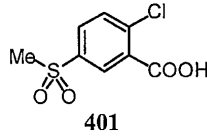


<1021> 5-니트로-벤조티아졸-2-티올 (400).

<1022> 5-니트로-벤조티아졸-2-티올을 실시예 252에서 기술된 것과 유사한 방법으로 2-클로로-5-니트로-아닐린(랭카스 터)으로부터 합성하였다. 이 생성물을 추가로 정제하지 않고 실시예 409에서 직접 사용하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.95 (br s, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

실시예 401

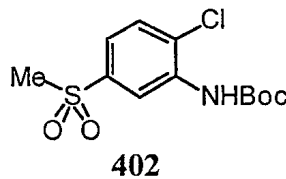


2-클로로-5-메탄설폰닐-벤조산 (401).

100ml의 3:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 중 2-클로로-5-메틸설폰닐-벤조산(알드리치, 10.15 g, 50 mmol)의 용액에, m-CPBA(알드리치, 37.83 g, 57 내지 87%, 125 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거한 후에, 잔류물을, 용리액으로 50% EtOAc/헥산 및 10% MeOH/ CH_2Cl_2 을 차례대로 사용하여 크로마토그래피로 정제하여, 8.5g(70%)의 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H).

실시예 402

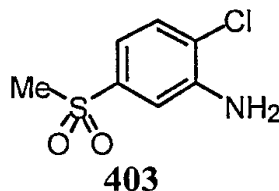


(2-클로로-5-메탄설폰닐-페닐)-카르바산 3차-부틸 에스테르(402).

(2-클로로-5-메탄설폰닐-페닐)-카르바산 3차-부틸 에스테르를 2-클로로-5-메탄설폰닐-벤조산(401)으로부터 실시예 263에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다(79%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). MS (EI) : m/z 304 (M-H).

실시예 403

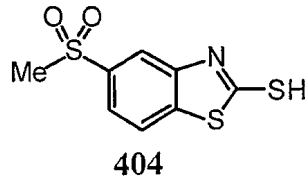


2-클로로-5-메탄설폰닐-페닐아민(403).

2-클로로-5-메탄설폰닐-페닐아민을 (2-클로로-5-메탄설폰닐페닐)-카르바산 3차-부틸 에스테르(402)로부터 실시예 273에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. 이 생성물을 추가로 정제하지 않고 실시예 404에서 직접 사용하였다.

NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.14 (s, 3H).

실시예 404

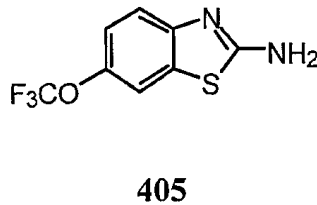


5-메탄설폰닐-벤조티아졸-2-티올(404).

5-메탄설폰닐-벤조티아졸-2-티올을 2-클로로-5-메탄설폰닐-페닐아민(403)으로부터 실시예 252에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. 이 생성물을 추가로 정제하지 않고 실시예 410에서 직접 사용하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.25 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H).

실시예 405

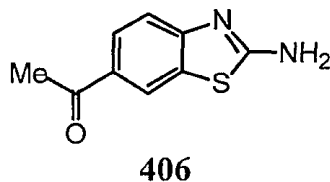


6-트리플루오로메톡시-벤조티아졸-2-일아민(405).

50mL의 AcOH 중 4-트리플루오로메톡시아닐린(알드리치, 4.83g, 30mmol)의 용액 KSCN(알드리치, 11.64g, 120mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 20 mL의 AcOH 중에 용해시킨 브롬(알드리치, 1.55 mL, 30 mmol)의 용액을 30분 동안에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음/물로 희석시키고, 진한 NH₄OH를 사용하여 pH가 8이 되게 하였다. 이 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 염수 용액(300 mL)으로 2회 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (40%-45% EtOAc/헥산)으로 정제하여, 6.0g(85%)의 생성물을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H). MS (EI) : m/z 235 (M+H).

