(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0072678
(43) 공개일자 2019년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4418 (2006.01) *C07D 213/38* (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01) *C07D 213/56* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07F 9/58 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4418 (2013.01)
C07D 213/38 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7017288(분할)
(22) 출원일자(국제) 2005년09월02일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7032025
원출원일자(국제) 2005년09월02일
심사청구일자 2018년12월04일
(85) 번역문제출일자 2019년06월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/031284
(87) 국제공개번호 WO 2006/028958
국제공개일자 2006년03월16일
(30) 우선권주장
60/607,367 2004년09월02일 미국(US)

(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
쿠리스 인코퍼레이션
미국 매사추세츠 렉싱턴 맥과이어 로드 4 (우: 02421)
(72) 발명자
건츠너, 자넷
미국 94705 캘리포니아주 버클리 파인 애비뉴 2908
서덜린, 대니얼
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 메이플 애비뉴 820
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

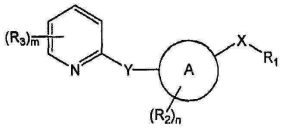
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **헤지호그 신호전달에 대한 피리딜 억제제**

(57) 요 약

본 발명은 악성종양을 치료하기 위한 치료제로서 유용한, 신규한 헤지호그 신호전달 억제제를 제공하며, 여기서 본 화합물은 하기 화학식 I을 갖는다.

<화학식 I>



(상기 식 중, A, X, Y, R_1, R_2, R_3, R_4 및 n은 본원에서 정의되는 바와 같음)

(52) CPC특허분류
C07D 213/40 (2013.01)
C07D 213/56 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 409/12 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)
C07D 417/12 (2013.01)
C07F 9/58 (2018.08)
(72) 발명자
스탠리, 마크
미국 94044 캘리포니아주 퍼시피카 로렌 애비뉴 284
바오, 량
미국 94015 캘리포니아주 댈리 시티 폰세타 드라이브 25 #225
카스타네도, 게오르게트
미국 94061 캘리포니아주 레드우드 시티 우드사이드 로드 1320
랄론드, 레베카
미국 94062 캘리포니아주 레드우드 시티 미어틀 스트리트 330
왕, 슈메이
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 코넷 드라이브 831
레이놀즈, 마크
미국 94030 캘리포니아주 밀브래 린다 비스타 175
새비지, 스코트
미국 94010 캘리포니아주 벌링암 안셀 로드 615 #305
말레스키, 킴벌리
미국 94133 캘리포니아주 샌프란시스코 그린 스트리트 360아파트먼트 #7
디나, 마이클
미국 94014 캘리포니아주 댈리 시티 샌안토니오 서클 1003 #205
코울러, 마이클 에프. 티.
미국 94306 캘리포니아 팔로 알토 조지아 애비뉴 516

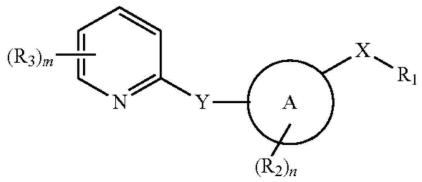
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (d)의 화합물과 화학식 (e)의 화합물을 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 것을 포함하고, 임의적으로 그의 염 또는 용매화물을 형성시키는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 제조하는 방법.

<화학식 I>



상기 식 중,

A는 치환된 벤젠이고;

X는 $NR_4C(O)$ 또는 $NR_4C(S)$이고;

Y는 존재하지 않고;

R_1은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 임의적으로 치환되며;

R_2는 할로겐, 또는 할로겐으로 치환된 알킬이고, R_2는 피리딜에 대해 상기 A 벤젠 상의 o-위치에 있으며;

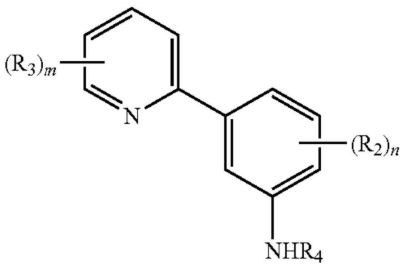
R_3은 할로겐, 히드록실, 카르복실, 알킬, 아실, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬술피드, 술피닐, 술포닐, 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 각각의 알킬, 아실, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬술피드, 술피닐, 술포닐, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 히드록실, 할로겐, 아미노, 니트로, 알킬, 아실, 술포닐 또는 알콕시로 임의적으로 치환되고;

R_4는 H 또는 알킬이고;

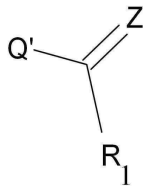
m은 0 내지 3이며;

n은 1 내지 3이다.

<화학식 (d)>



<화학식 (e)>



상기 식 중, R_{1-4}, m 및 n은 상기 정의된 바와 같고;

Z는 O 또는 S이며;

Q'는 할로겐, OH 또는 OR이며, 여기서 R은 활성화 기이다.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2004년 9월 2일에 출원된 가출원 제60/607,367호에 대해 우선권을 청구하고 있다.

[0002] 본 발명은 포유류의 치료 및/또는 예방에 유용한 유기 화합물, 특히 헤지호그(Hedgehog) 신호전달 경로를 억제하고, 과증식성 질환 및 혈관신생 매개 질환을 치료하는데 유용한 피리딜 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 헤지호그(Hh) 단백질은 배(embryo) 패턴화에 관여하는 세그먼트-극성 유전자(segment-polarity gene)로서 드로소필라 멜라노가스터(Drosophila melanogaster)에서 처음으로 확인되었다(문헌 [Nusslein-Volhard et al., Roux. Arch. Dev. Biol. 193: 267-282 (1984)]). 이후, 드로소필라 헤지호그에 대한 3개의 오르토로그(ortholog)(소닉(Sonic), 데저트(Desert) 및 인디안(Indian))가 어류, 조류 및 포유류를 포함하는 모든 척추동물들에서 나타나는 것이 확인되었다. 데저트 헤지호그(DHh)는 마우스 배 발생 및 성체 설치류와 인간 모두에 있어서, 고환에서 주로 발현되고; 인디안 헤지호그(IHh)는 배형성 동안의 골 발생 및 성체에서의 골 형성에 관여하며; 소닉 헤지호그(SHh)는 발생 중인 척추동물 배의 척삭 및 저판(floor plate)에서 높은 수준으로 발현된다. 시험관 내 체외이식 분석 및 트랜스제닉 동물에서의 SHh의 전위 발현(ectopic expression)은 SHh가 신경관 패턴화에서 핵심적인 역할을 담당한다는 것을 보여주었다(문헌 [Echelard et al., 상기 문헌; [Ericson et al., Cell 81: 747-56 (1995)]; [Marti et al., Nature 375: 322-5 (1995)]; [Krauss et al., Cell 75, 1432-44 (1993)]; [Riddle et al., Cell 75: 1401-16 (1993)]; [Roelink et al, Cell 81:445-55 (1995)]; 및 [Hynes et al., Neuron 19: 15-26 (1997)]). Hh는 또한 사지 발생(문헌 [Krauss et al., Cell 75: 1431-44 (1993)]; 및 [Laufer et al., Cell 79, 993-1003 (1994)]), 체절 발생(문헌 [somites (Fan and Tessier-Lavigne, Cell 79, 1175-86 (1994)]; 및 [Johnson et al., Cell 79: 1165-73 (1994)]), 폐 발생(문헌 [Bellusci et al., Develop. 124: 53-63 (1997)] 및 피부 발생(문헌 [Oro et al., Science 276: 817-21 (1997)] 중에 작용한다. 마찬가지로, IHh 및 DHh는 골, 장 및 생식세포 발생에 관여한다(문헌 [Apelqvist et al., Curr. Biol. 7: 801-4 (1997)]; [Bellusci et al., Dev. Suppl. 124: 53-63 (1997)]; [Bitgood et al., Curr. Biol. 6: 298-304 (1996)]; 및 [Roberts et al., Development 121 : 3163-74 (1995)]).

[0004] 인간 SHh는 45 kDa 전구체 단백질로서 합성되며, 자가촉매 절단이 일어나면 정상적인 헤지호그 신호전달 활성의 원인이 되는 20 kDa N-말단 단편; 및 N-말단 단편이 콜레스테롤 잔기에 접합되는 자가가공 활성의 원인이 되는 25 kDa C-말단 단편이 수득된다(문헌 [Lee, JJ., et al. (1994) Science 266, 1528-1536]; [Bumcrot, D.A., et al. (1995), MoI. Cell Biol. 15, 2294-2303]; 및 [Porter, J.A., et al. (1995) Nature 374, 363-366]). N-말단 단편은 전장 전구체 서열의 아미노산 잔기 24-197로 이루어져 있으며, 이는 C-말단에서 콜레스테롤을 통해 막에 연결된 채로 남아있다(문헌 [Porter, J.A., et al. (1996) Science 274, 255-258]; 및 [Porter, J.A., et al. (1995) Cell 86, 21-34]). 콜레스테롤 접합은 헤지호그 신호의 조직 분포(localization)의 원인이다.

[0005] 세포 표면에서, Hh 신호는 12개의 막횡단 도메인을 갖는 단백질인 패치트(Patched)(Ptc)(문헌 [Hooper 및 Scott, Cell 59: 751-65 (1989); Nakano et al., Nature 341: 508-13 (1989)]) 및 G-단백질 커플링 유사 수용체인 스무슨드(Smoothened)(Smo)(문헌 [Alcedo et al., Cell 86: 221-232 (1996); van den Heuvel 및 Ingham,

Nature 382: 547-551 (1996)])에 의해 중계되는 것으로 생각된다. 유전적 증거 및 생화학적 증거 모두 Ptc 및 Smo가 다성분 수용체 복합체의 일부라는 수용체 모델을 뒷받침한다(문헌 [Chen and Struhl, Cell 87: 553-63 (1996); Marigo et al., Nature 384: 176-9 (1996); Stone et al., Nature 384: 129-34 (1996)]). Hh가 Ptc에 결합하면, Smo에 대한 Ptc의 정상적인 억제 효과가 완화되고, 이로 인해 Smo가 원형질막 너머로 Hh 신호를 전달할 수 있게 된다. 하지만, Ptc가 Smo 활성을 조절하는 정확한 메커니즘은 아직 밝혀지지 않았다.

[0006] Smo에 의해 개시되는 신호전달 캐스캐이드는 Gli 전사 인자들을 활성화시키며, Gli 전사 인자들은 핵 내로 이동하여 표적 유전자들의 전사를 조절한다. Gli는 음성 피드백 루프로 Ptc 및 Hipl과 같은 Hh 경로 억제제들의 전사에 영향주는 것으로 보여지고 있으며, 이는 Hh 경로 활성의 치밀한 조절이 적당한 세포 분화 및 기관 형성에 필요하다는 것을 보여준다. Hh 신호전달 경로의 조절되지 않는 활성화는 악성종양, 특히 뇌, 피부 및 근육의 악성종양 및 혈관신생과 관련 있다. 이에 대한 설명은 Hh 경로가 세포 주기 진행에 관여하는 유전자, 예를 들어 G1-S 전이에 관여하는 시클린 D의 활성화에 의해 성체의 세포 증식을 조절하는 것으로 보여진다는 것이다. 또한, SHh는 시클린 의존성 키나제의 억제제인 p21에 의해 매개된 세포 주기 정지를 차단한다. Hh 신호전달은 나아가, 증식에 관련된 EGFR 경로의 성분들(EGF, Her2) 및 혈관신생에 관련된 PDGF 경로의 성분(PDGFα)과 VEGF 경로의 성분들을 유도함으로써 암과 관련되어 있다. Ptc 유전자의 기능 소실 돌연변이가 다발 기저세포암(BCC)을 특징으로 하는 유전성 질환인 기저세포 모반 증후군(BCNS) 환자에서 확인되었다. 기능장애 Ptc 유전자 돌연변이는 또한, 높은 비율의 산발성 기저세포암 종양과 관련되어 있다(문헌 [Chidambaram et al., Cancer Research 56: 4599-601 (1996)]; [Gailani et al., Nature Genet. 14: 78-81 (1996)]; [Hahn et al., Cell 85: 841-51 (1996)]; [Johnson et al., Science 272: 1668-71 (1996)]; [Unden et al., Cancer Res. 56: 4562-5]; [Wicking et al., Am. J. Hum. Genet. 60: 21-6 (1997)]). Ptc 기능 소실이 기저세포암의 조절되지 않는 Smo 신호전달의 원인으로 생각된다. 유사하게, 활성 Smo 돌연변이가 산발성 BCC 종양에서 확인되었으며(문헌 [Xie et al., Nature 391: 90-2 (1998)]), 이는 SHh에 대한 수용체 복합체 중 신호전달 서브유닛으로서의 Smo의 역할을 강조하는 것이다.

[0007] G0-G1에서 세포 주기를 정지시키고, SCLC에서 아폽토시스를 유도하는 것으로 보여지는 천연 알칼로이드인 시클로파민(Cyclopamine)과 같은 다양한 헤지호그 신호전달 억제제들이 연구되어 왔다. 시클로파민은 Smo의 7-나선(heptahelical) 다발에 결합함으로써 Smo를 억제하는 것으로 여겨진다. 포스콜린(Forskolin)은 Gli 전사 인자를 불활성으로 유지시키는 단백질 키나제 A(PKA)를 활성화시킴으로써 Smo 하류의 Hh 경로를 억제하는 것으로 보여졌다.

발명의 내용

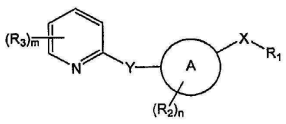
해결하려는 과제

[0008] 이러한 화합물 및 다른 화합물들에 관한 진전에도 불구하고, 헤지호그 신호전달 경로의 유력한 억제제에 대한 필요가 여전히 존재한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 한 측면에서는, 하기 화학식 I을 갖는 신규한 헤지호그 억제제, 및 그의 염 및 용매화물이 제공된다.

[0010] <화학식 I>

[0011] 

[0012] 상기 식 중,

[0013] A는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고;

[0014] X는 알킬렌, $NR_4C(O)$, $NR_4C(S)$, $N(C(O)R_1)C(O)$, NR_4SO, NR_4SO_2, $NR_4C(O)NH$, $NR_4C(S)NH$, $C(O)NR_4$, $C(S)NR_4$, NR_4PO 또는 $NR_4PO(OH)$이고;

[0015] Y는 존재하지 않거나, CHR_4, O, S, SO, SO_2 또는 NR_4이고;

[0016] R_1은 알킬, 카르보사이클 또는 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 히드록실, 할로겐, 아미노, 카르보닐, 니트로, 시아노, 아실, 알킬, 할로알킬, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 알콕시, 알킬카르바모일, 알카노일아민, 알킬술파모일, 알킬술폰아미드, 카르보사이클 또는 헤테로사이클로 임의적으로 치환되고, 여기서 상기 아미노, 알킬, 아실, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 알콕시, 알킬카르바모일, 알카노일아민, 알킬술파모일, 알킬술폰아미드, 카르보사이클 및 헤테로사이클 치환기는 아미노, 할로겐, 히드록실, 카르보닐, 또는 카르보사이클 또는 헤테로사이클(히드록실, 아미노, 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알콕시 또는 아실로 임의적으로 치환됨)로 임의적으로 치환되고;

[0017] R_2는 할로겐, 히드록실, 알킬, 아실 또는 알콕시이며, 이들 각각은 히드록실, 할로겐, 아미노, 니트로, 알킬, 아실, 알킬술포닐 또는 알콕시로 임의적으로 치환되고;

[0018] R_3은 할로겐, 히드록실, 카르복실, 알킬, 아실, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬술피드, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르보사이클 또는 헤테로사이클이며, 여기서 각각의 알킬, 아실, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬술피드, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 히드록실, 할로겐, 아미노, 니트로, 알킬, 아실, 알킬술포닐 또는 알콕시로 임의적으로 치환되고;

[0019] R_4는 H 또는 알킬이고;

[0020] m은 0 내지 3이며;

[0021] n은 0 내지 3이다.

[0022] 본 발명의 다른 측면에서는, 화학식 I의 화합물 및 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0023] 본 발명의 다른 측면에서는, 암을 치료할 필요가 있는 포유류에 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법이 제공된다.

[0024] 본 발명의 다른 측면에서는, 세포를 화학식 I의 화합물에 접촉시키는 것을 포함하는 상기 세포의 헤지호그 신호전달을 억제하는 방법이 제공된다.

[0025] 본 발명의 다른 측면에서는, 포유류에 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유류의 헤지호그 신호전달과 관련된 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

[0026] 본 발명의 다른 측면에서는, 본 발명의 화합물들을 제조하는 방법이 제공된다.

발명의 효과

[0027] 본 발명은 악성종양을 치료하기 위한 치료제로서 유용한, 신규한 헤지호그 신호전달 억제제를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] "아실"은 식 -C(O)-R로 나타내지는 치환기를 함유하는 카르보닐을 의미하며, 여기서 R은 H, 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클, 카르보사이클-치환된 알킬 또는 헤테로사이클-치환된 알킬이고, 여기서 알킬, 알콕시, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 본원에서 정의되는 바와 같다. 아실 기는 알카노일(예를 들어, 아세틸), 아로일(예를 들어, 벤조일), 및 헤테로아로일을 포함한다.

[0029] "알킬"은 분지 또는 비분지되고, 포화 또는 불포화(즉, 알케닐, 알키닐)된 지방족 탄화수소 기를 의미하며, 다르게 특정되지 않는 한 12개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 다른 용어의 일부로서 사용되는 경우, 예를 들어 "알킬아미노"와 같은 경우, 알킬 부분은 바람직하게는 포화된 탄화수소 사슬이지만, 또한 불포화된 탄화수소 탄소 사슬, 예를 들어 "알케닐아미노" 및 "알키닐아미노"를 포함한다. "알킬포스피네이트"는 -P(O)R-알킬 기를 의미하며, 여기서 R은 H, 알킬, 카르보사이클-알킬 또는 헤테로사이클-알킬을 의미한다. 바람직한 알킬 기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, n-헵틸, 3-헵틸, 2-메틸헥실 등이 포함된다. 용어 "저급 알킬", "C_1-C_4 알킬" 및 "1 내지 4개의 탄소 원자로 된 알킬"은 동의어이며, 호환 가능하게 사용되어 메틸, 에틸, 1-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 1-부틸, sec-부틸 또는 t-부틸을 의미한다. 특정되지 않는다면, 치환된 알킬은 1(바람직함), 2, 3 또는 4개의 치환기를 함유할 수 있으며, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 상기 치환된 알킬 기의 예로는 시아노메틸, 니트로메틸, 히드록시메틸, 트리틸옥시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 아미노

메틸, 카르복시메틸, 카르복시에틸, 카르복시프로필, 알킬옥시카르보닐메틸, 알릴옥시카르보닐아미노메틸, 카르바모일옥시메틸, 메톡시메틸, 에톡시메틸, t-부톡시메틸, 아세톡시메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 요오도메틸, 트리플루오로메틸, 6-히드록시헥실, 2,4-디클로로(n-부틸), 2-아미노(이소-프로필), 2-카르바모일옥시에틸 등이 포함되지만, 이들에 한정되지는 않는다. 알킬 기는 또한 카르보사이클 기로 치환될 수 있다. 예로는 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 및 시클로헥실메틸 기, 및 상응하는 -에틸, -프로필, -부틸, -펜틸, -헥실 기 등이 포함된다. 바람직한 치환된 알킬은 치환된 메틸, 예를 들어 "치환된 C_n-C_m 알킬" 기와 동일한 치환기로 치환된 메틸 기이다. 치환된 메틸 기의 예로는 히드록시메틸, 보호된 히드록시메틸(예를 들어, 테트라히드로피라닐옥시메틸), 아세톡시메틸, 카르바모일옥시메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 카르복시메틸, 브로모메틸 및 요오도메틸과 같은 기들이 포함된다.

[0030] "아미딘" 또는 "아미디노"는 -C(NH)-NRR 기를 의미하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, OH, 알킬, 알콕시, 카르보사이클, 헤테로사이클, 카르보사이클-치환된 알킬 또는 헤테로사이클-치환된 알킬이거나; 또는 두 R 기 모두가 함께 헤테로사이클을 형성한다. 바람직한 아미딘은 -C(NH)-NH_2 기이다.

[0031] "아미노"는 일차(즉, -NH_2), 이차(즉, -NRH) 및 삼차(즉, -NRR) 아민을 나타내며, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 카르보사이클(예를 들어, 아릴), 헤테로사이클(예를 들어, 헤테로아릴), 카르보사이클-치환된 알킬(예를 들어, 벤질) 또는 헤테로사이클-치환된 알킬이거나, 다르게는 두 R 기가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성한다. 특정 이차 및 삼차 아민은 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 디아릴아민, 아르알킬아민 및 디아르알킬아민이다. 특정 이차 및 삼차 아민은 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 이소프로필아민, 페닐아민, 벤질아민 디메틸아민, 디에틸아민, 디프로필아민 및 디이소프로필아민이다.

[0032] 본원에서 사용되는 "아미노-보호기"는 반응이 화합물의 다른 관능기에서 수행되는 동안 아미노 기를 차단하거나 보호하는데 통상적으로 사용되는 기들의 유도체를 의미한다. 그러한 보호기의 예로는 카르바메이트, 아미드, 알킬 및 아릴 기, 이민, 및 원하는 아민 기를 재생시키기 위해 제거될 수 있는 많은 N-헤테로원자 유도체들이 포함된다. 바람직한 아미노 보호기는 Boc, Fmoc 및 Cbz이다. 이러한 기들의 추가적인 예들은 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7]; [E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5], 및 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley AND Sons, New York, NY, 1981]에서 발견된다. 용어 "보호된 아미노"는 상기 아미노-보호기들 중 하나로 치환된 아미노 기를 의미한다.

[0033] "아릴"은 단독으로 사용되거나 다른 용어의 일부로서 사용되는 경우, 표시된 탄소 원자 개수를 갖거나, 개수가 표시되지 않았다면, 14개 이하의 탄소 원자를 갖는 카르보시클릭 방향족 기(융합 여부 불문)를 의미한다. 아릴 기에는 페닐, 나프틸, 비페닐, 페난트레닐, 나프타세닐 등이 포함된다(예를 들어, 문헌 [Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13th ed. Table 7-2 [1985]] 참조). 특정 실시태양에서, 아릴은 페닐일 수 있다. 치환된 페닐 또는 치환된 아릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기, 예를 들어 1-2, 1-3 또는 1-4개의 치환기로 치환된 페닐 기 또는 아릴 기를 나타내며, 이 치환기들은 다르게 특정되지 않는 한, 할로겐(F, Cl, Br, I), 히드록시, 보호된 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬(예를 들어 C_1-C_6 알킬), 알콕시(예를 들어 C_1-C_6 알콕시), 벤질옥시, 카르복시, 보호된 카르복시, 카르복시메틸, 보호된 카르복시메틸, 히드록시메틸, 보호된 히드록시메틸, 아미노메틸, 보호된 아미노메틸, 트리플루오로메틸, 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 헤테로시클릴술포닐아미노, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 다른 특정된 기들로부터 선택된다. 이들 치환기 중 하나 이상의 메틴(CH) 및/또는 메틸렌(CH_2)은 상기 표시된 것들과 같이 유사한 기로 추가로 치환될 수 있다. 용어 "치환된 페닐"의 예로는 모노- 또는 디(할로)페닐 기, 예를 들어 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 4-클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-클로로페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 3,4-디브로모페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐 등; 모노- 또는 디(히드록시)페닐 기, 예를 들어 4-히드록시페닐, 3-히드록시페닐, 2,4-디히드록시페닐, 이들의 보호된-히드록시 유도체 등; 니트로페닐 기, 예를 들어 3- 또는 4-니트로페닐; 시아노페닐 기, 예를 들어 4-시아노페닐; 모노- 또는 디(저급 알킬)페닐 기, 예를 들어 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2-메틸페닐, 4-(이소-프로필)페닐, 4-에틸페닐, 3-(n-프로필)페닐 등; 모노 또는 디(알콕시)페닐 기, 예를 들어 3,4-디메톡시페닐, 3-메톡시-4-벤질옥시페닐, 3-메톡시-4-(1-클로로메틸)벤질옥시-페닐, 3-에톡시페닐, 4-(이소프로폭시)페닐, 4-(t-부톡시)페닐, 3-에톡시-4-메톡시페닐 등; 3- 또는 4-트리플루오로메틸페닐; 모노- 또는 디카르복시페닐 또는(보호된 카르복시)페닐 기, 예를 들어 4-카르복시페닐,; 모노- 또는 디(히드록시메틸)페닐 또는(보호된 히드록시메틸)페닐, 예를 들어 3-(보호된 히드록시메틸)페닐 또는

3,4-디(히드록시메틸)페닐; 모노- 또는 디(아미노메틸)페닐 또는(보호된 아미노메틸)페닐, 예를 들어 2-(아미노메틸)페닐 또는 2,4-(보호된 아미노메틸)페닐; 또는 모노- 또는 디(N-(메틸술포닐아미노))페닐, 예를 들어 3-(N-메틸술포닐아미노))페닐이 포함되지만, 이들에 한정되지는 않는다. 또한, 용어 "치환된 페닐"은 이치환된 페닐 기(여기서, 치환기들은 상이함), 예를 들어 3-메틸-4-히드록시페닐, 3-클로로-4-히드록시페닐, 2-메톡시-4-브로모페닐, 4-에틸-2-히드록시페닐, 3-히드록시-4-니트로페닐, 2-히드록시-4-클로로페닐 등, 및 삼치환된 페닐 기(여기서, 치환기들은 상이함), 예를 들어 3-메톡시-4-벤질옥시-6-메틸 술포닐아미노, 3-메톡시-4-벤질옥시-6-페닐 술포닐아미노, 및 사치환된 페닐 기(여기서, 치환기들은 상이함), 예를 들어 3-메톡시-4-벤질옥시-5-메틸-6-페닐 술포닐아미노를 나타낸다. 치환된 페닐 기에는 2-클로로페닐, 2-아미노페닐, 2-브로모페닐, 3-메톡시페닐, 3-에톡시-페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-메톡시페닐, 3-에톡시-4-벤질옥시페닐, 3,4-디에톡시페닐, 3-메톡시-4-벤질옥시페닐, 3-메톡시-4-(1-클로로메틸)벤질옥시-페닐, 3-메톡시-4-(1-클로로메틸)벤질옥시-6-메틸 술포닐아미노페닐 기들이 포함된다. 융합된 아릴 고리는 또한, 치환된 알킬 기와 동일한 방식으로 본원에서 특정된 치환기들 중 임의의 것(예를 들어, 1, 2 또는 3개)으로 치환될 수 있다.

[0034] "카르바모일"은 식 $C(O)N(R)_2$로 나타내지는 치환기를 함유하는 아미노카르보닐을 의미하며, 여기서 R은 H, 히드록실, 알콕시, 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클, 카르보사이클-치환된 알킬 또는 알콕시, 또는 헤테로사이클-치환된 또는 알콕시이며, 여기서 알킬, 알콕시, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 본원에서 정의된 바와 같다. 카르바모일 기에는 알킬아미노카르보닐(예를 들어, 에틸아미노카르보닐, Et-NH-CO-), 아릴아미노카르보닐(예를 들어, 페닐아미노카르보닐), 아르알킬아미노카르보닐(예를 들어, 벤조일아미노카르보닐), 헤테로사이클아미노카르보닐(예를 들어, 피페리지닐아미노카르보닐), 및 특히 헤테로아릴아미노카르보닐(예를 들어, 피리딜아미노카르보닐)이 포함된다.

[0035] "카르보시클릴", "카르보시클릭", "카르보사이클" 및 "카르보시클로"는 단독으로 사용되는 경우 및 카르보시클로알킬 기와 같은 복합 기 중의 잔기로서 사용되는 경우, 3 내지 14개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 지방족 고리를 의미하며, 포화 또는 불포화될 수 있고, 방향족 또는 비방향족일 수 있다. 바람직한 포화 카르보시클릭 고리에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 기가 포함되며, 더욱 바람직하게는 시클로프로필 및 시클로헥실이고, 가장 바람직하게는 시클로헥실이다. 바람직한 불포화 카르보사이클은 앞서 정의된 바와 같은 방향족, 예를 들어 아릴 기이고, 가장 바람직하게는 페닐이다. 용어 "치환된 카르보시클릴", "치환된 카르보사이클" 및 "치환된 카르보시클로"는 다르게 특정되지 않는 한, "치환된 알킬" 기와 동일한 치환기로 치환된 기들을 의미한다.

[0036] 본원에서 사용되는 "카르복시-보호기"는 반응이 화합물의 다른 관능기에서 수행되는 동안 카르복실산 기를 차단하거나 보호하는데 통상적으로 사용되는 카르복실산 기의 에스테르 유도체들 중 하나를 의미한다. 그러한 카르복실산 보호기의 예로는 4-니트로벤질, 4-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메틸벤질, 펜타메틸벤질, 3,4-메틸렌디옥시벤질, 벤즈히드릴, 4,4'-디메톡시벤즈히드릴, 2,2',4,4'-테트라메톡시벤즈히드릴, 알킬, 예를 들어 t-부틸 또는 t-아밀, 트리틸, 4-메톡시트리틸, 4,4'-디메톡시트리틸, 4,4',4"-트리메톡시트리틸, 2-페닐프로프-2-일, 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴, 페나실, 2,2,2-트리클로로에틸, 베타-(트리메틸실릴)에틸, 베타-(디(n-부틸)메틸실릴)에틸, p-톨루엔술포닐에틸, 4-니트로벤질술포닐에틸, 알릴, 신나밀, 1-(트리메틸실릴메틸)프로프-1-엔-3-일, 및 유사한 잔기들이 포함된다. 유도된 카르복실산이 분자의 다른 위치 상에서의 후속 반응(들)의 조건에 안정하고, 적절한 시점에 분자의 나머지 부분을 파괴시키지 않고 제거될 수 있기만 하다면, 사용되는 카르복시-보호기의 종은 중요하지 않다. 특히, 카르복시-보호된 분자를 친핵성이 강한 염기, 예를 들어 수산화리튬 또는 NaOH에 노출시키거나 고도로 활성화된 금속 히드라이드, 예를 들어 $LiAlH_4$를 사용하는 환원 조건에 노출시키지 않는 것이 중요하다(하기에서 논의되는 바와 같이, 아미노-보호기 및 히드록시-보호기를 제거하는 경우, 그러한 가혹한 제거 조건은 또한 피해야 함). 바람직한 카르복실산 보호기는 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, t-부틸), 알릴, 벤질 및 p-니트로벤질 기이다. 세팔로스포린, 페니실린 및 펩티드 분야에서 사용되는 유사한 카르복시-보호기가 또한 카르복시 기 치환기를 보호하는데 사용될 수 있다. 이러한 기들의 추가적인 예들은 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, chapter 5]; [E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 5], 및 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, Chapter 5]에서 발견된다. 용어 "보호된 카르복시"는 상기 카르복시-보호기들 중 하나로 치환된 카르복시 기를 의미한다.

[0037] "구아니딘"은 -NH-C(NH)-NHR 기를 의미하며, 여기서 R은 H, 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클, 카르보사이클-

치환된 알킬, 또는 헤테로사이클-치환된 알킬이다. 구체적인 구아니딘 기는 -NH-C(NH)-NH_2이다.

[0038] "헤테로시클릭 기", "헤테로시클릭", "헤테로사이클", "헤테로시클릴", 또는 "헤테로시클로"는 단독으로 사용되는 경우 및 헤테로시클로알킬 기와 같은 복합 기 중 잔기로 사용되는 경우, 호환 가능하게 사용되며, 표시된 원자 개수, 일반적으로 5 내지 약 14개의 고리 원자를 갖는, 임의의 모노-, 바이-, 또는 트리시클릭의, 포화되거나 불포화된, 방향족(헤테로아릴) 또는 비방향족 고리를 의미하며, 여기서 고리 원자는 탄소 및 하나 이상의 헤테로원자(질소, 황 또는 산소) 및 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자이다. "헤테로시클로술포닐"은 -SO_2-헤테로사이클 기를 의미하며; "헤테로시클로술피닐"은 -SO-헤테로사이클 기를 의미한다. 전형적으로, 5-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6- 또는 7-원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 가지며, 질소 또는 황 헤테로원자는 임의적으로 산화될 수 있고(예를 들어, SO, SO_2), 임의의 질소 헤테로원자는 임의적으로 사차화될 수 있다. 바람직한 비방향족 헤테로사이클에는 모폴리닐(모폴리노), 피롤리디닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 2,3-디히드로푸라닐, 2H-피라닐, 테트라히드로피라닐, 티이라닐, 티에타닐, 테트라히드로티에타닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 1-메틸-2-피롤릴, 피페라지닐 및 피페리디닐이 포함된다. "헤테로시클로알킬" 기는 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기에 공유결합된, 상기에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클 기이다. 황 또는 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는, 바람직한 5-원 헤테로사이클에는 티아졸릴, 특히 티아졸-2-일 및 티아졸-2-일 N-옥시드, 티아디아졸릴, 특히 1,3,4-티아디아졸-5-일 및 1,2,4-티아디아졸-5-일, 옥사졸릴, 바람직하게는 옥사졸-2-일, 및 옥사디아졸릴, 예를 들어 1,3,4-옥사디아졸-5-일, 및 1,2,4-옥사디아졸-5-일이 포함된다. 2 내지 4개의 질소 원자를 함유하는, 바람직한 5-원 고리 헤테로사이클에는 이미다졸릴, 바람직하게는 이미다졸-2-일; 트리아졸릴, 바람직하게는 1,3,4-트리아졸-5-일; 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-5-일, 및 테트라졸릴, 바람직하게는 1H-테트라졸-5-일이 포함된다. 바람직한 벤조-융합된 5-원 헤테로사이클은 벤족사졸-2-일, 벤즈티아졸-2-일 및 벤지미다졸-2-일이다. 바람직한 6-원 헤테로사이클은 1 내지 3개의 질소 원자 및 임의적으로 황 또는 산소 원자를 함유하며, 예를 들어 피리딜, 예를 들어 피리드-2-일, 피리드-3-일, 및 피리드-4-일; 피리미딜, 바람직하게는 피리미드-2-일 및 피리미드-4-일; 트리아지닐, 바람직하게는 1,3,4-트리아진-2-일 및 1,3,5-트리아진-4-일; 피리다지닐, 특히 피리다진-3-일, 및 피라지닐이다. 피리딘 N-옥시드 및 피리다진 N-옥시드 및 피리딜, 피리미드-2-일, 피리미드-4-일, 피리다지닐 및 1,3,4-트리아진-2-일 기들이 바람직한 기이다. 임의적으로 치환된 헤테로사이클의 치환기, 및 상기 논의된 5- 및 6-원 고리계의 추가적인 예들은 미국 특허 Patent No. 4,278,793(W. Druckheimer et al.)에서 발견될 수 있다.

[0039] "헤테로아릴"은 단독으로 사용되는 경우 및 헤테로아르알킬 기와 같은 복합 기 중의 잔기로서 사용되는 경우, 표시된 원자 개수를 갖는 임의의 모노-, 바이-, 또는 트리시클릭 방향족 고리계를 의미하며, 여기서 하나 이상의 고리는 질소, 산소, 및 황의 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7-원 고리이고, 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자는 질소이다(상기 문헌 [Lang's Handbook of Chemistry]). 상기 헤테로아릴 고리들 중 임의의 것이 벤젠 고리에 융합된 임의의 바이시클릭 기들이 정의에 포함된다. 질소 또는 산소가 헤테로원자인 헤테로아릴이 바람직하다. 다음의 고리계들이 용어 "헤테로아릴"에 의해 표시되는 헤테로아릴(치환되거나 비치환됨) 기의 예들이다: 티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아트리아졸릴, 옥사트리아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 티아지닐, 옥사지닐, 트리아지닐, 티아디아지닐, 옥사디아지닐, 디티아지닐, 디옥사지닐, 옥사티아지닐, 테트라지닐, 티아트리아지닐, 옥사트리아지닐, 디티아디아지닐, 이미다졸리닐, 디히드로피리미딜, 테트라히드로피리미딜, 테트라졸로[1,5-b]피리다지닐 및 푸리닐, 및 벤조-융합된 유도체, 예를 들어 벤족사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조이미다졸릴 및 인돌릴. 특히 바람직한 "헤테로아릴" 기에는 다음의 것들이 포함된다: 1,3-티아졸-2-일, 4-(카르복시메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일, 4-(카르복시메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일 나트륨 염, 1,2,4-티아디아졸-5-일, 3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일, 1,3,4-트리아졸-5-일, 2-메틸-1,3,4-트리아졸-5-일, 2-히드록시-1,3,4-트리아졸-5-일, 2-카르복시-4-메틸-1,3,4-트리아졸-5-일 나트륨 염, 2-카르복시-4-메틸-1,3,4-트리아졸-5-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3,4-옥사디아졸-5-일, 2-메틸-1,3,4-옥사디아졸-5-일, 2-(히드록시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 1,3,4-티아디아졸-5-일, 2-티올-1,3,4-티아디아졸-5-일, 2-(메틸티오)-1,3,4-티아디아졸-5-일, 2-아미노-1,3,4-티아디아졸-5-일, 1H-테트라졸-5-일, 1-메틸-1H-테트라졸-5-일, 1-(1-(디메틸아미노)에트-2-일)-1H-테트라졸-5-일, 1-(카르복시메틸)-1H-테트라졸-5-일, 1-(카르복시메틸)-1H-테트라졸-5-일 나트륨 염, 1-(메틸술폰산)-1H-테트라졸-5-일, 1-(메틸술폰산)-1H-테트라졸-5-일 나트륨 염, 2-메틸-1H-테트라졸-5-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 1-메틸-1,2,3-트리아졸-5-일, 2-메틸-1,2,3-트리아졸-5-일, 4-메틸-1,2,3-트리아졸-5-일, 피리드-2-일 N-옥시드, 6-메톡시-2-(n-옥시

드)-피리다즈-3-일, 6-히드록시피리다즈-3-일, 1-메틸피리드-2-일, 1-메틸피리드-4-일, 2-히드록시피리미드-4-일, 1,4,5,6-테트라히드로-5,6-디옥소-4-메틸-as-트리아진-3-일, 1,4,5,6-테트라히드로-4-(포르밀메틸)-5,6-디옥소-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-as-트리아진-3-일 나트륨 염, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-2-메틸-as-트리아진-3-일 나트륨 염, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-2-메틸-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-6-메톡시-2-메틸-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-2-메틸-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-2,6-디메틸-as-트리아진-3-일, 테트라졸로[1,5-b]피리다진-6-일 및 8-아미노테트라졸로[1,5-b]-피리다진-6-일. 다른 "헤테로아릴" 기에는 다음의 것들이 포함된다: 4-(카르복시메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일, 4-(카르복시메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일 나트륨 염, 1,3,4-트리아졸-5-일, 2-메틸-1,3,4-트리아졸-5-일, 1H-테트라졸-5-일, 1-메틸-1H-테트라졸-5-일, 1-(1-(디메틸아미노)에트-2-일)-1H-테트라졸-5-일, 1-(카르복시메틸)-1H-테트라졸-5-일, 1-(카르복시메틸)-1H-테트라졸-5-일 나트륨 염, 1-(메틸술폰산)-1H-테트라졸-5-일, 1-(메틸술폰산)-1H-테트라졸-5-일 나트륨 염, 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,4,5,6-테트라히드로-5,6-디옥소-4-메틸-as-트리아진-3-일, 1,4,5,6-테트라히드로-4-(2-포르밀메틸)-5,6-디옥소-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-2-메틸-as-트리아진-3-일 나트륨 염, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-2-메틸-as-트리아진-3-일, 테트라졸로[1,5-b]피리다진-6-일, 및 8-아미노테트라졸로[1,5-b]피리다진-6-일.

[0040] 본원에서 사용되는 "히드록시-보호기"는 반응이 화합물의 다른 관능기에서 수행되는 동안 히드록시 기를 차단하거나 보호하는데 통상적으로 사용되는 히드록시 기의 유도체를 의미한다. 그러한 보호기의 예로는 테트라히드로피라닐옥시, 벤조일, 아세톡시, 카르바모일옥시, 벤질, 및 실릴에테르(예를 들어, TBS, TBDPS) 기들이 포함된다. 이러한 기들의 추가적인 예들은 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapters 2-3]; [E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5], 및 [T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley 및 Sons, New York, NY, 1981]에서 발견된다. 용어 "보호된 히드록시"는 상기 히드록시-보호기들 중 하나로 치환된 히드록시 기를 의미한다.

[0041] "제약학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가 염을 모두 포함한다. "제약학적으로 허용되는 산 부가 염"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 다르게 불리하지 않고, 무기 산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산 등, 및 지방족, 시클로지방족, 방향족, 아르지방족, 헤테로시클릭, 카르복실산 및 술폰산 계열의 유기 산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등으로부터 선택될 수 있는 유기 산으로 형성되는 염을 의미한다.

[0042] "제약학적으로 허용되는 염기 부가 염"에는 무기 염기로부터 유도된 것들, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등이 포함된다. 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이 특히 바람직하다. 제약학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도된 염에는 일차, 이차 및 삼차 아민의 염, 예를 들어 천연의 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, TEA, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트리메트아민, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로마인, 퓨린, 피페리진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등이 포함된다. 특히 바람직한 유기 비독성 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메트아민, 디시클로헥실아민, 콜린, 및 카페인이다.

[0043] "포스피네이트"는 -P(O)R-OR을 의미하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클, 카르보시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 구체적으로 포스피네이트 기는 알킬포스피네이트(즉, -P(O)R-O-알킬), 예를 들어 -P(O)Me-OEt이다.

[0044] "술파모일"은 $-SO_2-N(R)_2$를 의미하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클, 카르보시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 구체적으로 술파모일 기는 알킬술파모일, 예를 들어 메틸술파모일($-SO_2-NHMe$); 아릴술파모일, 예를 들어 페닐술파모일; 아르알킬술파모일, 예를 들어 벤질술파모일이다.

[0045] "술피닐"은 -SO-R 기를 의미하며, 여기서 R은 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클, 카르보시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 구체적으로 술피닐 기는 알킬술피닐(즉, -SO-알킬), 예를 들어 메틸술피닐; 아릴술피닐(즉,

-SO-아릴), 예를 들어 페닐술피닐; 아르알킬술피닐, 예를 들어 벤질술피닐이다.

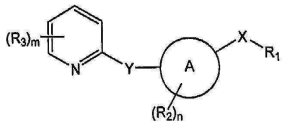
[0046] "술폰아미드"는 -NR-SO_2-R을 의미하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클, 카르보시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 카르보사이클 또는 헤테로사이클이다. 구체적으로 술폰아미드 기는 알킬술폰아미드(예를 들어, -NH-SO_2-알킬), 예를 들어 메틸술폰아미드; 아릴술폰아미드(즉, -NH-SO_2-아릴), 예를 들어 페닐술폰아미드; 아르알킬술폰아미드, 예를 들어 벤질술폰아미드이다.

[0047] "술포닐"은 -SO_2-R 기를 의미하며, 여기서 R은 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클, 카르보시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 구체적으로 술포닐 기는 알킬술포닐(즉, -SO_2-알킬), 예를 들어 메틸술포닐; 아릴술포닐, 예를 들어 페닐술포닐; 아르알킬술포닐, 예를 들어 벤질술포닐이다.

[0048] 본원에서 사용되는 문구 "및, 그의 염 및 용매화물"은 본 발명의 화합물들이 염 및 용매화물 형태 중 하나 또는 그의 혼합물로 존재할 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 하나의 특정 염 또는 용매화물 형태로 실질적으로 순수하게 존재할 수 있으며, 그 밖으로는 2 이상의 염 또는 용매화물 형태의 혼합물로 존재할 수 있다.

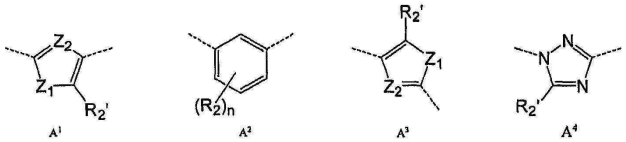
[0049] 본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 신규한 화합물을 제공한다.

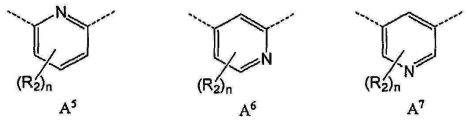
[0050] <화학식 I>

[0051] 

[0052] 상기 식 중, A, X, Y, R_1, R_2 및 R_3는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0053] A는 할로겐, 히드록실, 알킬, 아실 또는 알콕시(이들 각각은 히드록실, 할로겐, 아미노, 니트로, 알킬, 아실, 알킬술포닐 또는 알콕시로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 3개(예를 들어, n은 0-3)의 R_2 기들로 치환되는 카르보사이클 또는 헤테로사이클 고리이다. 특정 실시태양에서, A는 임의적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시태양에서, A는 임의적으로 치환된 벤젠, 티오펜, 티아졸, 이미다졸, 피롤, N-알킬 피롤, 피리딘, 피라졸 또는 N-알킬 피라졸이다. 특정 실시태양에서, A는 하기 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6 및 A^7로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리이다:

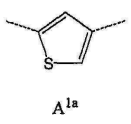
[0054] 

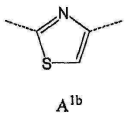
[0055] 

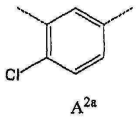
[0056] 상기 식 중, Z_1은 O, S 또는 NR_5이고, 여기서 R_5는 H 또는 알킬이고; Z_2는 CH, CR_2'또는 N이고; R_2는 할로겐, 히드록실, 알킬, 아실 또는 알콕시(이들 각각은 히드록실, 할로겐, 아미노, 니트로, 알킬, 아실, 알킬술포닐 또는 알콕시로 임의적으로 치환됨)이고; R_2'는 H, 할로겐, 히드록실, 알킬, 아실 또는 알콕시(이들 각각은 히드록실, 할로겐, 아미노, 니트로, 알킬, 아실, 알킬술포닐 또는 알콕시로 임의적으로 치환됨)이며; n은 0-3이다. 특정 실시태양에서, A는 식 A^1의 고리이다. 특정 실시태양에서, A는 식 A^1의 고리이며, 여기서 Z_1은 S이고, Z_2는 CH 또는 N이다. 다른 실시태양에서, A는 식 A^1의 고리이고, 여기서 Z_1은 S이고, Z_2는 CH이다(즉, 티오펜). 다른 실시태양에서, A는 식 A^1의 고리이고, 여기서 Z_1은 S이고 Z_2는 N이다(즉, 티아졸). 다른 실시태양에서, A는 식

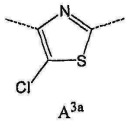
A^1의 고리이고, 여기서 $R_{2'}$는 H이다. 실시태양에서, A는 식 A^1의 고리이고, 여기서 $R_{2'}$는 메틸이다. 다른 실시태양에서, A는 고리 A^1이고, 여기서 $R_{2'}$는 메틸이다. 특정 실시태양에서, A는 고리 A^2이다. 다른 실시태양에서, A는 식 A^1의 고리이고, 여기서 R_2는 존재하지 않을 수 있다(즉, n은 0). 다른 실시태양에서, n은 1이고, R_2는 Cl이다. 다른 특정 실시태양에서, A는 식 A^3의 고리이다. 한 실시태양에서, A는 식 A^3의 고리이고, 여기서 Z_1은 S이고, Z_2는 N이다(즉, 티아졸). 다른 실시태양에서, A는 식 A^3의 고리이고, 여기서 Z_1은 S이고, Z_2는 N이고, $R_{2'}$는 Cl이다. 다른 실시태양에서, A는 식 A^3의 고리이고, 여기서 Z_1은 S이고, Z_2는 CH이고(즉, 티오펜), $R_{2'}$는 Cl이다.

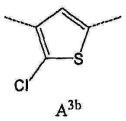
[0057] 특정 실시태양에서, A는 하기 고리 A^{1a}, A^{1b}, A^{2a}, A^{3a}, A^{3b}, A^{4a}, A^{5a}, A^{6a}, A^{7a}이다:

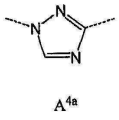
[0058] 
A^{1a}

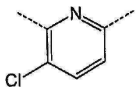

A^{1b}

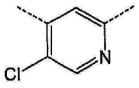

A^{2a}

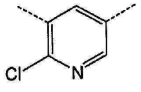

A^{3a}


A^{3b}


A^{4a}

[0059] 
A^{5a}


A^{6a}


A^{7a}

[0060] 특정 실시태양에서, A는 식 A^{1a}의 고리이다. 다른 실시태양에서, A는 식 A^{1b}의 고리이다. 다른 실시태양에서, A는 식 A^{2a}의 고리이다. 다른 실시태양에서, A는 식 A^{3a}의 고리이다. 다른 실시태양에서, A는 식 A^{3b}의 고리이다. 다른 실시태양에서, A는 식 A^{4a}의 고리이다.

[0061] X는 알킬렌, $NR_4C(O)$, $NR_4C(S)$, $N(C(O)R_1)C(O)$, NR_4SO, NR_4SO_2, $NR_4C(O)NH$, $NR_4C(S)NH$, $C(O)NR_4$, $C(S)NR_4$, NR_4PO 또는 $NR_4PO(OH)$이고, 여기서 R_4는 H 또는 알킬이다. 특정 실시태양에서, X는 $NR_4C(O)$이고, 이는 고리 A와 R_1 사이의 아미드 연결을 형성한다. 다른 실시태양에서, X는 $N_4C(S)$이고, 이는 고리 A와 R_1 사이의 티오아미드 연결을 형성한다. 다른 실시태양에서, X는 $NR_4C(O)NH$이고, 이는 고리 A와 R_1 사이의 우레아 연결을 형성한다. 다른 실시태양에서, X는 $NR_4C(S)NH$이고, 이는 NR_2와 함께, 고리 A와 R_1 사이의 티오우레아 연결을 형성한다. 다른 실시태양에서, X는 $N(C(O)R_1)C(O)$, 즉 두 개의 $-C(O)R_1$ 기들을 달고 있는 질소이다.

[0062] Y는 존재하지 않거나, CHR_4, O, S, SO, SO_2 또는 NR_4이며, 여기서 R_4는 본원에서 정의된 바와 같다. 특정 실시태양에서, Y는 CHR_4이다. 특정 실시태양에서, Y는 NR_4이다. 특정 실시태양에서, Y는 O이다. 특정 실시태양에서, Y는 S이다. 특정 실시태양에서, Y는 SO이다. 특정 실시태양에서, Y는 SO_2이다. 다른 실시태양에서, Y는 존재하지 않는다(즉, 고리 A가 2-위치에서 피리딜 고리에 직접 부착되어 있음).