실시예 406

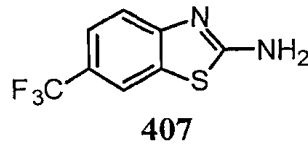


1-(2-아미노-벤조티아졸-6-일)-에타논(406)

1-(2-아미노-벤조티아졸-6-일)-에타논을 4'-아미노아세토폰(알드리치)으로부터, 후처리를 제외하고는 실시예 405에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. 혼합물의 pH를 8이 되게 한 후, 침전물을 형성시켰다. 여과후 물로 세척하여 황색 고형물을 수득하고, 이것을 CH₂Cl₂/헥산으로 분쇄하였다. 이 생성물을 추가로 정제하지 않고 실시예 415에서 직접 사용하였다.

<1053> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). MS (EI) : m/z 193 (M+H).

<1054> 실시예 407



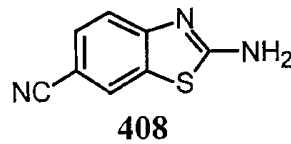
<1055>

<1056> 6-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일아민(407).

<1057> 6-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일아민을 4-트리플루오로메틸아닐린 (알드리치)으로부터, 실시예 405에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

<1058> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

<1059> 실시예 408



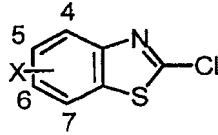
<1060>

<1061> 2-아미노-벤조티아졸-6-카보니트릴(408).

<1062> 2-아미노-벤조티아졸-6-카보니트릴을 4-아미노벤조니트릴(알드리치)로부터, 실시예 406에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

<1063> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.62 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H). MS (EI) : m/z 176 (M+H).

표 17



화합물	X	방법
409	5-NO ₂	A
410	5-SO ₂ Me	A
411	6-NO ₂	B
412	6-SO ₂ Me	B
413	6-OCF ₃	B
414	6-CF ₃	B
415	6-COMe	B
416	6-CN	B

표 17의 화합물을 실시예 253에 기술된 방법 A 또는 실시예 255에 기술된 방법 B를 사용하여 제조하였다.

실시예 409

2-클로로-5-니트로-벤조티아졸(409)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H).

실시예 410

2-클로로-5-메탄설폰닐-벤조티아졸(410).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H).

실시예 411

2-클로로-6-니트로-벤조티아졸(411).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

실시예 412

2-클로로-6-메탄설폰닐-벤조티아졸(412).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H).

실시예 413

2-클로로-6-트리플루오로메톡시벤조티아졸 (413).

<1081> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H).

<1082> 실시예 414

<1083> 2-클로로-6-트리플루오로메틸벤조티아졸(414).

<1084> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H).

<1085> 실시예 415

<1086> 1-(2-클로로-벤조티아졸-6-일)-에타논(415).

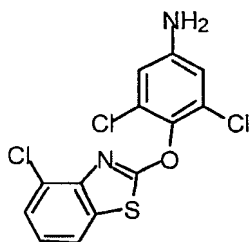
<1087> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).

<1088> 실시예 416

<1089> 2-클로로-6-시아노벤조티아졸(416).

<1090> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<1091> 실시예 417



417

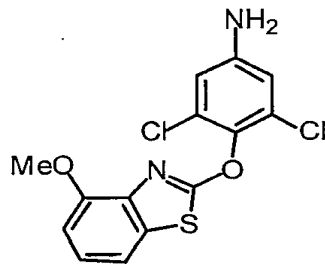
<1092> 3,5-디클로로-4-(4-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(417).

<1094> 10ml의 DMSO 중 2,4-디클로로벤조티아졸 (255, 2.23 g, 11 mmol) 및 4-아미노-2,6-디클로로페놀 (알드리치, 1.78 g, 10 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (알드리치, 4.14 g, 30 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 145°C에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석시키고 실리카겔 패드를 통해 여과시키고 탄소를 활성화시킨 후 EtOAc (500 mL)로 세척하였다. 여액을 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (20%-30% EtOAc/헥산)로 정제하여 1.15 g(33%)의 생성물을 수득하였다.

<1095> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.93 (s, 2H). MS (EI) : m/z 345 (M+H).

<1096>

실시예 418



418

<1097>

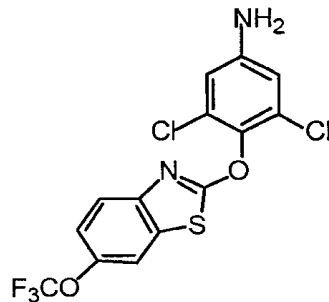
<1098> 3,5-디클로로-4-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(418)

<1099> 3,5-디클로로-4-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민을 2-클로로-4-메톡시벤조티아졸(257) 및 4-아미노-2,6-디클로로페놀(알드리치)로부터 실시예 417에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다(21%).

<1100> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). MS (EI) : m/z 341 (M+H).

<1101>

실시예 419



419

<1102>

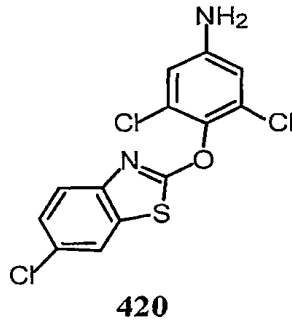
<1103> 3,5-디클로로-4-(6-트리플루오로메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)페닐아민(419).

<1104> 3,5-디클로로-4-(6-트리플루오로메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)페닐아민을 2-클로로-6-트리플루오로메톡시벤조티아졸(413) 및 4-아미노-2,6-디클로로페놀 (알드리치)로부터 실시예 417에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다(76).

<1105> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.8, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.87 (s, 2H). MS (EI) : m/z 395 (M+H).

<1106>

실시예 420



<1107>

<1108>

3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(420).

<1109>

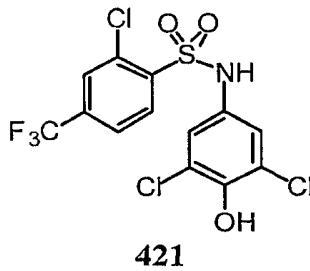
3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민을 2,6-디클로로벤조티아졸 (259) 및 4-아미노-2,6-디클로로페놀(알드리치)로부터 실시예 417에 기술된 것과 동일한 방식으로 합성하였다(65%).

<1110>

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.88 (s, 2H). MS (EI) : m/z 345 (M+H).

<1111>

실시예 421



<1112>

<1113>

2-클로로-N-(3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(421)

<1114>

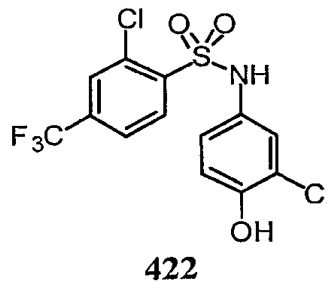
30ml의 THF 중 4-아미노-2,6-디클로로페놀(알드리치, 5.9 g, 33 mmol)의 용액에, 2-클로로-4-트리플루오로메틸벤젠설포닐 클로라이드(4.19 g, 15 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 2N HCl로 세척하고, 염수 용액으로 2회 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(20%-25% EtOAc/헥산)로 정제하여, 5.7g(90%)의 생성물을 수득하였다.

<1115>

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H). MS (EI) : m/z 418 (M+H).

<1116>

실시예 422



<1117>

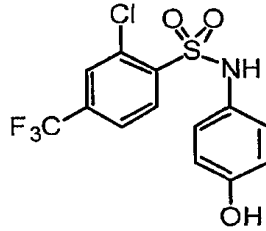
<1118>

2-클로로-N-(3-클로로-4-히드록시-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(422)

<1119> 2-클로로-N-(3-클로로-4-히드록시-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 4-아미노-2-클로로페닐(알드리치) 및 2-클로로-4-트리플루오로메틸벤젠설포닐 클로라이드로부터 실시예 421에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다(92%).

<1120> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H). MS (EI) : m/z 384 (M+H).

<1121> 실시예 423



423

<1122>

<1123> 2-클로로-N-(4-히드록시-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(423) 2-클로로-N-(4-히드록시-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 4-아미노페놀 (알드리치) 및 2-클로로-4-트리플루오로메틸벤젠설포닐 클로라이드로부터 실시예 421에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다(98%).

<1124> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.61 (m, 2H). MS (EI) : m/z 384 (M+H).

<1125> 실시예 424-432

<1126> 표 18의 화합물을 실시예 70 내지 91에 기술된 방법 D 및 상응하는 아릴설포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다.

0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H). MS (EI) : m/z 581 (M-H).

<1141> 실시예 428

<1142> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)페닐]-벤젠설포아미드(428)

<1143> ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). MS (EI) : m/z 547 (M-H).

<1144> 실시예 429

<1145> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)페닐]-5-메틸-벤젠설포아미드(429)

<1146> ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). MS (EI) : m/z 561 (M-H).