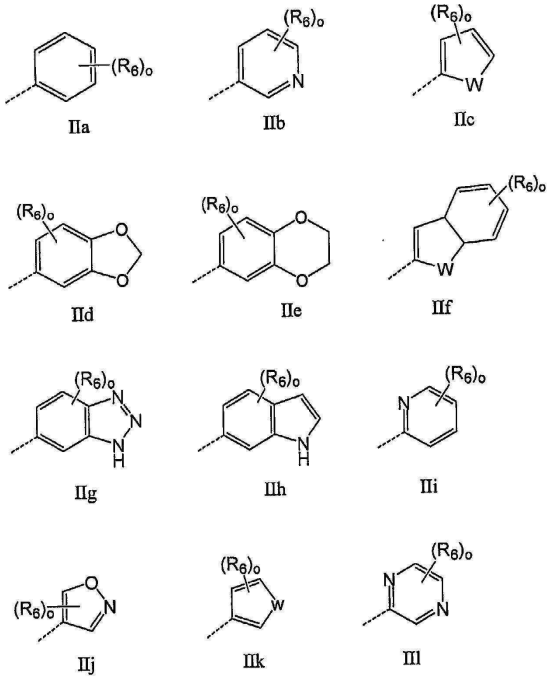
[0063] R_1은 알킬, 카르보사이클 또는 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 히드록실, 할로겐, 아미노, 카르복실, 아미디노, 구아니디노, 카르보닐(즉, =O), 니트로, 시아노, 아실, 알킬, 할로알킬, 술포닐, 술피닐, 알콕시, 알킬티오, 카르바모일, 아실아미노, 술파모일, 술폰아미드, 카르보사이클 또는 헤테로사이클로 임의적으로 치환되며, 여기서 상기 아미노, 아미디노, 알킬, 아실, 술포닐, 술피닐, 알콕시, 알킬티오, 카르바모일, 아실아미노, 술파모일, 술폰아미드, 카르보사이클 및 헤테로사이클 치환기는 할로겐, 할로알킬,

히드록실, 카르복실, 카르보닐, 또는 아미노, 알킬, 알콕시, 아실, 술포닐, 술피닐, 포스피네이트, 카르보사이클 또는 헤테로사이클(이들은 히드록실, 카르복실, 카르보닐, 아미노, 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 술포닐, 술피닐, 아실, 카르보사이클 또는 헤테로사이클로 임의적으로 치환됨)로부터 임의적으로 치환된다.

[0064] 다른 실시태양에서, R_1은 알킬, 카르보사이클 또는 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 히드록실, 할로겐, 아미노, 카르보닐, 니트로, 시아노, 아실, 알킬, 할로알킬, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 알콕시, 알킬카르바모일(즉, -CONR-알킬, 여기서 R은 H 또는 알킬), 알카노일아민(즉, -NRCO-알킬, 여기서 R은 H 또는 알킬), 알킬술파모일(즉, $-SO_2NR$-알킬, 여기서 R은 H 또는 알킬), 알킬술폰아미드(즉, $-NR-SO_2$-알킬, 여기서 R은 H 또는 알킬), 카르보사이클 또는 헤테로사이클로 임의적으로 치환되고; 여기서 상기 아미노, 알킬, 아실, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 알콕시, 알킬카르바모일, 알카노일아민, 알킬술파모일, 알킬술폰아미드, 카르보사이클 및 헤테로사이클 치환기는 아미노, 할로겐, 히드록실, 카르보닐, 또는 카르보사이클 또는 헤테로사이클(이들은 히드록실, 아미노, 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알콕시 또는 아실로 임의적으로 치환됨)으로 임의적으로 치환된다.

[0065] 특정 실시태양에서, R_1은 임의적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시태양에서, R_1은 임의적으로 치환된 페닐 기이다. 다른 실시태양에서, R_1은 임의적으로 치환된 피리딘 기이다. 특정 실시태양에서, R_1은 하기 식 IIa, IIb, IIc, IId, IIf, IIg, IIh, IIi, IIj, IIk, III, IIm, IIn 또는 IIo이다:

[0066]



[0067]

[0068] 상기 식 중, W는 O, S 또는 NR_7이고, 여기서 R_7은 H, 알킬, 아실, 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 상기 알킬, 아실, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 각각 1-3개의 아미노, 할로겐, 히드록실 및 할로알킬에 의해 임의적으로 치환되며; o는 0-3이다. 특정 실시태양에서, W는 S이다.

[0069] 각각의 경우에 있어, R_6은 독립적으로 히드록실, 할로겐, 아미노, 카르복실, 아미디노, 구아니디노, 카르보닐, 니트로, 시아노, 아실, 알킬, 할로알킬, 술포닐, 술피닐, 알콕시, 알킬티오, 카르바모일, 아실아미노, 술파모일, 술폰아미드, 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고; 여기서 상기 아미노, 아미디노, 알킬, 아실, 술포닐, 술피닐, 알콕시, 알킬티오, 카르바모일, 아실아미노, 술파모일, 술폰아미드, 카르보사이클 및 헤테로사이클

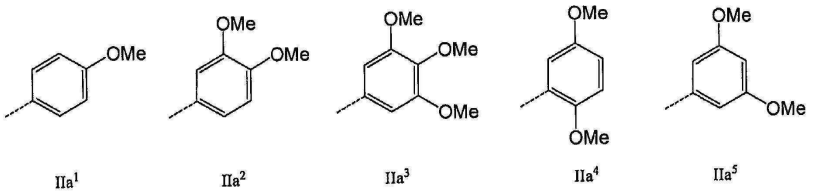
치환기는 할로겐, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 카르보닐, 또는 아미노, 알킬, 알콕시, 아실, 술포닐, 술피닐, 포스피네이트, 카르보사이클 또는 헤테로사이클(이들은 히드록실, 카르복실, 카르보닐, 아미노, 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 술포닐, 술피닐, 아실, 카르보사이클 또는 헤테로사이클로 임의적으로 치환됨)로 임의적으로 치환된다.

[0070] 특정 실시태양에서, R_6은 각각의 경우에, 독립적으로 히드록실, 할로겐, 아미노, 카르보닐, 니트로, 시아노, 아실, 알킬, 술포닐, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 알콕시, 알킬카르바모일, 알카노일아민, 알킬술파모일, 알킬술폰아미드, 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고; 여기서 상기 아미노, 알킬, 카르보닐, 아실, 술포닐, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 알콕시, 알킬카르바모일, 알카노일아민, 알킬술파모일, 알킬술폰아미드, 카르보사이클 및 헤테로사이클 치환기는 아미노, 할로겐, 히드록실, 카르보닐, 또는 카르보사이클 또는 헤테로사이클(이들은 히드록실, 아미노, 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알콕시 또는 아실로 임의적으로 치환됨)로 임의적으로 치환된다.

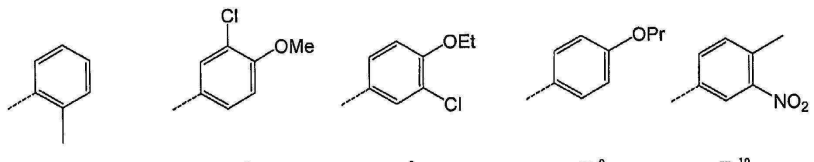
[0071] 특정 실시태양에서, R_6은 독립적으로, 각각의 경우에 있어,임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸, 디메틸아미노메틸, 피페리디닐메틸, 모폴리노메틸, 티오모폴리노메틸); 할로겐(예를 들어, 클로로); 알콕시(예를 들어, 메톡시); 카르보닐(예를 들어, 모폴리노카르보닐, 아세틸); 헤테로사이클(예를 들어, 모폴리노, N-메틸-피페라진-4-일, N-아세틸-피페라진-4-일, 1H-1,2,4-트리아졸); 알킬아미노(예를 들어, i-부틸아미노, 벤질아미노, 히드록시에틸아미노, 메톡시에틸아미노, 디메틸아미노에틸아미노, 모폴리노에틸아미노, 모폴리노프로필아미노, 피롤리딘-2-온-치환된 프로필아미노, 이미다졸-에틸아미노, 이미다졸-프로필아미노); 아릴아미노(예를 들어, 페닐아미노); 알킬카르바모일(예를 들어, 디메틸카르바모일, i-부틸아미노카르보닐); 알킬술파모일(예를 들어, 프로필아미노술포닐, i-부틸아미노술포닐, 디메틸아미노술포닐, 디메틸아미노에틸 히드록시에틸아미노술포닐, 메톡시에틸아미노술포닐, 메톡시프로필아미노술포닐, 메틸술포닐에틸아미노술포닐, 이미다졸-치환된 프로필아미노술포닐, 히드록시프로필아미노술포닐, 2-히드록시프로필아미노술포닐); 또는 술포닐(예를 들어, 메틸술포닐, 에틸술포닐, 아미노술포닐, 디메틸아미노프로필술포닐, N-메틸-피페라진-4-일-술포닐, 모폴리노-4-일-술포닐, 트리플루오로메틸술포닐)이다.

[0072] 특정 실시태양에서, R_7은 H이다. 다른 특정 실시태양에서, R_7은 임의적으로 치환된 아실이다. 다른 특정 실시태양에서, R_7은 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 다른 특정 실시태양에서, R_7은 임의적으로 치환된 아실(예를 들어, 아세틸, 벤조일)이다. 다른 특정 실시태양에서, R_7은 임의적으로 치환된 아릴 기(예를 들어, 페닐, 벤질)이다.

[0073] 특정 실시태양에서, R_1은 식 IIa의 기이다. 그러한 실시태양에서, R_6은 알콕시일 수 있으며, o는 1, 2 또는 3이다. 특정 IIa 기는 하기 IIA^1 - IIA^{28}이다:

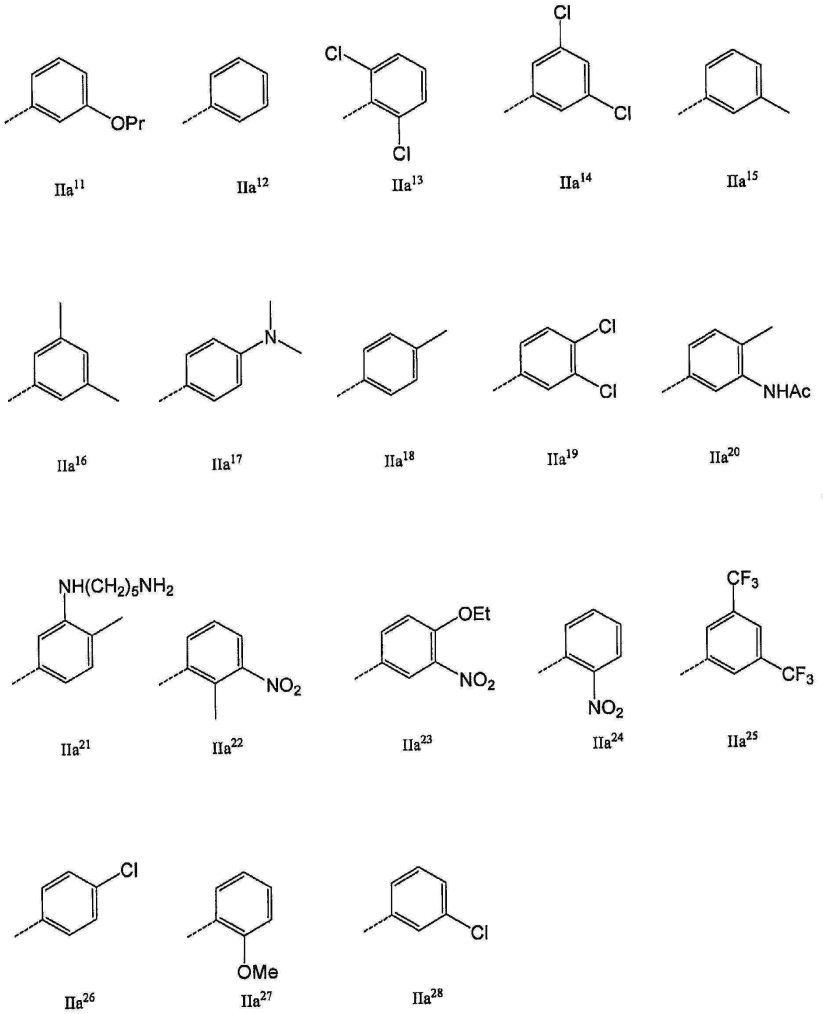


IIa^1 IIa^2 IIa^3 IIa^4 IIa^5



IIa^6 IIa^7 IIa^8 IIa^9 IIa^{10}

[0074]



IIa11 IIa12 IIa13 IIa14 IIa15

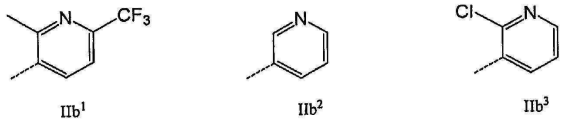
IIa16 IIa17 IIa18 IIa19 IIa20

IIa21 IIa22 IIa23 IIa24 IIa25

IIa26 IIa27 IIa28

[0075]

[0076] 다른 특정 실시태양에서, R_1은 식 IIb의 기이다. 그러한 실시태양에서 R_6은 알킬 또는 할로알킬(예를 들어, CF_3)일 수 있다. 특정 IIb 기는 하기 IIb^1 - IIb^3이다:

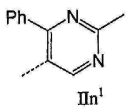


IIb1 IIb2 IIb3

[0077]

[0078] 특정 실시태양에서, R_1은 식 IIe의 기이다. 그러한 실시태양에서, W는 S일 수 있으며, o는 0이다. 다른 실시태양에서, R_1은 식 IId의 기이다. 그러한 실시태양에서, o는 0일 수 있다. 다른 특정 실시태양에서, R_1은 식 IIe의 기이다. 그러한 실시태양에서, o는 0일 수 있다. 다른 특정 실시태양에서, R_1은 식 IIf의 기이다. 그러한 실시태양에서, o는 0일 수 있다.

[0079] 다른 특정 실시태양에서, R_1은 식 IIn의 기이다. 그러한 실시태양에서, o는 0 또는 2일 수 있으며, R_5는 알킬 또는 아릴일 수 있다. 특정 실시태양에서, 기 IIn은 하기 식 IIn^1을 갖는다:

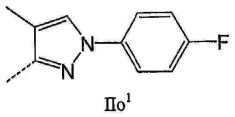


IIn1

[0080]

[0081] 다른 특정 실시태양에서, R_1은 식 IIo의 기이다. 그러한 실시태양에서, o는 0 또는 2일 수 있으며, R_5는 알킬

또는 아릴일 수 있다. 특정 실시태양에서, 기 IIo는 하기 식 IIo^1을 갖는다:



IIo^1

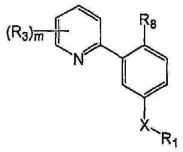
[0082]

[0083] R_2는 할로겐, 히드록실, 알킬, 아실 또는 알콕시이고, 이들 각각은 히드록실, 할로겐, 아미노, 니트로, 알킬, 아실, 알킬술포닐 또는 알콕시로 임의적으로 치환된다. n은 0-3, 예를 들어 0 또는 1이다. 특정 실시태양에서, R_2는 히드록실이다. 특정 실시태양에서, R_2는 알킬 또는 할로겐, 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 알킬이다. 특정 실시태양에서, R_2는 아실, 예를 들어 알카노일, 예를 들어 아세틸이다. 특정 실시태양에서, R_2는 할로겐, 예를 들어 Cl 또는 F이다. 다른 특정 실시태양에서, R_2는 알콕시, 예를 들어 메톡시 또는 에톡시이다.

[0084] R_3은 할로겐, 히드록실, 카르복실, 알킬, 아실, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬술피드, 술피닐, 술포닐, 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 각각의 알킬, 아실, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬술피드, 술피닐, 술포닐, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 히드록실, 할로겐, 아미노, 니트로, 알킬, 아실, 술포닐 또는 알콕시로 임의적으로 치환된다. 특정 실시태양에서, R_3은 할로겐, 히드록실, 카르복실, 알킬, 아실, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬술피드, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 각각의 알킬, 아실, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬술피드, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 히드록실, 할로겐, 아미노, 니트로, 알킬, 아실, 알킬술포닐 또는 알콕시로 임의적으로 치환되며; m은 0 내지 3이다. 특정 실시태양에서, R_3은 할로겐(예를 들어, F), 카르복실, 또는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, 메틸, 히드록시메틸, 디메틸아미노메틸), 알콕시카르보닐(예를 들어, 메톡시카르보닐) 또는 카르바모일(예를 들어, 디메틸아미노카르보닐)이다. 특정 실시태양에서, m은 0이다(즉, R_3이 존재하지 않음). 다른 특정 실시태양에서, m은 1-3이다.

[0085] 특정 실시태양에서, 본 발명의 화합물들은 하기 화학식 Ib로 나타내진다.

[0086] <화학식 Ib>

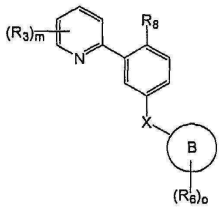


[0087]

[0088] 상기 식 중, X, R_1, R_3 및 m은 본원에서 정의된 바와 같고, R_8은 할로겐이다. 한 실시태양에서, 본 발명의 화합물들은 화학식 Ib를 갖고, X는 NR_4CO이다. 추가적인 실시태양에서, 화합물들은 화학식 Ib를 갖고, R_3은 H 또는 메틸이다.

[0089] 다른 특정 실시태양에서, 본 발명의 화합물들은 하기 화학식 Ib'로 나타내진다.

[0090] <화학식 Ib'>



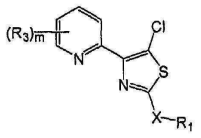
[0091]

[0092] 상기 식 중, X, R_3, R_6, m 및 o는 본원에서 정의된 바와 같고; R_8은 할로겐이고; 고리 B는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이다. 특정 실시태양에서, R_8은 Cl이다. 특정 실시태양에서, 고리 B는 페닐 또는 피리딜이다. 특정

실시태양에서, X는 $NR_4C(O)$이고, R_4는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0093] 다른 특정 실시태양에서, 본 발명의 화합물들은 하기 화학식 Ic를 갖는다.

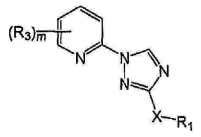
[0094] <화학식 Ic>

[0095] 

[0096] 상기 식 중, X, R_1, R_3 및 m은 본원에서 정의된 바와 같다. 한 실시태양에서, 본 발명의 화합물들은 화학식 Ib를 갖고, X는 NR_4CO이다. 추가적인 실시태양에서, 화합물들은 화학식 Ic를 갖고, R_3은 H 또는 메틸이며, m은 0 또는 1이다.

[0097] 다른 특정 실시태양에서, 본 발명의 화합물들은 하기 화학식 Id를 갖는다.

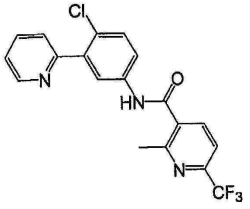
[0098] <화학식 Id>

[0099] 

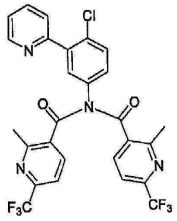
[0100] 상기 식 중, X, R_1, R_3 및 m은 본원에서 정의된 바와 같다. 한 실시태양에서, 본 발명의 화합물들은 화학식 Ib를 갖고, X는 NR_4CO이다. 추가적인 실시태양에서, 화합물들은 화학식 Id를 갖고, R_3은 H, Cl 또는 트리플루오로메틸이며, m은 0 또는 1이다.

[0101] 본 발명의 특정 화합물들에는 하기의 것들이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

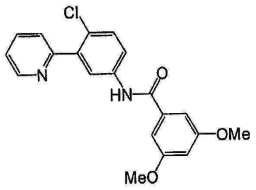
1



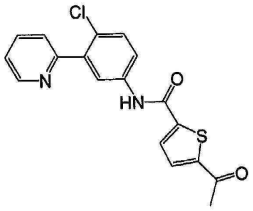
2



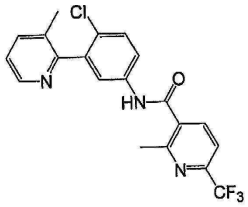
3



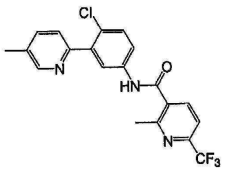
4



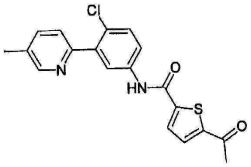
5



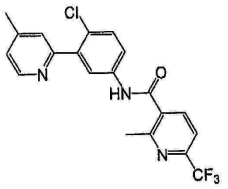
6



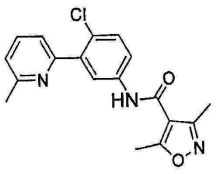
7



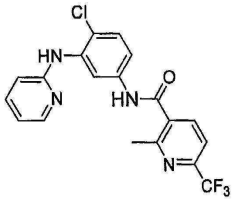
8



9

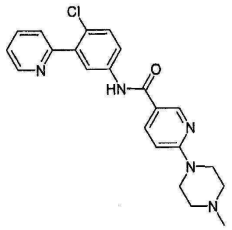


10

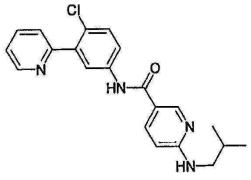


[0102]

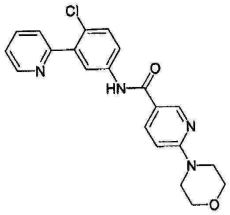
11



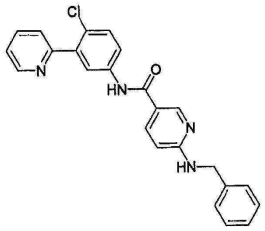
12



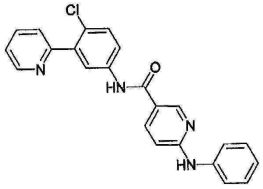
13



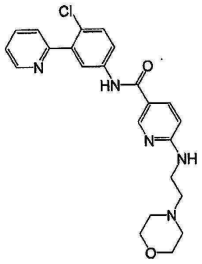
14



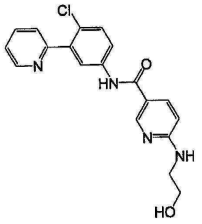
15



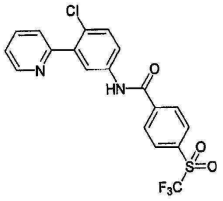
16



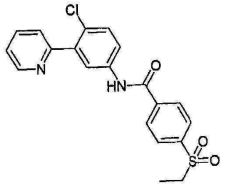
17



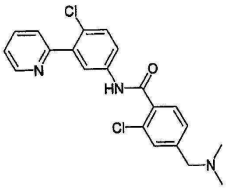
18



19

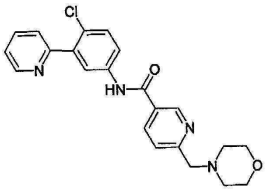


20

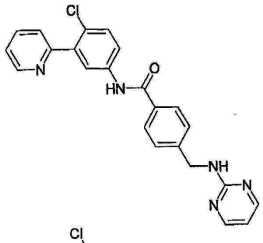


[0104]

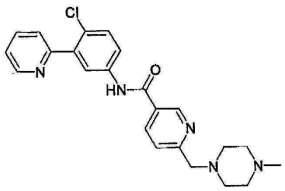
21



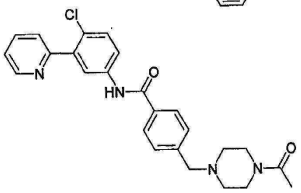
22



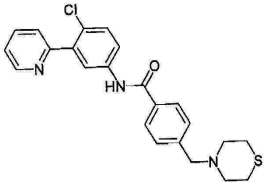
23



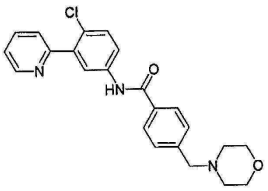
24



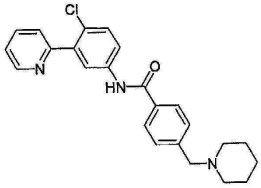
25



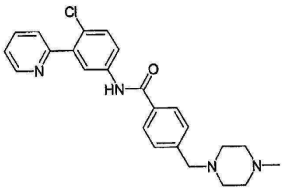
26



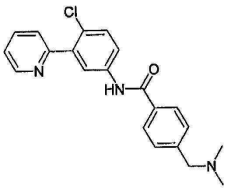
27



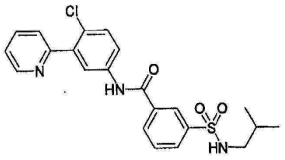
28



29

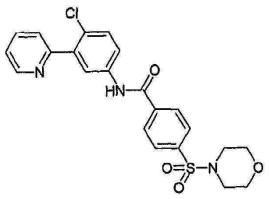


30

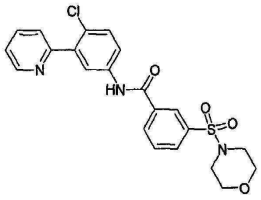


[0105]

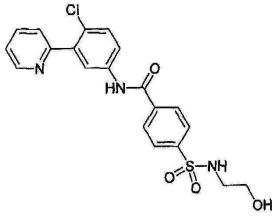
31



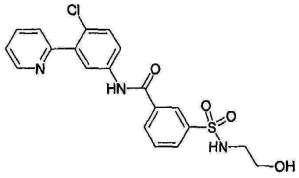
32



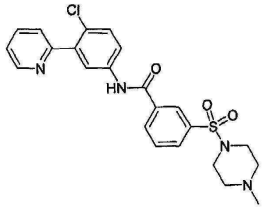
33



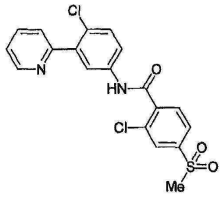
34



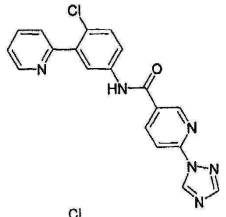
35



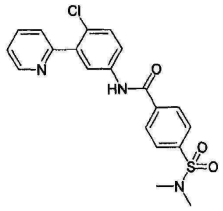
36



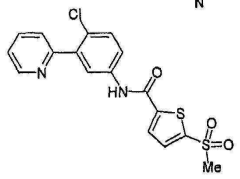
37



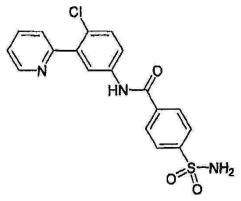
38



39

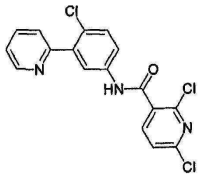


40

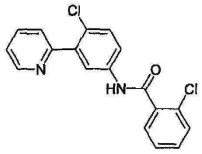


[0106]

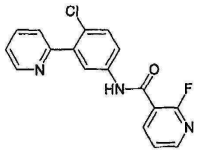
41



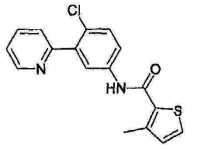
42



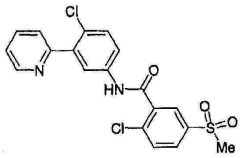
43



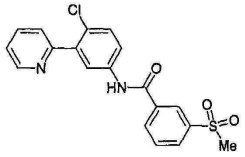
44



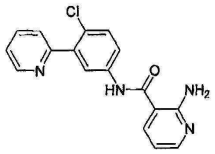
45



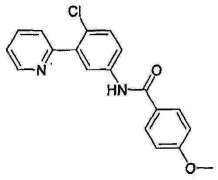
46



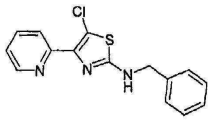
47



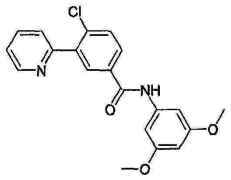
48



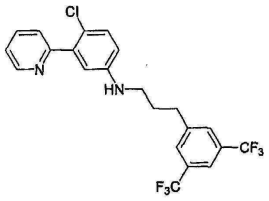
49



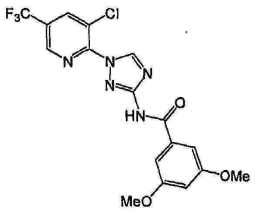
50



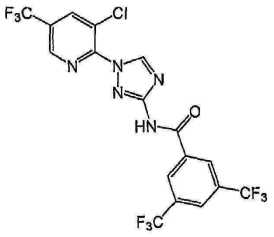
51

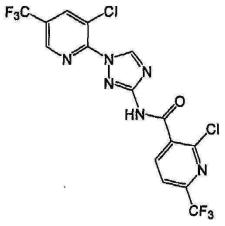


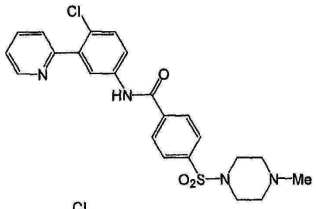
52

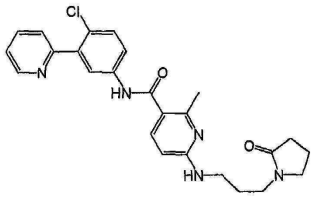


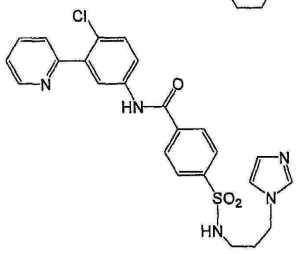
[0107]

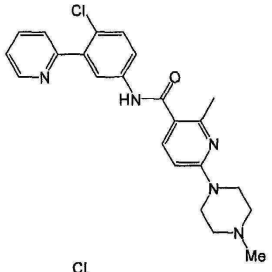
53 

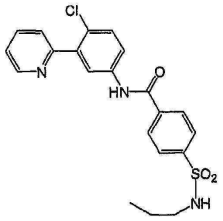
54 

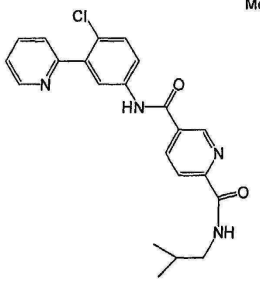
55 

56 

57 

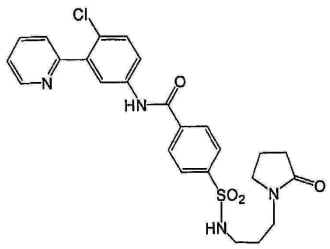
58 

59 

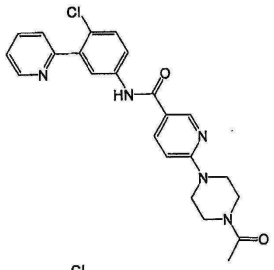
60 

[0109]

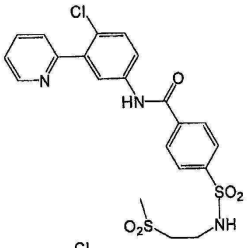
61



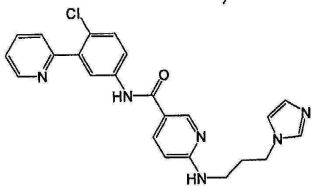
62



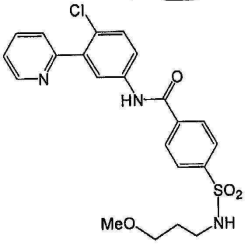
63



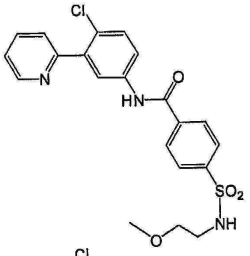
64



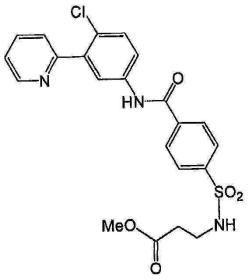
65



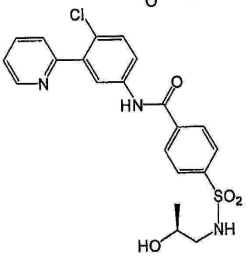
66



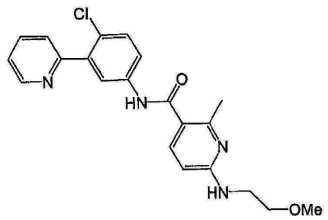
67

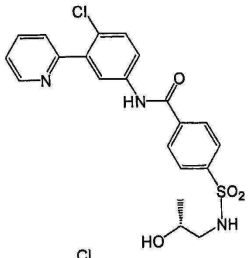


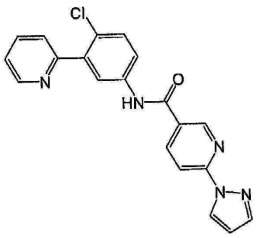
68

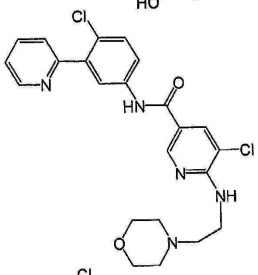


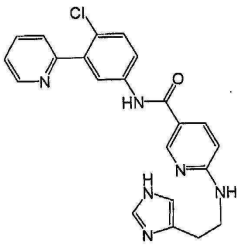
[0110]

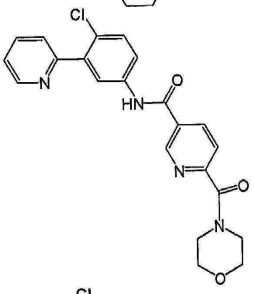
69 

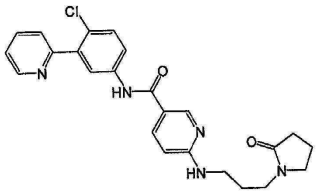
70 

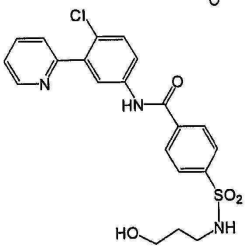
71 

72 

73 

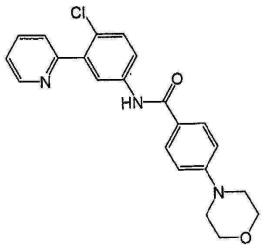
74 

75 

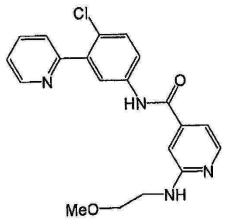
76 

[0111]

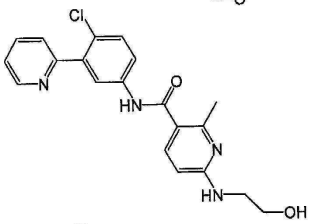
77



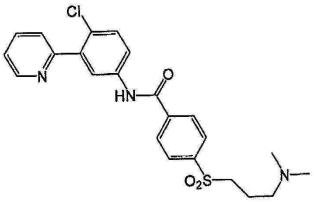
78



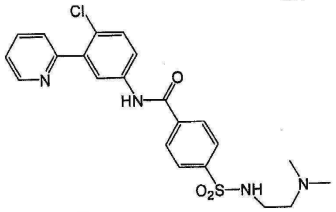
79



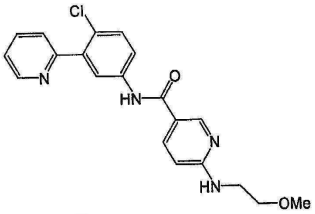
80



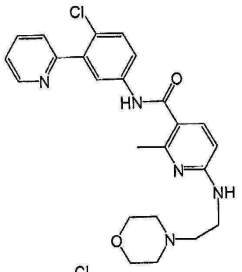
81



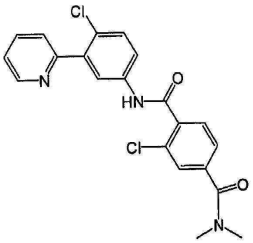
82



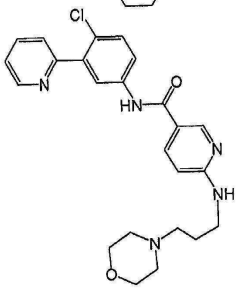
83



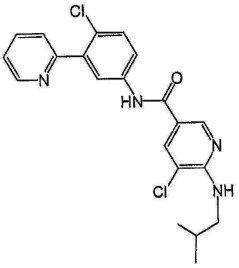
84



85

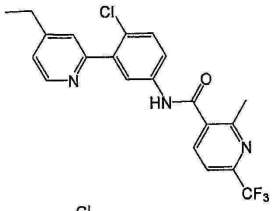


86

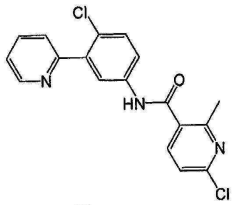


[0113]

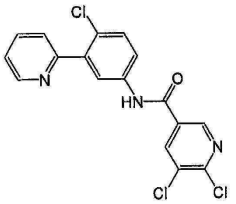
87



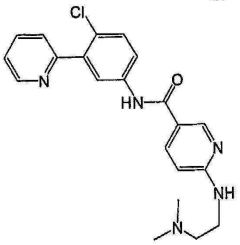
88



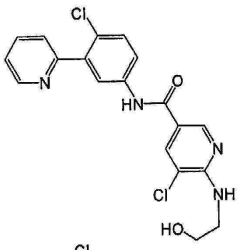
89



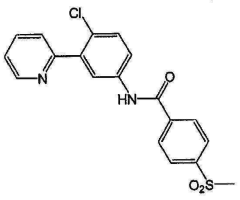
90



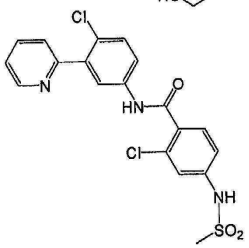
91



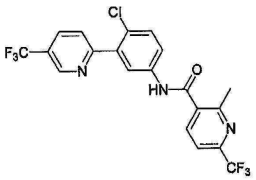
92



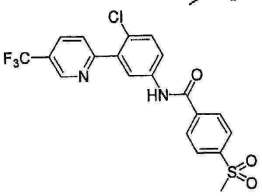
93



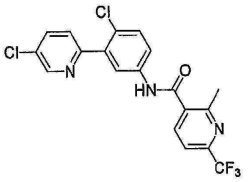
94



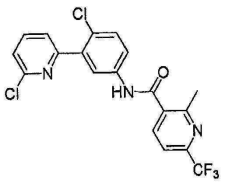
95

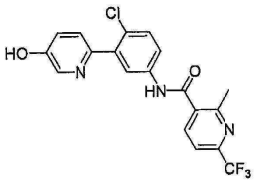


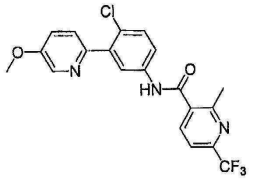
96

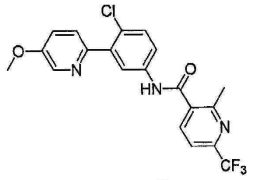


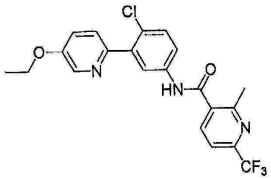
[0114]

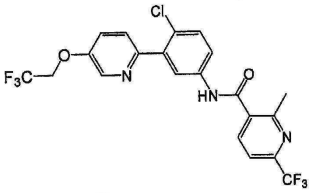
97 

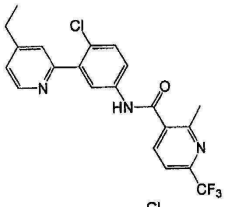
98 

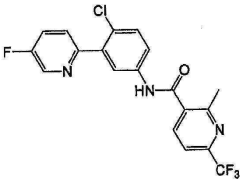
99 

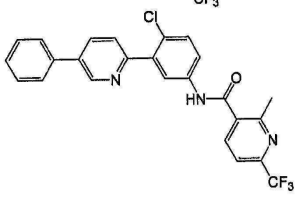
100 

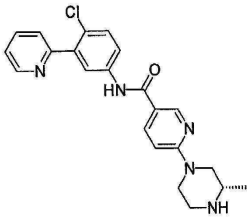
101 

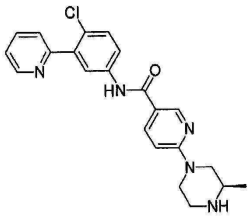
102 

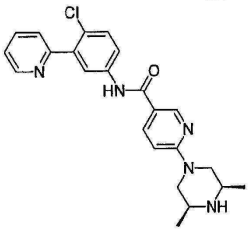
103 

104 

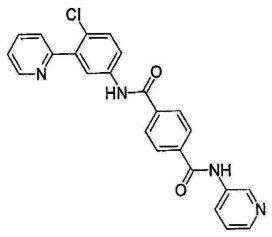
105 

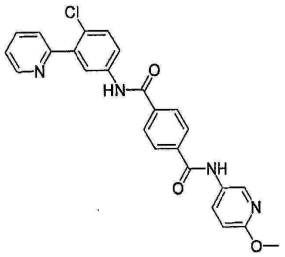
106 

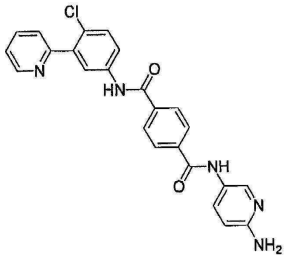
107 

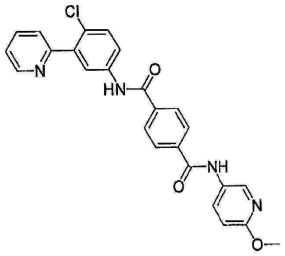
108 

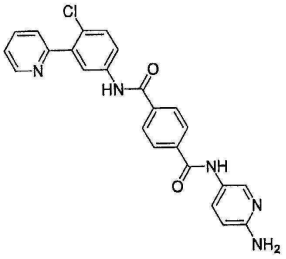
[0115]

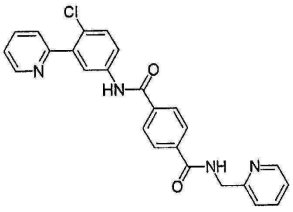
109 

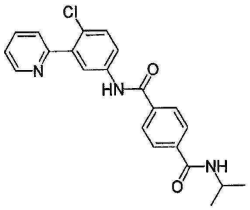
110 

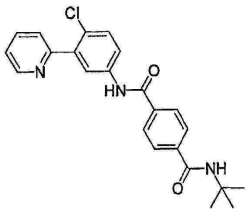
111 

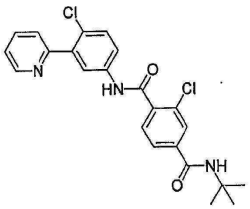
112 

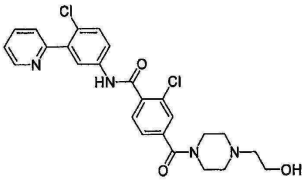
113 

114 

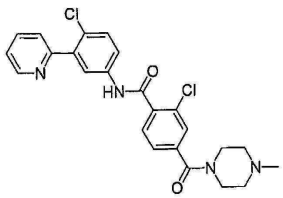
115 

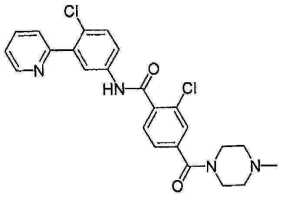
116 

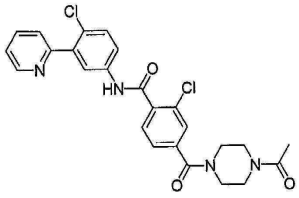
117 

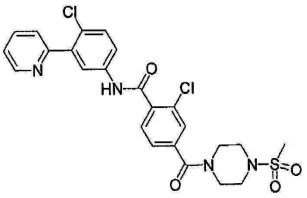
118 

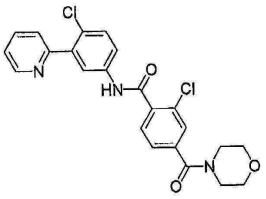
[0116]

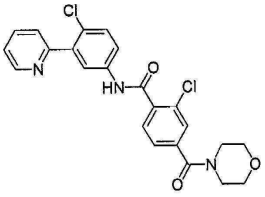
119 

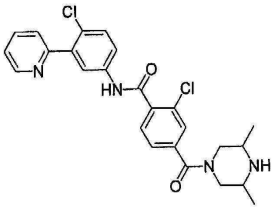
120 

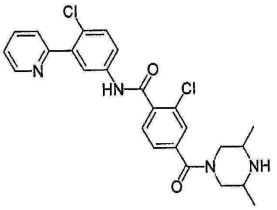
121 

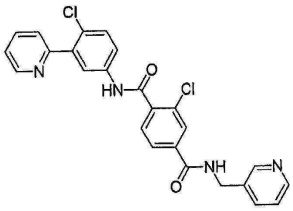
122 

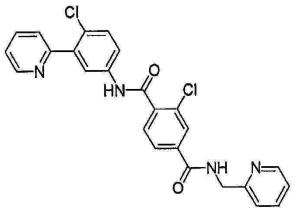
123 

124 

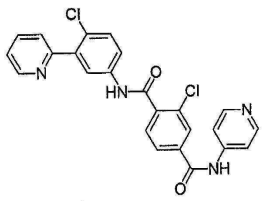
125 

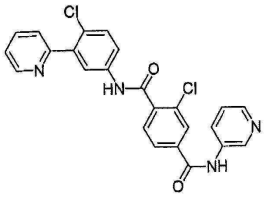
126 

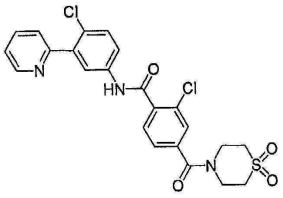
127 

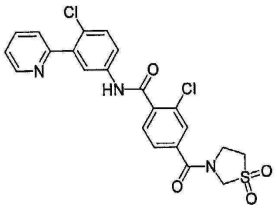
128 

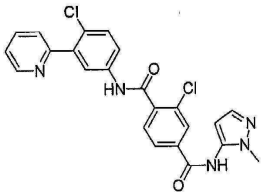
[0118]

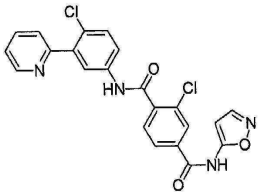
129 

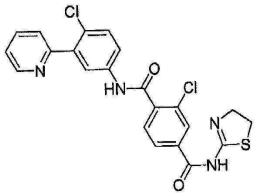
130 

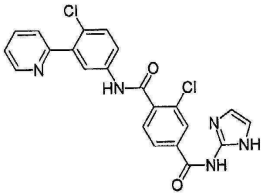
131 

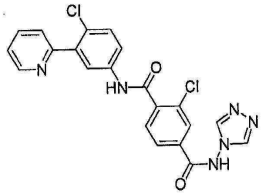
132 

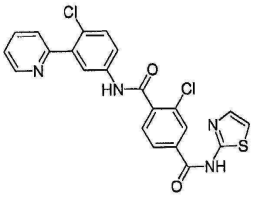
133 

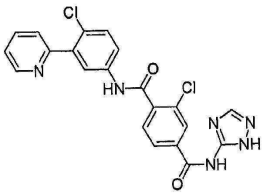
134 

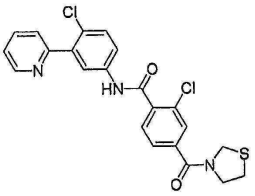
135 

136 

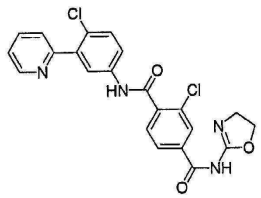
137 

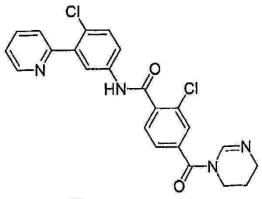
138 

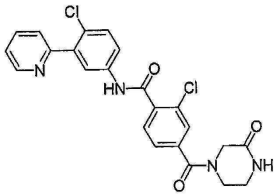
139 

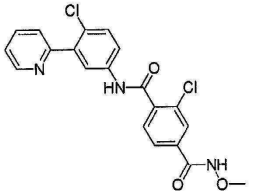
140 

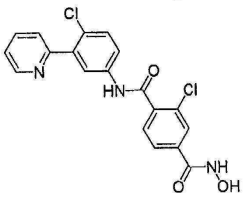
[0119]

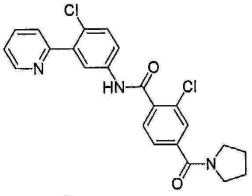
141 

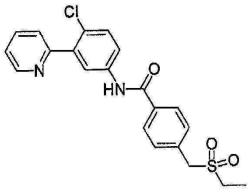
142 

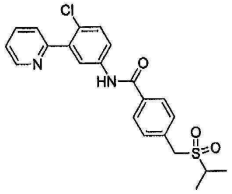
143 

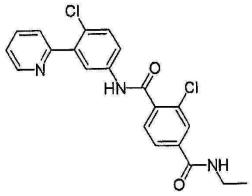
144 

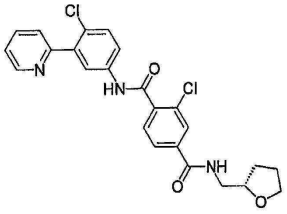
145 

146 

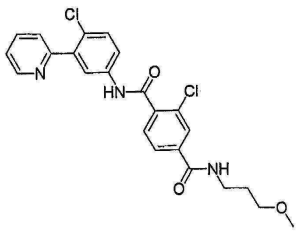
147 

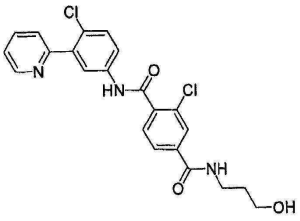
148 

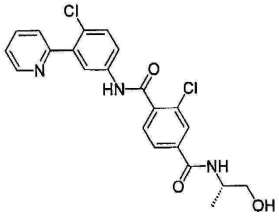
149 

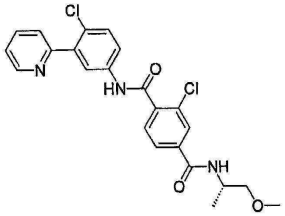
150 

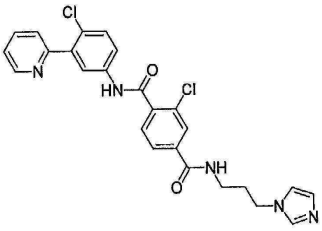
[0120]

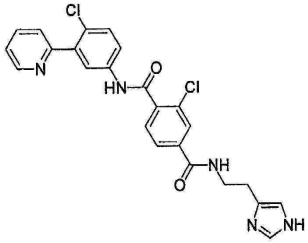
151 

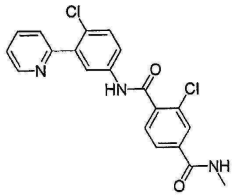
152 

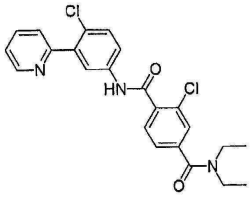
153 

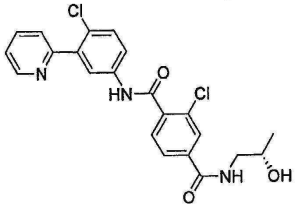
154 

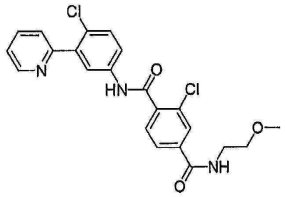
155 

156 

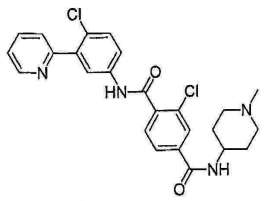
157 

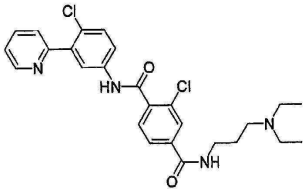
158 

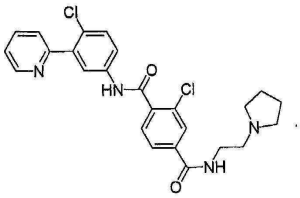
159 

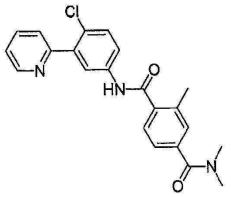
160 

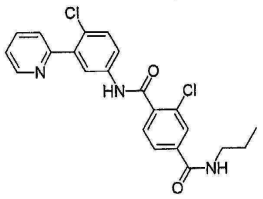
[0121]

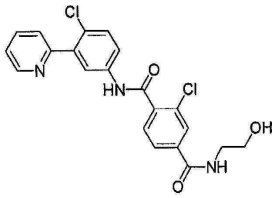
161 

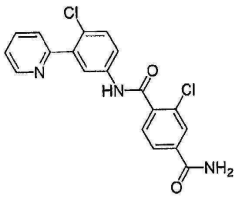
162 

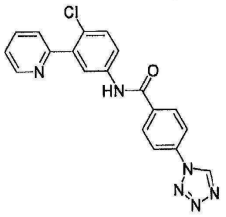
163 

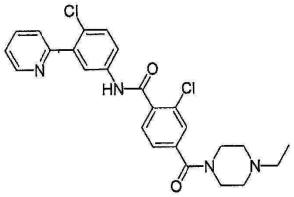
164 

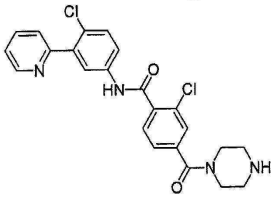
165 

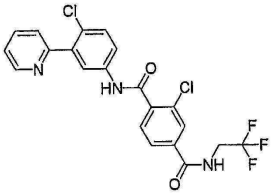
166 

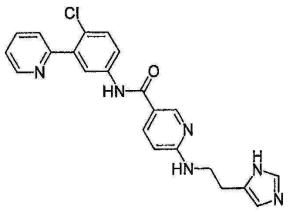
167 

168 

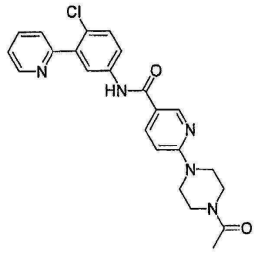
169 

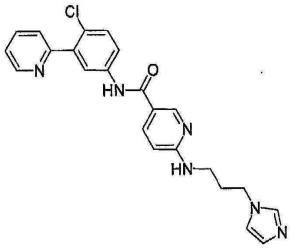
170 

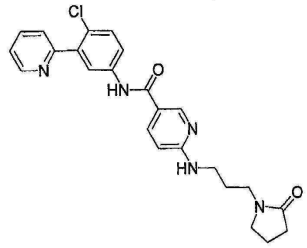
171 

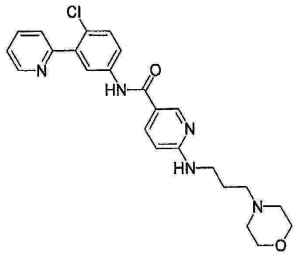
172 

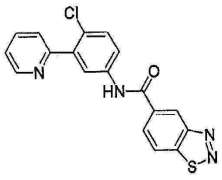
[0122]

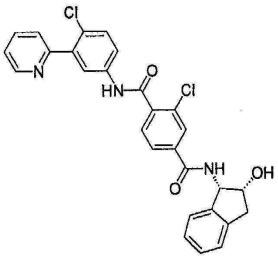
173 

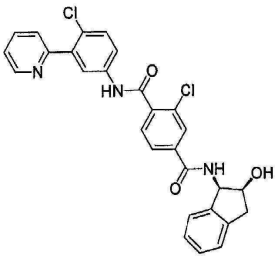
174 

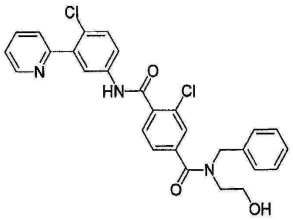
175 

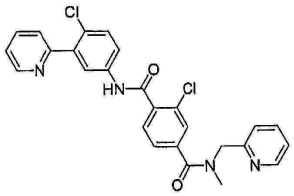
176 

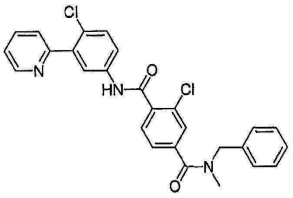
177 

178 

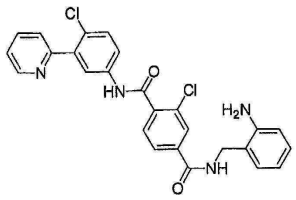
179 

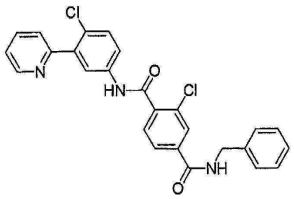
180 

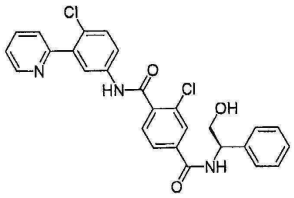
181 

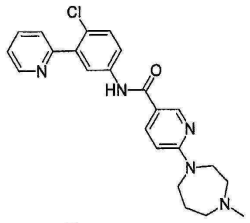
182 

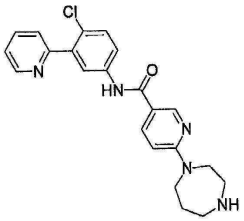
[0123]

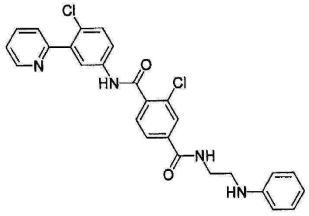
183 

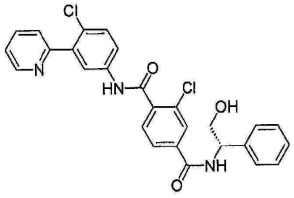
184 

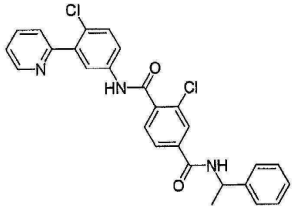
185 

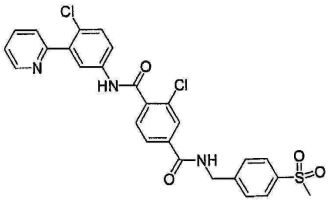
186 

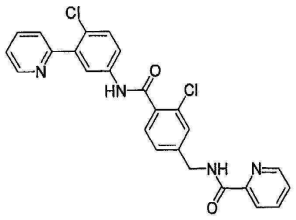
187 

188 

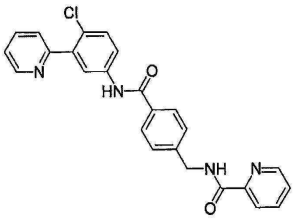
189 

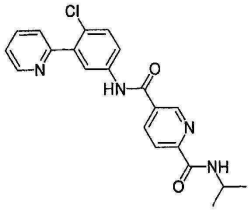
190 

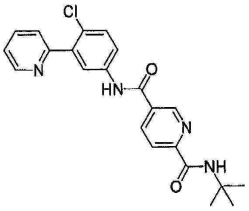
191 

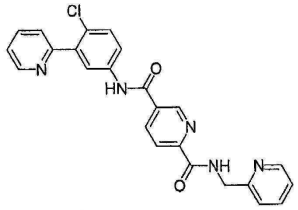
192 

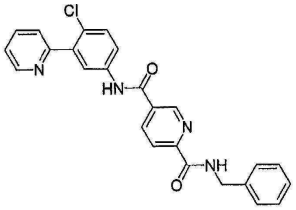
[0125]

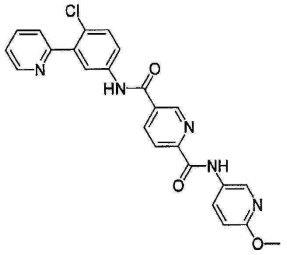
193 

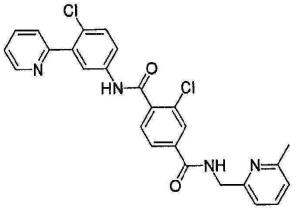
194 

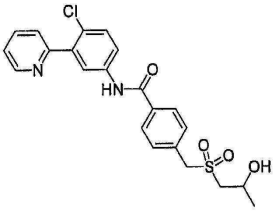
195 

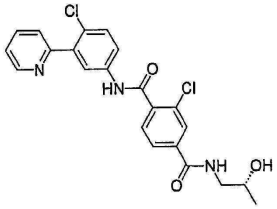
196 

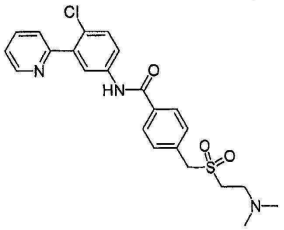
197 

198 

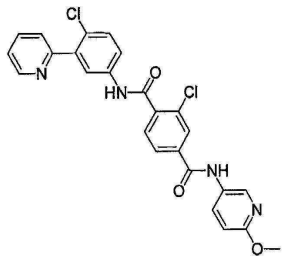
199 

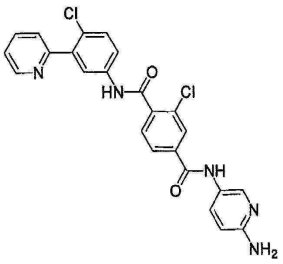
200 

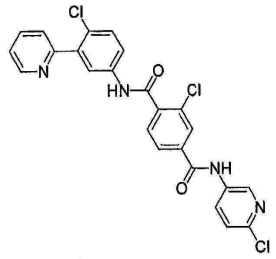
201 

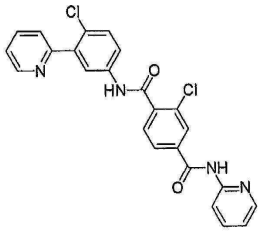
202 

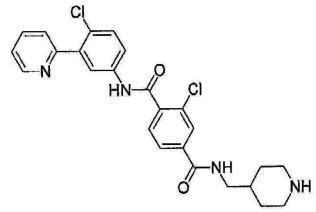
[0126]

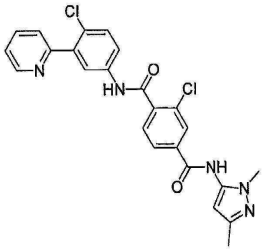
203 

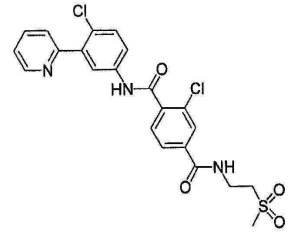
204 

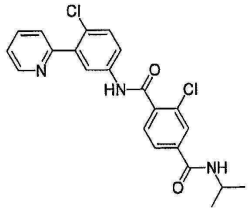
205 

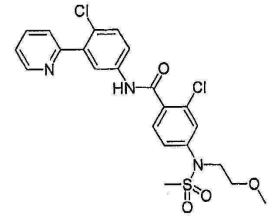
206 

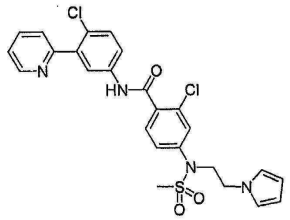
207 

208 

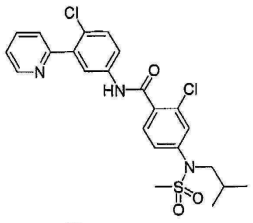
209 

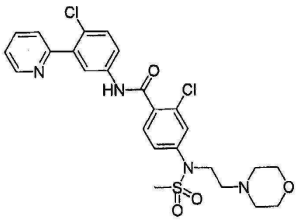
210 

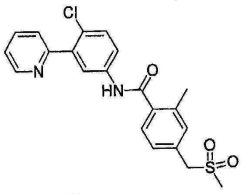
211 

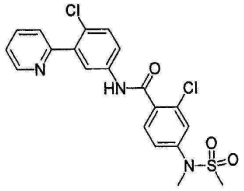
212 

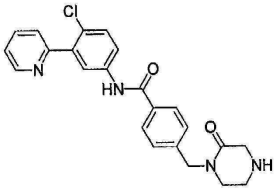
[0127]

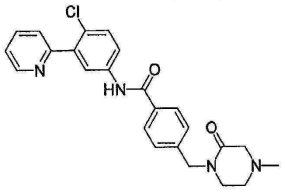
213 

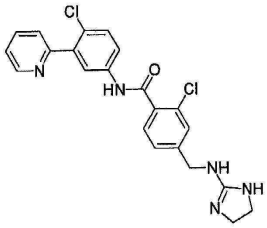
214 

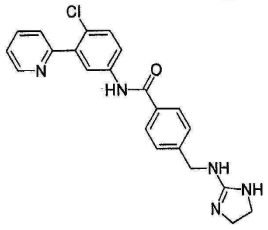
215 

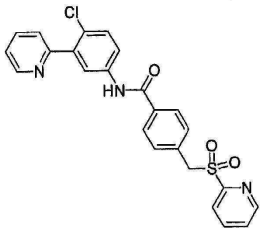
216 

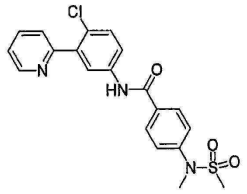
217 

218 

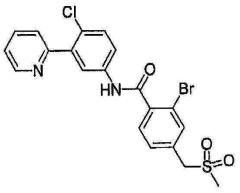
219 

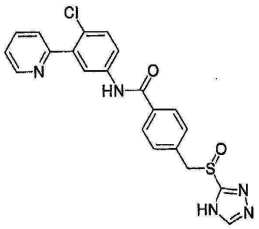
220 

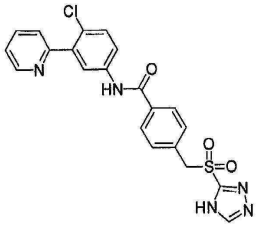
221 

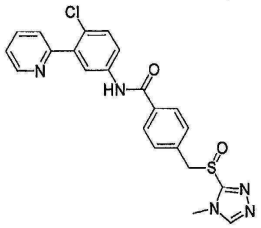
220 

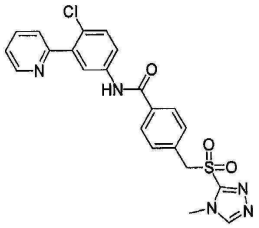
[0129]

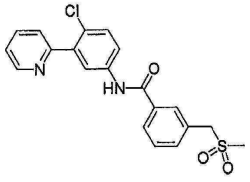
223 

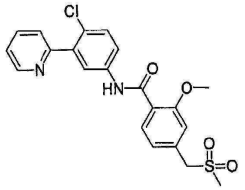
222 

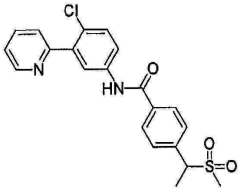
225 

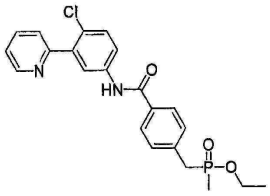
224 

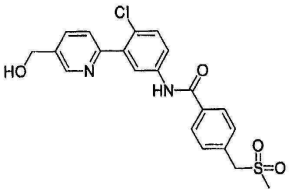
227 

226 

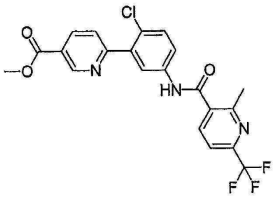
229 

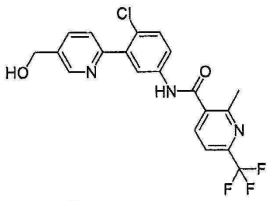
228 

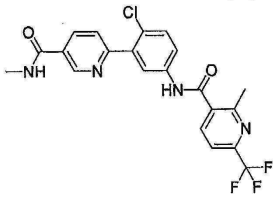
231 

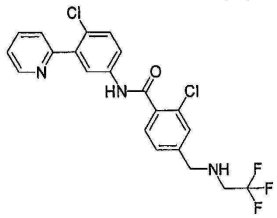
230 

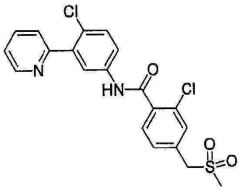
[0130]

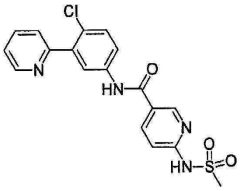
233 

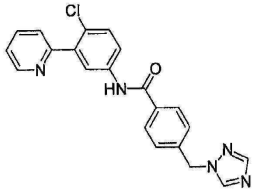
232 

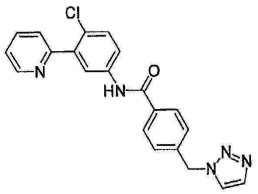
235 

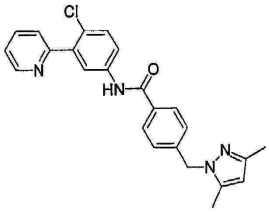
234 

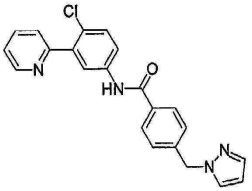
237 

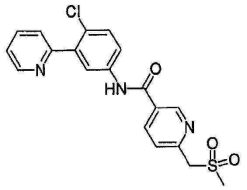
236 

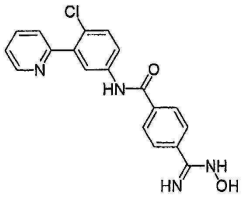
239 

238 

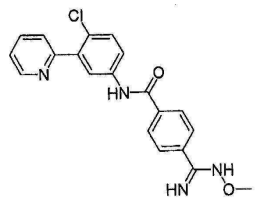
241 

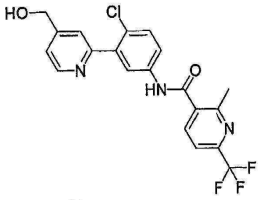
240 

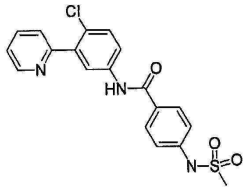
243 

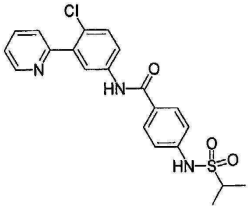
242 

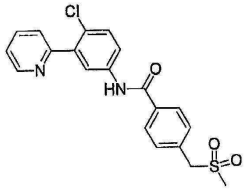
[0131]

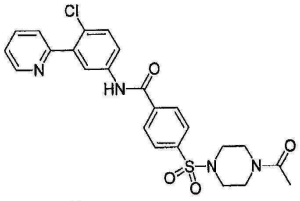
245 

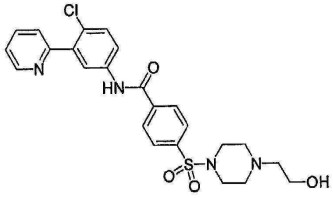
244 

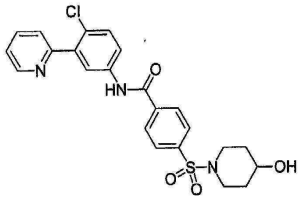
247 

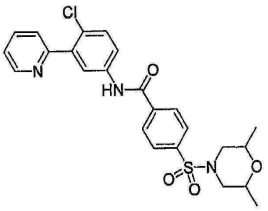
246 

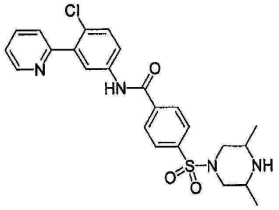
249 

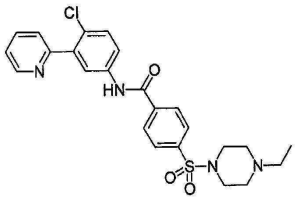
250 

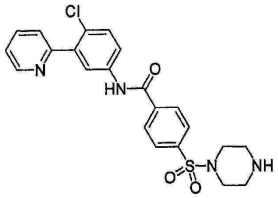
251 

252 

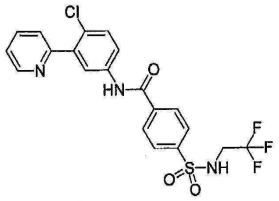
253 

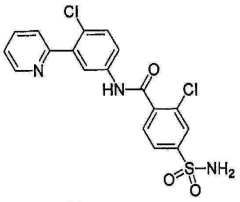
254 

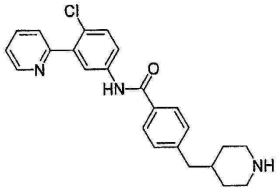
255 

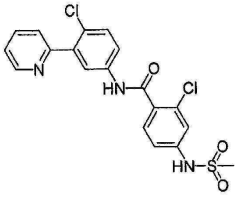
256 

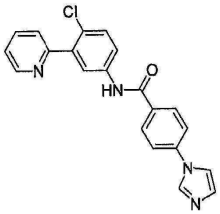
[0132]

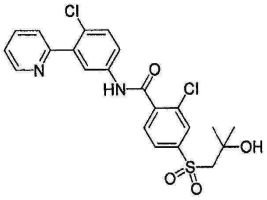
257 

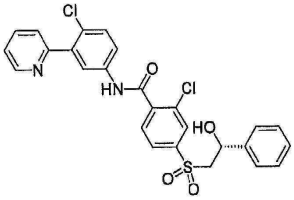
258 

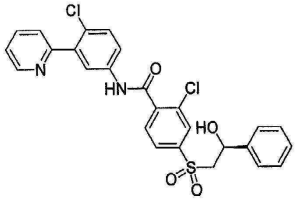
259 

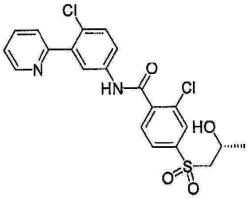
260 

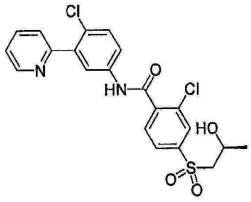
261 

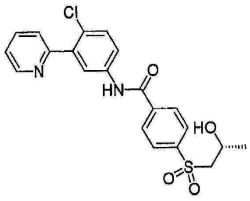
262 

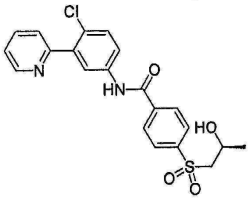
263 

264 

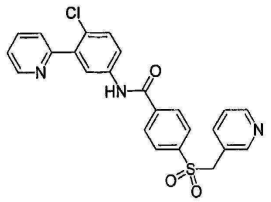
265 

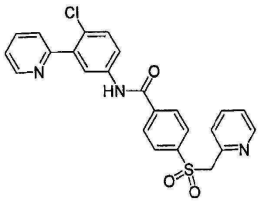
266 

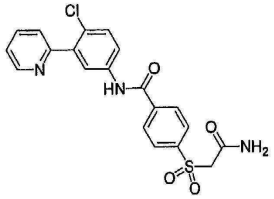
267 

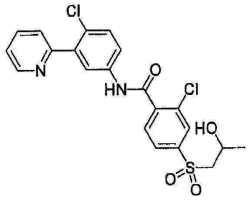
268 

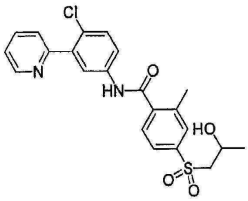
[0133]

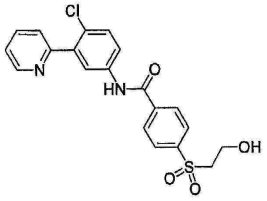
269 

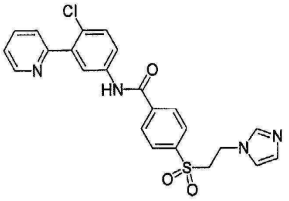
270 

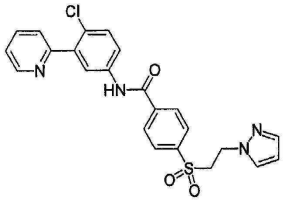
271 

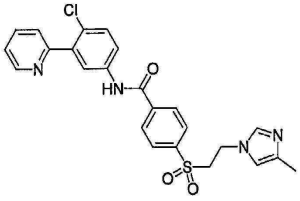
272 

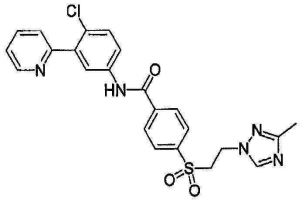
273 

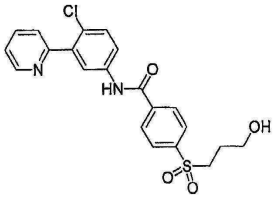
274 

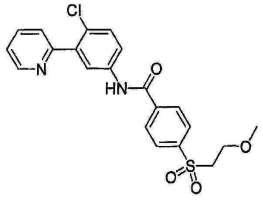
275 

276 

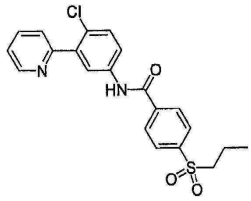
277 

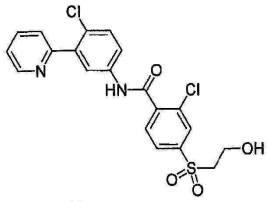
278 

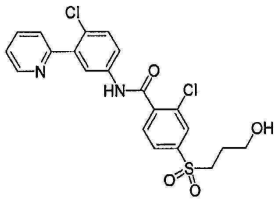
279 

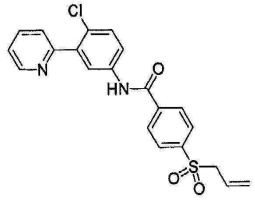
280 

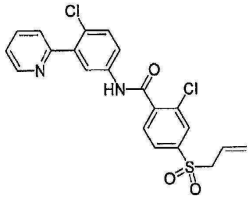
[0134]

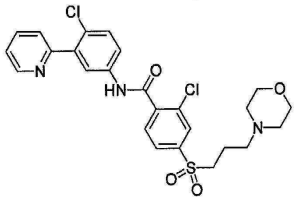
281 

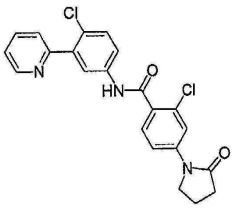
282 

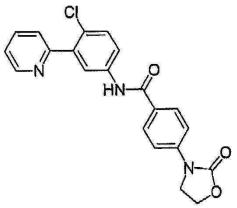
283 

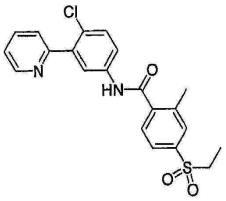
284 

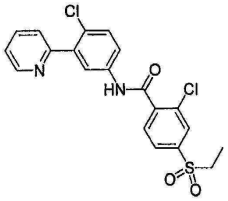
285 

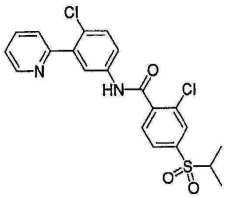
286 

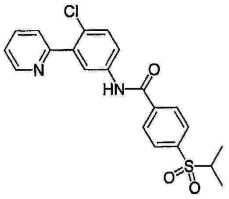
287 

288 

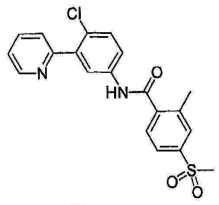
289 

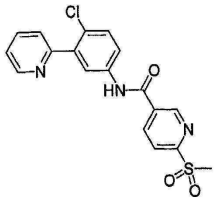
290 

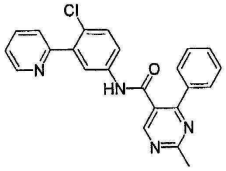
291 

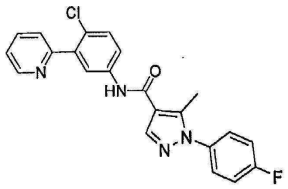
292 

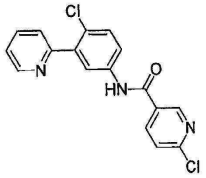
[0136]

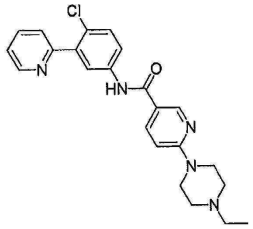
293 

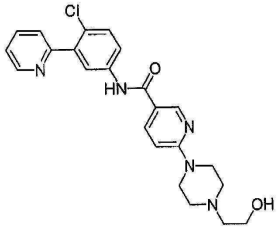
294 

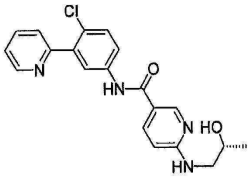
295 

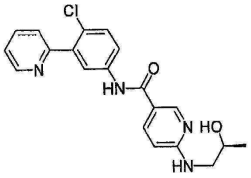
296 

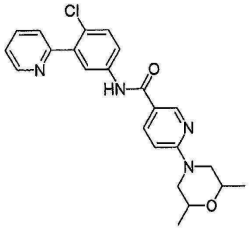
297 

298 

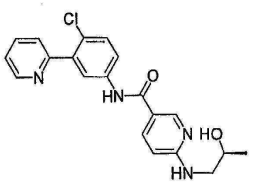
299 

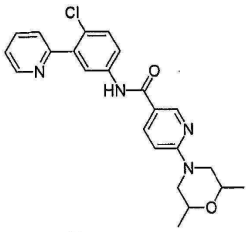
300 

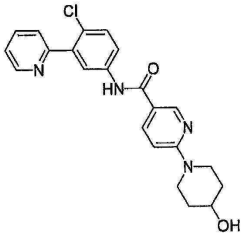
301 

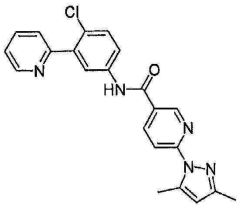
302 

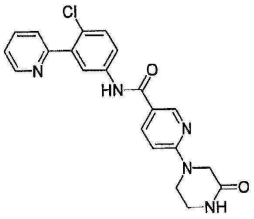
[0137]

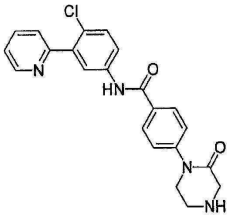
303 

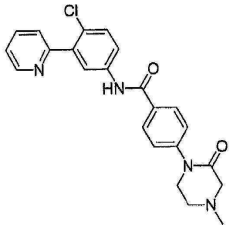
304 

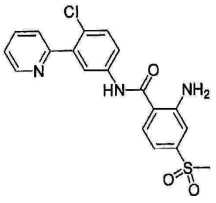
305 

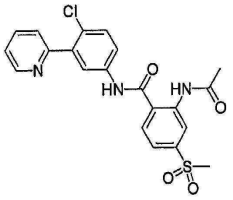
306 

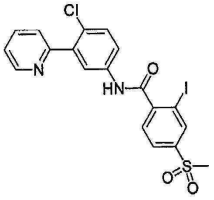
307 

308 

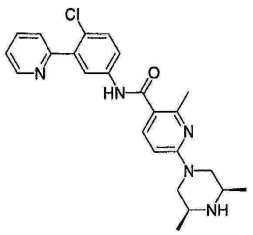
309 

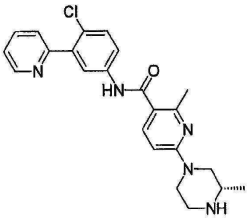
310 

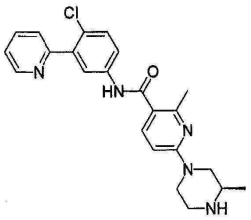
311 

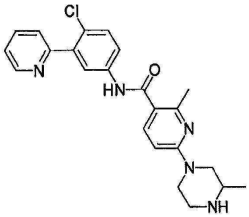
312 

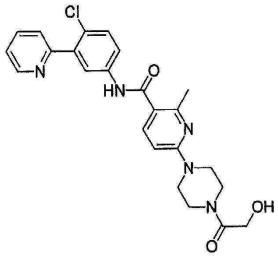
[0138]

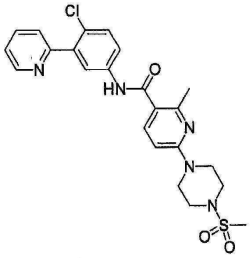
313 

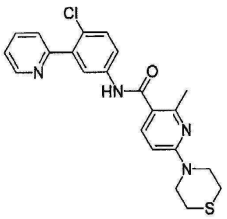
314 

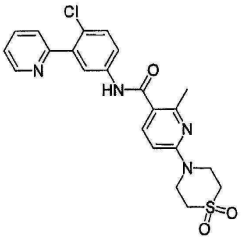
315 

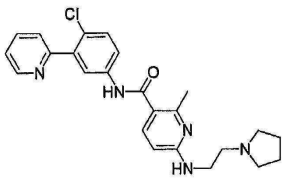
316 

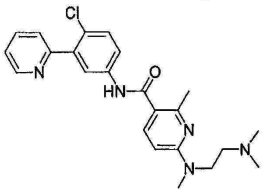
317 

318 

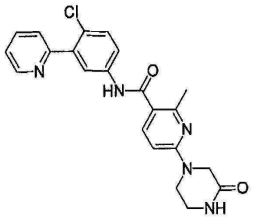
319 

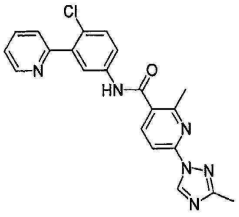
320 

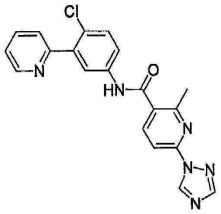
321 

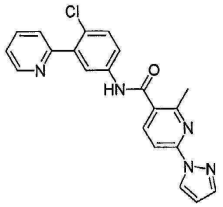
322 

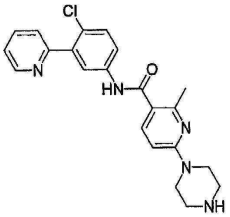
[0139]

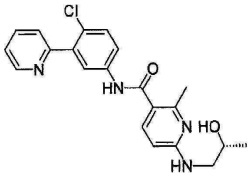
323 

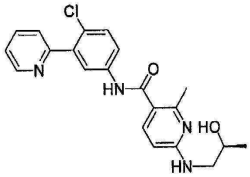
324 

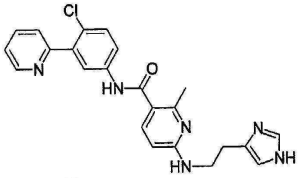
325 

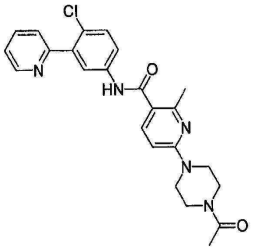
326 

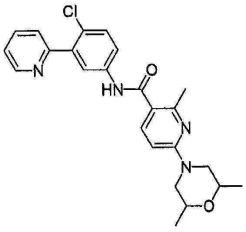
327 

328 

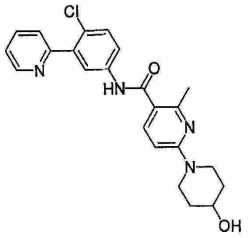
329 

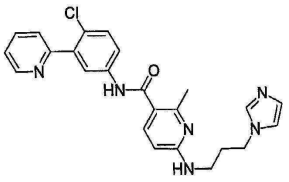
330 

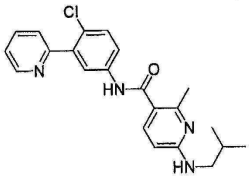
331 

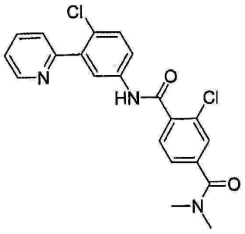
332 

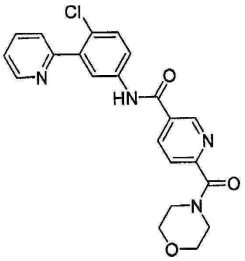
[0140]

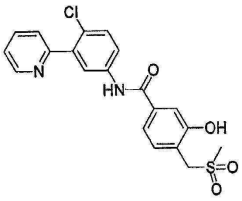
333 

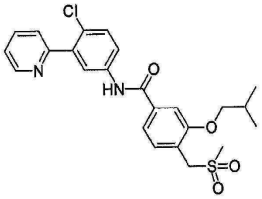
334 

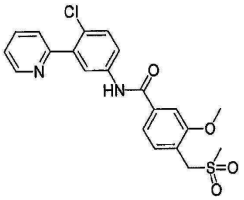
335 

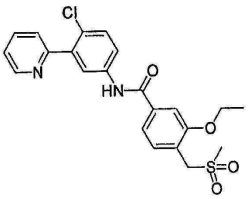
336 

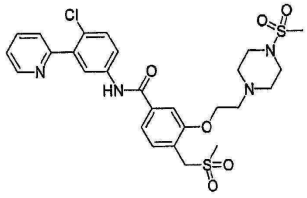
337 

338 

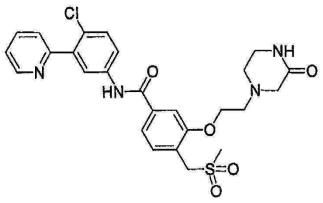
339 

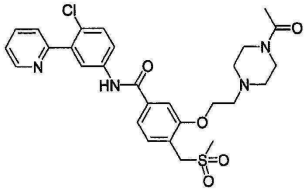
340 

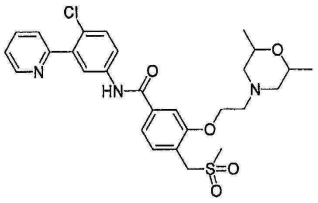
341 

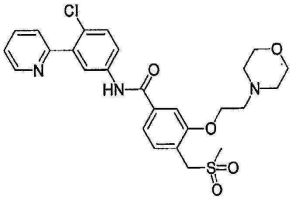
342 

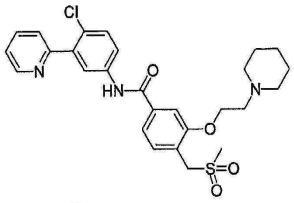
[0141]

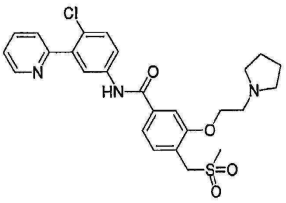
343 

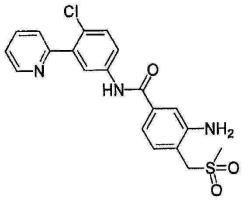
344 

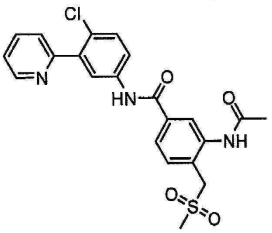
345 

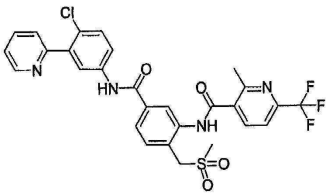
346 

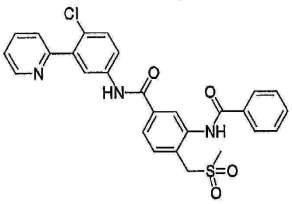
347 

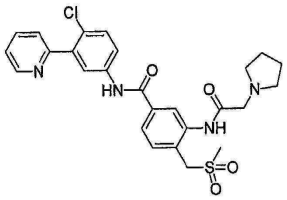
348 

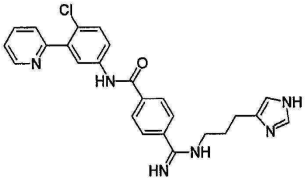
349 

350 

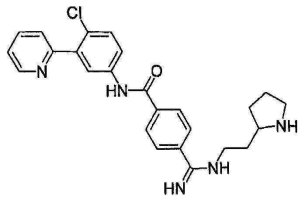
351 

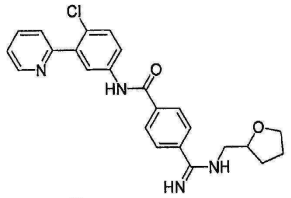
352 

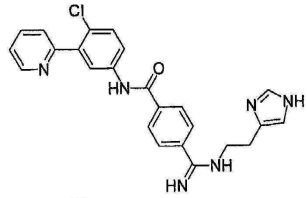
353 

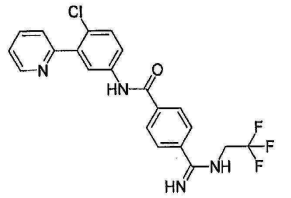
354 

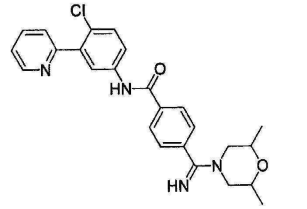
[0142]

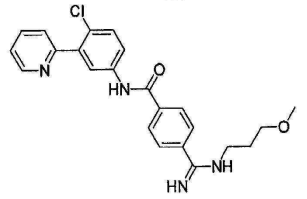
355 

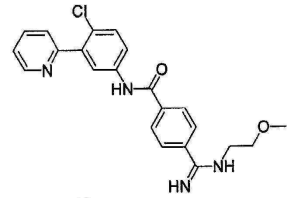
356 

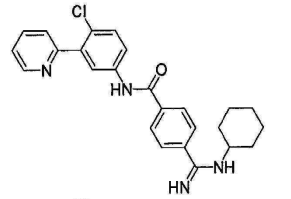
357 

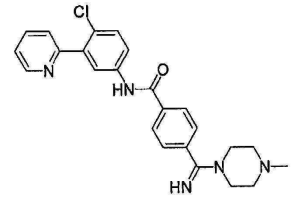
358 

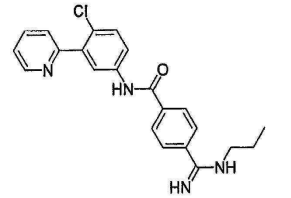
359 

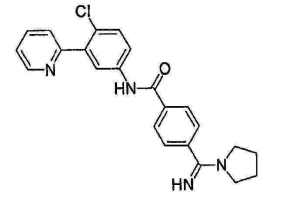
360 

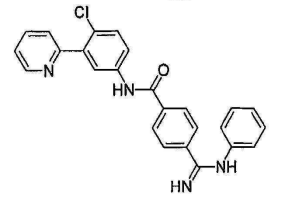
361 

362 

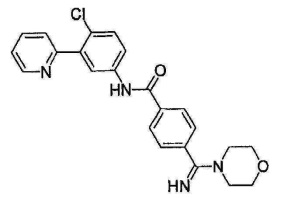
363 

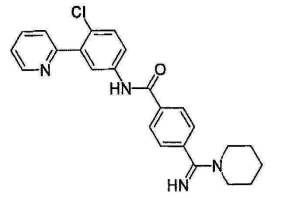
364 

365 

366 

[0143]

367 

368 

[0144]

[0145] 본 발명의 화합물들은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자들을 함유할 수 있다. 따라서, 본 화합물들은 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 화합물들의 합성은 라세미체, 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체를 출발 물질 또는 중간체로서 사용할 수 있다. 부분입체이성질체 화합물들은 크로마토그래피 또는 결정화 방법에 의해 분리될 수 있다. 유사하게, 거울상이성질체 혼합물들은 동일한 기법 또는 당업계에 공지된 다른 기법들을 사용하여 분리될 수 있다. 각각의 비대칭 탄소 원자들은 R 또는 S 배위로 존재할 수 있으며, 이들 배위는 모두 본 발명의 권리 범위 내에 있다.

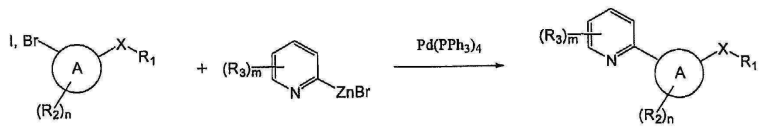
[0146] 본 발명은 또한 상기 설명된 화합물들의 프로드럭들을 포함한다. 적합한 프로드럭에는 공지된 아미노-보호기 및 카르복시-보호기들이 포함되며, 이들은 생리학적 조건 하에서 방출되어(예를 들어, 가수분해되어) 본 특허 화합물을 제공한다. 특정 군의 프로드럭들은 아미노, 아미디노, 아미노알킬렌아미노, 이미노알킬렌아미노 또는 구아니디노 기 중의 질소 원자가 히드록시(OH) 기, 알킬카르보닐(-CO-R) 기, 알콕시카르보닐(-CO-OR), 아실옥시알킬-알콕시카르보닐(-CO-O-R-O-CO-R) 기로 치환된 화합물들이며, 여기서 R은 상기에서 정의된 바와 같은 일가

또는 이가 기이거나, 식 -C(O)-O-CP1P2-할로알킬을 갖고, 여기서 P1 및 P2(동일하거나 상이함)는 H, 저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 할로 저급 알킬 또는 아릴인 기이다. 프로드럭 화합물들은 상기에서 설명된 본 발명의 화합물들과 활성화된 아실 화합물을 반응시켜 본 발명의 화합물 중 질소 원자를 활성화된 아실 화합물의 카르보닐에 결합시키는 것에 의해 제조될 수 있다. 적합한 활성화된 카르보닐 화합물들은 카르보닐 탄소에 결합된 양호한 이탈기를 함유하고, 아실 할라이드, 아실 아민, 아실 피리디늄 염, 아실 알콕시드, 특히 아실 페녹시드, 예를 들어 p-니트로페녹시 아실, 디니트로페녹시 아실, 플루오로페녹시 아실, 및 디플루오로페녹시 아실을 포함한다. 반응은 일반적으로 발열성이며, 저온, 예를 들어 -78 내지 약 50℃에서 불활성 용매 중에 수행된다. 또한, 반응은 보통 무기 염기, 예를 들어 탄산칼륨 또는 중탄산나트륨, 또는 유기 염기, 예를 들어 피리딘, TEA 등을 포함하는 아민의 존재 중에 수행된다. 프로드럭을 제조하는 한 가지 방식은 1997년 4월 15일에 출원된 USSN 08/843,369(PCT 공개번호 WO9846576에 대응됨)에 설명되어 있으며, 그 내용은 전체로서 본원에 의해 참고문헌으로서 인용되고 있다.

[0147] 합성

[0148] 본 발명의 화합물들은 상업적으로 입수가능한 출발 물질 및 시약들로부터 표준 유기 합성 기법을 사용하여 제조된다. 본 발명의 화합물들을 제조하는데 사용되는 합성 절차들은 화합물 중에 존재하는 특정 치환기에 의존적일 것이며, 유기 합성에서 표준적인 다양한 보호 및 탈보호 절차들이 필요할 수 있다고 이해될 것이다. Y가 존재하지 않는 본 발명의 화합물들은 하기 반응식 1에 따라 네기시(Negishi) 커플링 절차에 의해 제조될 수 있다.

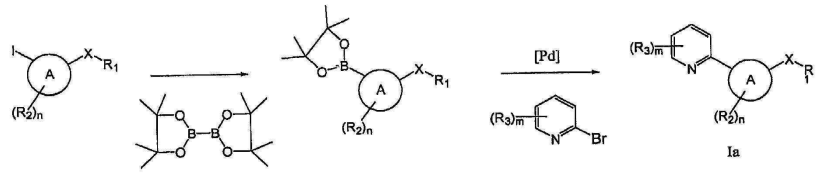
[0149] <반응식 1>



[0150] Ia

[0151] 상기 식 중, 피리딜 아연 브로마이드(또는 다르게는, 피리딜 아연 클로라이드)가 요오도 또는 브로모 치환된 고리 A와 반응하여 최종 화합물 Ia를 제공한다. 다르게는, 본 발명의 화합물 Ia는 하기 반응식 2에 따라, 보릴화(borylated)된 고리 A가 반응하여 적절한 피리딜과 고리 A 사이에 직접 연결을 제공하는 스즈키(Suzuki) 커플링 반응을 사용하여 제조될 수 있다.

[0152] <반응식 2>

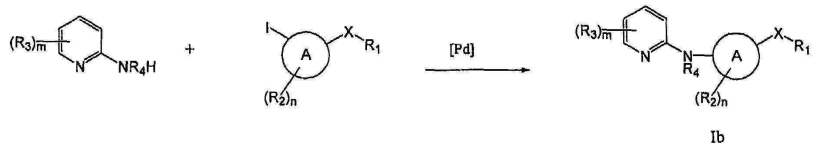


[0153] Ia

[0154] 할로겐 치환된 고리 A는 $PdCl_2$(dppf)와 같은 팔라듐 촉매의 존재 하에 피나콜 디보란과 같은 보론 에스테르와 반응하며, 얻어지는 보로네이트 에스테르는 2-할로겐 치환된 피리딘 및 팔라듐 촉매와 함께 가열되어 본 발명의 최종 화합물 Ia를 제공한다.