<1147> 실시예 430

<1148> 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-트리플루오로메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포아미드(430).

<1149> ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H). MS (EI) : m/z 635 (M-H).

<1150> 실시예 431

<1151> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-트리플루오로메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포아미드(431)

<1152> ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H). MS (EI) : m/z 601 (M-H).

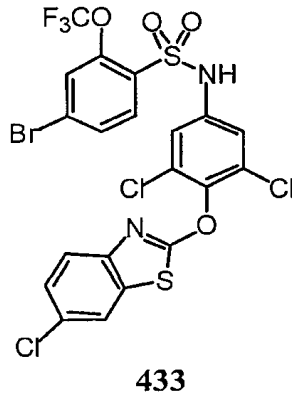
<1153> 실시예 432

<1154> 2,4-디클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-트리플루오로메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-5-메틸-벤젠설포아미드(432).

<1155> ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). MS (EI) : m/z 615 (M-H).

<1156>

실시예 433



<1157>

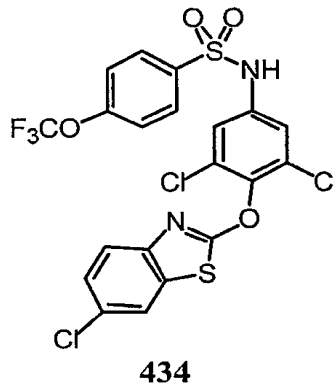
<1158> 4-브로모-N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2-트리플루오로메톡시-벤젠설포나미드(433).

<1159> 4-브로모-N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2-트리플루오로메톡시-벤젠설포나미드를 3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민 (420) 및 4-브로모-2-트리플루오로메톡시벤젠설포닐 클로라이드 (메이브리지)로부터 실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다(83%).

<1160> ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H). MS (EI) : m/z 645 (M-H).

<1161>

실시예 434



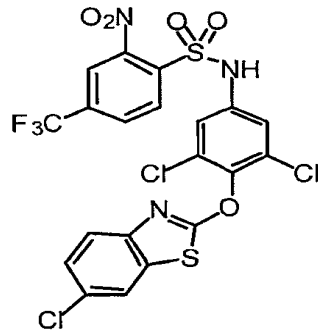
<1162>

<1163> N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메톡시-벤젠설포나미드(434)

<1164> N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메톡시-벤젠설포나미드를 3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민 (420) 및 4-트리플루오로메톡시벤젠설포닐 클로라이드(메이브리지)로부터 실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다(83%).

<1165> ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H). MS (EI) : m/z 567 (M-H).

실시예 435



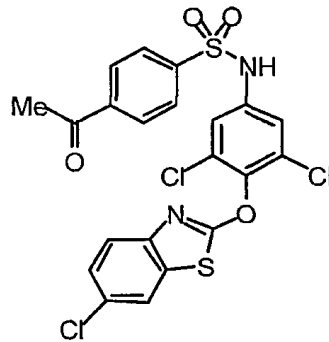
435

N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2-니트로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(435).

N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2-니트로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(420) 및 2-니트로-4-트리플루오로메틸벤젠설포닐 클로라이드(알드리치)로부터 실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다(48%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32-8.28 (m, 2H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H). MS (EI) : m/z 596 (M-H).

실시예 436



436

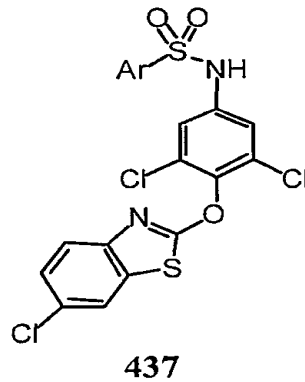
4-아세틸-N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포나미드(436)

4-아세틸-N-[3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-벤젠설포나미드를 3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(420) 및 4-아세틸-벤젠설포닐 클로라이드[플루카(Fluka)]로부터 실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다(36%).

¹H NMR (400MHz, DMSO d₆) δ 11.24 (br s, 1H), 8.18 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 2.63 (s, 3H). MS (EI) : m/z 525 (M-H).