[0155] Y가 NR_4인 본 발명의 화합물들은 하기 반응식 3에 따라, 할로겐 치환된 고리 A와 바람직한 2-아미노피리딘의 팔라듐 촉매된 아민화에 의해 제조될 수 있다.

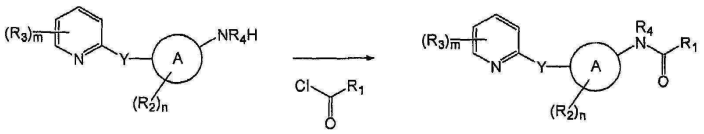
[0156] <반응식 3>



[0157] Ib

[0158] X가 NR_4CO인 본 발명의 화합물들은 하기 반응식 4에 의해 제조될 수 있으며, 여기서 아민 치환된 고리 A는 바람직한 산 클로라이드 Cl-C(O)-R_1과 반응한다.

[0159] <반응식 4>

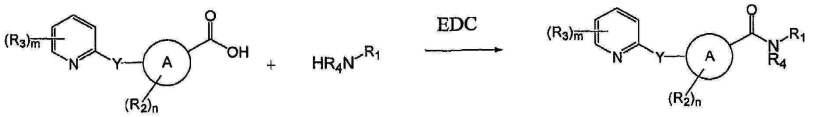


[0160]

[0161] 다르게는, 그러한 화합물들은 카르복시 치환된 고리 A와 아민 치환된 R_1 기, 즉 R_1-NR_4H의 EDC 촉매된 커플링에 의해 제조될 수 있다. 동일한 반응식이 아실화 단계에서 적절한 티오 산 클로라이드 Cl-C(S)-R_1을 사용함으로써, 본 발명의 티오아미드 화합물(즉, X가 $NR_4C(S)$임)을 제조하는제 사용될 수 있다.

[0162] 유사하게, X가 $C(O)NR_4$인 본 발명의 화합물들은 하기 반응식 5에 따라 아민 치환된 고리 A를 카르복시 치환된 R_1 기 및 EDC 촉매와 반응시킴으로서 제조될 수 있다.

[0163] <반응식 5>

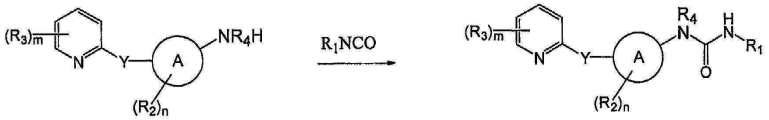


[0164]

[0165] 유사한 반응식이 적절한 티오 산 치환된 고리 A(예를 들어, -C(S)OH)를 사용하거나, 로슨 시약(Lawesson's reagent)으로 아미드를 전환시킴으로써 본 발명의 티오아미드 화합물(즉, X가 $C(S)NR_4$임)을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0166] X가 $NR_4C(O)NH$인 본 발명의 화합물들은 아민 치환된 고리 A를 적절한 이소시아네이트 R_1-NCO와 반응시킴으로써 하기 반응식 6에 따라 제조될 수 있다.

[0167] <반응식 6>

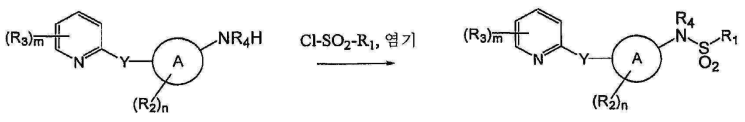


[0168]

[0169] 동일한 반응식이 적절한 이소티오시아네이트 R_1-NCS를 이소시아네이트 R_1-NCO 대신에 사용함으로써, 본 발명의 티오우레아 화합물(즉, X가 $NR_4C(S)NH$)을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0170] X가 NR_4SO_2인 본 발명의 화합물들은 TEA 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 비친핵성 염기의 존재 하에 아민 치환된 고리 A를 적절한 술포닐 클로라이드 R_1-$S(O_2)Cl$과 반응시켜 원하는 술폰아미드를 형성시킴으로써, 하기 반응식 7에 따라 제조될 수 있다.

[0171] <반응식 7>

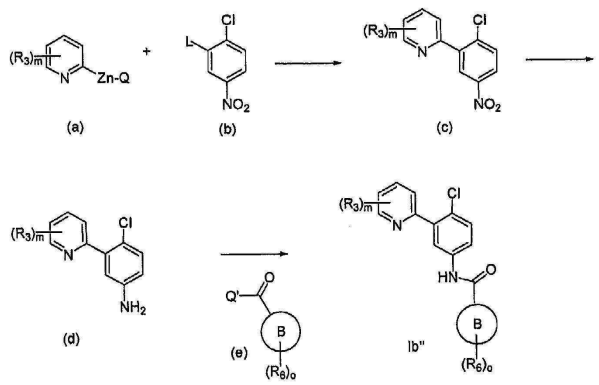


[0172]

[0173] X가 NR_4SO인 본 발명의 화합물들은 적절한 술피닐 클로라이드 R_1-SO-Cl을 술포닐 클로라이드 R_1-$S(O_2)Cl$ 대신에 사용하여 유사하게 제조된다.

[0174] X가 NHCO인 화학식 Ib'의 구조를 갖는 본 발명의 화합물들(즉, 화학식 Ib")은 하기 화학식 8에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R_3, R_6, m 및 o는 본원에서 정의된 바와 같고, Q는 Cl, Br 또는 I이고; Q'는 할로겐, OH, OR이며, 여기서 R은 활성화 기이고; L은 Br, I 또는 OTf(예를 들어, $O-SO_2-CF_3$)이다.

[0175] <반응식 8>



[0176]

[0177] 아연 할라이드 피리딘 시약(a)은 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀) 착체($Pd(PPh_3)_4$)와 같은 적합한 촉매의 존재 하에서 네기시 커플링 반응을 통해 2-클로로-5-니트로-벤젠 시약(b)과 반응한다. 특정 실시태양에서, 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀) 촉매는 트리페닐포스핀(PPh_3)으로 안정화된다. 특정 실시태양에서, Q는 Br이다. 특정 실시태양에서, L은 I이다. 특정 실시태양에서, 커플링 반응은 약 50℃ 내지 약 60℃에서 수행된다.

[0178] 니트로벤젠 시약(b)은 황산 수용액 중의 상응하는 아민(즉, 2-클로로-5-니트로아닐린)을 질산나트륨으로 활성화시키고, L 기(예를 들어, KI, KBr)로 치환시킴으로써 얻어질 수 있다. 특정 실시태양에서, L은 I이다. 특정 실시태양에서, 반응은 약 15℃ 미만에서 수행된다.

[0179] 얻어지는 중간체(c)는 산의 존재 하에, 예를 들어 Fe, Zn 또는 $SnCl_2$로 환원되어 아민 중간체(d)를 제공한다. 특정 실시태양에서, 중간체(c)는, 예를 들어 EtOH 중 AcOH의 존재 하에 Fe로 환원된다. 특정 실시태양에서, 중간체(c)는, 예를 들어 EtOH 중 AcOH의 존재 하에 Zn으로 환원된다. 특정 실시태양에서, 중간체(c)는, 예를 들어 EtOH 중 HCl의 존재 하에 $SnCl_2$로 환원된다. 특정 실시태양에서, 환원 반응은 약 60℃에서 수행된다.

[0180] 마지막으로, 중간체(d)는 활성화된 산(e)과 반응하여, 최종 화합물 Ib"을 제공한다. 특정 실시태양에서, 활성화된 산(e)은 산 할라이드(예를 들어, Q'은 클로라이드) 또는 활성화된 에스테르(예를 들어, Q'는 O-EDC)이다. 특정 실시태양에서, 최종 반응은 약 0℃에서 수행된다.

[0181] 본 발명의 화합물들은 헤지호그 신호전달을 억제하며, 예를 들어 패치트가 스무슨드를 억제하는데 실패하거나, 부적절하게 억제하는 경우(Ptc 기능 소실 표현형) 및/또는 스무슨드가 패치트 억제와 무관하게 활성인 경우(Smo 기능 획득 표현형)에 나타나는 비정상적인 헤지호그 신호전달과 관련된 암을 치료하는데 유용하다. 그러한 암의 유형의 예로는 기저세포암, 신경외배엽 종양, 예를 들어 수질성 모세포종, 수막종, 혈관종, 교모세포종, 췌장 샘암종, 편평 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 연골육종, 유방암, 가로무늬근육종, 위식도암, 위암, 담관암, 신장암, 갑상샘암이 포함된다. 본 발명의 화합물들은 방사선 요법 또는 화학요법과 같은 기타 항암 치료 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 적합한 세포증식억제 화학치료 화합물에는 (i) 항대사물질, 예를 들어 시타라빈, 플루다라빈, 5-플루오로-2'-데옥시우리딘, 젬시타빈, 히드록시우레아 또는 메토트렉세이트; (ii) DNA-단편화제, 예를 들어 블레오마이신, (iii) DNA-가교제, 예를 들어 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드 또는 질소 머스타드; (iv) 인터칼레이트제, 예를 들어 아드리아마이신(독소루비신) 또는 마이톡산트론; (v) 단백질 합성 억제제, 예를 들어 L-아스파라기나제, 시클로헥시미드, 퓨로마이신 또는 디프테리아 톡신; (vi) 토포이소머라제 I 포이즌, 예를 들어 캄프토테신 또는 토포테칸; (vii) 토포이소머라제 II 포이즌, 예를 들어 에토포사이드(VP-16) 또는 테니포사이드; (viii) 미세소관 표적제, 예를 들어 콜세미드, 콜히친, 파클리탁셀, 빈블라스틴 또는 빈크리스틴; (ix) 키나제 억제제, 예를 들어 플라보피리돌, 스타우로스포린, STI571(CPG 57148B) 또는 UCN-01(7-히드록시스타우로스포린); (x) 혼합 시험제(miscellaneous investigational agent), 예를 들어 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18-OCH_3, 또는 파르네실 트랜스퍼라제 억제제(L-739749, L-744832); 폴리페놀, 예를 들어 퀘르세틴, 레스베라트롤, 피세아탄놀, 에피갈로카테킨 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베툴린산 및 이들의 유도체; (xi) 호르몬, 예를 들어 글루코코르티코이드 또는 펜레티니드, (xii) 호르몬 길항제, 예를 들어 타목시펜, 피나스테리드 또는 LHRH 길항제가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 특정 실시태양에서, 본 발명의 화합물들은 시스플라틴, 독소루비신,

탁솔, 탁소테레 및 마이토마이신 C로 이루어진 군으로부터 선택된 세포증식억제 화합물과 공투여된다.

[0182] 본 발명에 사용될 수 있는 다른 군의 활성 화합물들은 사멸 수용체에 결합함으로써 아폽토시스에 대해 감작시키거나 아폽토시스를 유도할 수 있는 것들이다("사멸 수용체 작용제"). 그러한 사멸 수용체 작용제들에는 사멸 수용체 리간드, 예를 들어 종양 괴사 인자 α(TNF-α), 종양 괴사 인자 β(TNF-β, 림포톡신-α), LT-β(림포톡신-β), TRAIL(Apo2L, DR4 리간드), CD95(Fas, APO-I) 리간드, TRAMP(DR3, Apo-3) 리간드, DR6 리간드 및 상기 리간드들 중 임의의 것의 단편 및 유도체들이 포함된다. 특정 실시태양에서, 사멸 수용체 리간드는 TNF-α이다. 다른 특정 실시태양에서, 사멸 수용체 리간드는 Apo2L/TRAIL이다. 나아가, 사멸 수용체 작용제는 사멸 수용체에 대한 작용성 항체(agonistic antibody), 예를 들어 항-CD95 항체, 항-TRAIL-R1(DR4) 항체, 항-TRAIL-R2(DR5) 항체, 항-TRAIL-R3 항체, 항-TRAIL-T4 항체, 항-DR6 항체, 항-TNF-R_1 항체 및 항-TRAMP(DR3) 항체 및 상기 항체들 중 임의의 것의 단편 및 유도체들이 포함된다.

[0183] 또한, 세포를 아폽토시스에 대해 감작시키기 위한 목적으로, 본 발명의 화합물들을 방사선 요법과 조합하여 사용할 수 있다. 문구 "방사선 요법"은 신생물(neoplasia)을 치료하는데 있어 전자기 또는 입자 방사선을 사용하는 것을 의미한다. 방사선 요법은 표적 구역으로 전달되는 높은 조사량의 방사선이 종양 조직 및 정상 조직 모두에 있어 재생하는 세포를 사멸시킬 것이라는 원리에 기초한 것이다. 방사선 조사 계획은 일반적으로 방사선 흡수량(rad), 시간 및 분할조사(fractionation)에 따라 정의되며, 종양학자에 의해 신중하게 정의되어야 한다. 환자가 받게 되는 방사선의 양은 신체의 다른 기관들에 대한 종양의 위치, 및 종양이 퍼진 정도를 포함한 다양한 고려 사항에 달려 있다. 방사선치료제의 예는 방사선 요법(이에 한정되지는 않음)에서 제공되며, 당업계에 공지되어 있다(문헌 [Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I 및 Practice of Oncology, 24875 (Devita et al, 4th ed., vol 1, 1993]). 방사선 요법의 최근의 진전에는 3차원 입체조형 외부 방사선 치료, 집중조절 방사선 치료(IMRT), 정위적 방사선수술 및 근접 치료(조직내 근접 치료(interstitial radiation therapy))가 포함되며, 후자에서는 방사선원을 이식된 "시드(seed)"로서 종양 내에 직접 위치시킨다. 이러한 보다 새로운 치료 양식들은 종양에 보다 높은 조사량의 방사선을 전달하며, 이는 표준적인 외부 방사선 치료에 비해 보이는 높은 효능을 설명해 준다.

[0184] 베타선을 방출하는 방사선핵종을 이용한 이온화 방사선은 이온화 입자(전자)의 중간 정도의 선형 에너지 전이(LET) 및 그의 중간 범위(전형적으로는 조직 중에서 몇 밀리미터)로 인해 방사선 치료 분야에 있어 가장 유용하다고 여겨진다. 감마선은 훨씬 먼 거리에 걸쳐 보다 낮은 수준으로 조사량을 전달한다. 알파 입자는 다른 극단을 보이는 바, 이들은 매우 높은 LET 조사량을 전달하지만, 극히 제한된 범위를 가지므로, 치료될 조직의 세포와 밀착되어 있어야 한다. 뿐만 아니라, 알파 방출자들은 일반적으로 중금속들이어서, 가능한 화학 방법이 제한되고, 치료될 구역으로부터 방사선핵종의 누출로부터의 과도한 위험성을 보인다. 치료될 종양에 따라, 모든 종류의 방출자들을 본 발명의 권리범위 내에서 생각할 수 있다. 나아가, 본 발명은 비이온화 방사선, 예를 들어 자외선(UV), 고에너지 가시광선, 마이크로웨이브 방사선(고열 요법), 적외선(IR) 및 레이저 유형을 포함한다. 본 발명의 특정 실시태양에서는, UV 방사선이 조사된다.

[0185] 본 발명의 화합물들은 혈관신생을 억제하고, 그에 따라 혈관신생에 의해 매개되는 질환 또는 상태, 예를 들어 종양, 특히 고형 종양, 예를 들어 대장암, 폐암, 췌장암, 난소암, 유방암 및 신경아교종을 치료하는데 유용하다. 나아가, 본 발명의 화합물들은 황반 변성, 예를 들어 습윤 연령관련 황반 변성을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 화합물들은 또한, 염증성/면역 질환, 예를 들어 크론씨 질환, 염증성 장 질환, 쇼그렌 증후군, 천식, 기관 이식 거부반응, 전신성 홍반 루푸스, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 건선 및 다발 경화증을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 화합물들은 또한 탈모제로서 유용하다.

[0186] 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물 및 치료적으로 불활성인 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 제약학적 조성물 또는 약제, 및 그러한 조성물 및 약제를 제조하기 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 포함한다. 전형적으로, 본 발명의 방법에 사용되는 본 발명의 화합물들은 생리학적으로 허용되는 담체, 즉 생약 투여 형태로 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성인 담체와 함께, 주위 온도, 적절한 pH에서, 바람직한 순도로 혼합됨으로써 제형화된다. 제제의 pH는 주로 특정 용도 및 화합물의 농도에 달려있지만, 약 3 내지 약 8의 범위 내일 수 있다. 특정 제제는 pH 5에서의 아세테이트 완충액이다. 본원에서 사용되는 화합물은 멸균 제제로 존재할 수 있다. 화합물은 고형 조성물로서 보관될 수 있지만, 동결건조된 제제 또는 수용액이 허용된다.

[0187] 본 발명의 조성물은 우수한 의약 관행과 일치하는 방식으로 제형화되고, 투여량이 정해지고, 투여될 것이다. 이러한 맥락에서 고려할 요인들에는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유류, 개별 환자의 임상 상태, 장애

의 원인, 약제 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 및 의료 전문인에게 알려진 다른 요인들이 포함된다. 투여될 화합물의 "유효량"은 그러한 고려 사항들에 의해 결정될 것이며, 헤지호그 경로 신호전달을 감소시키는데 필요한 최소량이거나, 그렇지 않으면 헤지호그 신호전달에 반응하는 종양의 크기, 부피 또는 질량을 감소시키는데 필요한 최소량 또는 본 발명의 화합물을 투여하지 않았을 때의 증가에 비해 그러한 종양의 크기, 부피 또는 질량의 증가를 감소시키는데 필요한 최소량이다. 다르게는, "유효량"의 화합물은 악성 세포의 수 또는 악성 세포 수의 증가율을 감소시키는데 필요한 양을 의미한다. 다르게는, "유효량"은 항-헤지호그 경로 민감성 종양을 앓는 환자의 생존율을 증가시키는데 요구되는 본 발명 화합물의 양이다. 그러한 양은 정상 세포, 또는 포유류 신체 전체에 독성인 양보다 적을 수 있다. 비-악성 징후에 관해서는, "유효량"은 특정 징후 또는 그의 증상의 중증도를 감소시키는데 요구되는 본 발명 화합물의 양을 의미한다.

[0188] 일반적으로, 비경구적으로 투여되는 본 발명 화합물의 초기 제약학적 유효량의 단위 투여량은 하루에 약 0.01 내지 약 100 mg/kg(환자 신체 중량), 예를 들어 약 0.1 내지 약 20 mg/kg(환자 신체 중량), 예를 들어 약 0.3 내지 약 15 mg/kg/일의 범위 내일 것이다. 경구 단위 투여 형태, 예를 들어 정제 및 캡슐제는 약 25 내지 약 1000 mg의 본 발명 화합물을 함유할 수 있다.

[0189] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 방법으로 투여될 수 있는바, 예를 들어 경구, 국소, 경피, 비경구, 피하, 직장, 복강내, 폐내, 및 비강내 투여될 수 있으며, 국부 치료에 필요하다면, 병소내 투여될 수 있다. 비경구 주입에는 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여가 포함된다. 적합한 경구 투여 형태의 한 가지 예는 약 90-30 mg 무수 락토스, 약 5-40 mg 나트륨 크로스카르멜로스, 약 5-30 mg 폴리비닐피롤리돈(PVP) K30, 및 약 1-10 mg 마그네슘 스테아레이트와 함께 배합된 약 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 또는 500 mg의 본 발명 화합물을 함유하는 정제이다. 분말화된 성분들은 먼저 함께 혼합되고, 그리고 나서 PVP 용액과 함께 혼합된다. 얻어지는 조성물은 건조되고, 과립화되고, 마그네슘 스테아레이트와 혼합되고, 통상적인 기구를 사용하여 정제 형태로 압축된다. 에어로졸 제제는, 예를 들어 5-400 mg의 본 발명 화합물을 적합한 완충 용액, 예를 들어 포스페이트 완충액에 용해시키고, 필요하다면 등장화제, 예를 들어 염화나트륨과 같은 염을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 전형적으로, 용액은, 예를 들어 0.2 마이크론 필터를 사용하여, 여과되어 불순물 및 오염물질들을 제거한다. 국소용 제제에는 연고, 크림, 로션, 분제, 용액제, 페사리, 스프레이, 에어로졸 및 캡슐이 포함된다. 연고 및 크림은 수성 또는 유성 기재에 적합한 증점제 및/또는 겔화제 및/또는 용매를 첨가함으로써 제형화될 수 있다. 그러한 기재는 물 및/또는 액체 파라핀과 같은 오일 또는 낙화생유 또는 피마자유와 같은 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 용매를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 증점제에는 연질 파라핀, 알루미늄 스테아레이트, 세토스테아릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 미세결정질 왁스 및 밀랍이 포함된다. 로션은 수성 또는 유성 기재로 제형화될 수 있으며, 하나 이상의 에멀젼화제, 안정화제, 분산제, 현탁제 또는 증점제를 함유할 수 있다. 외용 분제는 임의의 적합한 분말 기재, 예를 들어 탈크, 락토스 또는 전분의 보조를 받아 형성될 수 있다. 점적제는 하나 이상의 분산제, 가용화제 또는 현탁제를 또한 포함하는 수성 또는 비수성 기재로 제형화될 수 있다.

[0190] <실시예>

[0191] 하기 실시예를 참조하여 보다 충분하게 본 발명을 이해할 수 있을 것이다. 그러나, 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 명세서에서 사용한 약어는 다음과 같다.

[0192] BuOH: 부탄올;

[0193] DIPEA: 디이소프로필에틸아민;

[0194] DMA: NN-디메틸아세트아미드;

[0195] DMAP: 4-디메틸아미노피리딘

[0196] DME: 1,2-디메톡시에탄;

[0197] DMF: 디메틸포름아미드;

[0198] EDC: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드;

[0199] HATU: O-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트;

[0200] HPLC: 고압 액체 크로마토그래피

[0201] MPLC: 중압 액체 크로마토그래피

[0202] NBS: N-브로모숙신이미드;

[0203] TEA: 트리에틸아민;

[0204] TASF: 트리스(디메틸아미노)술포늄 디플루오로트리메틸실리케이트;

[0205] THF: 테트라히드로푸란;

[0206] EtOH: 에탄올;

[0207] MeOH: 메탄올;

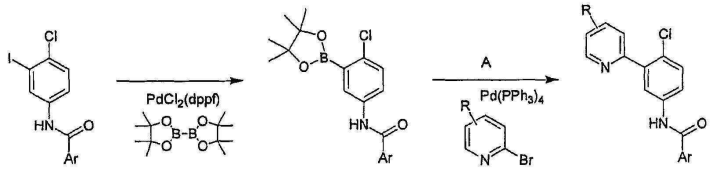
[0208] ㎕: 마이크로리터

[0209] 모든 시약은 달리 명시하지 않는 한 상업적으로 입수하였다. 반응은 질소 대기하에서 오븐건조한 유리제품을 사용하여 실시하였다. 공기 및 습기 민감성 액체 및 용액은 주사기 또는 스테인레스 강 캐뉼라를 통해 옮겼다. 유기 용액은 감압하 (약 15 mm Hg)에서 회전증발로 농축하였다. 달리 명시하지 않는 한, 사용한 모든 용매는 상업적으로 입수하였다. 생성물의 크로마토그래피 정제는 이스코 콤비플래쉬 컴패니언(Isco Combiflash Companion) 및 미디어를 사용하여 실시하였다. 반응 시간은 예시용으로만 제시하였다. 반응 과정 후에 박막 크로마토그래피 (TLC) 및 액체 크로마토그래피-질량 분광법(LC-MS)을 행하였다. 박막 크로마토그래피(TLC)는 EM 사이언스(Science) 실리카 겔 60 F_{254} 플레이트 (250 ㎛) 상에서 실시하였다. 발생된 크로마토그램의 가시화는 형광 소멸(fluorescence quenching)에 의해 달성하였다. LC-MS는 페노메넥스 (Phenomenex) 컬럼 (50 x 4.6 mm, 5 ㎛) 상에서 3 ml/분으로 작동한 시마쯔(Shimadzu) 10AD LC로 얻었다. 214 및 254 nm에서 모니터하는 시마쯔 SPD-10A 탐지기를 사용하였다. 단일 사중극 질량 분광법을 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) 질량 분광기 상에서 실시하였다. 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 ^{1}H에 대하여 400 MHz에서 작동하는 배리언 이노바(Varian Inova) 분광기에서 얻었으며, 내부적으로 테트라메틸실란 (TMS)을 백만분율(ppm)로써 참조하였다. ^{1}H NMR에 대한 데이터는 다음과 같이 기록하였다: 화학적 이동 (δ, ppm), 다중성 (s, 단일선; bs, 넓은 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; quint, 오중선; sext, 육중선; hept, 칠중선; m, 다중선; bm, 넓은 다중선), 및 피크 면적. 모든 최종 생성물의 구조 및 순도는 LC-MS, NMR 및 TLC 중 하나 이상의 기법으로 평가하였다.

[0210] 실시예 1 일반적 방법

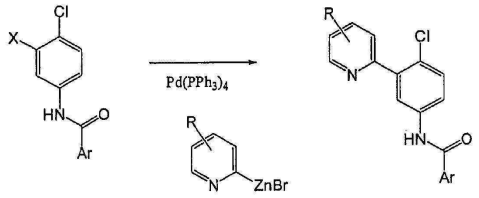
[0211] 실시예 2 내지 51의 화합물을 다음 일반적 방법에 따라 제조하였다.

[0212] A: 스즈키 (Suzuki) 커플링 법

[0213] 

[0214] 2 M 탄산칼륨 수용액 (5.0 당량) 및 4:1 톨루엔:에탄올 혼합물 (2.5 mL)을 적절한 보로네이트 에스테르 (2.6 당량), 아릴 할라이드 (0.35 mmol, 1.0 당량), 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 당량)이 충전된 전자레인지용 바이알에 가하였다. 바이알을 밀봉하고, 전자레인지에서 교반하며 10분간 160℃로 가열하였다. 용액을 2 M 수산화나트륨 수용액 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (하기 제시한 조건)으로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다.

[0215] B: 네기시 커플링 법



X = I 또는 Br

R = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me, 6-Me

[0216]

[0217] 아릴 아연 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 2.5 당량)를 적절한 아릴 할라이드 (1.0 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 당량)이 충전된 오븐 건조한 전자레인지용 바이알에 가하였다. 바이알을 밀봉하고, 전자레인지에서 교반하며 10분간 140℃로 가열하였다. 조질 반응 혼합물을 농축하고 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (하기 제시한 조건)으로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다.

[0218] C: 아릴 니트로기의 철 환원

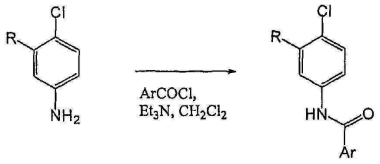


R = I 또는 피리딘-2-일

[0219]

[0220] AcOH/EtOH (1:1, 0.42 M) 중 적절한 니트로 아릴 (1 mmol, 1 당량)을 60℃에서 AcOH/EtOH (1:2, 2 M) 중 철 분말 용액 (6.0 당량)에 천천히 가하였다. 용액을 70℃에서 30-60분간 교반하였다. 반응 혼합물을 23℃로 냉각하고 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 농축하였다. 오일상 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 mL)에 용해하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (2 x 15 mL) 및 물 (2 x 10 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 오일상 잔류물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0221] D: 아미드 결합 형성

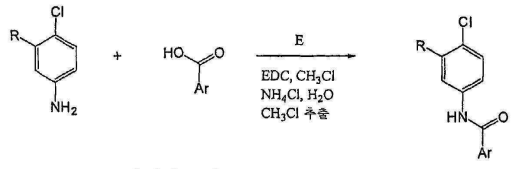


R = I 또는 피리딘-2-일

[0222]

[0223] 산 클로라이드 (1.05-1.1 당량)를 제시한 온도에서 메틸렌 클로라이드 중 아닐린 (1.0 당량) 및 TEA (1.1-1.5 당량)의 용액에 가하였다. 용액을 0.5-3시간 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (하기 제시한 조건)으로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다.

[0224] E: EDC 아미드 결합 형성



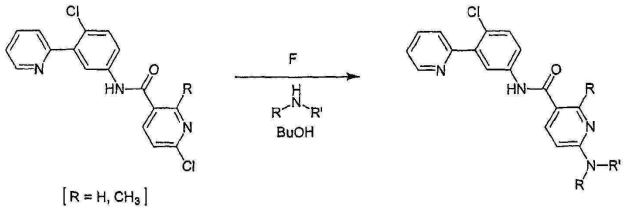
R = I 또는 피리딘-2-일

[0225]

[0226] 카르복실산 (1.1 당량)을 메틸렌 클로라이드 (아닐린 중 0.7 M) 중 아닐린 (1.0 당량) 및 EDC (1.4 당량)의 용액에 가하였다. 용액을 23℃에서 2시간 교반하고, 포화 NH_4Cl 수용액 및 물의 1:1 혼합물에 붓고, 메틸렌 클로

라이드로 2회 추출하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (하기 제시한 조건)으로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다.

[0227] F: 2-클로로피리딘에 아민 첨가

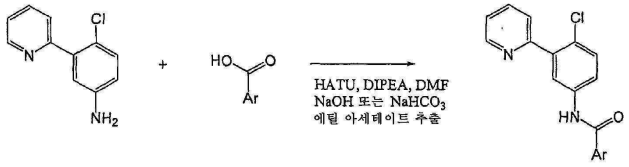


[0228]

[0229] NHRR' = 에탄올아민, 아닐린, 벤질아민, 2-메틸프로필아민, N-메틸피페라진, 모르폴린, 2-모르폴리노에틸아민

[0230] BuOH 또는 BuOH/에틸렌 글리콜 혼합물 중 1차 또는 2차 아민 (5 당량)을 밀봉된 튜브에서 170 내지 220℃로 20분간 가열하였다. 감압하에서 BuOH을 제거하였다. 에틸렌 글리콜을 사용한 경우, 반응을 물로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 조질 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다.

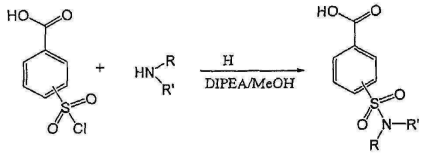
[0231] G: HATU와의 커플링에 의한 아미드 결합



[0232]

[0233] 아닐린 (1.0 당량)을 DMF (0.1-0.2 M) 중 카르복실산 (1.1 당량), HATU (1.1 당량) 및 DIPEA (2 당량)의 혼합물에 가하였다. 밤새 교반한 뒤, 반응 혼합물을 0.1 N 수산화나트륨 또는 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한 뒤, 합한 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 농축한 뒤, 조질 혼합물을 역상 HPLC로 정제하였다.

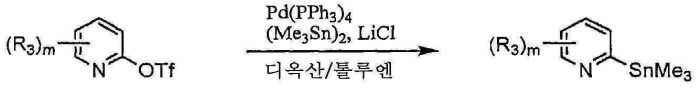
[0234] H: 술폰아미드 벤조산의 제조



[0235]

[0236] 클로로술포닐벤조산 (1.0 당량)을 4℃에서 10-20% DEPEA/메탄올 (1 M) 중 아민 (1.1 당량)의 용액에 가하였다. 1시간 뒤, 반응 혼합물을 농축하고, 조질 잔류물을 역상 HPLC로 정제하였다.

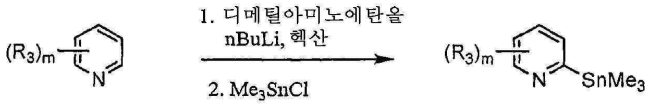
[0237] I: 2-피리딜 트리플레이트의 스탄닐화



[0238]

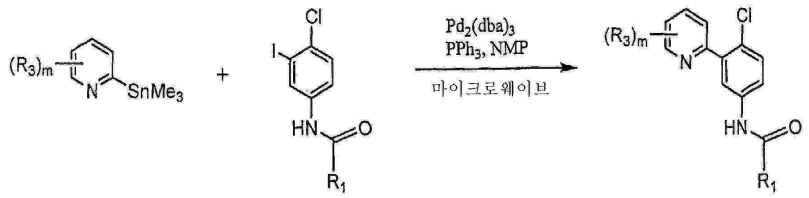
[0239] 톨루엔 (1 mL) 중 테트라키스-트리페닐포스핀팔라듐 (0.04 당량)의 용액을 디옥산 중 아릴트리플레이트 (1 당량), 비스-트리알킬주석 (1.05 당량) 및 염화리튬 (3 당량)의 탈기한 용액에 가하였다. 2시간 동안 가열환류한 뒤, 23℃로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% NH_4OH 수용액 및 염수로 세척한 뒤, 건조하고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 조질물을 추가의 정제없이 사용하였다.

[0240] J: 치환된 피리딘의 스탄닐화

[0241] 

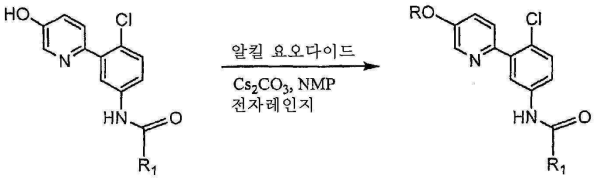
[0242] n-부틸 리튬 (6 당량, 헥산 중 2.5 M)을 0℃에서 헥산 중 디메틸아미노에탄올 (3 당량)의 용액에 적가하였다. 용액을 0℃에서 30분간 교반한 뒤, 치환된 피리딘 (1 당량)을 적가하였다. 용액을 0℃에서 1시간 더 교반한 뒤, -78℃로 냉각하였다. 헥산 중 트리알킬주석의 용액을 적가하였다. 용액을 -78℃에서 30분 교반한 뒤, 0℃로 가온하고, 물로 켄칭하고, 에테르로 2회 추출하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 농축하였다.

[0243] K: 스틸 (Stille) 커플링

[0244] 

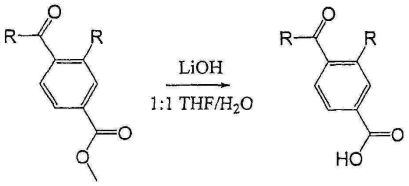
[0245] 팔라듐 촉매 (0.02 당량)을 NMP 중 아릴요오다이드 (1 당량), 아릴스탄난 (2 당량) 및 트리페닐포스핀 (0.16 당량)의 탈기한 용액에 가하였다. 전자레인지에서 130℃로 15분간 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% NH_4OH 수용액 및 염수로 세척한 뒤, 건조하고 ($MgSO_4$), 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다.

[0246] L: 알킬에테르의 합성

[0247] 

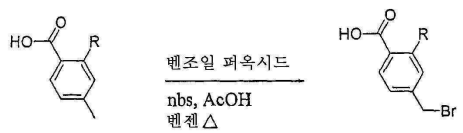
[0248] NMP 중 히드록시피리딘 (1 당량), 알킬요오다이드 (과량) 및 탄산 세슘의 용액을 전자레인지에서 100℃로 10분간 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% NH_4OH 수용액 및 염수로 세척한 뒤, 건조하고 ($MgSO_4$), 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다.

[0249] M: 메틸 에스테르 비누화

[0250] 

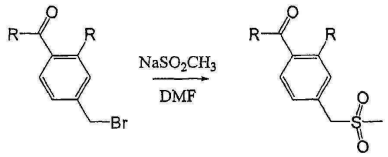
[0251] 메틸 에스테르 (1 당량)을 50/50 THF/물 혼합물 중 LiOH (2 당량)으로 가수분해하였다. 반응 완료시, THF를 감압하에서 증발시키고, 용액을 HCl을 이용하여 pH 2로 산성화하였다. 생성된 고체를 여과하고 건조하여 순수한 산을 수득하였다.

[0252] N: 유리 산 관능기 존재하의 브롬화

[0253] 

[0254] 파라메틸벤조산 (1 당량)을 벤젠 중 5% AcOH 용액 중의 벤조일 퍼옥시드 (0.1 당량) 및 N-브로모숙신이미드 (0.9 당량)와 합하고, 전자레인지에서 120℃로 5-15분간 가열하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 (1% AcOH 포함) 및 헥산 용매계를 이용한 이스코 플래쉬 크로마토그래피를 통해 출발 물질 및 디-브로모 생성물로부터 분리하였다.

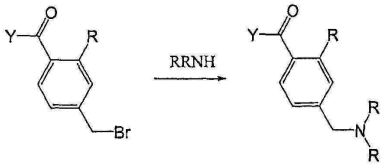
[0255] O: 브롬의 나트륨 메탄술피네이트 치환



[0256]

[0257] 브롬 출발 물질 (1 당량)에 DMF 중 나트륨 메탄술피네이트 (2 당량)를 가하고, 전자레인지에서 120℃로 5분 가열하였다. 별법으로, 반응이 완료될 때까지 오일조에서 60℃로 수시간 가열한다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 일반적인 메틸술폰을 수득하였다.

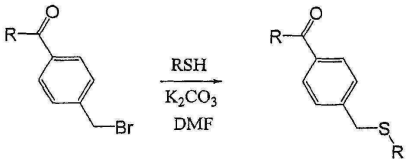
[0258] P: 브롬의 아민 치환



[0259]

[0260] 브로모 출발 물질 (1 당량)에 DMSO 또는 BuOH 중 적절한 아민 (3 당량)을 가하고, 실온에서 완료될 때까지 교반하였다. 덜 친핵성인 아민 또는 아닐린에 대해서는, 15분 동안 150-170℃ 범위에서 전자레인지 조건을 사용하여 반응을 강제로 완료한다. 조질 반응물을 건조상태로 농축하고, 반응에서 중간체가 생성된 경우 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산염 용액으로 추출하거나, 반응에서 최종 생성물이 생성된 경우에는 HPLC를 통해 정제하였다.

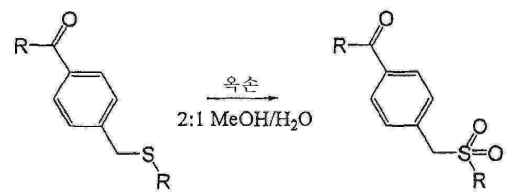
[0261] Q: 할로겐의 티올 치환



[0262]

[0263] 파라메틸브로모 벤조에이트 (1 당량)를 DMF (또는 CH_3CN) 중 탄산칼륨 (또는 탄산세슘) (1.5 당량) 및 적절한 티올 유도체 (1.1 당량)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. DMF를 진공에서 증발시키고, 반응물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고 농축하여 티올 또는 유도된 티올 화합물을 수득하였다.

[0264] R: 옥손 산화

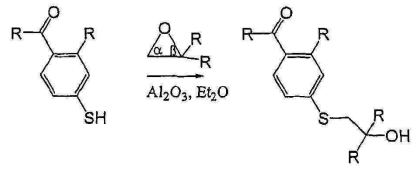


[0265]

[0266] 유도된 티올 (1 당량)을 MeOH에 용해하고, 옥손 (2 당량)을 별도로 절반량의 물에 용해하였다. 옥손이 모두 용해되면, 용액을 MeOH 용액 중 티올에 한번에 가하고, 완료될 때까지 교반하였다. MeOH를 진공에서 증발시키고, 남은 물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 농축하여 술폰을 수득하

였다.

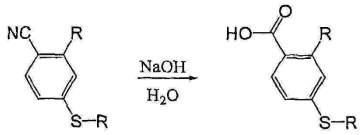
[0267] S: 알루미나 표면에서의 에폭시드의 가티올분해(thiolysis)



[0268]

[0269] 디에틸 에테르 중 에폭시드 (1.0 당량), 티오페놀 (1.5 당량) 및 중성 산화알루미늄 (약 70 당량)의 혼합물을 실온에서 3시간 교반하면서 TLC로 모니터하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0-40% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 β-히드록시술피드 생성물을 수득하였다.

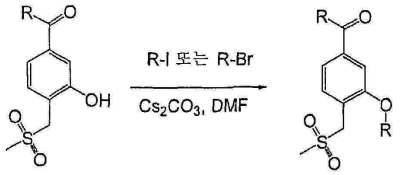
[0270] T: 니트릴기의 카르복실산으로의 전환



[0271]

[0272] H_2O 중 벤조니트릴 (1.0 당량) 및 수산화나트륨 (2.0 당량)의 용액을 2시간 동안 120℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, HCl를 이용하여 pH 2로 산성화하였다. 생성된 고체를 여과하여 순수한 산 생성물을 수득하였다.

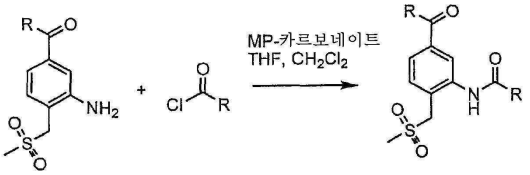
[0273] U: 페놀의 알킬화



[0274]

[0275] 페놀을 DMF (1.0 ml)에 용해하였다. 탄산세슘 (1.0 당량) 및 알킬 브로마이드 또는 알킬 요오다이드 (1.0 내지 2.0 당량)를 가하고, 반응물을 실온에서 18시간, 또는 50℃에서 1 내지 24시간 교반하였다. 반응물을 물 중에서 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 물로 1회, 염수로 1회 세척하고, $MgSO_4$로 건조하고 증발시켜 조질 오일을 수득하였으며, 이를 역상 HPLC로 정제하였다.

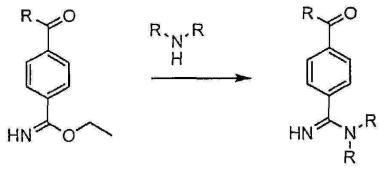
[0276] V: 산 클로라이드 및 아닐린을 이용한 아미드 결합 형성



[0277]

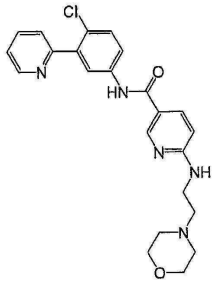
[0278] 아닐린을 THF (1.5 ml) 및 디클로로메탄 (1.5 ml)에 용해하였다. MP-카르보네이트 (1.5 당량) 및 산 클로라이드 (1.1 당량)를 가하고, 용액을 실온에서 18시간 교반하였다. 반응물을 메탄올 및 디클로로메탄으로 희석하고 여과하여 MP-카르보네이트를 제거하였다. 모액을 증발시켜 고체를 수득하고, 역상 HPLC로 정제하였다.

[0279] W: 이미데이트로부터의 아미딘 형성

[0280] 

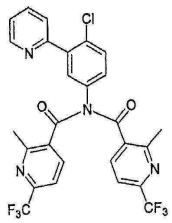
[0281] 메탄올 중의 신선하게 형성된 이미데이트 용액을 실온에서 18시간 동안 1차 또는 2차 아민 (1.5 당량)으로 처리하였다. 메탄올을 회전 증발기에서 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하였다.

[0282] 실시예 2 6-(2-모르폴리노에틸아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드

[0283] 

[0284] 부탄올 (0.5 mL) 중 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드 (50 mg) 및 2-모르폴리노에틸아민을 사용하여 방법 F를 실시하였다. 조질 반응물을 역상 HPLC로 정제하여 6-(2-모르폴리노에틸아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다. MS (Q1) 438.3 $(M)^+$.

[0285] 실시예 3 N,N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-비스[6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3]-카르복사미드

[0286] 

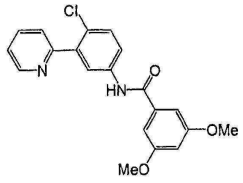
[0287] 2-피리딜아연 브로마이드 (4 mL, 2.0 mmol, THF 중 0.5 M) 및 3-브로모-4-클로로-니트로벤젠 (236 mg, 1.0 mmol)를 이용하여 방법 B를 실시하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-(2-클로로-5-니트로페닐)피리딘을 연한 노란색 고체로 수득하였다.

[0288] 2-(2-클로로-5-니트로페닐)피리딘 (122 mg, 0.52 mmol)를 이용하여 방법 C를 실시하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 연한 노란색 고체로 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0289] 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (40 mg, 0.2 mmol)을 이용하여 방법 D를 실시하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (15-60% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N,N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-비스[6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3]-카르복사미드를 오일상 잔류물로 수득하였다: TLC R_f = 0.42 (35% 에틸 아세테이트/헥산);

[0290] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.72 (m, 1H), 7.84 (d, 2H0, 7.77 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 2.78 (s, 6H); MS (Q1) 579 $(M)^+$.

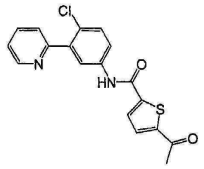
[0291] 실시예 4 N-(4-클로로-3-(피리딘-3-일)페닐)-3,5-디메톡시벤지미드

[0292] 

[0293] 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (40 mg, 0.2 mmol)을 방법 D에서 3,5-디메톡시벤조일 클로라이드 (43 mg, 0.216 mmol)와 함께 23℃에서 2시간 사용하였다. 조질 잔류물을 결정화 (CH_2Cl_2/헥산)에 의해 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-3-일)페닐)-3,5-디메톡시벤지미드를 회백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.30 (15% 에틸 아세테이트/헥산);

[0294] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.72 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 748 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.62 (t, 1H), 3.82 (s, 6H); MS (Q1) 369 $(M)^+$.

[0295] 실시예 5 5-아세틸-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)티오펜-2-카르복사미드

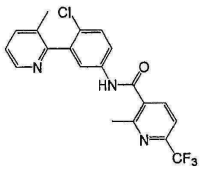
[0296] 

[0297] 4-클로로-3-요오도아닐린 (2.5 g, 9.88 mmol)을 방법 E에서 5-아세틸티오펜-2-카르복실산 (1.85 g, 10.8 mmol)과 함께 23℃에서 2시간 사용하였다. 조질물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-아세틸-N-(4-클로로-3-요오도페닐)티오펜-2-카르복사미드를 노란색 고체로 수득하였다.

[0298] 5-아세틸-N-(4-클로로-3-요오도페닐)티오펜-2-카르복사미드 (202 mg, 0.5 mmol)를 방법 B에서 2-피리딜아연 브로마이드 (2.5 mL, 1.25 mmol, THF 중 0.5 M)와 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (10-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-아세틸-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)티오펜-2-카르복사미드를 노란색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.19 (50% 에틸 아세테이트/헥산);

[0299] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.96 (bs, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.79 (dt, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 2.58 (s, 3H); MS (Q1) 357.0 $(M)^+$.

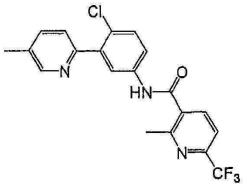
[0300] 실시예 6 N-(4-클로로-3-(3-메틸피리딘-2-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드

[0301] 

[0302] N-(4-클로로-3-요오도페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드 (142 mg, 0.32 mmol)를 방법 B에서 6-메틸-2-피리딜아연 브로마이드 (1.75 mL, THF 중 0.5 M)와 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(3-메틸피리딘-2-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.23 (30% 에틸 아세테이트/헥산);

[0303] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.81 (bs, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); MS (Q1) 406.1 $(M)^+$.

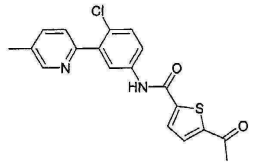
[0304] 실시예 7 N-(4-클로로-3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드

[0305] 

[0306] N-(4-클로로-3-요오도페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드 (150 mg, 0.34 mmol)를 방법 B에서 4-메틸-2-피리딜아연 브로마이드 (THF 중 0.5 M 1.7 mL)와 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5-75% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.23 (35% 에틸 아세테이트/헥산);

[0307] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.62 (bs, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (Q1) 406.3 $(M)^+$.

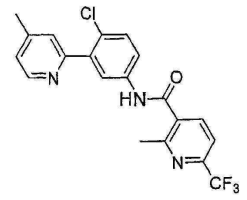
[0308] 실시예 8 5-아세틸-N-(4-클로로-3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)티오펜-2-카르복사미드

[0309] 

[0310] 5-아세틸-N-(4-클로로-3-요오도페닐)티오펜-2-카르복사미드 (203 mg, 0.5 mmol)를 방법 B에서 4-메틸-2-피리딜아연 브로마이드 (2.5 mL, 1.25 mmol, THF 중 0.5 M)와 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (30-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-아세틸-N-(4-클로로-3-(5-메틸피리딘-2-일)페닐)티오펜-2-카르복사미드를 노란색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.25 (50% 에틸 아세테이트/헥산);

[0311] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.52 (bs, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); MS (Q1) 371 $(M)^+$.

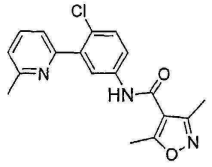
[0312] 실시예 9 N-(4-클로로-3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드

[0313] 

[0314] N-(4-클로로-3-요오도페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드 (440 mg, 1.0 mmol) 및 4-메틸-2-피리딜아연 브로마이드 (5 mL, THF 중 0.5 M 용액)를 이용하여 방법 B를 실시하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.43 (35% 에틸 아세테이트/헥산);

[0315] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.39 (bs, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 406.1 $(M)^+$.

[0316] 실시예 10 N-(4-클로로-3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)-3,5-디메틸이속사졸-4-카르복사미드



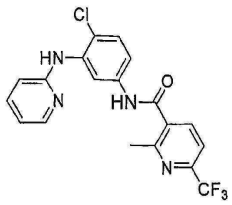
[0317]

[0318] 4-클로로-3-요오도아닐린 (1.01 g, 4 mmol)를 방법 E에서 3,5-디메틸-4-이속사졸카르복실산 (0.565 g, 4 mmol), EDC (1.32 g, 6.8 mmol), TEA (0.5 mL) 및 DMAP (50 mg, 0.4 mmol)와 함께 23℃에서 밤새 사용하였다. 조질 반응물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-15% 에틸 아세테이트/CH_2Cl)로 정제하여 3,5-디메틸-N-(4-클로로-3-요오도페닐)이속사졸-4-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다.

[0319] 3,5-디메틸-N-(4-클로로-3-요오도페닐)이속사졸-4-카르복사미드 (190 mg, 0.5 mmol) 및 3-메틸-2-피리딜아연 브로마이드 (2.5 mL, THF 중 0.5 M 용액)를 이용하여 방법 B를 실시하였다. 조질 반응물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)-3,5-디메틸이속사졸-4-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.43 (50% 에틸 아세테이트/헥산);

[0320] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (bs, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 342.3 $(M)^+$.