<1176>

실시예 437



<1177>

<1178>

화합물(437)을 3,5-디클로로-4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐아민(420) 및 상응하는 아릴설포닐 클로라이드로부터 실시예 334에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

Ar				
생성물	40 mg	30 mg	30 mg	40 mg
MS	531(M-H)	515(M-H)	629(M-H)	557(M-H)

Ar				
생성물	10 mg	25 mg	10 mg	10 mg
MS	551(M-H)	585(M-H)	601(M-H)	567(M-H)

<1179>

Ar			
생성물	40 mg	15 mg	40 mg
MS	601(M-H)	528(M-H)	547(M-H)

<1180>

<1181>

<1182>

실시예 438

2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-니트로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(438)

<1183>

10ml의 DMF 중 2-클로로-N-(3,5-디클로로-4-히드록시-페닐)-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(421, 1.52 g, 3.41 mmol)의 용액에 NaH(알드리치, 288 mg, 60%, 7.2 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 2-클로로-6-니트로벤조티아졸(411, 765 mg, 3.56 mmol)을 첨가하였다. TLC로 확인하여 화합물(421)이 남아 있지 않을 때까지 반응 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 2N HCl로 희석시키고, EtOAc (100 mL)로 3회 세척하였다. 유기층을 염수 용액(100 mL)으로 2회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축시켰다. 잔류물을

크로마토그래피(15%-20% EtOAc/헥산)로 정제하여, 1.5g(74%)의 생성물을 수득하였다.

<1184>

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H). MS (EI) : m/z 596 (M-H).

<1185>

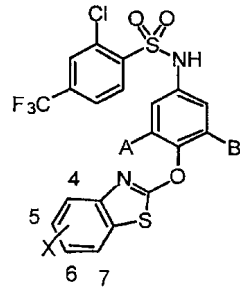
실시예 439-459

<1186>

표 19에 기재된 화합물을 화합물 (421) 내지 (423) 및 (409) 내지 (416)으로부터 실시예 438에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

<1187>

표 19

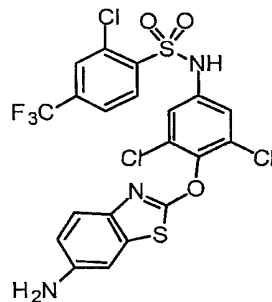


화합물	X	A	B
438	6-NO ₂	Cl	Cl
441	6-SO ₂ Me	Cl	Cl
442	6-NO ₂	Cl	H
445	6-SO ₂ Me	Cl	H
446	6-SO ₂ Me	H	H
447	6-NO ₂	H	H
450	6-Cl	H	H
451	6-OMe	H	H
452	4-OMe	H	H
453	6-CF ₃	H	H
454	6-CN	H	H
455	5-NO ₂	Cl	Cl
458	5-SO ₂ Me	Cl	Cl
459	6-COMe	Cl	Cl

<1188>

<1189>

실시예 439



439

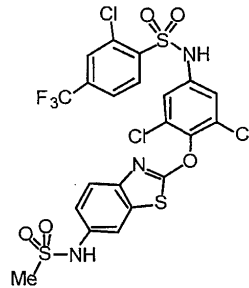
<1190>

<1191> N-[4-(6-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-3,5-디클로로-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(439)

<1192> N-[4-(6-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-3,5-디클로로-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-니트로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(438)로부터 실시예 16 내지 23에 기술된 것(방법 A)과 유사한 방법으로 합성하였다.

<1193> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H). MS (EI) : m/z 568 (M+H).

<1194> 실시예 440



440

<1195>

<1196> 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-메탄설포닐아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(440).

<1197> 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-메탄설포닐아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 N-[4-(6-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-3,5-디클로로-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(439) 및 메탄설포닐 클로라이드(알드리치)로부터 실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

<1198> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.23 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H). MS (EI) : m/z 644 (M-H).

<1199> 실시예 441

<1200> 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(6-메탄설포닐-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(441).

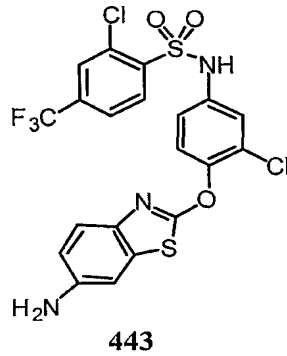
<1201> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 3.24 (s, 3H). MS (EI) : m/z 629 (M-H).

<1202> 실시예 442

<1203> 2-클로로-N-[3-클로로-4-(6-니트로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(442)

<1204> $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.43 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H). MS (EI) : m/z 562 (M-H).