[0321] 실시예 11 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일아미노)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드

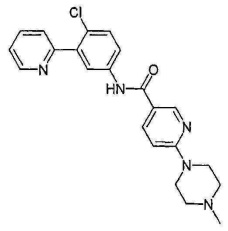


[0322]

[0323] 톨루엔 (2.1 mL) 중 N-(4-클로로-3-요오도페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드 (220 mg, 0.5 mmol), 2-아미노피리딘 (40 mg, 0.42 mmol), 칼륨 t-부톡시드 (66 mg, 0.59 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.21 mmol) 및 dppf (24 mg, 0.042 mmol)를 100℃에서 1.5일간 가열하였다. 용액을 23℃로 냉각한 뒤, 에테르로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 농축하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일아미노)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다:

[0324] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.53 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 407.0 $(M)^+$.

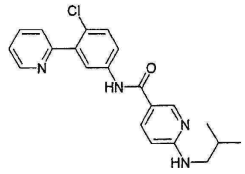
[0325] 실시예 12 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-카르복사미드



[0326]

[0327] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드 (50 mg) 및 부탄올 중 N-메틸피페라진 (0.5 mL)을 이용하여 방법 F를 실시하였다. 조질 반응물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다. MS (Q1) 408.4 $(M)^+$.

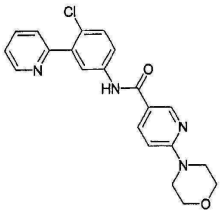
[0328] 실시예 13 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(이소부틸아미노)피리딘-3-카르복사미드



[0329]

[0330] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드 (50 mg) 및 부탄올 중 2-메틸프로필아민 (0.5 mL)을 이용하여 방법 F를 실시하였다. 조질 반응물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(이소부틸아미노)피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다. MS (Q1) 381.1 $(M)^+$.

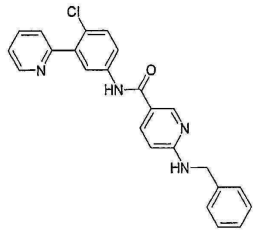
[0331] 실시예 14 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-모르폴리노피리딘-3-카르복사미드



[0332]

[0333] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드 (50 mg) 및 부탄올 중 모르폴린 (0.5 mL)을 이용하여 방법 F를 실시하였다. 조질 반응물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-모르폴리노피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다. MS (Q1) 401.3 $(M)^+$.

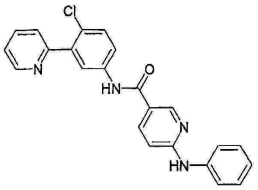
[0334] 실시예 15 6-(벤질아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드



[0335]

[0336] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드 (50 mg) 및 부탄올 중 벤질아민 (0.5 mL)을 이용하여 방법 F를 실시하였다. 조질 반응물을 역상 HPLC로 정제하여 6-(벤질아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다. MS (Q1) 415.1 $(M)^+$.

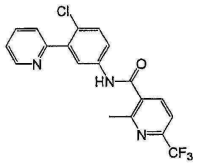
[0337] 실시예 16 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(페닐아미노)피리딘-3-카르복사미드



[0338]

[0339] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드 (50 mg) 및 부탄올 중 아닐린 (0.5 mL)을 이용하여 방법 F를 실시하였다. 조질 반응물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(페닐아미노)피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다. MS (Q1) 401.0 $(M)^+$.

[0340] 실시예 17 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드

[0341] 

[0342] 1-클로로-2-요오도-4-니트로벤젠 (283 mg, 1 mmol)을 이용하여 방법 C를 실시하여 4-클로로-3-요오도아닐린을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0343] 4-클로로-3-요오도아닐린 (225 mg, 0.889 mmol) 및 6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르보닐 클로라이드 (237 mg, 0/93 mmol, 1.05 당량)를 이용하여 0℃에서 30분간 방법 D를 실시하였다. 조질 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (2-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-요오도페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다.

[0344] N-(4-클로로-3-요오도페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드 (88 mg, 0.2 mmol)를 2-피리딜아연 브로마이드 (1 mL, 0.5 mmol, THF 중 0.5 M)와 함께 사용하여 방법 B를 실시하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (10-80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드를 노란색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.28 (35% 에틸 아세테이트/헥산);

[0345] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 392 $(M)^+$.

[0346] 대안적인 합성법은 다음과 같다. 2-클로로-5-니트로아닐린 75 g (435 mmol)을 기계적 교반기가 장착된 3L 3목 플라스크 내의 물 (600 mL) 및 농축 황산 (60 mL)의 용액에 가하였다. 용액을 0℃로 냉각하고, 물 (130 ml) 중 아질산나트륨 (34.2 g, 496 mmol)의 용액을 천천히 가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 뒤, 물 (520 mL) 중 요오드화칼륨 (130 g, 783 mmol) 용액을 0.5시간에 걸쳐 온도를 15℃ 아래로 유지하면서 천천히 가하였다. 용액을 2시간 동안 교반한 뒤, EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 $Na_2S_2O_3$ 용액 (2x500 mL)으로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 조질 요오다이드를 고온의 iPrOH (500 mL)에 용해한 뒤, 헥산 (200 mL)을 가하였다. 반응을 교반하면서 냉각시키고, 0℃에서 2시간 교반한 뒤 생성물을 흡입 여과로 수집하여 90 g (318 mmol, 73%)의 2-클로로- 5-니트로-요오도벤젠을 연한 황갈색 결정질 고체로 수득하였다.

[0347] 2-클로로-5-니트로-요오도벤젠 (5 g, 17.6 mmol)을 오븐건조한 플라스크에서 5 mL DMA에 용해하고, 2-피리딜아연 브로마이드 (53 mL, 26.5 mmol, THF 중 0.5 M) 0.5 M 용액을 가하였다. 용액을 N_2로 0.5시간 동안 탈기한 뒤, PPh_3 (0.185g, 0.7 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.825 g, 0.7 mmol)을 가하고, 수 mL의 THF로 세정하고, 용액을 10분 더 탈기하고, N_2 하에서 60℃로 가열하였다. 약 8시간 뒤 TLC로 반응을 완료하고, 실온으로 냉각하고, EtOAc/2.5N NaOH (500 mL)의 1:1 혼합물에 부었다. 이 용액을 10분간 교반하고, 셀라이트를 포함하는 굵게 프릿화된 필터를 통해 통과시켜 고체를 제거한 뒤 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, 농축하여 갈색 고체를 수득하였다. 합한 수층을 Et_2O (1 x 200 mL)로 역추출하였다. 이를 사용하여 조질 생성물을 현탁화하고, 이를 1N HCl (1 x 200 mL, 3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 수성 추출물을 0℃로 냉각하고, EtOAc (250 mL)로 희석하고, 10N NaOH (100 mL)로 염기성화하였다. 이 용액을 분리하고, 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기물을 Na_2SO_4 및 목탄 하에서 교반하면서 건조하였다. 이 용액을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 순수한 4-클로로-3-(피리딘-2-일)니트로벤젠 (2.47 g, 10.5 mmol, 60% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

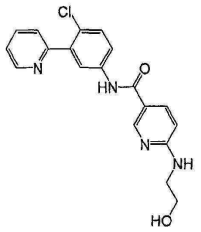
[0348] 4-클로로-3-(피리딘-2-일)니트로벤젠 (1.47 g, 6.26 mmol)을 EtOH (35 mL)에 현탁하고, $SnCl_2$ (3.87 g, 20.4 mmol) 및 농축 HCl (5 mL)을 가하고 추가의 5 mL EtOH로 세정하였다. 용액을 40℃의 오일조에 정치하고 60℃로 가열하였다. 용액을 60℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 1 N HCl (100 mL)로 희석하였다. 이 용액을 Et_2O/1 N HCl 용액 (100 mL:150 mL)에 붓고 추출하였다. 수층을 EtOAc (250 mL)로 희석하고, 0℃로 냉각하고, 10 N NaOH (50 mL)로 염기성화하였다. 이 용액을 추출하고 (EtOAc, 2x), 합한 유기물을 염수로 세척

하고, Na_2SO_4 및 목탄으로 건조하였다. 셀라이트를 통한 흡입 여과에 의하여 무색 투명한 용액을 수득하였으며, 이를 농축하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (1.21 g, 5.93 mmol, 94% 수율)을 크림색 결정질 고체로 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0349] 3 mL THF 중 6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르보닐 클로라이드 (1.68 g, 7.51 mmol)을 0℃에서 THF (15 mL) 중 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (1.21 g, 5.93 mmol)의 용액에 적가하였다. 용액을 10분간 교반한 뒤, EtOAc에 붓고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (2x) 및 염수로 세척하였다. 유기물을 건조하고 (Na_2SO_4) 농축하였다. 조질 생성물을 iPrOAc/Et_2O (10 mL, 1:1)에 현탁하고, 0℃에서 0.5시간 교반한 뒤, 흡입 여과로 수집하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(트리플루오로메틸)-2-메틸피리딘-3-카르복사미드 (2.04 g, 5.21 mmol, 88% 수율)를 백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.28 (35% EtOAc/Hex);

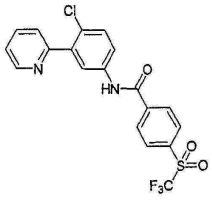
[0350] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 392 $(M)^+$.

[0351] 실시예 18 6-(2-히드록시에틸아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드

[0352] 

[0353] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드 (50 mg) 및 부탄올 중 에탄올아민 (0.5 mL)을 사용하여 방법 F를 실시하였다. 조질 반응물을 역상 HPLC로 정제하여 6-(2-히드록시에틸아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다. MS (Q1) 369.0 $(M)^+$.

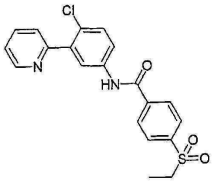
[0354] 실시예 19 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(트리플루오로메틸술포닐)벤지미드

[0355] 

[0356] 4-(트리플루오로메틸티오)벤조산 (200 mg, 0.9 mmol)을 물 (2 mL) 및 아세트산 (4 mL)에 용해하고, 실온에서 과망간산칼륨 (711 mg, 4.5 mmol)으로 처리하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4) 농축하여 4-(트리플루오로메틸술폰)벤조산을 수득하였다.

[0357] 4-(트리플루오로메틸술폰)벤조산 및 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 사용하여 일반 방법 G를 실시하였다. 조질 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(트리플루오로메틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 440.95 $(M)^+$.

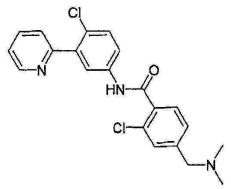
[0358] 실시예 20 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(에틸술포닐)벤지미드

[0359] 

[0360] 4-(에틸티오)벤조산 및 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 사용하여 일반 방법 G를 실시하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(에틸티오)벤지미드를 제조하였다.

[0361] 0℃로 냉각한 MeOH (3 mL) 중 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(에틸티오)벤지미드 (40 mg, 0.11 mmol)의 용액을 옥손 (133 mg, 0.22 mmol)으로 처리하고, 빙조를 제거하였다. 1시간 교반한 뒤, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하였다. 유기 용액을 물로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$) 농축하였다. 조질 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(에틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 401.0 $(M)^+$.

[0362] 실시예 21 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((디메틸아미노)메틸)벤지미드

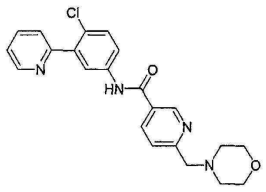


[0363]

[0364] 4-(BOC-아미노메틸)-2-클로로-벤조산 및 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 커플링시키기 위해 일반 방법 G를 사용하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)-페닐)-4-(BOC-아미노메틸)-벤지미드를 수득하였다. 조질 반응 혼합물을 TFA 및 미량의 물로 1시간 처리한 뒤, 건조상태로 농축하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)-페닐)-4-(아미노메틸)-벤지미드를 수득하였다.

[0365] 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(아미노메틸)벤지미드 (80 mg, 0.20 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해하고, AcOH (10 ㎕), 파라포름알데히드 (43 mg, 0.47 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (125 mg, 0.59 mmol)로 처리하였다. 16시간 교반한 뒤, 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하였다. 유기층을 1 N 수산화나트륨로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$) 농축하였다. 조질 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((디메틸아미노)메틸)벤지미드를 제조하였다. MS (Q1) 400.0 $(M)^+$.

[0366] 실시예 22 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-카르복사미드



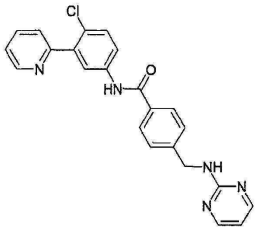
[0367]

[0368] 6-메틸니코틴산 (100 mg, 0.14 mmol)을 10% AcOH/벤젠 (1 mL)에 용해한 뒤, NBS (117 mg, 0.18 mmol) 및 벤조일 퍼옥시드 (18 mg, 0.07 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 전자레인지 반응기 내에서 120℃로 1분 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$) 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 6-(브로모메틸)피리딘-3-카르복실산을 수득하였다.

[0369] 6-(브로모메틸)피리딘-3-카르복실산을 일반 방법 E에 기재된 바와 같이 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린과 커플링하여 6-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드를 수득하였다.

[0370] 6-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드를 1시간 동안 모르폴린 (33 ㎕)으로 처리한 DMSO (1 mL)에 용해하였다. 반응물을 농축하고, 조질 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-카르복사미드를 제조하였다. MS (Q1) 409.3 $(M)^+$.

[0371] 실시예 23 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((피리미딘-2-일아미노)메틸)벤지미드

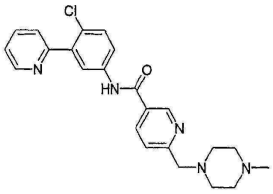


[0372]

[0373] 4-(브로모메틸)벤조산을 일반 방법 E에 기재된 바와 같이 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린에 커플링하여 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다.

[0374] 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드 (85 mg)를 DMSO (0.5 mL)에 용해하고, 밀봉된 전자레인지 반응기 내에서 150℃에서 5분간 2-아미노피리딘 (59 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조질 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((피리미딘-2-일아미노)메틸)벤지미드를 제조하였다. MS (Q1) 416.3 $(M)^+$.

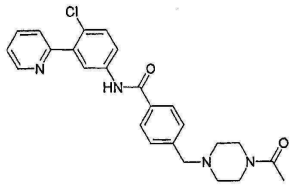
[0375] 실시예 24 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-카르복사미드



[0376]

[0377] 6-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드를 DMSO 1 mL에 용해하고, N-메틸피페라진과 함께 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고 조질 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-카르복사미드를 순수한 생성물로 수득하였다. MS (Q1) 422.3 $(M)^+$.

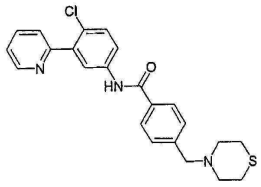
[0378] 실시예 25 4-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드



[0379]

[0380] 6-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드 (85 mg)를 DMSO (1 mL)에 용해하고 N-아세틸피페라진과 함께 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조질 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 4-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 449.1 $(M)^+$.

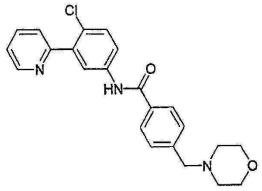
[0381] 실시예 26 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(티오모르폴리노메틸)벤지미드



[0382]

[0383] 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드 (85 mg)를 DMSO (1 mL)에 용해하고 티오모르폴린과 함께 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조질 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(티오모르폴리노메틸)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 424.0 $(M)^+$.

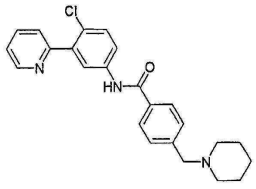
[0384] 실시예 27 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(모르폴리노메틸)벤지미드



[0385]

[0386] 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드 (85 mg)를 DMSO (1 mL)에 용해하고 모르폴린과 함께 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조질 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(모르폴리노메틸)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 408.4 $(M)^+$.

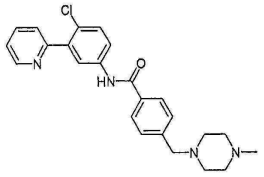
[0387] 실시예 28 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((피페리딘-1-일)메틸)벤지미드



[0388]

[0389] 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드 (85 mg)를 DMSO (1 mL)에 용해하고 피페리딘과 함께 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조질 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((피페리딘-1-일)메틸)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 406.4 $(M)^+$.

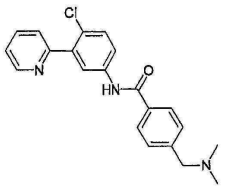
[0390] 실시예 29 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤지미드



[0391]

[0392] 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드 (85 mg)를 DMSO (1 mL)에 용해하고 메틸피페라진과 함께 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조질 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 421.3 $(M)^+$.

[0393] 실시예 30 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((디메틸아미노)메틸)벤지미드

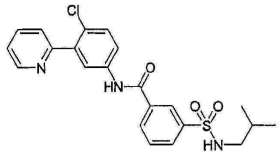


[0394]

[0395] 방법 G를 이용하여 BOC-4-(아미노메틸)벤조산 (48 mg)을 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (35 mg)과 커플링하였다. 조질 반응 혼합물을 미량의 물을 함유하는 TFA (1 mL)로 1시간 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하여 4-(아미노메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다.

[0396] 4-(아미노메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드 (80 mg)를 DMF (5 mL)에 용해하고 AcOH (10 $\mu\ell$), 파라포름알데히드 (48 mg) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (125 mg)로 16시간 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조질 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하고, 1 N 수산화나트륨로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$) 농축하였다. 조질 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((디메틸아미노)메틸)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 365.0 $(M)^+$.

[0397] 실시예 31 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-[(2-메틸프로필)아미노술포닐]-벤지미드

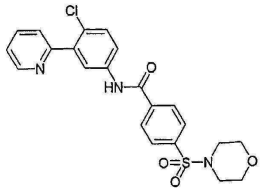


[0398]

[0399] 방법 H를 이용하여 3-(클로로술포닐)벤조산을 sec-부틸 아민과 커플링하여 3-(sec-부틸술파모일)벤조산을 제조하였으며, 이를 역상 HPLC로 정제하였다.

[0400] 방법 G를 이용하여 3-(sec-부틸술파모일)벤조산을 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (28 mg)과 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-[(2-메틸프로필)아미노술포닐]-벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 444.0 $(M)^+$.

[0401] 실시예 32 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-모르폴리닐술포닐)-벤지미드

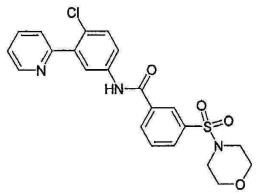


[0402]

[0403] 방법 H를 이용하여 4-(클로로술포닐)벤조산을 모르폴린과 커플링하여 4-(모르폴리노술파모일)벤조산을 제조하였으며, 이를 역상 HPLC로 정제하였다.

[0404] 방법 G를 이용하여 4-(모르폴리노술파모일)벤조산을 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (34 mg)과 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-모르폴리닐술포닐)-벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 458.1 $(M)^+$.

[0405] 실시예 33 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(4-모르폴리닐술포닐)-벤지미드

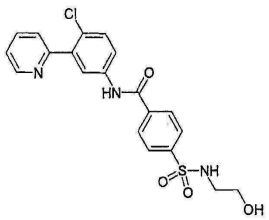


[0406]

[0407] 방법 H를 이용하여 3-(클로로술포닐)벤조산을 모르폴린과 커플링하여 3-(모르폴리노술파모일)벤조산을 제조하였으며, 이를 역상 HPLC로 정제하였다.

[0408] 방법 G를 이용하여 3-(모르폴리노술파모일)벤조산을 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (25 mg)과 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(4-모르폴리닐술포닐)-벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 458.1 $(M)^+$.

[0409] 실시예 34 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-[(2-히드록시에틸)아미노]술포닐]-벤지미드



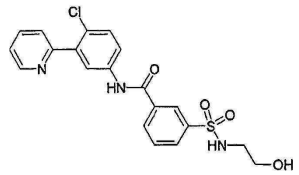
[0410]

[0411] 방법 H를 이용하여 4-(클로로술포닐)벤조산을 에탄올아민과 커플링하여 4-(2-히드록시에틸술파모일)벤조산을 제조하였으며, 이를 역상 HPLC로 정제하였다.

[0412] 방법 G를 이용하여 4-(2-히드록시에틸술파모일)벤조산을 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (42 mg)과 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-[(2-히드록시에틸)아미노]술포닐]-벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 431.9

$(M)^+$.

[0413] 실시예 35 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-[(2-히드록시에틸)아미노]술포닐]-벤지미드

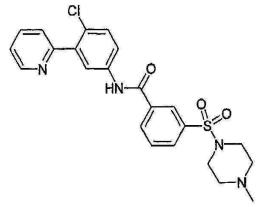


[0414]

[0415] 방법 H를 이용하여 3-(클로로술포닐)벤조산을 에탄올아민과 커플링하여 3-(2-히드록시에틸술파모일)벤조산을 제조하였으며, 이를 역상 HPLC로 정제하였다.

[0416] 방법 G를 이용하여 3-(2-히드록시에틸술파모일)벤조산을 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (42 mg)과 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-[(2-히드록시에틸)아미노]술포닐]-벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 432.0 $(M)^+$.

[0417] 실시예 36 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(4-모르폴리닐술포닐)-벤지미드

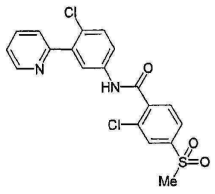


[0418]

[0419] 방법 H를 이용하여 3-(클로로술포닐)벤조산을 피페라진과 커플링하여 3-(N-메틸피페라지노술파모일)벤조산을 제조하였으며, 이를 역상 HPLC로 정제하였다.

[0420] 방법 G를 이용하여 3-(N-메틸피페라지노술파모일)벤조산을 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (50 mg)과 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(4-모르폴리닐술포닐)-벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 471.0 $(M)^+$.

[0421] 실시예 37 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드

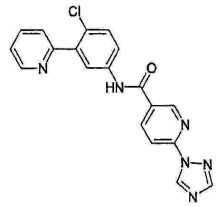


[0422]

[0423] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (50 mg) 및 2-클로로-4-메틸술포닐벤조산을 커플링하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드를 제조하였다. MS (Q1) 421.0 $(M)^+$. 그런 다음, 생성물을 1 N HCl 용액에 용해한 뒤, 0.5 N NaOH 용액으로 유리염기화 하였다 (pH 11로). 생성된 침전물을 여과하고, 진공건조하였다.

[0424] 또한, 방법 D를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 및 2-클로로-4-(메틸술포닐)벤조일 클로라이드를 커플링하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드를 제조할 수 있으며, 이는 흡입 여과로 수집되고 HCl 염은 Et_2O (또는 대안적으로 MTBE)로 세척된다. 이 물질을 EtOAc/$NaHCO_3$ 수용액을 이용하여 유리염기화하고, 유기물을 건조하고 농축하여 고체 유리염기를 수득한다. 그런 다음, 이 물질을 아세톤:EtOAc (80:20, 약 10 mL/g)로부터 재결정화하고, 그후 최종적으로 iPrOAc의 고온 슬러리로부터 재결정화한다. 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드 HCl 염 또한 증류수에 용해한 뒤, 0.5 N NaOH 용액로 유리염기화하고 (pH 11로), 여과하고 침전물을 진공건조할 수 있다.

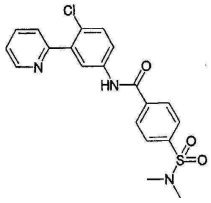
[0425] 실시예 38 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리딘-3-카르복사미드



[0426]

[0427] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (40 mg) 및 6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리딘-3-카르복실산을 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리딘-3-카르복사미드를 제조하였다. MS (Q1) 377.0 $(M)^+$.

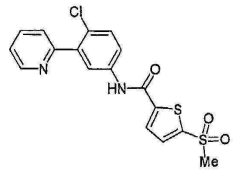
[0428] 실시예 39 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-[(디메틸아미노)술포닐]-벤지미드



[0429]

[0430] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (50 mg) 및 4-[(디메틸아미노)술포닐]벤조산을 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-[(디메틸아미노)술포닐]-벤지미드를 제조하였다. MS (Q1) 416.0 $(M)^+$.

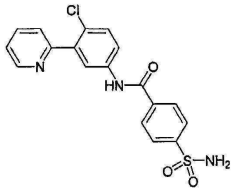
[0431] 실시예 40 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-5-(메틸술포닐)티오펜-2-카르복사미드



[0432]

[0433] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (40 mg) 및 5-(메틸술포닐)티오펜-2-카르복실산을 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-5-(메틸술포닐)티오펜-2-카르복사미드를 제조하였다. MS (Q1) 393.0 $(M)^+$.

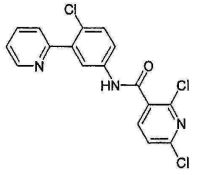
[0434] 실시예 41 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(아미노술포닐)-벤지미드



[0435]

[0436] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (30 mg) 및 4-카르복시벤젠술폰아미드를 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(아미노술포닐)-벤지미드를 제조하였다. MS (Q1) 388.0 $(M)^+$.

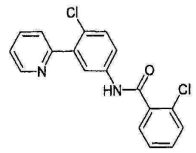
[0437] 실시예 42 2,6-디클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드



[0438]

[0439] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (50 mg) 및 2,6-디클로로니코틴산을 커플링하여 2,6-디클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드를 제조하였다. MS (Q1) 378.1 $(M)^+$.

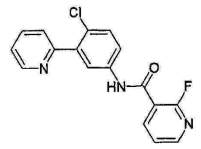
[0440] 실시예 43 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드



[0441]

[0442] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (50 mg) 및 2-클로로벤조산을 커플링하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 제조하였다. MS (Q1) 343.1 $(M)^+$.

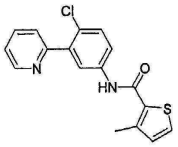
[0443] 실시예 44 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-플루오로피리딘-3-카르복사미드



[0444]

[0445] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (50 mg) 및 2-플루오로니코틴산을 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-플루오로피리딘-3-카르복사미드를 제조하였다. MS (Q1) 328.1 $(M)^+$.

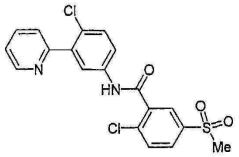
[0446] 실시예 45 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-메틸티오펜-2-카르복사미드



[0447]

[0448] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (50 mg) 및 3-메틸-2-티오펜카르복실산을 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-메틸티오펜-2-카르복사미드를 제조하였다. MS (Q1) 329.0 $(M)^+$.

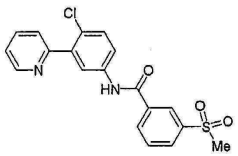
[0449] 실시예 46 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-5-(메틸술포닐)벤지미드



[0450]

[0451] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (50 mg) 및 2-클로로-5-(메탄술포닐)벤조산을 커플링하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-5-(메틸술포닐)벤지미드를 제조하였다. MS (Q1) 420.95 $(M)^+$.

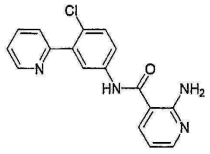
[0452] 실시예 47 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(메틸술포닐)벤지미드



[0453]

[0454] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 및 3-(메탄술포닐)벤조산을 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(메틸술포닐)벤지미드를 제조하였다. MS (Q1) 387.2 $(M)^+$.

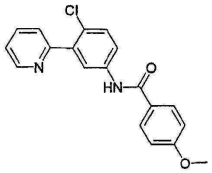
[0455] 실시예 48 2-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드



[0456]

[0457] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (50 mg) 및 2-아미노니코틴산을 커플링하여 2-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-3-카르복사미드를 제조하였다. MS (Q1) 325.2 $(M)^+$.

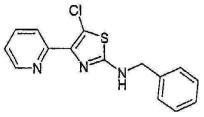
[0458] 실시예 49 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-메톡시벤지미드



[0459]

[0460] 방법 G를 이용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 및 4-메톡실벤조산을 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-메톡시벤지미드를 제조하였다. MS (Q1) 341.2 $(M)^+$.

[0461] 실시예 50 N-벤질-5-클로로-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-아민

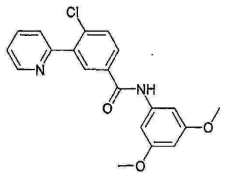


[0462]

[0463] 에탄올 (2 mL) 중 2-(브로모아세틸)피리딘 히드로브로마이드 (100 mg, 0.36 mmol)의 용액을 1-벤질-2-티오우레아 (90 mg, 0.54 mmol)로 처리하였다. 생성된 노란색 용액을 농축하고, 조질 잔류물을 역상 HPLC에서 정제하여 N-벤질-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-아민을 제조하였다.

[0464] DMF (2 mL) 중 N-벤질-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-아민 (60 mg, 0.23 mmol)의 용액을 0℃로 냉각하고, N-클로로숙신이미드 (33 mg, 0.25 mmol)로 처리한 뒤, 반응 혼합물이 실온으로 가온되도록 하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-벤질-5-클로로-4-(피리딘-2-일)티아졸-2-아민을 제조하였다. MS (Q1) 302.2 $(M)^+$.

[0465] 실시예 51 4-클로로-N-(3,5-디메톡시페닐)-3-(피리딘-2-일)벤지미드



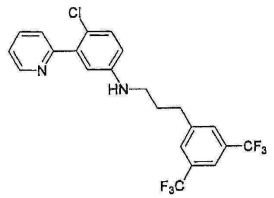
[0466]

[0467] DMF (2 mL) 중 3-브로모-4-클로로벤조산 (250 mg, 1.1 mmol)의 용액을 PyBop (550 mg, 1.1 mmol) 및 DIPEA (370 ㎕, 2.1 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 5분간 교반한 뒤, 3,5-디메톡시 아날린 (105 mg, 0.69 mmol)을 가하고 반응물을 16시간 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 0.1 N HCl, 0.1 N 수산화나트륨 및 염수로 차례로 세척하였다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$) 농축하고, 조질 3-브로모-4-클로로-N-(3,5-디메톡시페닐)벤지미드를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0468] 3-브로모-4-클로로-N-(3,5-디메톡시페닐)벤지미드를 0.5 M 2-피리딜아연 브로마이드 (2.5 mL)에 용해하고 $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0.02 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 전자레인지 반응기 내 밀봉된 튜브에서 20분간 155℃로 가열하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 0.1 N 수산화나트륨, 그후 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$) 농축하고, 조질 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 부분적으로 정제

하였다. 역상 HPLC의 두번째 정제에 의하여 순수한 4-클로로-N-(3,5-디메톡시페닐)-3-(피리딘-2-일)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 369.1 $(M)^+$.

[0469] 실시예 52 N-(3-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)프로필)-4-클로로-3-(피리딘-2-일)벤젠아민

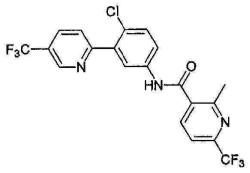
[0470] 

[0471] THF (16 mL) 중 3,5-비스(트리플루오로메틸)히드로신남산 (1.0 g, 3.5 mmol) 및 TEA (0.46 g, 4.5 mmol)의 용액을 -40℃로 냉각하였다 (에탄올-물/드라이 아이스조). 이 혼합물에 이소부틸 클로로포르메이트 (0.56 g, 4.1 mmol)를 적가한 뒤, 냉각조의 온도를 -40℃ 내지 -20℃로 유지하면서 추가로 1.5시간 더 교반하였다. 고체 $NaBH_4$ (0.53 g, 14 mmol)를 가한 뒤, H_2O (1.3 mL)를 가하였다. 뿌연 혼합물을 실온으로 가온하면서 밤새 교반하였다. 진공에서 농축한 뒤, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 간에 분배하였다. 수층을 37% HCl을 이용하여 pH 1로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 용액, 그후 염수로 차례로 세척한 뒤, 건조하고 ($MgSO_4$) 농축하였다. 생성된 오일을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (6:4 에틸 에테르-헥산)로 정제하여 3-[3',5'-비스(트리플루오로메틸)페닐]-1-프로판올을 수득하였다.

[0472] 3-[3',5'-비스(트리플루오로메틸)페닐]-1-프로판올 (0.88 g, 3.2 mmol) 및 CBr_4 (1.3 g, 4.0 mmol)을 CH_2Cl_2 (5 mL)에 용해한 뒤, 0℃로 냉각하였다. 트리페닐포스핀 (1.3 g, 4.8 mmol)을 0.5 시간에 걸쳐 세번에 나누어 가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분간 교반한 뒤, 펜탄 (30 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ 용액 (30 mL)으로 희석하였다. 수층을 분리하고 에틸 에테르로 세척한 뒤, 합한 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (99:1 에틸 에테르-헥산)로 정제하여 3-[3',5'-비스(트리플루오로메틸)페닐]-1-브로모프로판 0.8 g (74%)을 수득하였다.

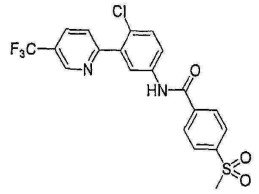
[0473] DMF (1 mL) 중 4-클로로-3-(2'-피리딜)아닐린 (10 mg, 0.05 mmol), 3-[3',5'-비스(트리플루오로메틸)페닐]-1-브로모프로판 (34 mg, 0.1 mmol) 및 K_2CO_3 (14 mg, 0.1 mmol)을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 수용액으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$) 농축하였다. 조질물을 제조용 HPLC로 정제하여 N-(3-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)프로필)-4-클로로-3-(피리딘-2-일)벤젠아민을 수득하였다.

[0474] 실시예 53 N-(4-클로로-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드

[0475] 

[0476] N-(4-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (약 0.5 mmol)을 방법 A에서 5-트리플루오로메틸-2-브로모피리딘 (113 mg, 0.5 mmol)과 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 백색 포움으로 수득하였다: TLC R_f = 0.30 (15% 에틸 아세테이트/헥산); MS (Q1) 460 $(M)^+$.

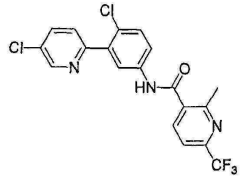
[0477] 실시예 54 N-(4-클로로-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드



[0478]

[0479] N-(4-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드 (약 1.0 mmol)을 방법 A에서 5-트리플루오로메틸-2-브로모피리딘 (226 mg, 1 mmol)과 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% 아세톤/디클로로메탄)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드를 백색 고체로 수득하였다: MS (Q1) 455 $(M)^+$.

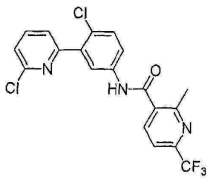
[0480] 실시예 55 N-(4-클로로-3-(5-클로로피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드



[0481]

[0482] 5-클로로피리딘-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 (4.12 mmol)를 방법 I에서 트리메틸주석 클로라이드와 함께 사용하여 5-클로로-2-(트리메틸스탄닐)피리딘을 수득하였다. 조질물 (약 4 mmol)을 방법 K에서 N-(4-클로로-3-요오도페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2 mmol)와 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(5-클로로피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.48 (25% 에틸 아세테이트/헥산); MS (Q1) 427 $(M)^+$.

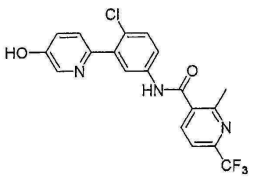
[0483] 실시예 56 N-(4-클로로-3-(6-클로로피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드



[0484]

[0485] 6-클로로피리딘-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 (4.12 mmol)를 방법 I에서 트리메틸주석 클로라이드와 함께 사용하여 2-클로로-6-(트리메틸스탄닐)피리딘을 수득하였다. 조질물 (약 4 mmol)을 방법 K에서 N-(4-클로로-3-요오도페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (2 mmol)와 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5-45% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(6-클로로피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.45 (25% 에틸 아세테이트/헥산); MS (Q1) 426 $(M)^+$.

[0486] 실시예 57 N-(4-클로로-3-(5-히드록시피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드

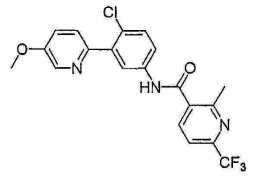


[0487]

[0488] 3-(트리이소프로필실릴옥시)피리딘 (2.66 mmol)을 방법 J에서 헥사메틸디스탄난과 함께 사용하여 5-(트리이소프로필실릴옥시)-2-(트리메틸스탄닐)피리딘을 수득하였다. 조질물 (약 0.55 mmol)을 방법 K에서 N-(4-클로로-3-요오도페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (0.17 mmol)와 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토

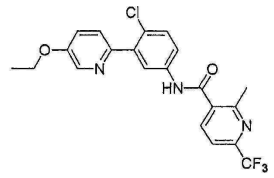
그래피 (0-40% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(5-(트리이소프로필실릴옥시)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 노란색 오일로 수득하였다. N-(4-클로로-3-(5-(트리이소프로필실릴옥시)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (1 mmol)를 23℃에서 30분간 THF (1 mL) 중 TBAF (2 mL, THF 중 1 M)로 처리하고, 농축하고, 에틸 아세테이트에 재용해하고, 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$) 농축하였다. 조질 고체를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% 이소프로판올/디클로로메탄)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(5-히드록시피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.59 (10% 에틸 아세테이트/헥산); MS (Q1) 408 $(M)^+$.

[0489] 실시예 58 N-(4-클로로-3-(5-메톡시피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드

[0490] 

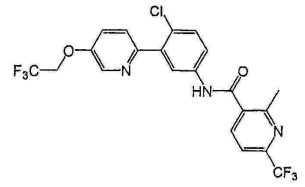
[0491] N-(4-클로로-3-(5-히드록시피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (0.12 mmol)를 방법 L에서 과량의 요오도메탄과 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(5-메톡시피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.57 (50% 에틸 아세테이트/헥산); MS (Q1) 423$(M)^+$.

[0492] 실시예 59 N-(4-클로로-3-(5-에톡시피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드

[0493] 

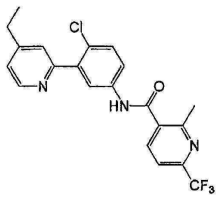
[0494] N-(4-클로로-3-(5-히드록시피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (0.05 mmol)를 방법 L에서 과량의 요오도메탄과 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(5-에톡시피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.64 (50% 에틸 아세테이트/헥산); MS (Q1) 436 $(M)^+$.

[0495] 실시예 60 N-(4-클로로-3-(5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드

[0496] 

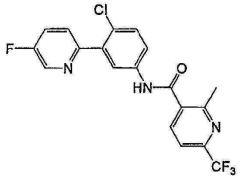
[0497] N-(4-클로로-3-(5-히드록시피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (0.12 mmol)를 방법 L에서 과량의 트리플루오로에틸 요오다이드와 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0-40% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 백색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.64 (40% 에틸 아세테이트/헥산); MS (Q1) 490 $(M)^+$.

[0498] 실시예 61 N-(4-클로로-3-(4-에틸피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드

[0499] 

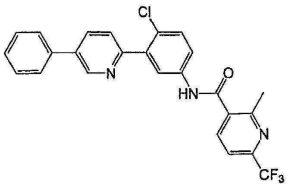
[0500] N-(4-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (약 1 mmol)를 방법 A에서 4-에틸-2-브로모피리딘 (1 mmol)과 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0-60% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(4-에틸피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 황갈색 고체로 수득하였다: MS (Q1) 419 $(M)^+$.

[0501] 실시예 62 N-(4-클로로-3-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드

[0502] 

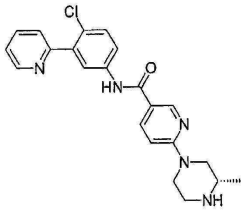
[0503] N-(4-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (약 1 mmol)를 방법 A에서 5-플루오로-2-브로모피리딘 (1 mmol)과 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5-45% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(5-플루오로피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 황갈색 고체로 수득하였다: MS (Q1) 409 $(M)^+$.

[0504] 실시예 63 N-(4-클로로-3-(5-페닐피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)-니코틴아미드

[0505] 

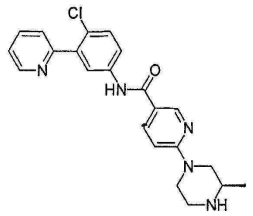
[0506] 5-페닐피리딘-2-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.5 mmol)를 방법 J에서 트리메틸주석 클로라이드와 함께 사용하여 5-페닐-2-(트리메틸스탄닐)피리딘을 수득하였다. 조질물 (약 1.25 mmol)을 방법 K에서 N-(4-클로로-3-요오도페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (1 mmol)와 함께 사용하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (1% 아세톤/메틸렌 클로라이드)로 정제하여 N-(4-클로로-3-(5-페닐피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 황갈색 고체로 수득하였다: TLC R_f = 0.15 (1% 아세톤/메틸렌 클로라이드); MS (Q1) 467 $(M)^+$.

[0507] 실시예 64 (S)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드

[0508] 

[0509] 부탄올 0.75 mL 중 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드 (50 mg) 및 (S)-2-메틸피페라진 75 mg을 사용하여 160℃에서 60 분간 방법 F를 실시하였다. 역상 HPLC로 정제하여 (S)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 408 $(M)^+$.

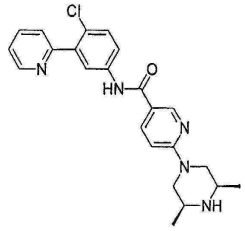
[0510] 실시예 65 (R)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드



[0511]

[0512] 부탄올 0.75 mL 중 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드 (50 mg) 및 (R)-2-메틸피페라진 75 mg을 사용하여 160℃에서 60 분간 방법 F를 실시하였다. 역상 HPLC로 정제하여 (R)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 408 $(M)^+$.

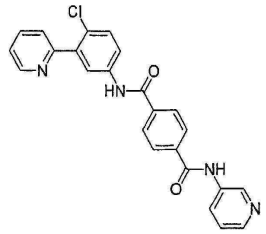
[0513] 실시예 66 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)니코틴아미드



[0514]

[0515] 부탄올 1 mL 중 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드 (75 mg) 및 2,6-디메틸피페라진 114 mg을 사용하여 160℃에서 60 분간 방법 F를 실시하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 422.1 $(M)^+$.

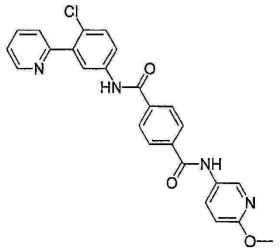
[0516] 실시예 67 N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-3-일)테레프탈아미드



[0517]

[0518] 방법 G를 통해 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 320 mg을 4-(메톡시카르보닐)벤조산 400 mg과 커플링하여 메틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조에이트를 수득하였다. 그런 다음, 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조에이트를 방법 M을 통해 가수분해하여 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 550 mg을 수득하였다. 방법 G를 통해 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 3-아미노피리딘과 커플링하였다. 유기층을 건조상태로 증발시키고 역상 HPLC로 정제하여 N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-3-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 429 $(M)^+$.

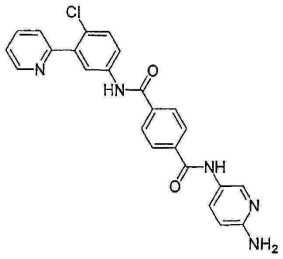
[0519] 실시예 68 N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(6-메톡시피리딘-3-일)테레프탈아미드



[0520]

[0521] 방법 G를 통해 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 2-메톡시-5-아미노피리딘과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(6-메톡시피리딘-3-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 459 $(M)^+$.

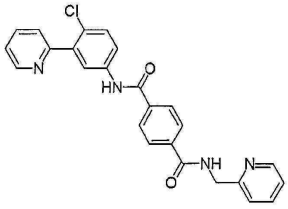
[0522] 실시예 69 N^1-(6-아미노피리딘-3-일)-N^4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드



[0523]

[0524] 방법 G를 통해 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 2,5-디아미노피리딘과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 N^1-(6-아미노피리딘-3-일)-N^4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 444 $(M)^+$.

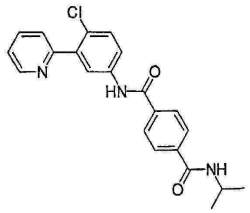
[0525] 실시예 70 N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-2-일메틸)테레프탈아미드



[0526]

[0527] 방법 G를 통해 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 2-(아미노메틸)피리딘과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-2-일메틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 443 $(M)^+$.

[0528] 실시예 71 N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-이소프로필테레프탈아미드

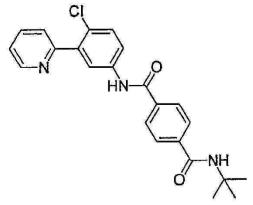


[0529]

[0530] 방법 G를 통해 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 이소프로필아민과 커플링하였다.

생성물을 역상 HPLC로 정제하여 N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-이소프로필테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 394 $(M)^+$.

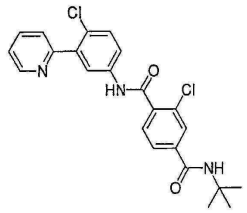
[0531] 실시예 72 N^1-tert-부틸-N^4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드



[0532]

[0533] 방법 G를 통해 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 tert-부틸아민과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 N^1-tert-부틸-N^4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 408 $(M)^+$.

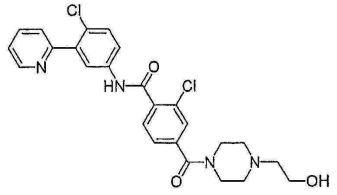
[0534] 실시예 73 N^4-tert-부틸-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드



[0535]

[0536] 2-클로로-1,4-디메틸벤젠 67 mL 및 과망간산칼륨 356 g을 H_2O 1.5 L 중에서 수 시간 환류한 뒤, TLC로 출발 물질이 사라지는 것을 모니터하였다. 과망간산칼륨을 여과하고, 반응 혼합물을 산성화한 뒤 여과하여 2-클로로테레프탈산을 수득하였다. 2-클로로테레프탈산 46.8 g을 MeOH 중 포화 HCl 가스 용액으로 밤새 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 염기 후처리 과정을 거친 뒤 건조하여 디메틸 2-클로로테레프탈레이트를 수득하였다. 디메틸 2-클로로테레프탈레이트 20 g을 DCM 중에서 0℃로 냉각하고, DCM 중 1M BBr_3 용액 87 mL을 수 시간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 뒤 완료될 때까지 교반하였다. 후속 염기 후처리로서, 2-클로로-4-(메톡시카르보닐)벤조산을 이스코 콤비-플래쉬로 정제하였다. 방법 G를 통해 2-클로로-4-(메톡시카르보닐)벤조산 959 mg을 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 750 mg와 커플링하였다. 메틸 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조에이트 1 g을 방법 M을 통해 가수분해하여 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 수득하였다. 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 방법 G를 통해 tert-부틸아민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 N^4-tert-부틸-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 443.2 $(M)^+$.

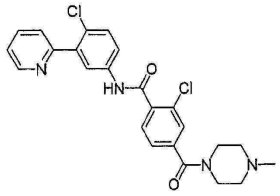
[0537] 실시예 74 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-카르보닐)벤지미드



[0538]

[0539] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 N-(2-히드록시에틸)피페라진과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-카르보닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 499 $(M)^+$.

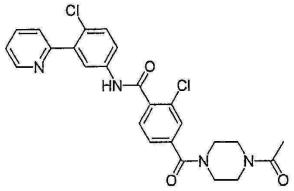
[0540] 실시예 75 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)벤지미드



[0541]

[0542] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 1-메틸피페라진과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 469 $(M)^+$.

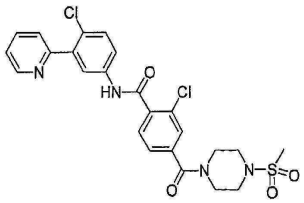
[0543] 실시예 76 4-(4-아세틸피페라진-1-카르보닐)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드



[0544]

[0545] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 1-아세틸피페라진과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 4-(4-아세틸피페라진-1-카르보닐)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 497 $(M)^+$.

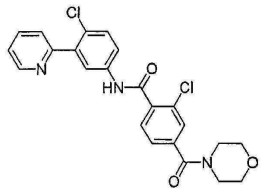
[0546] 실시예 77 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-카르보닐)벤지미드



[0547]

[0548] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 1-술포닐피페라진과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-카르보닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 533 $(M)^+$.

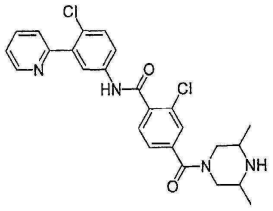
[0549] 실시예 78 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(모르폴린-4-카르보닐)벤지미드



[0550]

[0551] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 모르폴린과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(모르폴린-4-카르보닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 456 $(M)^+$.

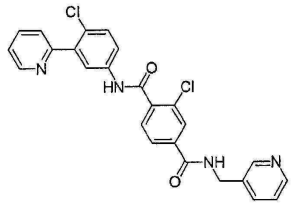
[0552] 실시예 79 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3,5-디메틸피페라진-1-카르보닐)벤지미드



[0553]

[0554] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 2,6-디메틸피페라진과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3,5-디메틸피페라진-1-카르보닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 483 $(M)^+$.

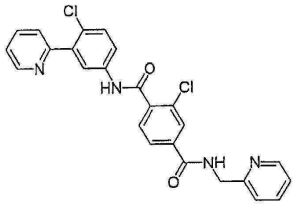
[0555] 실시예 80 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-3-일메틸)테레프탈아미드



[0556]

[0557] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 3-(아미노메틸)피리딘과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-3-일메틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 477 $(M)^+$.

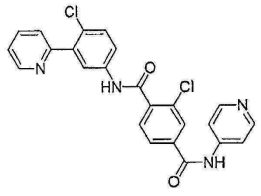
[0558] 실시예 81 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-2-일메틸)테레프탈아미드



[0559]

[0560] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 2-(아미노메틸)피리딘과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-2-일메틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 477 $(M)^+$.

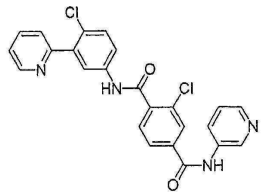
[0561] 실시예 82 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-4-일)테레프탈아미드



[0562]

[0563] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 4-아미노피리딘과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-4-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 463 $(M)^+$.

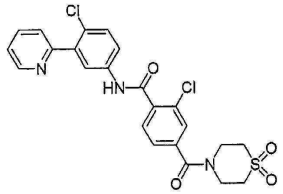
[0564] 실시예 83 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-3-일)테레프탈아미드



[0565]

[0566] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 3-아미노피리딘과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-3-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 463 $(M)^+$.

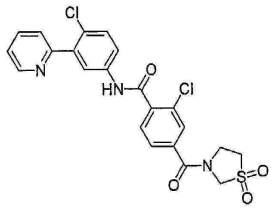
[0567] 실시예 84 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(티오모르폴린-4-카르보닐)벤지미드 (S-산화된 티오모르폴린)



[0568]

[0569] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 100 mg을 티오모르폴린과 커플링하였다. 방법 R을 통해 조질 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(티오모르폴린-4-카르보닐)벤지미드를 반응시켜 티오모르폴린 황을 산화시키고, 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(티오모르폴린-4-카르보닐)벤지미드 (모르폴린 황이 SO_2로 산화됨)를 수득하였다. MS (Q1) 504 $(M)^+$.

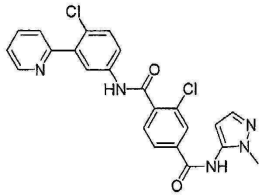
[0570] 실시예 85 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(티아졸리딘-3-카르보닐)벤지미드 (S-산화된 티아졸리딘)



[0571]

[0572] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 100 mg을 티아졸리딘과 커플링하였다. 방법 R을 통해 조질 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(티아졸리딘-3-카르보닐)벤지미드를 반응시키고, 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(티아졸리딘-3-카르보닐)벤지미드 (모르폴린 황이 SO_2로 산화됨)를 수득하였다. MS (Q1) 490 $(M)^+$.

[0573] 실시예 86 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)테레프탈아미드

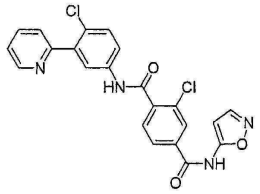


[0574]

[0575] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 5-아미노-1-메틸피라졸과

커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 466 $(M)^+$.

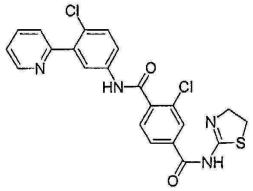
[0576] 실시예 87 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(이속사졸-5-일)테레프탈아미드



[0577]

[0578] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 5-아미노이속사졸과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(이속사졸-5-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 463 $(M)^+$.

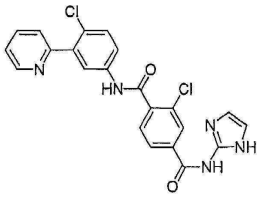
[0579] 실시예 88 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(4,5-디히드로티아졸-2-일)테레프탈아미드



[0580]

[0581] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 2-아미노-4,5-디히드로티아졸과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(4,5-디히드로티아졸-2-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 471 $(M)^+$.

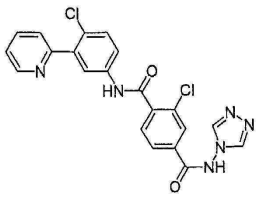
[0582] 실시예 89 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1H-이미다졸-2-일)테레프탈아미드



[0583]

[0584] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 2-아미노이미다졸과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1H-이미다졸-2-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 452 $(M)^+$.

[0585] 실시예 90 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)테레프탈아미드

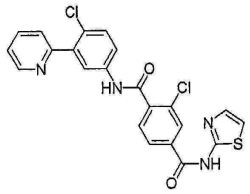


[0586]

[0587] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 4-아미노-1,2,4-트리아졸

과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 453 $(M)^+$.

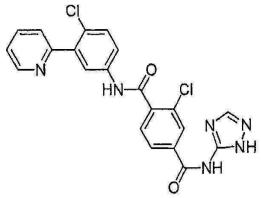
[0588] 실시예 91 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(티아졸-2-일)테레프탈아미드



[0589]

[0590] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 2-아미노티아졸과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(티아졸-2-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 469 $(M)^+$.

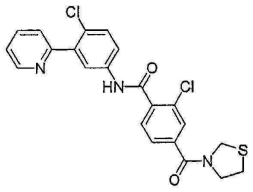
[0591] 실시예 92 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)테레프탈아미드



[0592]

[0593] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 3-아미노-1,2,4-트리아졸과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 453 $(M)^+$.

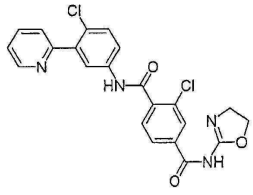
[0594] 실시예 93 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(티아졸리딘-3-카르보닐)벤지미드



[0595]

[0596] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 티아졸린과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(티아졸리딘-3-카르보닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 459 $(M)^+$.

[0597] 실시예 94 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(4,5-디히드로옥사졸-2-일)테레프탈아미드

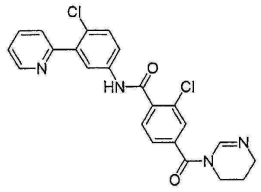


[0598]

[0599] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 2-아미노-4,5-디히드로옥사졸과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-

(4,5-디히드로옥사졸-2-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 456 $(M)^+$.

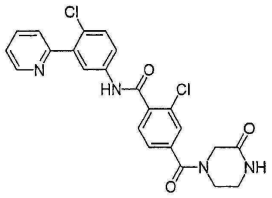
[0600] 실시예 95 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(1,4,5,6-테트라히드로피리미딘-1-카르보닐)벤지미드



[0601]

[0602] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 1,4,5,6-테트라히드로피리미딘과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(1,4,5,6-테트라히드로피리미딘-1-카르보닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 454 $(M)^+$.

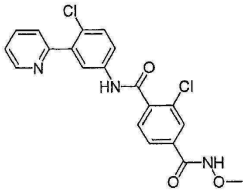
[0603] 실시예 96 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3-옥소피페라진-1-카르보닐)벤지미드



[0604]

[0605] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 50 mg을 3-옥소피페라진과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3-옥소피페라진-1-카르보닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 470 $(M)^+$.

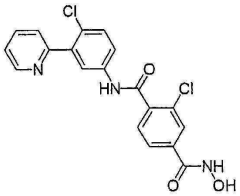
[0606] 실시예 97 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-메톡시테레프탈아미드



[0607]

[0608] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 75 mg을 N-메틸히드록실아민 히드로클로라이드와 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-메톡시테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 417 $(M)^+$.

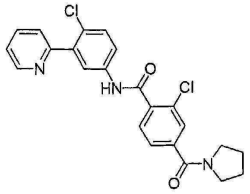
[0609] 실시예 98 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-히드록시테레프탈아미드



[0610]

[0611] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 75 mg을 히드록실아민 히드로클로라이드와 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-히드록시테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 403 $(M)^+$.

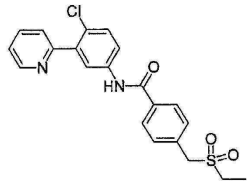
[0612] 실시예 99 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피롤리딘-1-카르보닐)벤지미드



[0613]

[0614] 방법 G를 통해 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산 75 mg을 피롤리딘과 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피롤리돈-1-카르보닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 441 $(M)^+$.

[0615] 실시예 100 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(에틸술포닐메틸)벤지미드

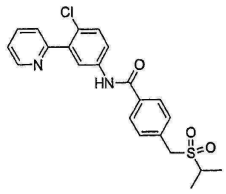


[0616]

[0617] 문헌[J. Med. Chem. 1989, vol. 32, no. 11, p2436]에 기재된 방법에 따라 에탄술포닐 클로라이드를 나트륨 에탄술피네이트로 환원시켰다. 간략하게, 에탄술포닐 클로라이드 2.5 ml를 물 13 mL 중 탄산나트륨 3.67 g 및 황산나트륨 5.51 g의 용액에 적가하였다. 반응 완료 후, 물을 증발시키고, 고체를 에탄올에 현탁한 뒤, 80℃에서 1시간 가열한 후 고체를 여과하였다. 그런 다음, 여액을 증발시켜 나트륨 에탄술피네이트 2.5 g을 수득하였다. 나트륨 에탄술피네이트 293 mg를 DMF 2 mL 중 메틸 (4-브로모에틸)벤조에이트 230 mg와 합하여, 전자레인지 반응기에서 120℃에서 5분 가열하였다. 그런 다음, 반응물을 에틸 아세테이트 및 염수로 추출하고, 유기층을 증발시킨 뒤 메틸 4-(에틸술포닐메틸)벤조에이트 250 mg를 수득하였다. 메틸 4-(에틸술포닐메틸)벤조에이트 200 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 4-(에틸술포닐메틸)벤조산 119 mg을 수득하였다.

[0618] 방법 G를 통해 4-(에틸술포닐메틸)벤조산 50 mg을 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 67 mg과 커플링하였다. 이 생성물을 메탄올로부터 재결정화하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(에틸술포닐메틸)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 415 $(M)^+$.

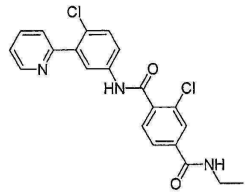
[0619] 실시예 101 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이소프로필술포닐메틸)벤지미드



[0620]

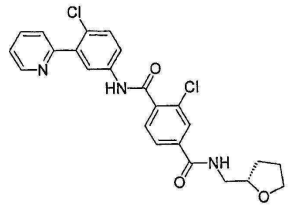
[0621] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이소프로필술포닐메틸)벤지미드는 프로판-2-술포닐 클로라이드가 에탄술포닐 클로라이드로 치환된 점을 제외하고는, N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(에틸술포닐메틸)벤지미드와 같은 방법으로 제조하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이소프로필술포닐메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)429$(M)^+$.

[0622] 실시예 102 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-에틸테레프탈아미드

[0623] 

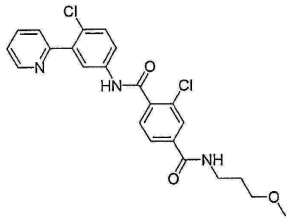
[0624] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 에틸아민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-에틸테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)415(M)$^+$.

[0625] 실시예 103 (S)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)테레프탈아미드

[0626] 

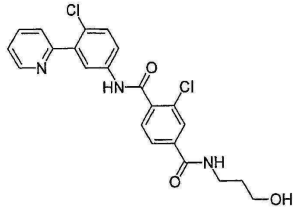
[0627] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 (S)-(+)-테트라히드로푸릴아민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 (S)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)471(M)$^+$.

[0628] 실시예 104 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(3-메톡시프로필)테레프탈아미드

[0629] 

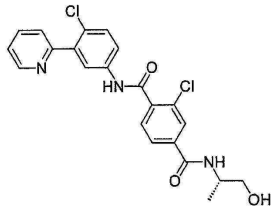
[0630] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 3-메톡시프로필아민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(3-메톡시프로필)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)459(M)$^+$.

[0631] 실시예 105 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(3-히드록시프로필)테레프탈아미드

[0632] 

[0633] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 3-히드록시프로필아민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(3-히드록시프로필)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)445(M)$^+$.

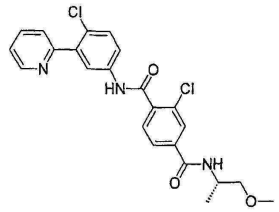
[0634] 실시예 106 (S)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1-히드록시프로판-2-일)테레프탈아미드



[0635]

[0636] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 (S)-2-아미노-1-프로판올에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 (S)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1-히드록시프로판-2-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)445(M)$^+$.

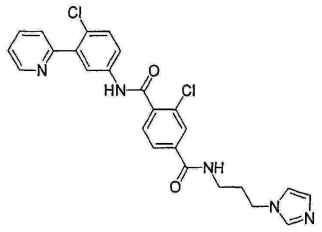
[0637] 실시예 107 (S)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1-메톡시프로판-2-일)테레프탈아미드



[0638]

[0639] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 (S)-1-메톡시-2-프로필아민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 (S)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1-메톡시프로판-2-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)459(M)$^+$.

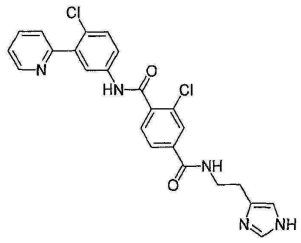
[0640] 실시예 108 N^4-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드



[0641]

[0642] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 1-(3-아미노프로필)이미다졸에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N^4-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)495(M)$^+$.

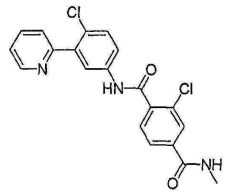
[0643] 실시예 109 N^4-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드



[0644]

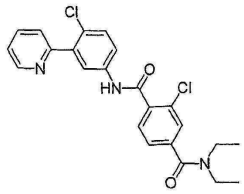
[0645] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 히스타민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N^4-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)481(M)$^+$.

[0646] 실시예 110 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-메틸테레프탈아미드

[0647] 

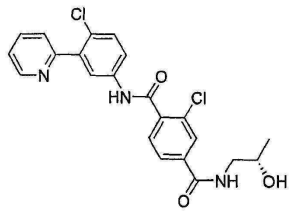
[0648] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 메틸아민 히드로클로라이드에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-메틸테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)401(M)$^+$.

[0649] 실시예 111 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4,N^4-디에틸테레프탈아미드

[0650] 

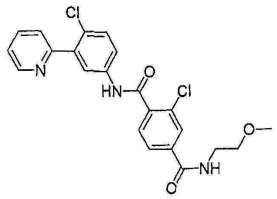
[0651] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 디에틸아민 히드로클로라이드에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4,N^4-디에틸테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)443(M)$^+$.

[0652] 실시예 112 (S)-2-클로로-N1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N4-(2-히드록시프로필)-테레프탈아미드

[0653] 

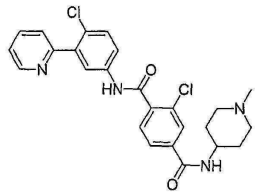
[0654] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 (S)-1-아미노-2-프로판올에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 (S)-2-클로로-N1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N4-(2-히드록시프로필)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)444(M)$^+$.

[0655] 실시예 113 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-메톡시에틸)테레프탈아미드

[0656] 

[0657] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 2-메톡시에탄아민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-메톡시에틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)444(M)$^+$.

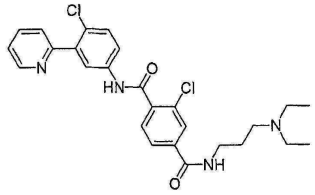
[0658] 실시예 114 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1-메틸피페리딘-4-일)테레프탈아미드



[0659]

[0660] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 4-아미노-1-메틸피페리딘에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1-메틸피페리딘-4-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)483$(M)^+$.

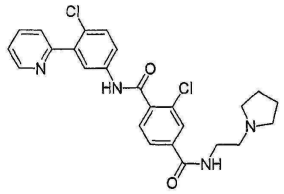
[0661] 실시예 115 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(3-(디에틸아미노)프로필)테레프탈아미드



[0662]

[0663] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 N,N-디에틸프로필렌디아민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(3-(디에틸아미노)프로필)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)499$(M)^+$.

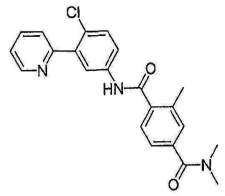
[0664] 실시예 116 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)테레프탈아미드



[0665]

[0666] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 N-(2-아미노에틸)피롤리딘에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)483$(M)^+$.

[0667] 실시예 117 N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4,N^4,2-트리메틸테레프탈아미드

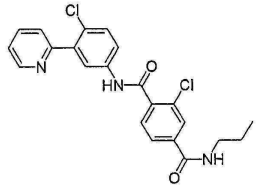


[0668]

[0669] 밀봉된 튜브내에서, 1.94 g의 디메틸 2-브로모테레프탈레이트를 4 mL의 HMPA에 용해하고 질소로 탈기시킨 후 1.1 mL의 테트라메틸 주석 및 0.077 g의 팔라듐 테트라키스트리페닐포스펜을 첨가하였다. 튜브를 밀봉한 후, 16시간 동안 65°C로 가열하였다. 이 후 에틸에테르와 물로 분배하고, 추출하였다. 유기층을 5% 수산화암모늄, 1N HCl으로 세척하고, 다시 5% 수산화 암모늄으로 세척한 후, 마지막으로 물로 세척하였다. 황산 나트륨으로 용매를 여과하고 증발시켜 1.44 g의 조질 디메틸 2-메틸테레프탈레이트를 얻었다. 210 mg의 디메틸 2-메틸테레프탈레이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 4-(메톡시카르보닐)-3-메틸벤조산을 얻었다. 실리카겔 크

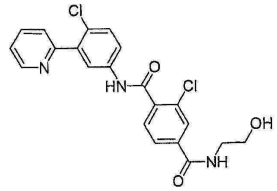
로마토그래피(헥산에서 0% 내지 70% EtOAc 구배)를 수행하여 115 mg의 4-(메톡시카르보닐)-3-메틸벤조산을 수득하였다. 그 후 4-(메톡시카르보닐)-3-메틸벤조산을 방법 G를 통하여 디메틸아민 히드로클로라이드에 커플링하였다. 그 후 조질 메틸 4-(디메틸카르바모일)-2-메틸벤조에이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 110 mg의 4-(디메틸카르바모일)-2-메틸벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 110 mg의 4-(디메틸카르바모일)-2-메틸벤조산에 커플링하여 N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4,N^4,2-트리메틸테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)394$(M)^+$.

[0670] 실시예 118 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-프로필테레프탈아미드

[0671] 

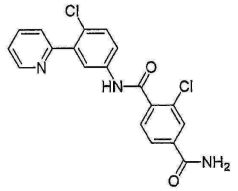
[0672] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 프로필아민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-프로필테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)430$(M)^+$.

[0673] 실시예 119 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-히드록시에틸)테레프탈아미드

[0674] 

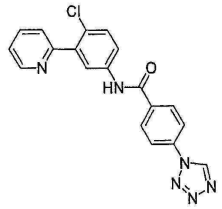
[0675] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 프로판올아민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-히드록시에틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)428$(M)^+$.

[0676] 실시예 120 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드

[0677] 

[0678] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 암모늄 클로라이드에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)386$(M)^+$.

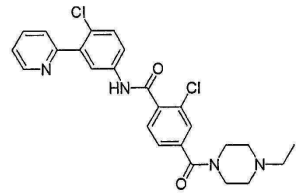
[0679] 실시예 121 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(1H-테트라졸-1-일)벤지미드



[0680]

[0681] 방법 G를 사용하여 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린(50 mg)과 4-(1H-테트라졸-1-일)벤조산을 커플링하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(1H-테트라졸-1-일)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)421.0(M)$^{+}$.

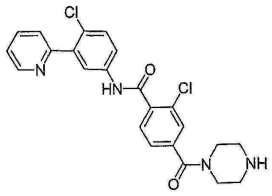
[0682] 실시예 122 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-에틸피페라진-1-카르보닐)벤지미드



[0683]

[0684] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 1-에틸피페라진에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-에틸피페라진-1-카르보닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)483(M)$^{+}$.

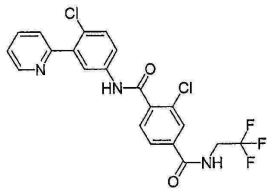
[0685] 실시예 123 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피페라진-1-카르보닐)벤지미드



[0686]

[0687] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 Boc-피페라진에 커플링하였다. 건조될 때까지 유기층을 증발시키고 TFA로 처리하였다. 1시간 후에 TFA를 제거하고 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피페라진-1-카르보닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)455(M)$^{+}$.

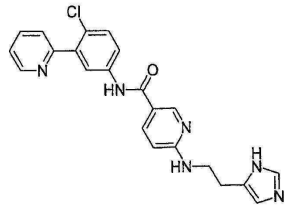
[0688] 실시예 124 2-클로로-N^{1}-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^{4}-(2,2,2-트리플루오로에틸)테레프탈아미드



[0689]

[0690] 75 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 2,2,2-트리플루오로에틸아민에 커플링하였다. 생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^{1}-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^{4}-(2,2,2-트리플루오로에틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)469(M)$^{+}$.

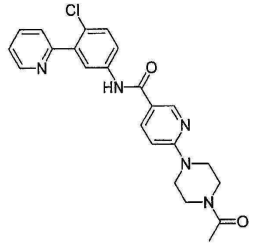
[0691] 실시예 125 6-(2-(1H-이미다졸-5-일)에틸아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드



[0692]

[0693] 부탄올(0.5 mL)에서 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드(50 mg)와 100 mg의 히스타민을 사용하여 방법 F를 수행하였다. 조생성물을을 역상 HPLC에서 정제하여 6-(2-(1H-이미다졸-5-일)에틸아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드를 수득하였다. MS(Q1)419(M)$^+$.

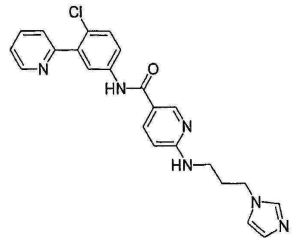
[0694] 실시예 126 6-(4-아세틸피페라진-1-일)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드



[0695]

[0696] 부탄올(0.5 mL)에서 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드(50 mg)와 0.12 mL의 아세틸피페라진을 사용하여 방법 F를 수행하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 6-(4-아세틸피페라진-1-일)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드를 수득하였다. MS(Q1)436(M)$^+$.

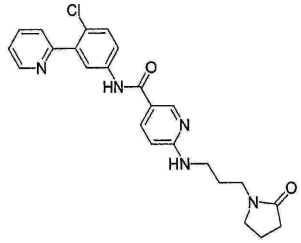
[0697] 실시예 127 6-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드



[0698]

[0699] 부탄올(0.5 mL)에서 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드(50 mg)와 125 mg의 1-(3-아미노프로필)이미다졸을 사용하여 방법 F를 수행하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 6-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드를 수득하였다. MS(Q1)433(M)$^+$.

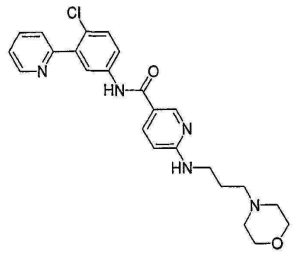
[0700] 실시예 128 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필아미노)니코틴아미드



[0701]

[0702] 부탄올(0.5 mL)에서 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드(50 mg)와 0.42 mL의 1-(3-아미노프로필)-2-피롤리디논을 사용하여 방법 F를 수행하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필아미노)니코틴아미드를 수득하였다. MS(Q1)450(M)$^+$.

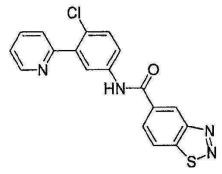
[0703] 실시예 129 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3-모르폴리노프로필아미노)니코틴아미드



[0704]

[0705] 부탄올(0.5 mL)에서 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-카르복사미드(50 mg)과 0.14 mL의 N-(3-아미노프로필)모르폴린을 사용하여 방법 F를 수행하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3-모르폴리노프로필아미노)니코틴아미드를 수득하였다. MS(Q1)452(M)$^{+}$.

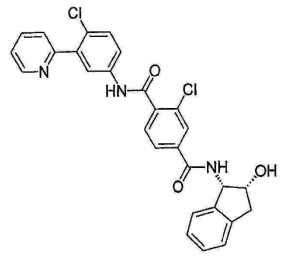
[0706] 실시예 130 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤조[d][1,2,3]티아디아졸-5-카르복사미드



[0707]

[0708] 50 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 벤조-1,2,3- 티아디아졸-5-카르복실산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤조[d][1,2,3]티아디아졸-5-카르복사미드를 수득하였다. MS(Q1)367(M)$^{+}$.

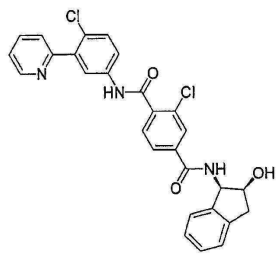
[0709] 실시예 131 2-클로로-N^{1}-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^{4}-((1S,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)테레프탈아미드



[0710]

[0711] 60 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 (1S,2R)-1-아미노-2,3-디히드로-1H-인덴-2-올에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^{1}-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^{4}-((1S,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)518.2(M)$^{+}$.

[0712] 실시예 132 2-클로로-N^{1}-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^{4}-((1R,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)테레프탈아미드

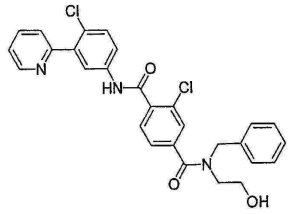


[0713]

[0714] 60 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 (1R,2S)-1-아미노-

2,3-디히드로-1H-인덴-2-올에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-((1R,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)518.2$(M)^+$.

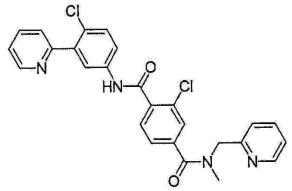
[0715] 실시예 133 N^4-벤질-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-히드록시에틸)테레프탈아미드



[0716]

[0717] 40 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 2-(벤질아미노)에탄올에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N^4-벤질-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-히드록시에틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)520$(M)^+$.

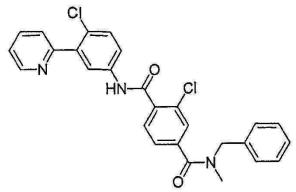
[0718] 실시예 134 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-메틸-N^4-(피리딘-2-일메틸)테레프탈아미드



[0719]

[0720] 40 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 N-메틸-1-(피리딘-2-일)메탄아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-메틸-N^4-(피리딘-2-일메틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)491$(M)^+$.

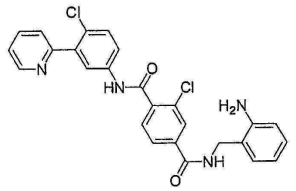
[0721] 실시예 135 N^4-벤질-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-메틸테레프탈아미드



[0722]

[0723] 40 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 N-메틸-1-페닐메탄아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N^4-벤질-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-메틸테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)490.1$(M)^+$.

[0724] 실시예 136 N^4-(2-아미노벤질)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드

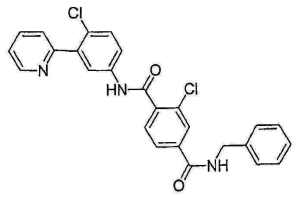


[0725]

[0726] 60 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 N^1-페닐에탄-1,2-디아

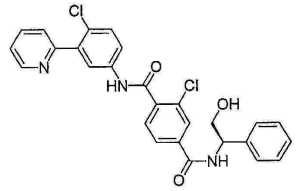
민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N^4-(2-아미노벤질)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)491$(M)^+$.

[0728] 실시예 137 N^4-벤질-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드

[0729] 

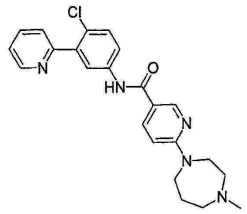
[0730] 60 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 벤질아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N^4-벤질-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)476$(M)^+$.

[0731] 실시예 138 (R)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-히드록시-1-페닐에틸)테레프탈아미드

[0732] 

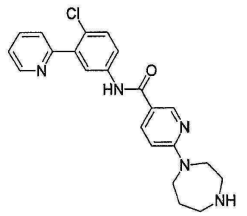
[0733] 60 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 (R)-2-아미노-2-페닐에탄올에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 (R)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-히드록시-1-페닐에틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)506$(M)^+$.

[0734] 실시예 139 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)니코틴아미드

[0735] 

[0736] 50 mg의 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드를 방법 F를 통하여 1-메틸-1,4-디아제판과 반응시켰다. 건조될 때까지 증발시키고 역상 HPLC에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS(Q1)422$(M)^+$.

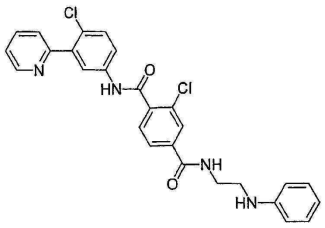
[0737] 실시예 140 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(1,4-디아제판-1-일)니코틴아미드

[0738] 

[0739] 50 mg의 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드를 방법 F를 통하여 1,4-디아제판과 반응시켰다. 건조될 때까지 증발시키고 역상 HPLC에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(1,4-디아제판-1-

일)니코틴아미드를 수득하였다. MS(Q1)408(M)$^+$.

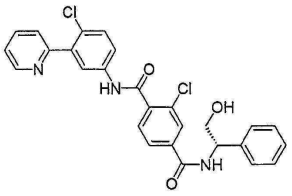
[0740] 실시예 141 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-(페닐아미노)에틸)테레프탈아미드



[0741]

[0742] 62 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 N^1-페닐에탄-1,2-디아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-(페닐아미노)에틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)505.1(M)$^+$.

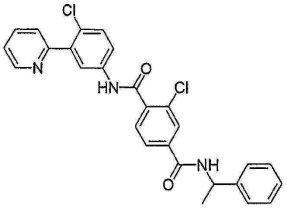
[0743] 실시예 142 (S)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-히드록시-1-페닐에틸)테레프탈아미드



[0744]

[0745] 62 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 (S)-2-아미노-2-페닐에탄올에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 (S)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-히드록시-1- 페닐에틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)506(M)$^+$.

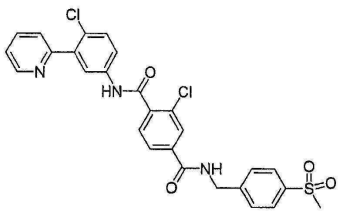
[0746] 실시예 143 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1-페닐에틸)테레프탈아미드



[0747]

[0748] 62 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 1-페닐에탄아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1-페닐에틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)490.1(M)$^+$.

[0749] 실시예 144 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(4-(메틸술포닐)벤질)테레프탈아미드

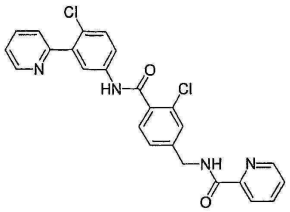


[0750]

[0751] 62 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 (4-(메틸술포닐)페닐)메탄아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(4-(메틸술포닐)벤질)테레프탈아미드를 수득하였다.

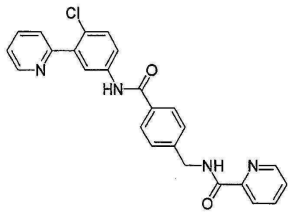
MS(Q1)554(M)$^{+}$.

[0752] 실시예 145 N-(3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질)피콜린아미드

[0753] 

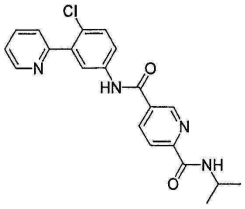
[0754] 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 4-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)-2-클로로벤조산에 커플링하여 tert-부틸 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질카르바메이트를 수득하였다. 이어서 tert-부틸 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질카르바메이트를 디옥산에서 4N HCl로 처리하여 Boc 보호기를 제거하고 4-(아미노메틸)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드의 HCl염을 형성하였다. 54 mg의 4-(아미노메틸)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드의 조질 HCl 염을 방법 G를 통하여 피콜린산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N-(3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질)피콜린아미드를 수득하였다. MS(Q1)477.3(M)$^{+}$.

[0755] 실시예 146 N-(4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질)피콜린아미드

[0756] 

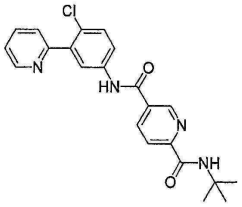
[0757] 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 4-((tert-부톡시카르보닐아미노)메틸)벤조산에 커플링하여 tert-부틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질카르바메이트를 수득하였다. 이 후 tert-부틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질카르바메이트를 디옥산 중 4N HCl로 처리하여 Boc 보호기를 제거하고 4-(아미노메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드의 HCl 염을 형성하였다. 50 mg의 4-(아미노메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드의 조질 HCl 염을 방법 G를 통하여 피콜린산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N-(4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질)피콜린아미드를 수득하였다. MS(Q1)443.3(M)$^{+}$.

[0758] 실시예 147 N^{5}-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^{2}-이소프로필피리딘-2,5-디카르복사미드

[0759] 

[0760] 250 mg의 5-(메톡시카르보닐)피콜린산을 방법 G를 통하여 이소프로필아민에 커플링하였다. 조질 메틸 6-(이소프로필카르바모일)니코티네이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 227 mg의 6-(이소프로필카르바모일)니코틴산을 수득하였다. 60 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 6-(이소프로필카르바모일)니코틴산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N^{5}-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^{2}-이소프로필피리딘-2,5-디카르복사미드를 수득하였다. MS(Q1)395.1(M)$^{+}$.

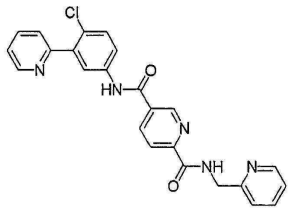
[0761] 실시예 148 N^2-tert-부틸-N^5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-2,5-디카르복사미드



[0762]

[0763] 250 mg의 5-(메톡시카르보닐)피콜린산을 방법 G를 통하여 tert-부틸아민에 커플링하였다. 조질 메틸 6-(tert-부틸카르바모일)니코티네이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 250 mg의 6-(tert-부틸카르바모일)니코틴산을 수득하였다. 60 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 6-(tert-부틸카르바모일)니코틴산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N^2-tert-부틸-N^5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-2,5-디카르복사미드를 수득하였다. MS(Q1)409(M)$^+$.

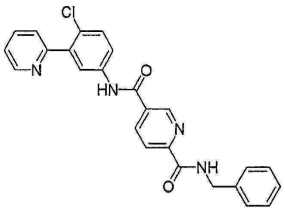
[0764] 실시예 149 N^5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^2-(피리딘-2-일메틸)피리딘-2,5-디카르복사미드



[0765]

[0766] 250 mg의 5-(메톡시카르보닐)피콜린산을 방법 G를 통하여 피리딘-2-일메탄아민에 커플링하였다. 조질 메틸 6-(피리딘-2-일메틸카르바모일)니코티네이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 250 mg의 6-(피리딘-2-일메틸카르바모일)니코틴산을 수득하였다. 60 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 6-(피리딘-2-일메틸카르바모일)니코틴산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N^5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^2-(피리딘-2-일메틸)피리딘-2,5-디카르복사미드를 수득하였다. MS(Q1)444.1(M)$^+$.

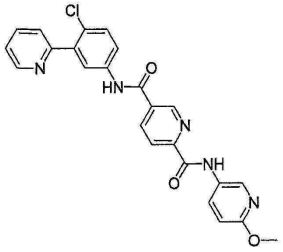
[0767] 실시예 150 N^2-벤질-N^5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-2,5-디카르복사미드



[0768]

[0769] 250 mg의 5-(메톡시카르보닐)피콜린산을 방법 G를 통하여 벤질아민에 커플링하였다. 조질 메틸 6-(벤질카르바모일)니코티네이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 300 mg의 6-(벤질카르바모일)니코틴산을 수득하였다. 60 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 6-(벤질카르바모일)니코틴산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N^2-벤질-N^5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)피리딘-2,5-디카르복사미드를 수득하였다. MS(Q1)443.1(M)$^+$.

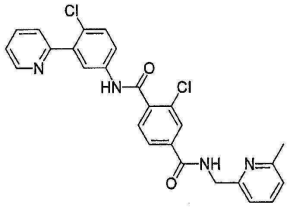
[0770] 실시예 151 N^5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^2-(6-메톡시피리딘-3-일)피리딘-2,5-디카르복사미드



[0771]

[0772] 250 mg의 5-(메톡시카르보닐)피콜린산을 방법 G를 통하여 6-메톡시피리딘-3-아민에 커플링하였다. 조질 메틸 6-(6-메톡시피리딘-3-일카르바모일)니코티네이트 를 방법 M을 통하여 가수분해하여 196 mg의 6-(6-메톡시피리딘-3-일카르바모일)니코틴산을 수득하였다. 60 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 6-(6-메톡시피리딘-3-일카르바모일)니코틴산에 커플링하였다. 조생성물을 재결정화하여 순수한 N^5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^2-(6-메톡시피리딘-3-일)피리딘-2,5-디카르복사미드를 수득하였다. MS(Q1)460$(M)^+$.

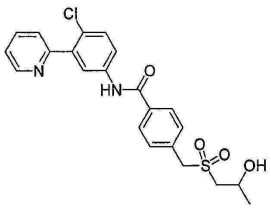
[0773] 실시예 152 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)테레프탈아미드



[0774]

[0775] 1.5mL THF 내의 2.5 mL의 디이소프로필아조디카르복실레이트를 실온에서 무수 THF 내의 250 mg의 (6-메틸피리딘-2-일)메탄올, 2.8 g의 트리페닐포스핀 및 1.6 g의 이소인돌린-1,3-디온 용액에 적가하였다. 2시간동안 교반하고, TLC로 모니터링하였다. 반응이 종결되면, 용매를 농축시키고, 조물질을 물과 클로로포름 내에서 3번 추출하고 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 조생성물을 이스코 콤비-플래쉬로 정제하여 2-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다. 350 mg의 2-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온을 EtOH 내에서 440 ㎕의 히드라진 모노히드레이트로 처리하고 수시간 동안 환류하여 (6-메틸피리딘-2-일)메탄아민을 수득하였다. 조질 (6-메틸피리딘-2-일)메탄아민을 증발시키고 방법 G를 통하여 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산에 직접 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)491.1$(M)^+$.

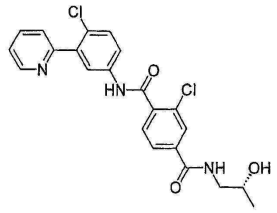
[0776] 실시예 153 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2-히드록시프로필술포닐)메틸)벤지미드



[0777]

[0778] 1 g의 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트를 방법 Q를 통하여 1-메르캅토프로판-2-올과 반응시켰다. 1 g의 메틸 4-((2-히드록시프로필티오)메틸)벤조에이트를 -78°C, DCM 중 2g의 MCPBA로 산화시켜 조질 메틸 4-((2-히드록시프로필술포닐)메틸)벤조에이트를 형성하였다. 이를 증발시키고 이스코 콤비-플래쉬로 정제하여 567 mg의 순수한 메틸 4-((2-히드록시프로필술포닐)메틸)벤조에이트를 수득하고 이를 다시 방법 M을 통하여 가수분해하여 328 mg의 4-((2-히드록시프로필술포닐)메틸)벤조산을 얻었다. 50 mg의 4-클로로-3-(피리딘 2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 4-((2-히드록시프로필술포닐)메틸)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2-히드록시프로필술포닐)메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)445.3$(M)^+$.

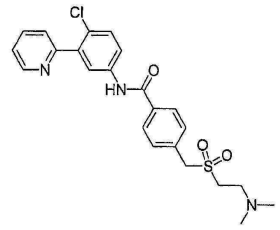
[0779] 실시예 154 (R)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-히드록시프로필)테레프탈아미드



[0780]

[0781] 100 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 (R)-2-아미노-2-페닐에탄올에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 (R)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-히드록시프로필)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)444.3$(M)^+$.

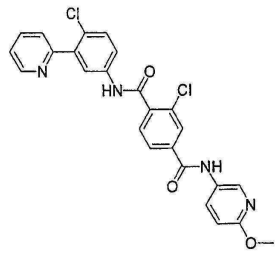
[0782] 실시예 155 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2-(디메틸아미노)에틸술포닐)메틸)벤지미드



[0783]

[0784] 500 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 E를 통하여 4-(브로모메틸)벤조산에 커플링하였다. 170 mg의 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 방법 Q를 통하여 2-(디메틸아미노)에탄티올 히드로클로라이드와 반응시켰다. 140 mg의 조질 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2-(디메틸아미노)에틸티오)메틸)벤지미드를 방법 R을 통하여 옥손과 반응시켰다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2-(디메틸아미노)에틸술포닐)메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)458.3$(M)^+$.

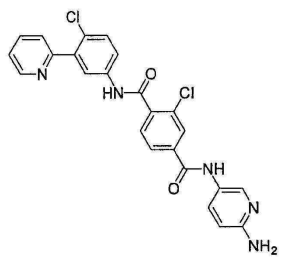
[0785] 실시예 156 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(6-메톡시피리딘-3-일)테레프탈아미드



[0786]

[0787] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 6-메톡시피리딘-3-아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(6-메톡시피리딘-3-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)493$(M)^+$.

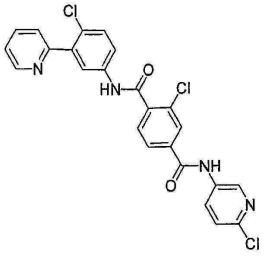
[0788] 실시예 157 N^4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드



[0789]

[0790] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 피리딘-2,5-디아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N^4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)478$(M)^+$.

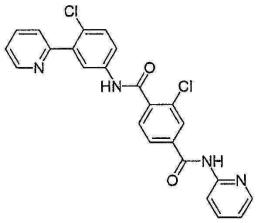
[0791] 실시예 158 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(6-클로로피리딘-3-일)테레프탈아미드



[0792]

[0793] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 6-클로로피리딘-3-아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(6-클로로피리딘-3-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)497$(M)^+$.

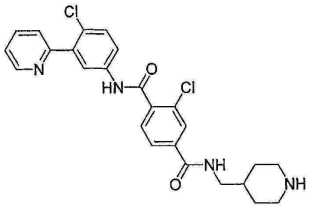
[0794] 실시예 159 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-2-일) 테레프탈아미드



[0795]

[0796] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 피리딘-2-아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피리딘-2-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)463$(M)^+$.

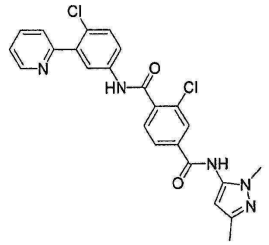
[0797] 실시예 160 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피페리딘-4-일메틸)테레프탈아미드



[0798]

[0799] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 피페리딘-4-일메탄아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(피페리딘-4-일메틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)483$(M)^+$.

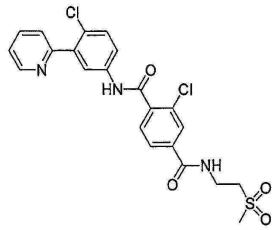
[0800] 실시예 161 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1,3-디메틸-1 H-피라졸-5-일)테레프탈아미드



[0801]

[0802] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 1,3-디메틸-1H-피라졸-5-아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)480$(M)^+$.

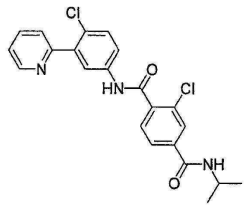
[0803] 실시예 162 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-(메틸술포닐)에틸)테레프탈아미드



[0804]

[0805] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 2-(메틸술포닐)에탄아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-(2-(메틸술포닐)에틸)테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)492$(M)^+$.

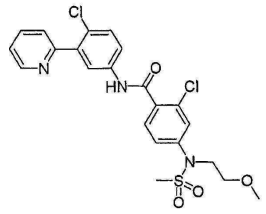
[0806] 실시예 163 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-이소프로필테레프탈아미드



[0807]

[0808] 50 mg의 3-클로로-4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤조산을 방법 G를 통하여 이소프로필아민에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4-이소프로필테레프탈아미드를 수득하였다. MS(Q1)428$(M)^+$.

[0809] 실시예 164 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2-메톡시에틸)메틸술포아미도)벤지미드

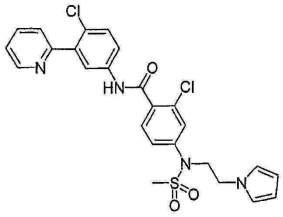


[0810]

[0811] 100 mL EtOH 내의 5 g의 메틸 2-클로로-4-니트로벤조에이트에 20 g의 염화 주석(II)을 몇 번에 걸쳐 첨가하였다. 55°C로 가열하고 완료시까지 TLC로 모니터링하였다. 용매를 농축시키고, 에멀젼을 줄이기 위하여 TEA와 함께 물과 에틸 아세테이트에서 추출을 수행하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과 및

농축을 하여 3.9 g의 메틸 4-아미노-2-클로로벤조에이트를 얻었다. 메탄술포닐 클로라이드를 적가하기 전에 DCM 내에서 485 ㎕의 피리딘과 함께 1 g의 메틸 4-아미노-2-클로로벤조에이트를 0°C로 냉각시켰다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 용매를 농축하고 조물질을 에틸 아세테이트에 용해하고 포화 중탄산염 용액으로 추출하고 그 후 염수로 추출하였다. 조물질을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 농축을 하여 1.54 g의 메틸 2-클로로-4-(메틸술폰아미도)벤조에이트를 얻었다. 107 ㎕의 1-브로모-2-메톡시에탄 및 556 mg의 탄산세슘을 DMF 내의 150 mg의 메틸 2-클로로-4-(메틸술폰아미도)벤조에이트에 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에서 포화 중탄산염으로 두 번, 염수로 한 번 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과 및 농축을 하여 메틸 2-클로로-4-(N-(2-메톡시에틸)메틸술폰아미도)벤조에이트를 얻었다. 182 mg의 메틸 2-클로로-4-(N-(2-메톡시에틸)메틸술폰아미도)벤조에이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 169 mg의 조질 2-클로로-4-(N-(2-메톡시에틸)메틸술폰아미도)벤조산을 수득하였다. 65 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 2-클로로-4-(N-(2-메톡시에틸)메틸술폰아미도)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2-메톡시에틸)메틸술폰아미도)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)494(M)$^+$.

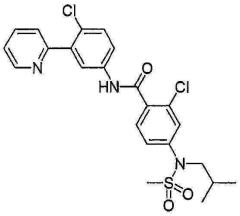
[0812] 실시예 165 4-(N-(2-(1H-피롤-1-일)에틸)메틸술폰아미도)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드

[0813] 

[0814] 200 ㎕의 1-(2-브로모에틸)-1H-피롤 및 556 mg의 세슘 카르보네이트을 DMF 내의 150 mg의 메틸 2-클로로-4-(메틸술폰아미도)벤조에이트에 첨가하고 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에서 중탄산염으로 두 번, 염수로 한번 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조한 후, 여과 및 농축을 하여 메틸 4-(N-(2-(1H-피롤-1-일)에틸)메틸술폰아미도)-2-클로로벤조에이트를 얻었다. 230 mg의 메틸 4-(N-(2-(1H-피롤-1-일)에틸)메틸술폰아미도)-2-클로로벤조에이트 를 방법 M을 통하여 가수분해하여 221 mg의 조질 4-(N-(2-(1H-피롤-1-일)에틸)메틸술폰아미도)-2-클로로벤조산을 수득하였다.

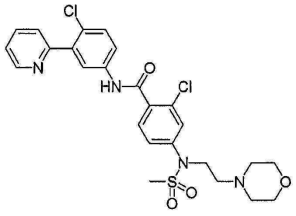
[0815] 64 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 4-(N-(2-(1H- 피롤-1-일)에틸)메틸술폰아미도)-2-클로로벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 4-(N-(2-(1H-피롤-1-일)에틸)메틸술폰아미도)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)529(M)$^+$.

[0816] 실시예 166 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-이소부틸메틸술폰아미도)벤지미드

[0817] 

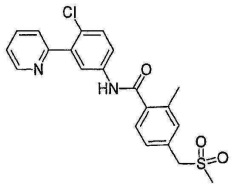
[0818] 175 ㎕의 1-요오도-2-메틸프로판 및 740 mg의 탄산세슘을 2 mL DMF 내의 200 mg의 메틸 2-클로로-4-(메틸술폰아미도)벤조에이트에 첨가하고 전자레인지 내에서 140°C로 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에서 물로 두 번 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과, 농축을 하고 이스코 콤비-플래쉬로 정제를 하여 메틸 2-클로로-4-(N-이소부틸메틸술폰아미도)벤조에이트를 얻었다. 120 mg의 메틸 2-클로로-4-(N-이소부틸메틸술폰아미도)벤조에이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 110 mg의 조질 2-클로로-4-(N-이소부틸메틸술폰아미도)벤조산을 수득하였다. 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 2-클로로-4-(N-이소부틸메틸술폰아미도)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-이소부틸메틸술폰아미도)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)492(M)$^+$.

[0819] 실시예 167 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2-모르폴리노에틸)메틸술폰아미도)벤지미드

[0820] 

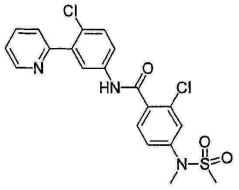
[0821] 1.2 g의 4-(2-클로로에틸)모르폴린 및 2.5 g의 탄산세슘을 7 mL DMF 내의 334 mg 메틸 2-클로로-4-(메틸술폰아미도)벤조에이트에 첨가하고, 전자레인지에서 150°C로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에서 물로 두 번 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과, 농축을 하여 조질 메틸 2-클로로-4-(N-(2-모르폴리노에틸)메틸술폰아미도)벤조에이트를 얻었다. 476 mg의 메틸 2-클로로-4-(N-(2-모르폴리노에틸)메틸술폰아미도)벤조에이트를 방법 M을 통하여 가수분해하고 역상 HPLC에서 정제하여 460 mg의 조질 2-클로로-4-(N-(2-모르폴리노에틸)메틸술폰아미도)벤조산을 수득하였다. 100 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 2-클로로-4-(N-(2-모르폴리노에틸)메틸술폰아미도)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2-모르폴리노에틸)메틸술폰아미도)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)549(M)$^{+}$.

[0822] 실시예 168 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드

[0823] 

[0824] 410 mg의 디메틸 2-메틸테레프탈레이트를 방법 M을 통하여 가수분해하고 이스코 콤비-플래쉬로 정제하여 4-(메톡시카르보닐)-3-메틸벤조산을 수득하였다. THF 내의 2.6 mL의 1M BH_3-THF 복합체 용액을 적가하기 전에, 2 mL THF 내에서 255 mg의 4-(메톡시카르보닐)-3-메틸벤조산을 0°C로 냉각하였다. 이 후 빙조를 제거하고 실온에서 TLC로 약 50% 완료시점에서 반응이 교착될 때까지 교반하였다. 빙조를 제거하기 전에, 0°C로 재냉각하고 2.6 mL의 BH_3-THF를 추가로 적가하였다. 이를 완료한 후, 0°C로 재냉각하고 3N HCl을 적가하면서 켄칭시켰다. 수층을 에틸 아세테이트로 두 번 추출하였고, 이후 유기층을 중탄산염 용액과 염수로 한 번 추출한 후, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 메틸 4-(히드록시메틸)-2-메틸벤조에이트를 얻었다. 260 mg의 트리페닐포스핀 및 395 mg의 NBS를 첨가하기 전에 5 mL DCM 내의 220 mg의 메틸 4-(히드록시메틸)-2-메틸벤조에이트를 0°C로 냉각하였다. 이를 농축시키고 이스코 콤비-플래쉬로 직접 정제하여 순수한 메틸 4-(브로모메틸)-2-메틸벤조에이트를 얻었다. 255 mg의 메틸 4-(브로모메틸)-2-메틸벤조에이트를 방법 O를 통하여 반응시켜 메틸 2-메틸-4-(메틸술포닐메틸)벤조에이트를 얻었다. 그 후 250 mg의 메틸 2-메틸-4-(메틸술포닐메틸)벤조에이트를 방법 M을 통하여 45°C로 1시간 동안 가열하면서 가수분해하여 2-메틸-4-(메틸술포닐메틸)벤조산을 얻었다. 202 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 2-메틸-4-(메틸술포닐메틸)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)415(M)$^{+}$.