실시예 443

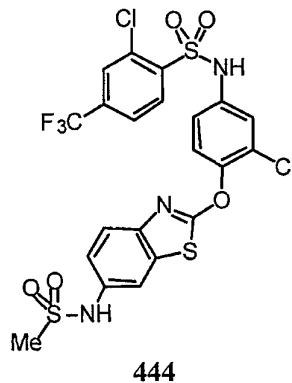


N-[4-(6-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-3-클로로-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(443)

실시예 16 내지 23에 기술된 것(방법 A)과 유사한 방법으로, N-[4-(6-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-3-클로로-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 2-클로로-N-[3-클로로-4-(6-니트로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(442)로부터 합성하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H). MS (EI): m/z 534 (M+H).

실시예 444



2-클로로-N-[3-클로로-4-(6-메탄설포닐아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(444).

실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로, 2-클로로-N-[3-디클로로-4-(6-메탄설포닐아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 N-[4-(6-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-3-클로로-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(443) 및 메탄설포닐 클로라이드(알드리치)로부터 합성하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H). MS (EI): m/z 610 (M-H).

실시예 445

<1216> 2-클로로-N-[3-클로로-4-(6-메탄설폰닐-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(445)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

δ 11.42 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H). MS (EI): m/z 595 (M-H).

<1217>

<1218>

실시예 446

<1219> 2-클로로-N-[4-(6-메탄설폰닐-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(446)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s,

1H), 8.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H). MS (EI): m/z 561 (M-H).

<1220>

<1221>

실시예 447

<1222> 2-클로로-N-[4-(6-니트로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(447).

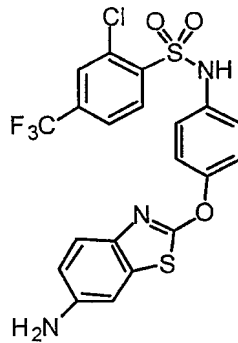
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s,

1H), 9.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 2H). MS (EI): m/z 528 (M-H).

<1223>

<1224>

실시예 448



448

<1225>

<1226> N-[4-(6-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(448)

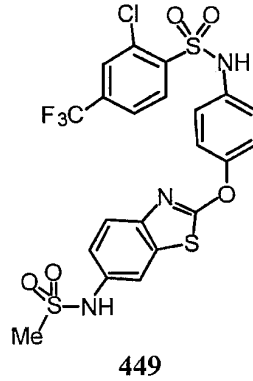
<1227>

실시예 16 내지 23에 기술된 것(방법 A)과 유사한 방법으로, N-[4-(6-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 2-클로로-N-[4-(6-니트로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(447)로부터 합성하였다.

¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ 11.02 (br s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.25 (br s, 2H). MS (EI): *m/z* 500 (M+H).

실시예 449



2-클로로-N-[4-(6-메탄설폰닐아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설폰아미드(449)

실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로, 2-클로로-N-[4-(6-메탄설폰닐아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설폰아미드를 N-[4-(6-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설폰아미드(448) 및 메탄설폰닐 클로라이드(알드리치)로부터 합성하였다.

¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 576 (M-H).

실시예 450

2-클로로-N-[4-(6-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설폰아미드(450)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 517 (M-H).

실시예 451

2-클로로-N-[4-(6-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설폰아미드(451)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 513 (M-H).

실시예 452

<1241> 2-클로로-N-[4-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(452)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H). MS (EI): m/z 513 (M-H).

<1242>

<1243> 실시예 453

<1244> 2-클로로-N-[4-(6-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(453)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H). MS (EI): m/z 551 (M-H).

<1245>

<1246> 실시예 454

<1247> 2-클로로-N-[4-(6-시아노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(454)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H). MS (EI): m/z 596 (M-H).

<1248>

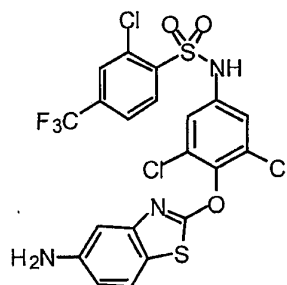
<1249> 실시예 455

<1250> 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(5-니트로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(455)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H). MS (EI): m/z 596 (M-H).