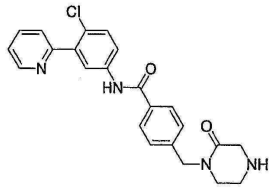
[0825] 실시예 169 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤지미드

[0826] 

[0827] 78 ㎕의 요오도메탄 및 447 mg의 탄산세슘을 3 mL DMF 내의 300 mg의 메틸 2-클로로-4-(메틸술폰아미도)벤조에이트에 첨가하고 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에서 포화 중탄산염으로 두 번, 염수로 한 번 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 조질 메틸 2-클로로-4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트를 얻었다. 295 mg의 메틸 2-클로로-4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 249 mg의 2-클로로-4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조산을 수득하였다.

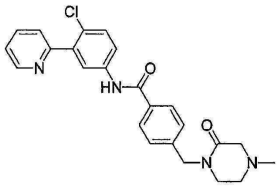
[0828] 100 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 2-클로로-4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)450(M)$^{+}$.

[0829] 실시예 170 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2-옥소피페라진-1-일)메틸)벤지미드

[0830] 

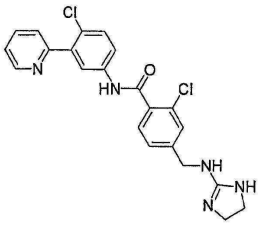
[0831] 500 mg의 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트를 45°C, 9 mL DMF에서 480 mg의 tert-부틸 3-옥소피페라진-1-카르복실레이트 및 1 g의 탄산세슘과 반응시켰다. 반응이 종결되면, 에틸 아세테이트에서 포화 중탄산염으로 두 번 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 tert-부틸 4-(4-(메톡시카르보닐)벤질)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다. 613 mg의 tert-부틸 4-(4-(메톡시카르보닐)벤질)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 4-((4-(tert-부톡시카르보닐)-2-옥소피페라진-1-일)메틸)벤조산을 얻었다. 200 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 4-((4-(tert-부톡시카르보닐)-2-옥소피페라진-1-일)메틸)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 에틸 아세테이트에서 포화 중탄산염으로 두 번 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 조질 tert-부틸 4-(4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다. 이 후 4N HCl을 조질 tert-부틸 4-(4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트에 첨가하고 농축하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2-옥소피페라진-1-일)메틸)벤지미드의 HCl 염을 얻었다. 역상 HPLC로 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2-옥소피페라진-1-일)메틸)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)421.3(M)$^{+}$.

[0832] 실시예 171 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4-메틸-2-옥소피페라진- 1-일)메틸)벤지미드

[0833] 

[0834] DMF에서 1 mL의 2% AcOH 안의 185 mg의 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 및 55 mg의 파라포름알데히드를 200 mg의 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2-옥소피페라진-1-일)메틸)벤지미드의 HCl 염에 첨가하였다. 이를 완료한 후, 에틸 아세테이트에서 중탄산염과 염수로 한번 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 농축하고 역상 HPLC로 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)435.3(M)$^{+}$.

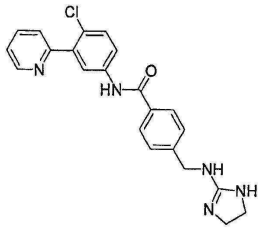
[0835] 실시예 172 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4,5-디히드로- 1H-이미다졸-2-일아미노)메틸)벤지미드



[0836]

[0837] 100 mg의 4-(아미노메틸)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드의 조질 HCl 염을 전자레인지에서 150°C로 5분 동안 500 ㎕의 DMF 내의 100 ㎕의 DIPEA 및 72 mg의 1-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-3,5-디메틸-1H-피라졸과 반응시켰다. 조생성물을 건조될 때까지 농축하고, 역상 HPLC로 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일아미노)메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)440(M)$^{+}$.

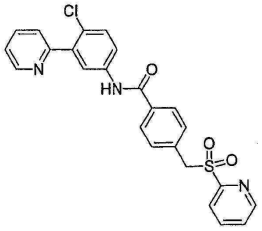
[0838] 실시예 173 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일아미노)메틸)벤지미드



[0839]

[0840] 100 mg의 4-(아미노메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드의 조질 HCl 염을 전자레인지에서 150°C로 5분 동안 1mL DMF 내의 110 ㎕ DIPEA 및 80 mg의 1-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-3,5-디메틸-1H-피라졸과 반응시켰다. 조생성물을 건조될 때까지 농축시키고 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일아미노)메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)406(M)$^{+}$.

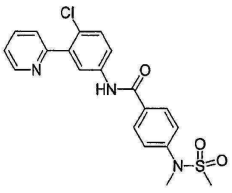
[0841] 실시예 174 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((피리딘-2-일술포닐)메틸)벤지미드



[0842]

[0843] 500 mg의 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트를 방법 Q를 통하여 피리딘-2-티올과 반응시켰다. 260 mg의 메틸 4-((피리딘-2-일티오)메틸)벤조에이트를 방법 R을 통하여 반응시켜 메틸 4-((피리딘-2-일술포닐)메틸)벤조에이트를 얻었다. 275 mg의 메틸 4-((피리딘-2-일술포닐)메틸)벤조에이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 4-((피리딘-2-일술포닐)메틸)벤조산을 얻었다. 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 4-((피리딘-2-일술포닐)메틸)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((피리딘-2-일술포닐)메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)464.1(M)$^{+}$.

[0844] 실시예 175 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤지미드

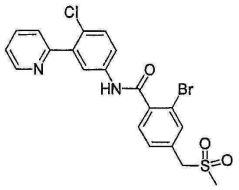


[0845]

[0846] 260 ㎕의 메탄술포닐 클로라이드를 적가하기 전에 500 mg의 메틸 4-(메틸아미노)벤조에이트를 DCM 중 270 ㎕의

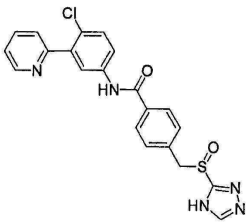
피리딘과 함께 0°C로 냉각하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 용매를 농축시키고 조물질을 에틸 아세테이트에 용해시키고 0.1N NaOH 용액으로 두 번 추출하였다. 조물질을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 메틸 4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트를 얻었다. 698 mg의 메틸 4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조에이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조산을 얻었다. 100 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-메틸메틸술폰아미도)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)416.3(M)$^+$.

[0847] 실시예 176 2-브로모-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드

[0848] 

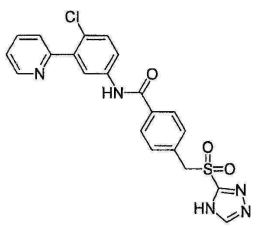
[0849] 1.2 g의 2-브로모-4-메틸벤조산을 방법 N을 통하여 브롬화시켰다. 100 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 E를 통하여 160 mg의 2-브로모-4-(브로모메틸)벤조산에 커플링하였다. 213 mg의 2-브로모-4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 방법 O를 통하여 반응시켜 2-브로모-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드를 얻고 이를 역상 HPLC로 정제하여 순수한 2-브로모-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)481.2(M)$^+$.

[0850] 실시예 177 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드

[0851] 

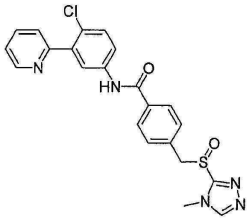
[0852] 500 mg의 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트를 방법 Q를 통하여 4H-1,2,4-트리아졸-3-티올과 반응시켰다. 이 후 542 mg의 메틸 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)메틸)벤조에이트를 방법 R을 통하여 반응시켜 메틸 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)벤조에이트와 메틸 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)벤조에이트의 약 1:9 혼합물을 얻었다. 467 mg의 혼합물을 방법 M을 통하여 가수분해하여 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)벤조산과 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)벤조산을 얻었다. 107 mg의 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)벤조산 및 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)벤조산의 혼합물을 방법 G를 통하여 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린에 커플링하였다. 혼합물을 역상 HPLC에서 분리하여 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)438.1(M)$^+$.

[0853] 실시예 178 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드

[0854] 

[0855] 107 mg의 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)벤조산 및 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)벤조산의 혼합물을 방법 G를 통하여 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린에 커플링하였다. 혼합물을 역상 HPLC에서 분리하여 4-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)454.3(M)$^+$.

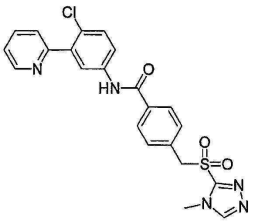
[0856] 실시예 179 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)벤지미드



[0857]

[0858] 500 mg의 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트를 방법 Q를 통하여 4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-티올과 반응시켰다. 그 후 804 mg의 메틸 4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)메틸)벤조에이트를 방법 R을 통하여 반응시켜 메틸 4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)벤조에이트 및 메틸 4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)벤조에이트의 약 1:9 혼합물을 얻었다. 740 mg의 혼합물을 방법 M을 통하여 가수분해하여 4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)벤조산 및 4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)벤조산을 얻었다. 114 mg의 4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)벤조산 및 4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)벤조산의 혼합물을 방법 G를 통하여 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린에 커플링하였다. 혼합물을 역상 HPLC에서 분리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)452.3(M)$^{+}$.

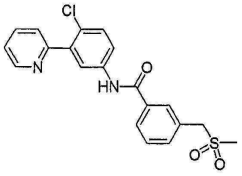
[0859] 실시예 180 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)벤지미드



[0860]

[0861] 114 mg의 4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술피닐)메틸)벤조산 및 4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)벤조산의 혼합물을 방법 G를 통하여 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린에 커플링하였다. 혼합물을 역상 HPLC에서 분리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일술포닐)메틸)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)468.1(M)$^{+}$.

[0862] 실시예 181 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(메틸술포닐메틸)벤지미드

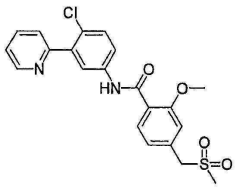


[0863]

[0864] 300 mg의 메틸 3-(브로모메틸)벤조에이트를 방법 O를 통하여 반응시켜 메틸 3-(메틸술포닐메틸)벤조에이트를 얻었다. 230 mg의 메틸 3-(메틸술포닐메틸)벤조에이트를 방법 M을 통하여 반응시켜 3-(메틸술포닐메틸)벤조산을 얻었다.

[0865] 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 3-(메틸술포닐메틸)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(메틸술포닐메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)401(M)$^{+}$.

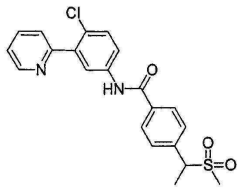
[0866] 실시예 182 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메톡시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[0867]

[0868] 900 mg의 2-메톡시-4-메틸벤조산을 방법 N을 통하여 브롬화시켜 4-(브로모메틸)-2-메톡시벤조산을 얻었다. 100 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 E를 통하여 132 mg의 4-(브로모메틸)-2-메톡시벤조산에 커플링하였다. 211 mg의 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메톡시벤지미드를 방법 O를 통하여 반응시키고 역상 HPLC로 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메톡시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)431(M)$^{+}$.

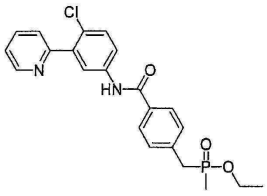
[0869] 실시예 183 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(1-(메틸술포닐)에틸)벤지미드



[0870]

[0871] 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 E를 통하여 93 mg의 4-(1-브로모에틸)벤조산에 커플링하였다. 153 mg의 4-(1-브로모에틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 방법 O를 통하여 반응시키고 역상 HPLC로 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(1-(메틸술포닐)에틸)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)415.3(M)$^{+}$.

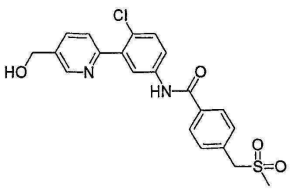
[0872] 실시예 184 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질(메틸)포스피네이트



[0873]

[0874] 90 mg의 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 전자레인지에서 120°C로 5분 동안 45 ㎕의 디에틸 메틸포스포나이트와 반응시켰다. 이를 건조될 때까지 증발시키고 역상 HPLC로 정제하여 순수한 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤질(메틸)포스피네이트를 얻었다. MS(Q1)429(M)$^{+}$.

[0875] 실시예 185 N-(4-클로로-3-(5-(히드록시메틸)피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드

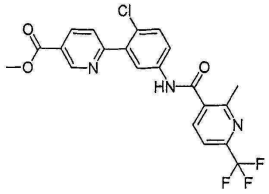


[0876]

[0877] 75 mL의 (5-메틸피리딘-2-일)아연(II) 브로마이드를 방법 B를 통하여 4 g의 1-클로로-2-요오도-4-니트로벤젠과 반응시켰다. 5 mL의 황산 내의 935 mg의 2-(2-클로로-5-니트로페닐)-5-메틸피리딘에 2.25 g의 산화 크롬(III)을 천천히 첨가하고 완료될 때까지 실온에서 수시간 동안 교반하였다. 얼음물을 첨가하여 희석시키고, 수 층을 에틸 아세테이트로 3 번 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 6-(2-클로로-5-니트로페닐)니코틴산을 얻었다. 704 mg의 6-(2-클로로-5-니트로페닐)니코틴산을 20 mL의 MeOH에서 디옥산 내의 3.1 mL 4N HCl로 에스테르화시켰다. 이를 농축하고 염기 후처리를 한 후, 황산 마그네슘으로 건조

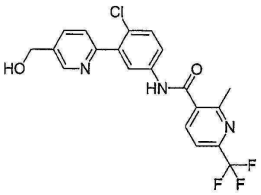
시키고, 여과, 농축을 하여 메틸 6-(2-클로로-5-니트로페닐)니코티네이트를 얻었다. 681 mg의 메틸 6-(2-클로로-5-니트로페닐)니코티네이트를 25 mL의 EtOH에서 1 mL의 HCl 및 2.1 g의 염화 주석(II)으로 처리하였다. 이를 완료한 후, EtOH을 농축시키고, 에멀젼을 줄이기 위하여 TEA와 함께 물과 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 조질 메틸 6-(5-아미노-2-클로로페닐)니코티네이트를 얻었다. 296 mg의 메틸 6-(5-아미노-2-클로로페닐)니코티네이트를 방법 G를 통하여 266 mg의 4-(메틸술포닐메틸)벤조산에 커플링하였다. 0°C, 20 mL의 EtOH에서 518 mg의 메틸 6-(2-클로로-5-(4-(메틸술포닐메틸)벤즈아미도)페닐)니코티네이트에 640 mg의 나트륨 보로히드라이드를 천천히 첨가하였다. 이 후 완료될 때까지 1시간 동안 환류시키고, 물과 함께 켄칭시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하고 역상 HPLC로 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(5-(히드록시메틸)피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)431.1(M)$^{+}$.

[0878] 실시예 186 6-(2-클로로-5-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)페닐)니코티네이트

[0879] 

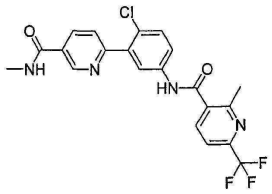
[0880] 200 mg의 메틸 6-(5-아미노-2-클로로페닐)니코티네이트를 방법 D를 통하여 255 ㎕의 2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코티노일 클로라이드로 처리하고 역상 HPLC로 정제하여 순수한 6-(2-클로로-5-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)페닐)니코티네이트를 얻었다. MS(Q1)450(M)$^{+}$.

[0881] 실시예 187 N-(4-클로로-3-(5-(히드록시메틸)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드

[0882] 

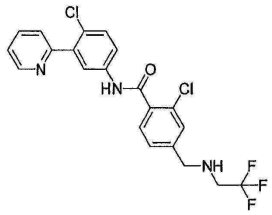
[0883] 0°C에서 5 mL의 EtOH 내의 110 mg의 메틸 6-(2-클로로-5-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)페닐)니코티네이트에 148 mg의 나트륨 보로히드라이드를 천천히 첨가하였다. 이 후 완료될 때까지 1시간 동안 환류시키고, 물과 함께 켄칭시킨 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 한 후, 역상 HPLC로 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(5-(히드록시메틸)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 얻었다. MS(Q1)422.1(M)$^{+}$.

[0884] 실시예 188 N-(4-클로로-3-(5-(메틸카르바모일)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드

[0885] 

[0886] 120 mg의 6-(2-클로로-5-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)페닐)니코티네이트를 방법 M을 통하여 가수분해하였다. 112 mg의 6-(2-클로로-5-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)페닐)니코틴산을 방법 G를 통하여 메틸아민 히드로클로라이드에 커플링하고 역상 HPLC로 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(5-(메틸카르바모일)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 얻었다. MS(Q1)449(M)$^{+}$.

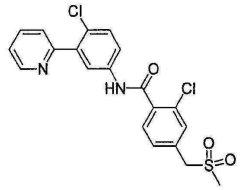
[0887] 실시예 189 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)벤지미드



[0888]

[0889] 350 mL의 DCM 내의 2 mL의 황산 및 24.9 g의 2-클로로-4-(메톡시카르보닐)벤조산에 이소부틸렌 기체를 -78°C에서 용매가 포화될 때까지 첨가하고 뚜껑을 단단히 닫았다. 실온에서 몇 일간 놓아두고, 뚜껑을 제거하기 전에 -78°C로 재냉각하였다. 용매를 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 중탄산염으로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과, 농축을 하여 31.4 g의 1-tert-부틸 4-메틸 2-클로로테레프탈레이트를 얻었다. 3.35 g의 1-tert-부틸 4-메틸 2-클로로테레프탈레이트를 방법 M을 통하여 가수분해하였다. THF 내의 19.5 mL의 1M BH_3-THF 복합체 용액을 적가하기 전에 2.5 g의 4-(tert-부톡시카르보닐)-3-클로로벤조산을 25 mL의 THF에서 0°C로 냉각하였다. 이 후 빙조를 제거하고 실온에서 TLC로 약 50% 완료시점에서 반응이 교착될 때까지 교반하였다. 0°C로 재냉각시키고, 빙조를 제거하기 전에 추가로 19.5 mL의 BH_3-THF를 적가하였다. 이를 완료한 후, 0°C로 재냉각시키고 3N HCl을 적가하면서 켄칭시켰다. 수 층을 에틸 아세테이트로 두 번 추출하고 이어서 유기층을 중탄산 용액과 염수로 한 번 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 tert-부틸 2-클로로-4-(히드록시메틸)벤조에이트를 얻었다. 665 mg의 트리페닐포스핀 및 417 mg의 NBS를 첨가하기 전에 5 mL DCM 내의 564 mg의 tert-부틸 2-클로로-4-(히드록시메틸)벤조에이트를 0°C로 냉각하였다. 이를 농축시키고 이스코 콤비-플래쉬로 직접 정제하여 순수한 tert-부틸 2-클로로-4-(히드록시메틸)벤조에이트를 얻었다. 147 mg의 tert-부틸 4-(브로모메틸)-2-클로로벤조에이트를 방법 P를 통하여 DMSO 내에서 2,2,2-트리플루오로에탄아민과 반응시켰다. 45°C 디옥산에서 141 mg의 tert-부틸 2-클로로-4-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)벤조에이트를 4N HCl로 처리하고 농축하여 2-클로로-4-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)벤조산을 얻었다. 50 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 75 mg의 2-클로로-4-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 순수한 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2,2,2-트리플루오로에틸아미노)메틸)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)454.6$(M)^+$.

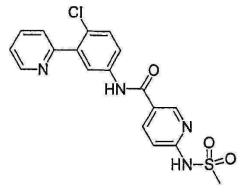
[0890] 실시예 190 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[0891]

[0892] 3.01 g의 tert-부틸 4-(브로모메틸)-2-클로로벤조에이트를 방법 O를 통하여 반응시켜 tert-부틸 2-클로로-4-(메틸술포닐메틸)벤조에이트를 얻었다. 45°C 디옥산에서 1.2 g의 tert-부틸 2-클로로-4-(메틸술포닐메틸)벤조에이트를 10 mL의 4N HCl로 처리하고, 이를 완료한 후 농축하여 조질 2-클로로-4-(메틸술포닐메틸)벤조산을 얻었다. 775 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 1 g의 2-클로로-4-(메틸술포닐메틸)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 순수한 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)435$(M)^+$.

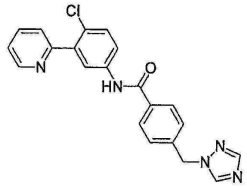
[0893] 실시예 191 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(메틸술폰아미도)니코틴아미드



[0894]

[0895] 100 mg의 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드를 방법 F를 통하여 메탄술폰아미드 및 108 ㎕의 2-tert-부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸-퍼히드로-1,3,2-디아자포스포린과 반응시켰다. 조생성물을 건조될 때까지 농축시키고 역상 HPLC로 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(메틸술폰아미도)니코틴아미드를 얻었다. MS(Q1)403(M)$^{+}$.

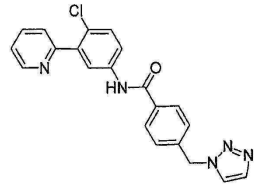
[0896] 실시예 192 4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드



[0897]

[0898] 88 mg의 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 방법 P를 통하여 45 mg의 1H-1,2,4-트리아졸에 커플링하였다. 이를 건조될 때까지 증발시키고 역상 HPLC로 정제하여 4-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)390(M)$^{+}$.

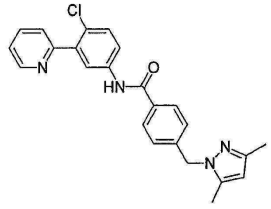
[0899] 실시예 193 4-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드



[0900]

[0901] 88 mg의 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 방법 P를 통하여 40 ㎕의 1H-1,2,3-트리아졸에 커플링하였다. 이를 건조될 때까지 증발시키고 역상 HPLC로 정제하여 4-((1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)390.1(M)$^{+}$.

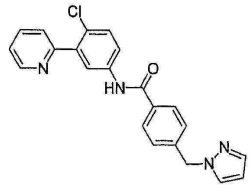
[0902] 실시예 194 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)벤지미드



[0903]

[0904] 70 mg의 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 방법 P를 통하여 50 mg의 3,5-디메틸-1H-피라졸에 커플링하였다. 이를 건조될 때까지 증발시키고 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((3,5-디메틸-1H- 피라졸-1-일)메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)417.3(M)$^{+}$.

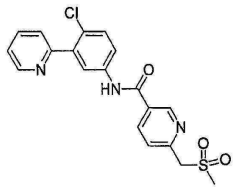
[0905] 실시예 195 4-((1H-피라졸-1-일)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드



[0906]

[0907] 70 mg의 4-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 방법 P를 통하여 36 mg의 1H-피라졸에 커플링하였다. 이를 건조될 때까지 증발시키고 역상 HPLC로 정제하여 4-((1H-피라졸-1-일)메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)389.3(M)$^{+}$.

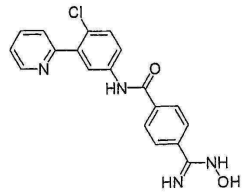
[0908] 실시예 196 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(메틸술포닐메틸)니코틴아미드



[0909]

[0910] 1.2 g의 6-메틸니코틴산을 방법 N을 통하여 브롬화시켜서 6-(브로모메틸)니코틴산을 얻었다. 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 E를 통하여 87 mg의 6-(브로모메틸)니코틴산에 커플링하였다. 145 mg의 6-(브로모메틸)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드를 방법 O를 통하여 반응시키고 역상 HPLC로 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(메틸술포닐메틸)니코틴아미드를 수득하였다. MS(Q1)402(M)$^{+}$.

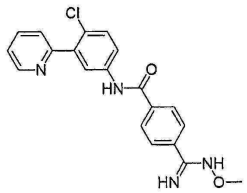
[0911] 실시예 197 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-히드록시카르밤이미도일)벤지미드



[0912]

[0913] 240 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 207 mg의 4-시아노벤조산에 커플링하였다. 10 mL의 EtOH 내의 2.5 mL의 DIPEA 및 445 mg의 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-시아노벤지미드에 793 mg 히드록실아민 히드로클로라이드를 첨가하고 반응이 종결될 때까지 60°C로 가열하였다. 이 후 용매를 증발시키고, 에틸 아세테이트에서 물로 두 번 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-히드록시카르밤이미도일)벤지미드를 얻었다. MS(Q1)367.4(M)$^{+}$.

[0914] 실시예 198 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-메톡시카르밤이미도일)벤지미드

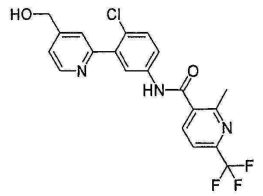


[0915]

[0916] 1.5 mL의 디옥산에서 100 mg의 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-히드록시카르밤이미도일)벤지미드를 0°C로 냉각하였다. 5 mL의 2N NaOH를 천천히 첨가한 후 33 ㎕의 디메틸술페이트를 적가하였다. 빙조를 제거하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 후 증발시키고 에틸 아세테이트에서 물로 두 번 추출한 후, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 순수한 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-메톡시카르밤이미도일)

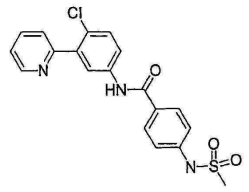
벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)381(M)$^+$.

[0917] 실시예 199 N-(4-클로로-3-(4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드

[0918] 

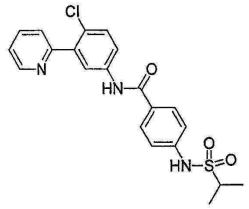
[0919] 75 mL의 (4-메틸피리딘-2-일)아연(II) 브로마이드를 방법 B를 통하여 4 g의 1-클로로-2-요오도-4-니트로벤젠과 반응시켰다. 1.5 mL의 황산 내의 300 mg의 2-(2-클로로-5-니트로페닐)-4-메틸피리딘에 362 mg의 산화 크롬(III)을 천천히 첨가하고, 이를 완료할 때까지 실온에서 수 시간 동안 교반하였다. 얼음물을 첨가하여 이를 희석시키고 수 층을 에틸 아세테이트로 3 번 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 2-(2-클로로-5-니트로페닐)이소니코틴산을 얻었다. 55°C에서 16시간 동안 10 mL의 MeOH에서 디옥산 내의 750 ㎕의 4N HCl로 300 mg의 2-(2-클로로-5-니트로페닐)이소니코틴산을 에스테르화시켰다. 이를 농축시키고 염기 후처리를 한 후, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 메틸 2-(2-클로로-5-니트로페닐)이소니코티네이트를 얻었다. 259 mg의 메틸 2-(2-클로로-5-니트로페닐)이소니코티네이트를 10 mL EtOH 내의 500 ㎕ HCl 및 200 mg의 염화 주석(II)로 처리하였다. 이를 완료한 후, EtOH을 농축시키고, 에멀젼을 줄이기 위하여 TEA와 함께 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 조질 메틸 2-(5-아미노-2-클로로페닐)이소니코티네이트를 얻었다. 240 mg의 메틸 메틸 2-(5-아미노-2-클로로페닐)이소니코티네이트를 방법 D를 통하여 204 ㎕의 2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코티노일 클로라이드로 처리하였다. 0°C, 5 mL의 EtOH 내의 100 mg의 메틸 2-(2-클로로-5-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)페닐)이소니코티네이트에 135 mg의 나트륨 보로히드라이드를 천천히 첨가하였다. 이 후 완료될 때까지 1시간 동안 환류시키고, 물로 켄칭시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하고 역상 HPLC로 정제하여 순수한 N-(4-클로로-3-(4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드를 얻었다. MS(Q1)422.1(M)$^+$.

[0920] 실시예 200 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐아미드)벤지미드

[0921] 

[0922] 300 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 270 mg의 4-니트로벤조산에 커플링하였다. 10 mL의 EtOH에서 2.5 mL의 HCl 내의 520 mg의 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-니트로벤지미드에 1.3 g의 염화 주석(II)를 첨가하고 55°C에서 교반하였다. 이를 완료한 후, 농축시키고, 에멀젼을 줄이기 위하여 TEA와 함께 물에서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 4-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 얻었다. 100 mg의 4-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 500 ㎕ DCM 내의 90 ㎕ DIPEA 및 30 ㎕의 메탄술포닐 클로라이드와 반응시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고 염기 후처리를 한 후, 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐아미드)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)402(M)$^+$.

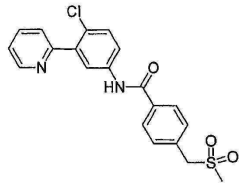
[0923] 실시예 201 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(1-메틸에틸술폰아미도)벤지미드



[0924]

[0925] 151 mg의 4-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 500 ㎕ DCM 내의 205 ㎕ DIPEA 및 105 ㎕의 프로판-2-술포닐 클로라이드와 반응시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고, 염기 후처리를 한 후, 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(1-메틸에틸술폰아미도)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)430(M)$^+$.

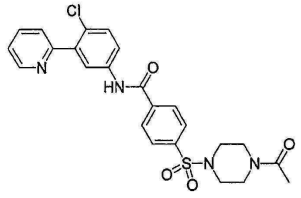
[0926] 실시예 202 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[0928]

[0929] 1 g의 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트를 방법 O를 통하여 반응시켰다. 2.77 g의 메틸 4-(메틸술포닐메틸)벤조에이트를 방법 M을 통하여 가수분해하였다. 1 g의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 1.15 g의 4-(메틸술포닐메틸)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 염기 후처리를 하고, 이소프로필아세테이트와 에테르의 1:1 비율로 재결정화하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)401(M)$^+$.

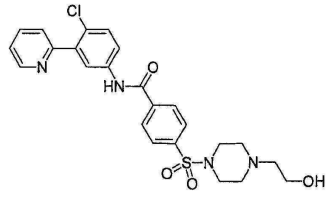
[0930] 실시예 203 4-(4-아세틸피페라진-1-일술포닐)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드



[0931]

[0932] 1 g의 4-(클로로술포닐)벤조산을 방법 H를 통하여 646 ㎕ 의 1-(피페라진-1-일)에탄온과 반응시켰다. 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 125 mg의 4-(4-아세틸피페라진-1-일술포닐)벤조산에 커플링하고 역상 HPLC로 정제하여 4-(4-아세틸피페라진-1-일술포닐)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)499.4(M)$^+$.

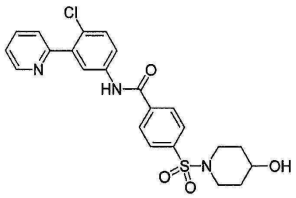
[0933] 실시예 204 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일술포닐)벤지미드



[0934]

[0935] 1 g의 4-(클로로술포닐)벤조산을 방법 H를 통하여 615 ㎕의 2-(피페라진-1-일)에탄올과 반응시켰다. 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 125 mg의 4-(4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일술포닐)벤조산에 커플링하고 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)501.3(M)$^+$.

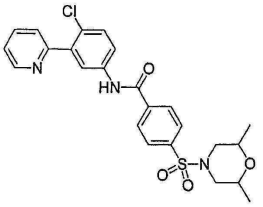
[0936] 실시예 205 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-히드록시피페리딘-1-일술포닐)벤지미드



[0937]

[0938] 1 g의 4-(클로로술포닐)벤조산을 방법 H를 통하여 506 ㎕의 피페리딘-4-올과 반응시켰다. 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 114 mg의 4-(4-히드록시피페리딘-1-일술포닐)벤조산에 커플링하고 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-히드록시피페리딘-1-일술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)472.3(M)$^{+}$.

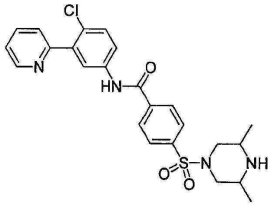
[0939] 실시예 206 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2,6-디메틸모르폴리노술포닐)벤지미드



[0940]

[0941] 1 g의 4-(클로로술포닐)벤조산을 방법 H를 통하여 616 ㎕의 2,6-디메틸모르폴린과 반응시켰다. 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 120 mg의 4-(2,6-디메틸모르폴리노술포닐)벤조산에 커플링하고 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2,6-디메틸모르폴리노술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)486.3(M)$^{+}$.

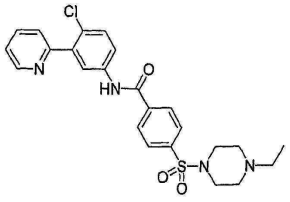
[0942] 실시예 207 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3,5-디메틸피페라진-1-일술포닐)벤지미드



[0943]

[0944] 1 g의 4-(클로로술포닐)벤조산을 방법 H를 통하여 570 mg의 2,6-디메틸피페라진과 반응시켰다. 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 119 mg의 4-(3,5-디메틸피페라진-1-일술포닐)벤조산에 커플링하고 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3,5-디메틸피페라진-1-일술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)485.4(M)$^{+}$.

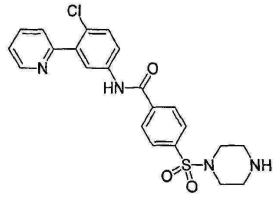
[0945] 실시예 208 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)벤지미드



[0946]

[0947] 1 g의 4-(클로로술포닐)벤조산을 방법 H를 통하여 570 mg의 1-에틸피페라진과 반응시켰다. 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 4-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)벤조산에 커플링하고 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)을 수득하였다. MS(Q1)485(M)$^{+}$.

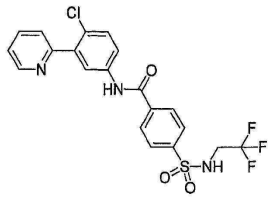
[0948] 실시예 209 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피페라진-1-일술포닐)벤지미드



[0949]

[0950] 1 g의 4-(클로로술포닐)벤조산을 방법 H를 통하여 931 mg의 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트와 반응시켰다. 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 을 방법 G를 통하여 150 mg의 4-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일술포닐)벤조산에 커플링하였다. 조생성물에 염기 후처리를 하고, TFA로 처리하여 Boc 기를 제거하고, 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피페라진-1-일술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)457.1(M)$^{+}$.

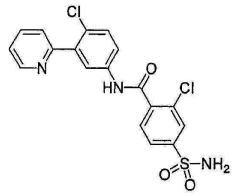
[0951] 실시예 210 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)술파모일)벤지미드



[0952]

[0953] 1 g의 4-(클로로술포닐)벤조산을 방법 H를 통하여 500 ㎕의 2,2,2-트리플루오로에탄아민과 반응시켰다. 60 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 92 mg의 4-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)술파모일)벤조산에 커플링하고 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)술파모일)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)470(M)$^{+}$.

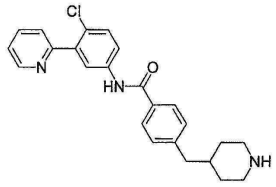
[0954] 실시예 211 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-술파모일벤지미드



[0955]

[0956] 13 mL의 물 내의 818 mg의 아질산나트륨 용액을 0°C에서 5 mL HCl 및 15 mL AcOH 내의 2g의 메틸 4-아미노-2-클로로벤조에이트 용액에 적가하였다. 반응물을 빙조에서 꺼내고 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이와 동시에 1 mL의 물 내의 460 mg의 염화 구리II 디히드레이트 용액을 0°C에서 10 mL의 AcOH 내의 이산화황 기체의 포화 용액에 첨가하였다. 염화 구리II와 이산화황 기체를 함유하는 냉각된 용액을 아질산나트륨을 함유하는 재냉각된 최초 용액에 천천히 첨가하였다. 이를 실온까지 가온하고 가스가 더 이상 방출되지 않을 때까지 교반하였다. 이를 셀라이트로 여과하고 황-오렌지색 고체가 나올 때까지 교반된 얼음물 비커에 부었다. 얼음물 용액을 부흐너 깔때기로 여과하여 메틸 2-클로로-4-(클로로술포닐)벤조에이트 침전물을 수집하고 진공하에서 24시간 동안 건조시켰다. 1 g의 메틸 2-클로로-4-(클로로술포닐)벤조에이트를 MeOH 내의 2 mL의 2M 암모니아 용액 및 5 mL MeOH 내의 970 ㎕ DIPEA 용액에 첨가하였다. 이를 종결한 후, 농축시키고 포화 중탄산염으로 두 번 추출한 후, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과, 농축을 하여 메틸 2-클로로-4-술파모일벤조에이트를 얻었다. 777 mg의 메틸 2-클로로-4-술파모일벤조에이트를 방법 M을 통하여 가수분해하여 조질 2-클로로-4-술파모일벤조산을 수득하였다. 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 91 mg의 조질 2-클로로-4-술파모일벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-술파모일벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)422(M)$^{+}$.

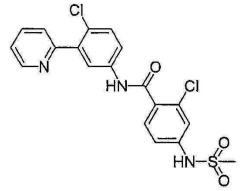
[0957] 실시예 212 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피페리딘-4-일메틸)벤지미드



[0958]

[0959] 75 mg의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 125 mg의 4-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 디옥산 중 4N HCl로 처리하고, 증발시키고, 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피페리딘-4-일메틸)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)406.1(M)$^{+}$.

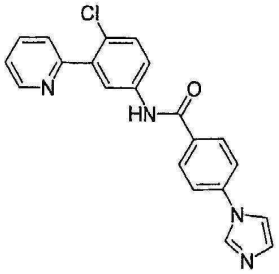
[0960] 실시예 213 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술폰아미도)벤지미드



[0961]

[0962] 4.2 g의 메틸 2-클로로-4-(메틸술폰아미도)벤조에이트를 방법 M을 통하여 가수분해하였다. 1 g의 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린을 방법 G를 통하여 1.35 g의 2-클로로-4-(메틸술폰아미도)벤조산에 커플링하였다. 조생성물을 역상 HPLC에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술폰아미도)벤지미드를 수득하였다. MS(Q1)436.1(M)$^{+}$.

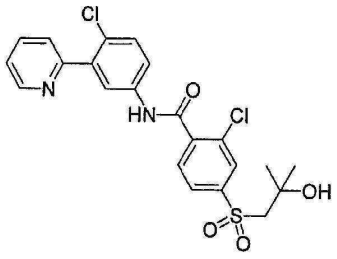
[0963] 실시예 214 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(1H-이미다졸-1-일)벤지미드



[0964]

[0965] 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 75 mg을 방법 G를 통해 4-(1H-이미다졸-1-일)벤조산 78 mg에 커플링시켰다. 조질 생성물을 역상 HPLC 로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(1H-이미다졸-1-일)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 375.3 (M)$^{+}$.

[0966] 실시예 215 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시-2- 메틸프로필술포닐)-벤지미드

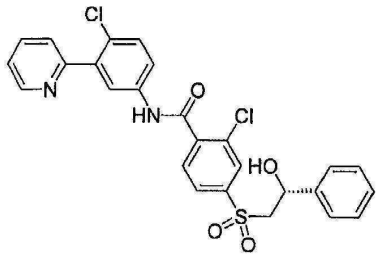


[0967]

[0968] 메틸 4-아미노-2-클로로벤조에이트 8 g을 MeOH 16 mL, H_2O 8 mL 및 진한 염산 8 mL 중에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. H_2O 15 mL 중 아질산나트륨 3.9 g 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 냉각 디아조화 혼합물을 50℃ 내지 60℃에서 H_2O 10 mL 중 칼륨 에틸 크산테이트 13.8 g 용

액에 가하였다. 반응물을 2시간 동안 65℃로 가열하고, 반응이 완성될 때까지 TLC로 모티터링하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (0-10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 메틸 2-클로로-4-(에톡시카르보노티오일티오)벤조에이트를 얻었다. H_2O 20 mL 중 수산화나트륨 2.6 g 용액을 EtOH 40 mL 중 메틸 2-클로로-4-(에톡시카르보노티오일티오)벤조에이트 5.9 g의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응이 완결되었을 때, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 그 다음 10 N 염산을 가하여 pH 3이 되도록 산성화하였다. 고체를 여과하고 H_2O로 세척하여 2-클로로-4-메르캅토벤조산을 얻었다. 5% 황산-메탄올 40 mL 중 2-클로로-4-메르캅토벤조산 3.8 g 용액을 3시간 동안 질소 분위기에서 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시킨 후, H_2O 10 mL를 가하고, 생성된 혼합물을 탄산수소나트륨으로 알칼리화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켜 메틸 2-클로로-4-메르캅토벤조에이트를 얻었다. 이소부틸렌 옥시드 80 mg을 방법 S를 통해 메틸 2-클로로-4-메르캅토벤조에이트와 반응시켜 메틸 2-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로필티오)벤조에이트를 얻었다. 메틸 2-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로필티오)벤조에이트 190mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 2-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로필티오)벤조산을 얻었다. 2-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로필티오)벤조산 160 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 2-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로필술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 60mg을 방법 G를 통해 2-클로로-4-(2-히드록시-2-메틸프로필술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시-2-메틸프로필술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 479.1 $(M)^+$.

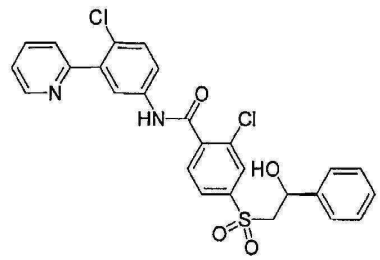
[0969] 실시예 216 (R)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시-2-페닐에틸술포닐)벤지미드



[0970]

[0971] (R)-스티렌 옥시드 150mg을 방법 S를 통해 메틸 2-클로로-4-메르캅토벤조에이트와 반응시켜 (R)-메틸-2-클로로-4-(2-히드록시-2-페닐에틸티오)벤조에이트를 얻었다. (R)-메틸-2-클로로-4-(2-히드록시-2-페닐에틸티오)벤조에이트 190 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 (R)-2-클로로-4-(2-히드록시-2-페닐에틸티오)벤조산을 얻었다. (R)-2-클로로-4-(2-히드록시-2-페닐에틸티오)벤조산 170 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 (R)-2-클로로-4-(2-히드록시-2-페닐에틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 60 mg을 방법 G를 통해 (R)-2-클로로-4-(2-히드록시-2-페닐에틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 (R)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시-2-페닐에틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 527.2 $(M)^+$.

[0972] 실시예 217 (S)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시-2-페닐에틸술포닐)벤지미드

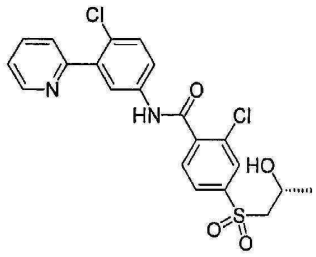


[0973]

[0974] (S)-스티렌 옥시드 119 mg을 방법 S를 통해 메틸 2-클로로-4-메르캅토벤조에이트와 반응시켜 (S)-메틸-2-클로로-4-(2-히드록시-2-페닐에틸티오)벤조에이트를 얻었다. (S)-메틸-2-클로로-4-(2-히드록시-2-페닐에틸티오)벤조에이트 230 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 (S)-2-클로로-4-(2-히드록시-2-페닐에틸티오)벤조산을 얻었다. (S)-2-클로로-4-(2-히드록시-2-페닐에틸티오)벤조산 180 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 (S)-2-클로로-4-(2-히드

록시-2-페닐에틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 60 mg을 방법 G를 통해 (S)-2-클로로-4-(2-히드록시-2-페닐에틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 (S)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시-2-페닐에틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 527.0 $(M)^+$.

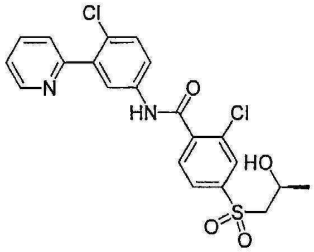
[0975] 실시예 218 (R)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)-벤지미드



[0976]

[0977] (R)-프로필렌 옥시드 140 mg을 방법 S를 통해 메틸 2-클로로-4-메르캅토벤조에이트와 반응시켜 (R)-메틸-2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조에이트를 얻었다. (R)-메틸-2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조에이트 435 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 (R)-2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조산을 얻었다. (R)-2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조산 403 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 (R)-2-클로로-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 298 mg을 방법 G를 통해 (R)-2-클로로-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 (R)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 465.1 $(M)^+$.

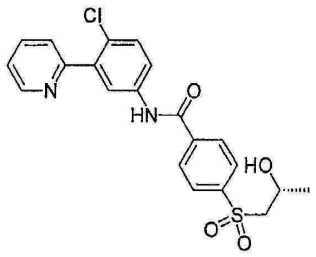
[0978] 실시예 219 (S)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)-벤지미드



[0979]

[0980] (S)-프로필렌 옥시드 86 mg을 방법 S를 통해 메틸 2-클로로-4-메르캅토벤조에이트와 반응시켜 (S)-메틸-2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조에이트를 얻었다. (S)-메틸-2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조에이트 275 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 (S)-2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조산을 얻었다. (S)-2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조산 220 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 (S)-2-클로로-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 70 mg을 방법 G를 통해 (S)-2-클로로-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 (S)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤지미드를 얻었다. MS (Q1) 465.0 $(M)^+$.

[0981] 실시예 220 (R)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤지미드

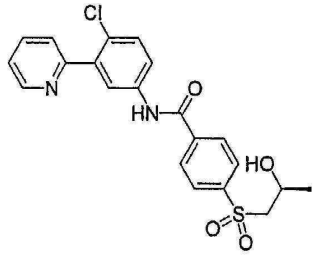


[0982]

[0983] (R)-프로필렌 옥시드 100 mg을 방법 S를 통해 메틸 4-메르캅토벤조에이트와 반응시켜 (R)-메틸 4-(2-히드록시프

로필티오)벤조에이트를 얻었다. (R)-메틸 4-(2-히드록시프로필티오)벤조에이트 169 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 (R)-메틸 4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조에이트를 얻었다. (R)-메틸 4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조에이트 179 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 (R)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 45 mg을 방법 G를 통해 (R)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 (R)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 431.2 $(M)^+$.

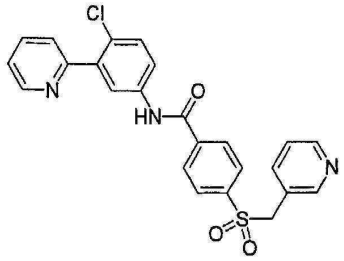
[0984] 실시예 221 (S)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤지미드



[0985]

[0986] (S)-프로필렌 옥시드 150 mg을 방법 S를 통해 메틸 4-메르캅토벤조에이트와 반응시켜 (S)-메틸 4-(2-히드록시프로필티오)벤조에이트를 얻었다. (S)-메틸 4-(2-히드록시프로필티오)벤조에이트 650 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 (S)-메틸 4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조에이트를 얻었다. (S)-메틸 4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조에이트 350 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 (S)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 45 mg을 방법 G를 통해 (S)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 (S)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 431.3 $(M)^+$.

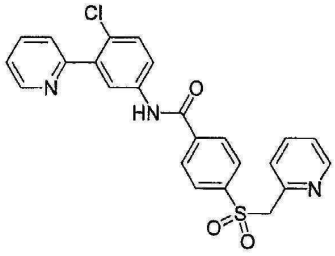
[0988] 실시예 222 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피리딘-3-일메틸술포닐)벤지미드



[0989]

[0990] 3-(브로모메틸)피리딘 히드로브로마이드 1 g을 방법 Q를 통해 메틸 4-메르캅토벤조에이트와 반응시켜 메틸 4-(피리딘-3-일메틸티오)벤조에이트를 얻었다. 메틸 4-(피리딘-3-일메틸티오)벤조에이트 980 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 메틸 4-(피리딘-3-일메틸술포닐)벤조에이트를 얻었다. 메틸 4-(피리딘-3-일메틸술포닐)벤조에이트 760 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 4-(피리딘-3-일메틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 60 mg을 방법 G를 통해 4-(피리딘-3-일메틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피리딘-3-일메틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 464.1 $(M)^+$.

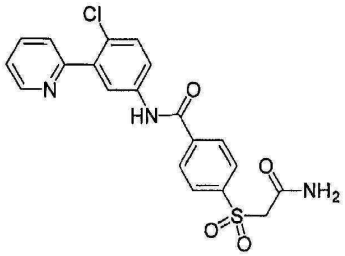
[0991] 실시예 223 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피리딘-2-일메틸술포닐)벤지미드



[0992]

[0993] 2-(브로모메틸)피리딘 히드로브로마이드 1 g을 방법 Q를 통해 메틸 4-메르캅토벤조에이트와 반응시켜 메틸 4-(피리딘-2-일메틸티오)벤조에이트를 얻었다. 메틸 4-(피리딘-2-일메틸티오)벤조에이트 500 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 메틸 4-(피리딘-2-일메틸술포닐)벤조에이트를 얻었다. 메틸 4-(피리딘-2-일메틸술포닐)벤조에이트 470 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 4-(피리딘-2-일메틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 70 mg을 방법 G를 통해 4-(피리딘-2-일메틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(피리딘-2-일메틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 464.1 $(M)^+$.

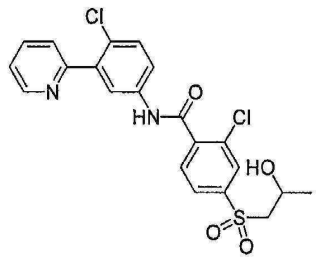
[0994] 실시예 224 4-(2-아미노-2-옥소에틸술포닐)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드



[0995]

[0996] 2-브로모아세트아미드 2.5 g을 방법 Q를 통해 메틸 4-메르캅토벤조에이트와 반응시켜 메틸 4-(2-아미노-2-옥소에틸티오)벤조에이트를 얻었다. 메틸 4-(2-아미노-2-옥소에틸티오)벤조에이트 2.6 g을 방법 R을 통해 반응시켜 메틸 4-(2-아미노-2-옥소에틸술포닐)벤조에이트를 얻었다. 메틸 4-(2-아미노-2-옥소에틸술포닐)벤조에이트 1 g을 방법 M을 통해 가수분해하여 4-(2-아미노-2-옥소에틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 150 mg을 방법 G를 통해 4-(2-아미노-2-옥소에틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 4-(2-아미노-2-옥소에틸술포닐)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 430.2 $(M)^+$.

[0997] 실시예 225 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤지미드

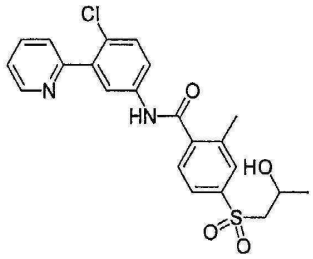


[0998]

[1000] 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴 2 g을 방법 Q를 통해 1-메르캅토-2-프로판올과 반응시켜 2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조니트릴을 얻었다. 2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조니트릴 2.5 g을 방법 T를 통해 반응시켜 2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조산을 얻었다. 2-클로로-4-(2-히드록시프로필티오)벤조산 2.1 g을 방법 R을 통해 반응시켜 2-클로로-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 70 mg을 방법 G를 통해 2-클로로-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상

HPLC 상에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 465.2 $(M)^+$.