<1251>

<1252> 실시예 456



<1253>

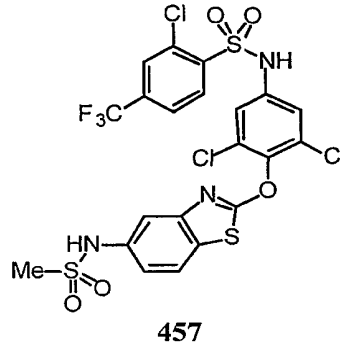
<1254> 456

<1255> N-[4-(5-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-3,5-디클로로-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(456)

<1256> 실시예 16 내지 23에 기술된 것(방법 A)과 유사한 방법으로, N-[4-(5-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-3,5-디클로로-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드를 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(5-니트로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설포나미드(455)로부터 합성하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 568 (M+H).

실시예 457



2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(5-메탄설폰닐아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설폰아미드(457)

실시예 70 내지 91에 기술된 것과 유사한 방법으로, 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(5-메탄설폰닐아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설폰아미드를 N-[4-(5-아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-3,5-디클로로-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설폰아미드(456) 및 메탄설폰닐 클로라이드(알드리치)로부터 합성하였다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.21 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 644 (M-H).

실시예 458

2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(5-메탄설폰닐아미노-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸-벤젠설폰아미드(458)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

δ 11.65 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 3.24 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 629 (M-H).

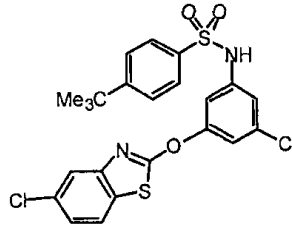
실시예 459

N-[4-(6-아세틸-벤조티아졸-2-일옥시)-3,5-디클로로-페닐]-2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤젠설폰아미드(459)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.62 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 2.61 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 629 (M-H).

실시예 501

501



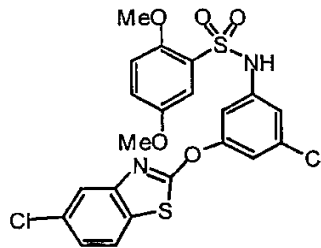
4-3차-부틸-N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)]-벤젠설포나미드(501)

실시예 70 내지 91에 기재된 방법 D를 사용하여 4-3차-부틸-N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)]-벤젠설포나미드를 아닐린 273으로부터 합성하였다(62%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.3 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.9, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 1.9, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 1.8, 1.8 Hz, 1H), 1.3 (s, 9H). MS (EI): m/z 505 (100, M-H), 506 (33, M-H), 507 (94, M-H), 508 (30, M-H), 509 (15, M-H).

실시예 502

502

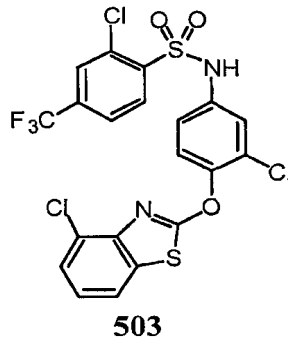


N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2,5-디메톡시벤젠설포나미드(502).

실시예 70 내지 91에 기재된 방법 D를 사용하여 N-[3-클로로-5-(5-클로로-벤조티아졸-2-일옥시)-페닐]-2,5-디메톡시벤젠설포나미드를 아닐린 273으로부터 합성하였다(55%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.8 (s, 1H), 8.1 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.8 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.15-7.1 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.6 (s, 3H). MS (EI): m/z 509 (100, M-H), 510 (28, M-H), 511 (64, M-H), 512 (22, M-H), 513 (18, M-H).

실시예 503



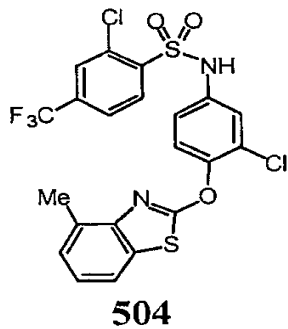
2-클로로-N-[3-클로로-4-(4-클로로-벤조티아졸-2-옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸벤젠설포나미드(503)

실시예 424에 기재된 방식으로, 2-클로로-N-[3-클로로-4-(4-클로로-벤조티아졸-2-옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸벤젠설포나미드를 합성하였다(84%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

δ 11.4 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.3, Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.0, Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H). MS (EI): m/z 551 (92, M-H), 552 (23, M-H), 553 (100, M-H), 554 (25, M-H), 555 (40, M-H).

실시예 504



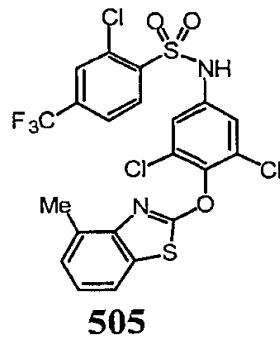
2-클로로-N-[3-클로로-4-(4-메틸-벤조티아졸-2-옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸벤젠설포나미드(504)

실시예 438에 기술된 것과 유사한 방법으로, 2-클로로-N-[3-클로로-4-(4-메틸-벤조티아졸-2-옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸벤젠설포나미드를 페놀 422로부터 합성하였다(45%).

¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.4 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.3, Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.6 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.3-7.28 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.4, Hz, 1H), 7.2 (d, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). MS (EI): m/z 531 (100, M-H), 532 (28, M-H), 533 (75, M-H), 534 (16, M-H), 535 (15, M-H).

실시예 505



2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(4-메틸-벤조티아졸-2-옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸벤젠설포나미드(505)

실시예 438에 기재된 방식으로, 2-클로로-N-[3,5-디클로로-4-(4-메틸-벤조티아졸-2-옥시)-페닐]-4-트리플루오로메틸벤젠설포나미드를 페놀 421로부터 합성하였다(16%).

¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.6 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.0 (d, J = 8.3, Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). MS

(EI): m/z 565 (100, M-H), 566 (28, M-H), 567 (75, M-H), 568 (16, M-H), 569 (15, M-H).

실시예 600

레만 등의 문헌(참조: Lehmann, et al., ibid.)에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여, 선택된 화합물이 방사선 리간드로서 [³H]-BRL 49653을 사용하는 PPAR γ 리간드 결합 검정에서 하기와 같은 IC₅₀값을 나타낸다는 것을 확인하였다. IC₅₀값은 [³H]-BRL 49653에 대한 특이적인 결합을 50%만큼 감소시키는데 필요한 시험 화합물의 농도로서 정의되며, 이 값은 (+) < 30 μ M; (++) < 10 μ M; (+++) < 1 μ M로 표시된다.

<1298>

표 20

화합물	PPAR γ 결합하는 IC ₅₀
3	+++
4.1	+++
4.2	+++
4.3	+++
5.2	+++
5.3	++
40	+++
41	++
42	+++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
71	+++
72	+++

<1299>

화합물	PPAR γ 결합하는 IC ₅₀
73	+++
74	+++
75	+++
76	++
77	++
78	+++
79	+++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+++
85	+++
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
103	+++
104	++
106	+++
224	+++
225	+++
226	+++
231	+++
232	+++
237	+++
238	+++
283	++
284	+++

<1300>

화합물	PPAR γ 결합하는 IC ₅₀
285	+++
286	++
287	+++
288	+++
289	+++
290	+
291	+
292	++
293	+++
294	+
295	++
296	++
297	++
298	+++
299	+++
300	+++
301	+++
302	+++
303	+++
304	+++
305	+++
306	+++
307	++
308	+++
309	+++
310	+++
311	+++
322	++
323	++
324	+++
331	+++

<1301>

화합물	PPAR γ 결합하는 IC ₅₀
332	+++
333	+++
424	++
424	++
425	++
425	++
426	+++
426	+++
427	+++
427	+++
428	+++
428	+++
429	+++
429	+++
433	+++
434	++
435	+++
436	++
438	+++
440	+++
441	+++
442	+++
444	+++
445	+++
455	++
457	+++
458	+++
501	-
502	-
503	+
504	+

<1302>

화합물	PPAR γ 결합하는 IC ₅₀
505	+

<1303>

<1304>

명세서에 인용된 모든 특허 및 특허출원은, 이들 각각이 참고로 포함된 것이라고 구체적으로 그리고 개별적으로 언급되어 있다 하더라도, 본원에 참고로 포함되어 있다. 지금까지 본 발명을 명확하게 이해시키기 위한 목적으로 예를 들어 보다 상세하게 설명하였으나, 첨부된 청구범위의 범주 또는 범위를 벗어나지 않고 본 발명에 특정한 변형 및 변경이 이루어질 수 있다는 사실을 당업자는 별 어려움없이 이해할 것이다.