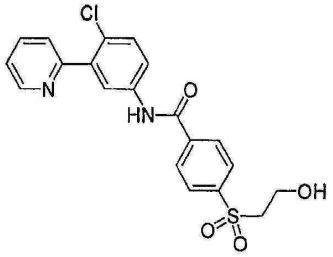
[1001] 실시예 226 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)-2-메틸벤지미드



[1002]

[1003] 4-브로모-2-메틸벤조니트릴 2 g을 방법 Q를 통해 1-메르캅토-2-프로판올과 반응시켜 4-(2-히드록시프로필티오)-2-메틸벤조니트릴을 얻었다. 4-(2-히드록시프로필티오)-2-메틸벤조니트릴 950 mg을 방법 T를 통해 반응시켜 4-(2-히드록시프로필티오)-2-메틸벤조산을 얻었다. 4-(2-히드록시프로필티오)-2-메틸벤조산 1 g을 방법 R을 통해 반응시켜 4-(2-히드록시프로필술포닐)-2-메틸벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 100 mg을 방법 G를 통해 4-(2-히드록시프로필술포닐)-2-메틸벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시프로필술포닐)-2-메틸벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 445.3 $(M)^+$.

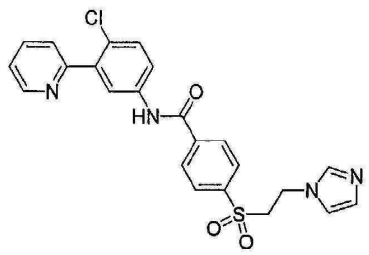
[1004] 실시예 227 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시에틸술포닐)벤지미드



[1005]

[1006] 4-플루오로벤조니트릴 5 g을 방법 Q에서 2-메르캅토에탄올과 함께 사용하여 4-(2-히드록시에틸티오)벤조니트릴을 얻었다. 4-(2-히드록시에틸티오)벤조니트릴 900 mg을 방법 T를 통해 반응시켜 4-(2-히드록시에틸티오)벤조산을 얻었다. 4-(2-히드록시에틸티오)벤조산 1.0 g을 방법 R을 통해 반응시켜 4-(2-히드록시에틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 80 mg을 방법 G를 통해 4-(2-히드록시에틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시에틸술포닐)벤지미드를 수득하엿다. MS (Q1) 417.0 $(M)^+$.

[1007] 실시예 228 4-(2-(1H-이미다졸-1-일)에틸술포닐)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2- 일)페닐)벤지미드

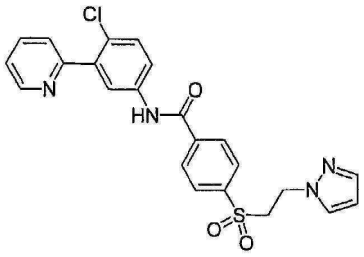


[1008]

[1009] 4-(2-히드록시에틸티오)벤조니트릴 4 g을 방법 R을 통해 반응시켜 4-(2-히드록시에틸술포닐)벤조니트릴을 수득하였다. 트리페닐포스핀 3.0 g을 0℃에서 디클로로메탄 중 4-(2-히드록시에틸술포닐)벤조니트릴 2 g 및 사브롬화탄소 4.7 g의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 H_2O로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피

(0-70% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 4-(2-브로모에틸술포닐)벤조니트릴을 얻었다. 4-(2-브로모에틸술포닐)벤조니트릴 250 mg을 방법 P에서 이미다졸과 함께 사용하여 4-(2-(1H-이미다졸-1-일)에틸술포닐)벤조니트릴을 얻었다. 4-(2-(1H-이미다졸-1-일)에틸술포닐)벤조니트릴 300 mg을 방법 T를 통해 반응시켜 4-(2-(1H-이미다졸-1-일)에틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 60 mg을 방법 G를 통해 4-(2-(1H-이미다졸-1-일)에틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 4-(2-(1H-이미다졸-1-일)에틸술포닐)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 467.1 $(M)^+$.

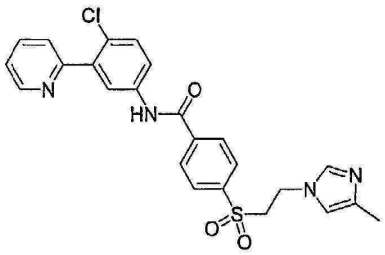
[1010] 실시예 229 4-(2-(1H-피라졸-1-일)에틸술포닐)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2- 일)페닐)벤지미드



[1011]

[1012] 4-(2-브로모에틸술포닐)벤조니트릴 250 mg을 방법 P에서 피라졸과 함께 사용하여 4-(2-(1H-피라졸-1-일)에틸술포닐)벤조니트릴을 수득하였다. 4-(2-(1H-피라졸-1-일)에틸술포닐)벤조니트릴 300 mg을 방법 T를 통해 반응시켜 4-(2-(1H-피라졸-1-일)에틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 75 mg을 방법 G를 통해 4-(2-(1H-피라졸-1-일)에틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제시켜 4-(2-(1H-피라졸-1-일)에틸술포닐)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 467.0 $(M)^+$.

[1013] 실시예 230 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-(4-메틸-1H-이미다졸-1 -일)에틸술포닐)벤지미드

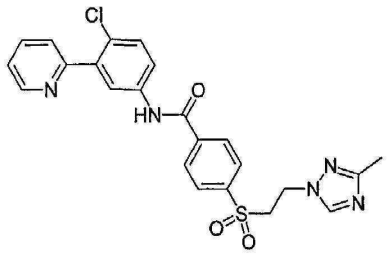


[1014]

[1015] 4-(2-브로모에틸술포닐)벤조니트릴 270 mg을 방법 P에서 4-메틸이미다졸과 함께 사용하여 4-(2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)에틸술포닐)벤조니트릴을 수득하였다. 4-(2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)에틸술포닐)벤조니트릴 320 mg을 방법 T를 통해 반응시켜 4-(2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)에틸술포닐)벤조산을 얻었다.

[1016] 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 70 mg을 방법 G를 통해 4-(2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)에틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)에틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 481.0 $(M)^+$.

[1017] 실시예 231 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸술포닐)벤지미드

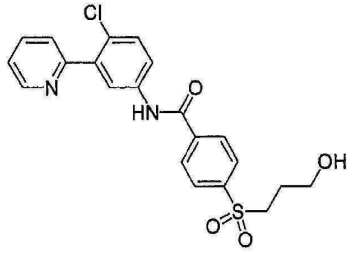


[1018]

[1019] 0℃에서 피리딘 100 mL 중 티오세미카르바지드 10 g의 교반된 현탁액에 아세틸 클로라이드 7.8 mL를 서서히 가하였다. 가하는 동안 온도를 유지하였다(0℃ 내지 4℃). 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 16시간 동

안 교반하였다. 이를 증발시켜 1-아세틸 티오세미카르바지드를 얻었다. 조질 1-아세틸 티오세미카르바지드를 MeOH 70 mL 및 나트륨 메톡시드 12 g 중에 용해시키고, 10시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거하고 잔류물을 H_2O에 용해시킨 다음, 1N HCl을 가하여 pH 2로 산성화하였다. 생성된 고체를 여과한 후 H_2O로 세척하여 3-메틸-1,2,4-트리아졸-5-티올을 얻었다. 0℃에서 3-메틸-1,2,4-트리아졸-5-티올 1 g을 질산 3 mL 및 H_2O 6 mL 중 아질산나트륨 61 mg의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시키고, 포화된 탄산나트륨으로 염기성화하고 농축시켰다. 잔류물을 MeOH에 용해시키고 여과하였다. 여액을 증발시켜 3-메틸-1,2,4-트리아졸을 얻었다. 4-(2-브로모에틸술포닐)벤조니트릴 230 mg을 방법 P에서 3-메틸-1,2,4-트리아졸과 함께 사용하여 4-(2-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸술포닐)벤조니트릴을 수득하였다. 4-(2-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸술포닐)벤조니트릴 310 mg을 방법 T를 통해 반응시켜 4-(2-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 60 mg을 방법 G를 통해 4-(2-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)에틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 482.1 $(M)^+$.

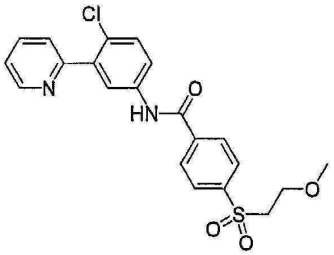
[1020] 실시예 232 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3-히드록시프로필술포닐)벤지미드



[1021]

[1022] 4-플루오로벤조니트릴 5 g을 방법 Q에서 3-메르캅토-1-프로판올과 함께 사용하여 4-(3-히드록시프로필티오)벤조니트릴을 얻었다. 4-(3-히드록시프로필티오)벤조니트릴 1.8 g을 방법 T를 통해 반응시켜 4-(3-히드록시프로필티오)벤조산을 얻었다. 4-(3-히드록시프로필티오)벤조산 1.2 g을 방법 R을 통해 반응시켜 4-(3-히드록시프로필술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 50 mg을 방법 G를 통해 4-(3-히드록시프로필술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3-히드록시프로필술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 431.3 $(M)^+$.

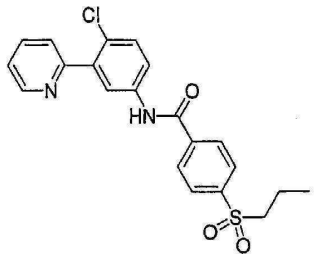
[1023] 실시예 233 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸술포닐)벤지미드



[1025]

[1026] 아세톤 10 mL 중 메틸 4-메르캅토벤조에이트 500 mg, 탄산칼륨 1.6 g, 2-브로모에틸메틸에테르 1.2 g 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 329 mg의 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 H_2O로 세척한 후 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 4-(2-메톡시에틸티오)벤조에이트를 수득하였다. 4-(2-메톡시에틸티오)벤조에이트 240 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 4-(2-메톡시에틸술포닐)벤조에이트를 얻었다. 4-(2-메톡시에틸술포닐)벤조에이트 120 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 4-(2-메톡시에틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 50 mg을 방법 G를 통해 4-(2-메톡시에틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 431.0 $(M)^+$.

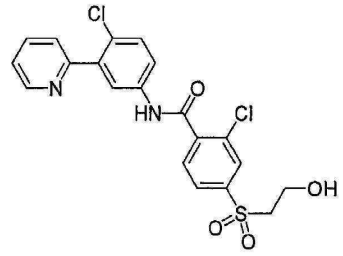
[1027] 실시예 234 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(프로필술포닐)벤지미드



[1028]

[1029] 4-플루오로벤조니트릴 1 g을 방법 Q에서 1-프로판티올과 함께 사용하여 4-(프로필티오)벤조니트릴을 얻었다. 4-(프로필티오)벤조니트릴 860 mg을 방법 T를 통해 반응시켜 4-(프로필티오)벤조산을 얻었다. 4-(프로필티오)벤조산 700 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 4-(프로필술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 60 mg을 방법 G를 통해 4-(프로필술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(프로필술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 415.0 $(M)^+$.

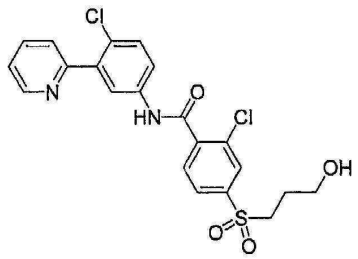
[1030] 실시예 235 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시에틸술포닐)벤지미드



[1031]

[1032] 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴 4 g을 방법 Q에서 2-메르캅토에탄올과 함께 사용하여 2-클로로-4-(2-히드록시에틸티오)벤조니트릴을 얻었다. 2-클로로-4-(2-히드록시에틸티오)벤조니트릴 1 g을 방법 T를 통해 반응시켜 2-클로로-4-(2-히드록시에틸티오)벤조산을 얻었다. 2-클로로-4-(2-히드록시에틸티오)벤조산 1 g을 방법 R을 통해 반응시켜 2-클로로-4-(2-히드록시에틸술포닐)벤조산을 수득하였다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 50 mg을 방법 G를 통해 2-클로로-4-(2-히드록시에틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-히드록시에틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 451.0$(M)^+$.

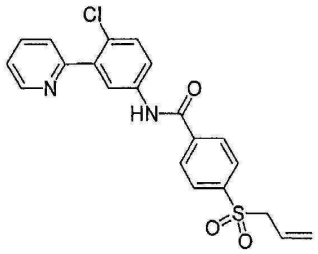
[1033] 실시예 236 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3-히드록시프로필술포닐)벤지미드



[1034]

[1035] 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴 4 g을 방법 Q에서 3-메르캅토-1-프로판올과 함께 사용하여 2-클로로-4-(3-히드록시프로필티오)벤조니트릴을 얻었다. 2-클로로-4-(3-히드록시프로필티오)벤조니트릴 1 g을 방법 T를 통해 반응시켜 2-클로로-4-(3-히드록시프로필티오)벤조산을 얻었다. 2-클로로-4-(3-히드록시프로필티오)벤조산 1.2 g을 방법 R을 통해 반응시켜 2-클로로-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산을 수득하였다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 75 mg을 방법 G를 통해 2-클로로-4-(2-히드록시프로필술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3-히드록시프로필술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 465.0 $(M)^+$.

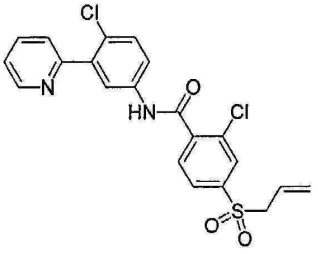
[1036] 실시예 237 4-(알릴술포닐)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드



[1037]

[1038] 4-(3-히드록시프로필티오)벤조니트릴 7.3 g을 방법 R을 통해 반응시켜 4-(3- 히드록시프로필술포닐)벤조니트릴을 수득하였다. 0℃에서 NBS 1.9 g을 디클로로메탄 10 mL 중 4-(3-히드록시프로필술포닐)벤조니트릴 2 g 및 트리페닐포스핀 2.8 g의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 0℃ 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 H_2O로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(10-70% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 4-(3-브로모프로필술포닐)벤조니트릴을 얻었다. 4-(3-브로모프로필술포닐)벤조니트릴 300 mg을 방법 T를 통해 반응시켜 4-(알릴술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 40 mg을 방법 G를 통해 4-(알릴술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 4-(알릴술포닐)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 413.2 $(M)^+$.

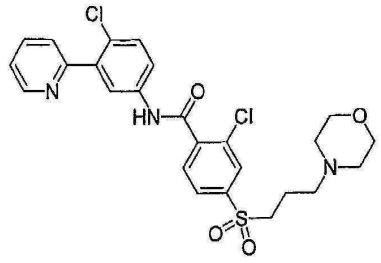
[1039] 실시예 238 4-(알릴술포닐)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드



[1040]

[1041] 0℃에서 NBS 115 mg을 디클로로메탄 3 mL 중 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3-히드록시프로필술포닐)벤지미드 200 mg 및 트리페닐포스핀 169 mg의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 0℃ 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 H_2O로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켰다. 제조용 TLC 판 (60% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 4-(3-브로모프로필술포닐)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 얻었다. DMF 0.5 mL 중 4-(3-브로모프로필술포닐)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드 60 mg 및 탄산세슘 111 mg을 밀봉된 전자레인지 반응기에서 20분 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 4-(알릴술포닐)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 448.0 $(M)^+$.

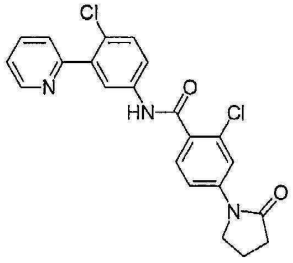
[1042] 실시예 239 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3-모르폴리노프로필술포닐)-벤지미드



[1043]

[1044] 4-(3-브로모프로필술포닐)-2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드 120 mg을 방법 P에서 모르폴린과 함께 사용하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(3-모르폴리노프로필술포닐)벤지미드를 얻었다. MS (Q1) 534.0 $(M)^+$.

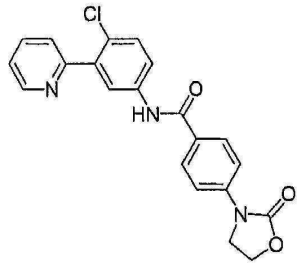
[1045] 실시예 240 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤지미드



[1046]

[1047] DMF 5 mL 중 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴 500 mg, 2-피롤리디논 821 mg 및 탄산세슘 3 g의 혼합물을 밀봉된 전자레인지 반응기에서 15분 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 H_2O로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (20-80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-클로로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤조니트릴을 얻었다. 2-클로로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤조니트릴 890 mg을 방법 T를 통해 반응시켜 2-클로로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 80 mg을 방법 G를 통해 2-클로로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 426.2 $(M)^+$.

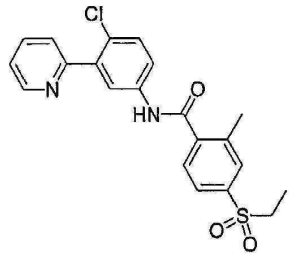
[1048] 실시예 241 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)벤지미드



[1049]

[1050] 톨루엔 10 mL 중 메틸 4-요오도벤조에이트 1 g, 2-옥소졸리돈 399 mg, 탄산칼륨 1.1 g, N, N'-디메틸에틸렌디아민 34 mg 및 요오드화구리 73 mg 의 혼합물을 밀봉된 전자레인지 반응기에서 2시간 동안 150℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 H_2O로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (20-70% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 메틸 4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)벤조에이트를 얻었다. 메틸 4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)벤조에이트 530 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 70 mg을 방법 G를 통해 4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 394.2 $(M)^+$.

[1051] 실시예 242 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(에틸술포닐)-2-메틸벤지미드

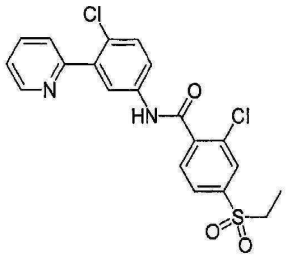


[1052]

[1053] 4-브로모-2-메틸벤조니트릴 4 g을 방법 Q에서 에탄티올과 함께 사용하여 4- (에틸티오)-2-메틸벤조니트릴을 얻었다. 4-(에틸티오)-2-메틸벤조니트릴 2 g을 방법 R을 통해 반응시켜 4-(에틸술포닐)-2-메틸벤조니트릴을 얻었다. 4-(에틸술포닐)-2-메틸벤조니트릴 2.5 g을 방법 T를 통해 반응시켜 4-(에틸술포닐)-2-메틸벤조산를

얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 75 mg을 방법 G를 통해 4-(에틸술포닐)-2-메틸벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(에틸술포닐)-2-메틸벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 415.0 $(M)^+$.

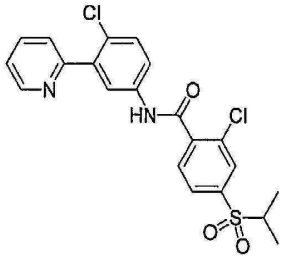
[1054] 실시예 243 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(에틸술포닐)벤지미드



[1055]

[1056] 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴 4 g을 방법 Q에서 에탄티올과 함께 사용하여 2-클로로-4-(에틸티오)벤조니트릴을 얻었다. 2-클로로-4-(에틸티오)벤조니트릴 2 g을 방법 T를 통해 반응시켜 2-클로로-4-(에틸티오)벤조산을 얻었다. 2-클로로-4-(에틸티오)벤조산 1.5 g을 방법 R을 통해 반응시켜 2-클로로-4-(에틸술포닐)벤조산을수득하였다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 75 mg을 방법 G를 통해 2-클로로-4-(에틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(에틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 435.1 $(M)^+$.

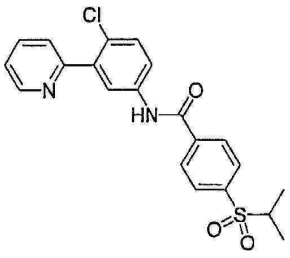
[1057] 실시예 244 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이소프로필술포닐)벤지미드



[1058]

[1059] 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴 2 g을 방법 Q에서 2-프로판티올과 함께 사용하여 2-클로로-4-(이소프로필티오)벤조니트릴을 얻었다. 2-클로로-4-(이소프로필티오)벤조니트릴 1.6 g을 방법 T를 통해 반응시켜 2-클로로-4-(이소프로필티오)벤조산을 얻었다. 2-클로로-4-(이소프로필티오)벤조산 1 g을 방법 R을 통해 반응시켜 2-클로로-4-(이소프로필술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 75 mg을 방법 G를 통해 2-클로로-4-(이소프로필술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 2-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이소프로필술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 449.1 $(M)^+$.

[1060] 실시예 245 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이소프로필술포닐)벤지미드

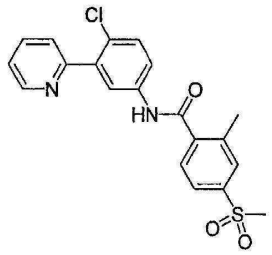


[1061]

[1062] 4-플루오로벤조니트릴 2 g을 방법 Q에서 2-프로판티올과 함께 사용하여 4- (이소프로필티오)벤조니트릴을 얻었다. 4-(이소프로필티오)벤조니트릴 900 mg을 방법 T를 통해 반응시켜 4-(이소프로필티오)벤조산을 얻었다. 4-(이소프로필티오) 벤조산 730 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 4-(이소프로필술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 75 mg을 방법 G를 통해 4-(이소프로필술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상

HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이소프로필술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 415.0 $(M)^+$

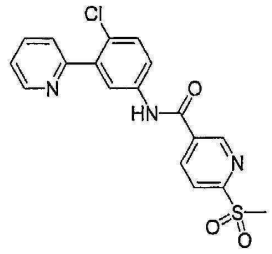
[1063] 실시예 246 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-4-(메틸술포닐)벤지미드



[1064]

[1065] DMF 3 mL 중 4-브로모-2-메틸벤조니트릴 500 mg 및 나트륨 티오메톡시드 268 mg 용액을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 H_2O로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켜 2-메틸-4-(메틸티오)벤조니트릴을 얻었다. 2-메틸-4-(메틸티오)벤조니트릴 400 mg을 방법 T를 통해 반응시켜 2-메틸-4-(메틸티오)벤조산을 얻었다. 2-메틸-4-(메틸티오)벤조산 430 mg을 방법 R을 통해 반응시켜 2-메틸-4-(메틸술포닐)벤조산을 수득하였다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 60 mg을 방법 G를 통해 2-메틸-4-(메틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-4-(메틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 401.0 $(M)^+$.

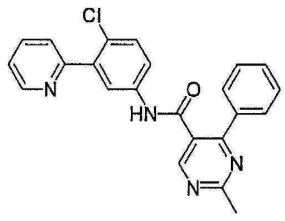
[1066] 실시예 247 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(메틸술포닐)니코틴아미드



[1067]

[1068] 메틸 6-클로로니코티네이트 1 g을 방법 O를 통해 반응시켜 메틸 6-(메틸술포닐)니코티네이트를 수득하였다. 메틸 6-(메틸술포닐)니코티네이트 1 g을 방법 M을 통해 가수분해하여 6-(메틸술포닐)니코틴산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 100 mg을 방법 G를 통해 6-(메틸술포닐)니코틴산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(메틸술포닐)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 388.1 $(M)^+$.

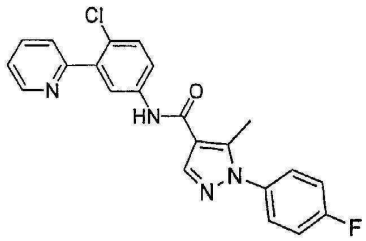
[1069] 실시예 248 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-4-페닐피리미딘-5-카르복사미드



[1070]

[1071] 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 50 mg을 방법 G를 통해 4-메틸-2-페닐-5-피리미딘 카르복실산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-4-페닐피리미딘-5-카르복사미드를 수득하였다. MS (Q1) 401.1 $(M)^+$.

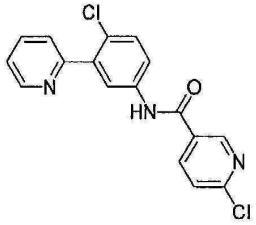
[1072] 실시예 249 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드



[1073]

[1074] 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 50 mg을 방법 G를 통해 1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드를 수득하였다. MS (Q1) 407.0 $(M)^+$.

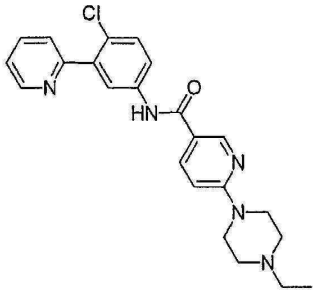
[1075] 실시예 250 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드



[1076]

[1077] 디클로로메탄 10 mL 중 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 450 mg, 6-클로로니코티닐 클로라이드 427 mg 및 PS-DIEA 1.9 g의 혼합물을 진탕기에서 3시간 동안 진탕하였다. 반응 혼합물을 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 농축시켜 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 344.2 $(M)^+$.

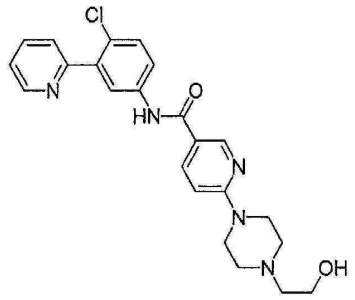
[1078] 실시예 251 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-에틸피페라진-1-일)니코틴아미드



[1079]

[1080] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 1-에틸피페라진 93 $\mu\ell$ 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드 50 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-에틸피페라진-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 422.0 $(M)^+$.

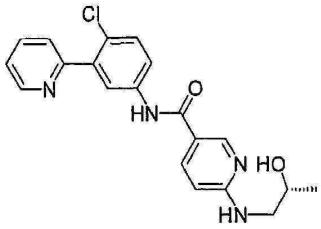
[1081] 실시예 252 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)니코틴아미드



[1082]

[1083] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 1-(2-히드록시에틸)피페라진 90 ㎕ 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드 50 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 438.0 $(M)^+$.

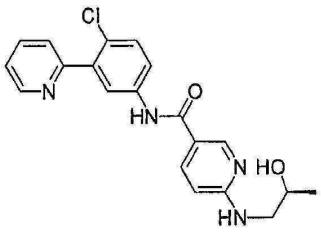
[1084] 실시예 253 (R)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2-히드록시프로필아미노)니코틴아미드.



[1085]

[1086] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 R-1-아미노-2-프로판올 57 ㎕ 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드 50 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 (R)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2-히드록시프로필아미노)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 383.4 $(M)^+$.

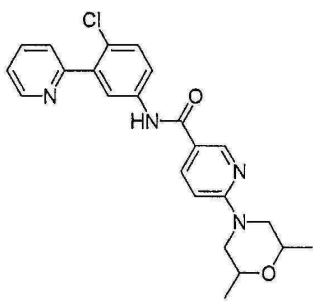
[1087] 실시예 254 (S)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2-히드록시프로필아미노)니코틴아미드



[1088]

[1089] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 S-1-아미노-2-프로판올 57 ㎕ 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드 50 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC 로 정제하여 (S)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2-히드록시프로필아미노)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 383.4 $(M)^+$.

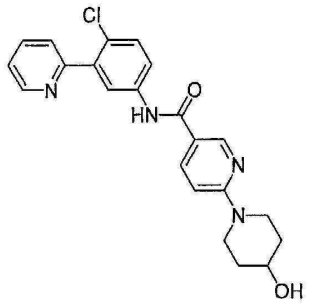
[1090] 실시예 255 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2,6-디메틸모르폴리노)니코틴아미드



[1091]

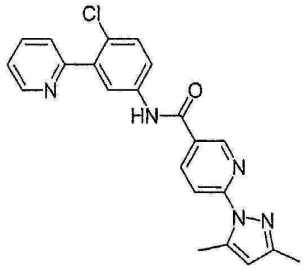
[1092] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 2,6-디메틸모르폴린 90 ㎕ 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드 50 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC 로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2,6-디메틸모르폴리노)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 423.4 $(M)^+$.

[1093] 실시예 256 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)니코틴아미드

[1094] 

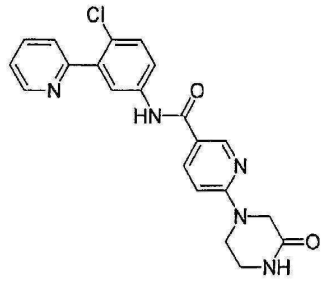
[1095] 방법 F 을 BuOH 0.5 mL 중 4-히드록시피페리딘 74 mg 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드 50 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC 로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 409.3 $(M)^+$.

[1096] 실시예 257 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)니코틴아미드

[1097] 

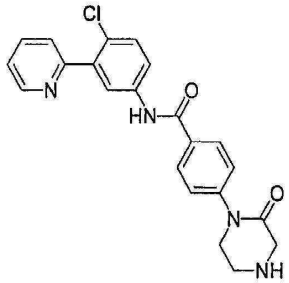
[1098] 수소화나트륨 21 mg을 DMF 2 mL 중 3,5-디메틸피라졸 84 mg 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 그 다음 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드 100 mg을 가하였다. 반응을 16시간 동안 140℃로 가열하였다. 혼합물을 MeOH로 켄칭하고 증발시켰다. 생성물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 404.3 $(M)^+$.

[1099] 실시예 258 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3-옥소피페리딘-1-일)니코틴아미드

[1100] 

[1101] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 피페라진-2-온 29 mg 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)니코틴아미드 50 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(3-옥소피페리딘-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 408.3 $(M)^+$.

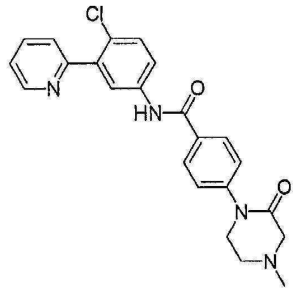
[1102] 실시예 259 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-옥소피페라진-1-일)벤지미드



[1103]

[1104] 톨루엔 10 mL 중 메틸 4-요오도벤조에이트 1 g, 4-Boc-피페라지논 920 mg, 탄산칼륨 1.1 g, N,N'-디메틸에틸렌디아민 32 mg 및 요오드화구리 70 mg 혼합물을 밀봉된 전자레인지 반응기에서 3시간 동안 150℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 H_2O로 세척한 후, 건조하고($MgSO_4$), 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (20-80% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 tert-부틸 4-(4-(메톡시카르보닐페닐)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다. tert-부틸 4-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트 500 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 4-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-옥소피페라진-1-일)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 100 mg을 방법 G를 통해 4-(4-(tert-부톡시카르보닐)-2-옥소피페라진-1-일)벤조산에 커플링시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 0.1 N 수산화나트륨 및 염수로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켜 tert-부틸 4-(4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)페닐)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다. 조질 tert-부틸 4-(4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)페닐)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트 300 mg을 미량의 H_2O를 함유하는 TFA (2 mL)로 1시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 조질 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-옥소피페라진-1-일)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 407.3 $(M)^+$.

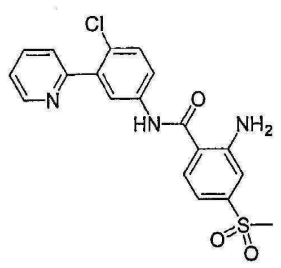
[1105] 실시예 260 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)벤지미드



[1106]

[1107] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(2-옥소피페라진-1-일)벤지미드 120 mg을 DMF 2 mL에 용해시키고, 그 다음 파라포름알데히드 53 mg, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 187 mg, AcOH 0.2 mL로 처리하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 증발시키고, 조질 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 421.3 $(M)^+$.

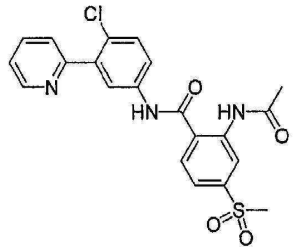
[1108] 실시예 261 2-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드



[1109]

[1110] 메틸 4-(메틸술포닐)-2-니트로벤조에이트 2.2 g을 방법 C를 통해 반응시켜 메틸 2-아미노-4-(메틸술포닐)벤조에이트를 얻었다. 메틸 2-아미노-4-(메틸술포닐)벤조에이트 500 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 2-아미노-4-(메틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 100 mg을 방법 G를 통해 2-아미노-4-(메틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 2-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 402.0 $(M)^+$.

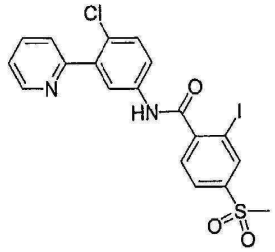
[1111] 실시예 262 2-아세트아미도-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드



[1112]

[1113] 0℃에서 아세틸 클로라이드 20 ㎕를 피리딘 2 mL 중 2-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드 90 mg의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 2시간 동안 교반하였다. 반응을 MeOH로 켄칭하고 증발시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 2-아세트아미도-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 444.0 $(M)^+$.

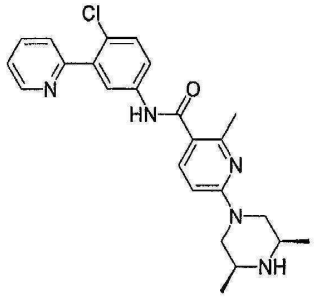
[1116] 실시예 263 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-요오도-4-(메틸술포닐)벤지미드



[1117]

[1118] 메틸 2-아미노-4-(메틸술포닐)벤조에이트 600 mg을 H_2O 4 mL 및 진한 황산 1 mL의 용액에 가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, H_2O 1 mL 중 아질산나트륨 206 mg 용액을 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 0℃에서 H_2O 2 mL 중 요오드화칼륨 782 mg 용액을 적가하였다. 반응물이 실온으로 가온되도록 하고 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 $Na_2S_2O_3$로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(5-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 메틸 2-요오도-4-(메틸술포닐)벤조에이트를 얻었다. 메틸 2-요오도-4-(메틸술포닐)벤조에이트 160 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 2-요오도-4-(메틸술포닐)벤조산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 60 mg을 방법 G를 통해 2-요오도-4-(메틸술포닐)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-요오도-4-(메틸술포닐)벤지미드를 수득하였다. MS (Q1) 513.0 $(M)^+$.

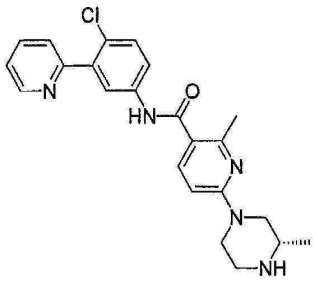
[1119] 실시예 264 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-2-메틸니코틴아미드



[1120]

[1121] 메틸 프로플롤레이트의 화학양론적 양 (0.04 mol) 및 에틸 3-아미노크로토네이트를 1시간 동안 140℃로 가열하였다. DMF 4 mL 중 조질 (2E,4Z)-메틸-4-(1-아미노에틸리덴)-5-옥소옥트-2-에노에이트 1g을 밀봉된 전자레인지 반응기에서 40분 동안 230℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 H_2O로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켜 조질 에틸 6-히드록시-2-메틸니코티네이트를 얻었다. 옥시염화인 4mL 중 조질 에틸 6-히드록시-2-메틸니코티네이트 800 mg 혼합물을 밀봉된 전자레인지 반응기에서 15분 동안 150℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음/물에 붓고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0-20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 에틸 6-클로로-2-메틸니코티네이트를 수득하였다. 에틸 6-클로로-2-메틸니코티네이트 400 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 6-클로로-2-메틸니코틴산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 300 mg을 방법 G를 통해 6-클로로-2-메틸니코틴산에 커플링시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 0.1 N 수산화나트륨 및 염수로 세척한 후, 건조시키고 (MgSO4) 증발시켜 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드를 얻었다. 방법 F를 BuOH 1 mL 중 2,6-디메틸피페라진 128 mg 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘- 2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 100 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-2-메틸니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 436.3 $(M)^+$.

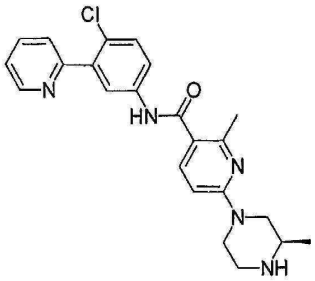
[1122] 실시예 265 (S)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드



[1123]

[1124] 방법 F를 BuOH 1 mL 중 S-(-)-2-메틸피페리진 112 mg 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 100 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 (S)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 422.3 $(M)^+$.

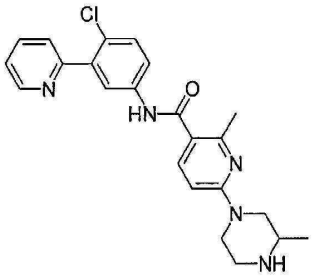
[1125] 실시예 266 (R)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드.



[1126]

[1127] 방법 F를 BuOH 1 mL 중 R-(+)-2-메틸피페리진 112 mg 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 100 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 (R)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 422.3 $(M)^+$.

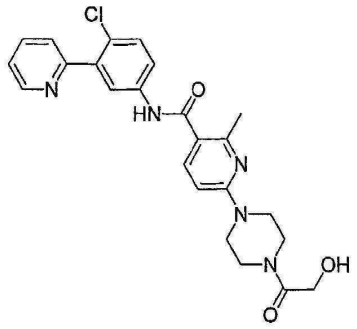
[1128] 실시예 267 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드



[1129]

[1130] 방법 F를 BuOH 1 mL 중 2-메틸피페리진 112 mg 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 100 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 422.3 $(M)^+$.

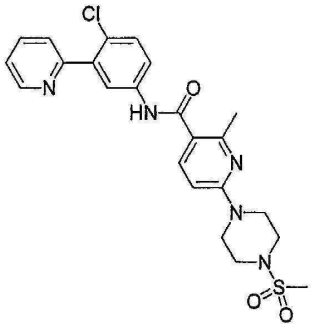
[1131] 실시예 268 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-(2-히드록시아세틸)피페라진-1-일)-2-메틸니코틴아미드



[1132]

[1133] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드 100 mg을 방법 G를 사용하여 글리콜산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-(2-히드록시아세틸)피페라진-1-일)-2-메틸니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 466.3 $(M)^+$.

[1134] 실시예 269 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)니코틴아미드

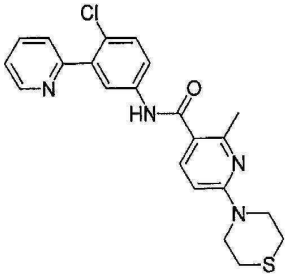


[1135]

[1136] 0℃에서 메탄술포닐 클로라이드 1.3 mL를 디클로로메탄 6 mL 중 피리딘 1.3 mL 및 1-Boc-피페라진 2 g의 용액에 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 TLC로 모니터링하면서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 H_2O로 세척한 후, 건조시키고 (MgSO4) 증발시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (20-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 tert-부틸-4- (메틸술포닐)피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다. tert-부틸-4-(메틸술포닐)피페라진-1-카르복실레이트 930 mg을 디옥산 중에서 4N HCl로 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 1-(메틸술포닐)피페라진의 HCl 염을 얻었다. 방법 F를 BuOH 0.5

mL 중 DIEPA(1 당량) 및 1-(메틸술포닐)피페라진 69 mg, 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 50 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 486.3 $(M)^+$.

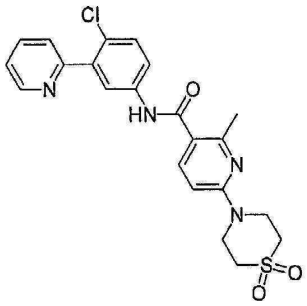
[1137] 실시예 270 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-티오모르폴리노니코틴아미드



[1138]

[1139] 방법 F를 BuOH 1 mL 중 티오모르폴린 78 ㎕, 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 90 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-티오모르폴리노니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 425.3 $(M)^+$.

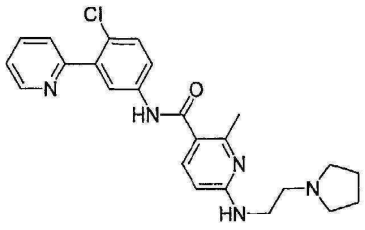
[1140] 실시예 271 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-술포닐모르폴리노니코틴아미드



[1141]

[1142] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-티오모르폴리노니코틴아미드 100 mg을 방법 R을 통해 반응시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-술포닐모르폴리노니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 457.3 $(M)^+$.

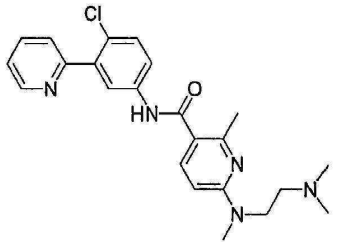
[1143] 실시예 272 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)-니코틴아미드



[1144]

[1145] 방법 F를 BuOH 1 mL 중 1-(2-아미노에틸)피롤리딘 70 ㎕, 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 100 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 436.0 $(M)^+$.

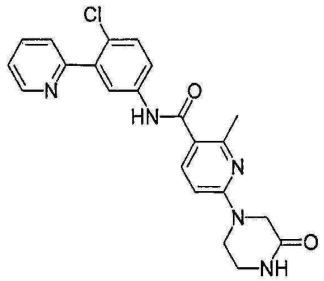
[1146] 실시예 273 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메틸니코틴아미드



[1147]

[1148] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 66 ㎕, 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 60 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메틸니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 424.0 $(M)^+$.

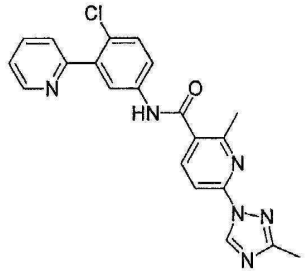
[1149] 실시예 274 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(3-옥소피페라진-1 -일)니코틴아미드



[1150]

[1151] 방법 F를 BuOH 1 mL 중 피페라진-2-온 84 mg, 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 100 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(3-옥소피페라진-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 422.3 $(M)^+$

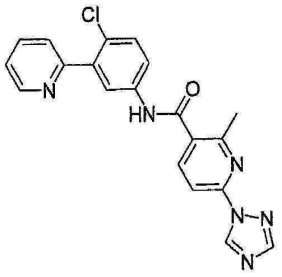
[1152] 실시예 275 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)니코틴아미드



[1153]

[1154] DMF 2 mL 중 3-메틸-1,2,4-트리아졸 57 mg 및 수소화나트륨 16 mg 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 80 mg을 가하였다. 반응을 16시간 동안 140℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고 증발시켰다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 405.3 $(M)^+$.

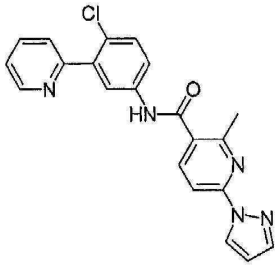
[1155] 실시예 276 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)니코틴아미드



[1156]

[1157] DMF 2 mL 중 1,2,4-트리아졸 41 mg 및 수소화나트륨 14 mg의 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 70 mg를 가하였다. 반응을 6시간 동안 140℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고 증발시켰다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 391.4 $(M)^+$.

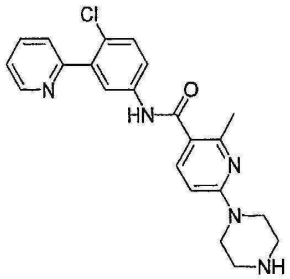
[1158] 실시예 277 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(1H-피라졸-1-일)니코틴아미드



[1159]

[1160] DMF 2 mL 중 피라졸 52 mg 및 수소화나트륨 18 mg의 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 90 mg을 가하였다. 반응을 5시간 동안 140℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고 증발시켰다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(1H-피라졸-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 390.0 $(M)^+$.

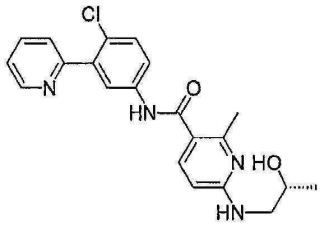
[1161] 실시예 278 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드



[1162]

[1163] 방법 F를 BuOH 1 mL 중 1-Boc-피페리진 209 mg 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 80 mg을 사용하여 수행하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 tert-부틸 4-(5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)-6-메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다. tert-부틸 4-(5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)-6-메틸피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 150 mg을 미량의 H_2O를 함유한 TFA (1 mL)로 2시간동안 처리하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 0.1N 수산화나트륨 및 염수로 세척한 후, 건조시키고 ($MgSO_4$) 증발시켰다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 408.3 $(M)^+$.

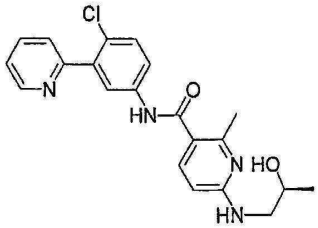
[1164] 실시예 279 (R)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2-히드록시프로필아미노)-2-메틸니코틴아미드



[1165]

[1166] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 R-(-)-1-아미노-2-프로판올 116 ㎕ 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 60 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 (R)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2-히드록시프로필아미노)-2-메틸니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 397.4 $(M)^+$.

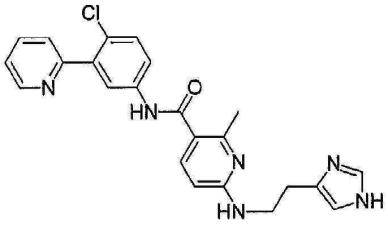
[1167] 실시예 280 (S)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2-히드록시프로필아미노)-2-메틸니코틴아미드



[1168]

[1169] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 S-(+)-1-아미노-2-프로판올 116 ㎕ 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 60 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC 상에서 정제하여 (S)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2-히드록시프로필아미노)-2-메틸니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 397.4 $(M)^+$.

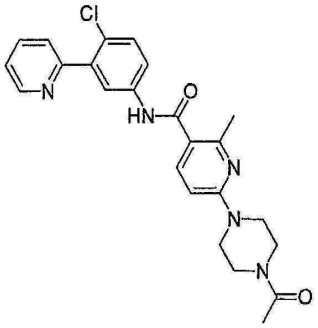
[1170] 실시예 281 6-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드



[1171]

[1172] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 히스타민 93 mg 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 60 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC 상에서 정제하여 6-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 433.0 $(M)^+$

[1173] 실시예 282 6-(4-아세틸피페라진-1-일)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드

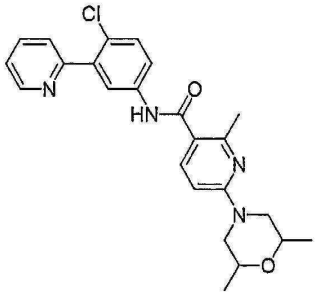


[1174]

[1175] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 1-아세틸피페라진 99 mg 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코

틴아미드 55 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 6-(4-아세틸피페라진-1-일)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2- 메틸니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 450.4 $(M)^+$.

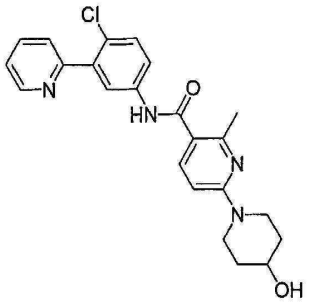
[1176] 실시예 283 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2,6-디메틸모르폴리노)-2-메틸니코틴아미드



[1177]

[1178] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 2,6-디메틸모르폴린 95 mg 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 55 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(2,6-디메틸모르폴리노)-2-메틸니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 436.2 $(M)^+$.

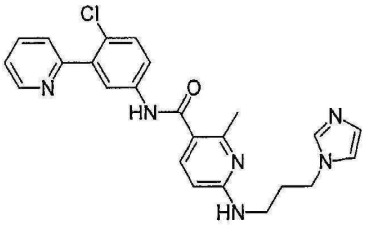
[1179] 실시예 284 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-메틸니코틴아미드



[1180]

[1181] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 4-히드로피페리딘 78 mg 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 55 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-메틸니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 422.1 $(M)^+$.

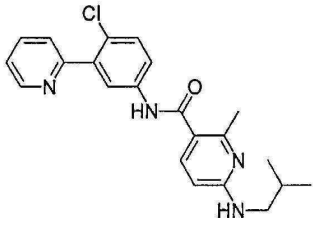
[1182] 실시예 285 6-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드



[1183]

[1184] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 1-(3-아미노프로필)-이미다졸 92 $\mu\ell$ 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 55 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC로 정제하여 6-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필아미노)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 446.1 $(M)^+$.

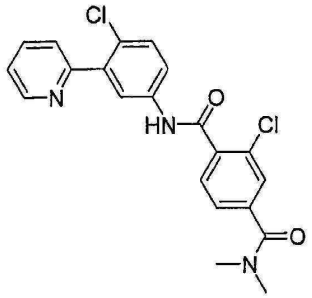
[1185] 실시예 286 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(이소부틸아미노)-2-메틸니코틴아미드



[1186]

[1187] 방법 F를 BuOH 0.5 mL 중 이소부틸아민 70 ㎕ 및 6-클로로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-2-메틸니코틴아미드 50 mg을 사용하여 수행하였다. 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(이소부틸아미노)-2-메틸니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 395.4 $(M)^+$.

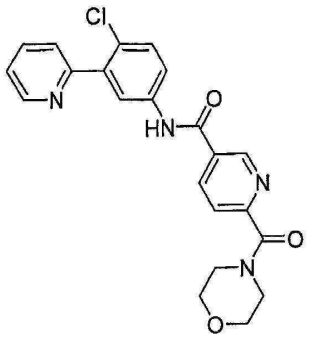
[1188] 실시예 287 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4,N^4-디메틸테레프탈아미드



[1189]

[1190] 디메틸아민 히드로클로라이드 290 mg을 방법 G를 통해 4-(tert-부톡시카르보닐)-3-클로로벤조산 1 g에 커플링시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 0.1 N HCl, 0.1 N NaOH 및 염수로 세척한 후, 건조시키고 ($MgSO_4$) 증발시켜 tert-부틸 2-클로로-4-(디메틸카르바모일)벤조에이트를 얻었다. tert-부틸 2-클로로-4- (디메틸카르바모일)벤조에이트 1.1g을 미량의 H_2O를 함유한 TFA (4 mL)로 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 증발시킨 다음 0.1 N HCl를 가하였다. 생성된 고체를 여과하고 H_2O로 세척하여 2-클로로-4-(디메틸카르바모일)벤조산을 수득하였다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 100 mg을 방법 G를 통해 2-클로로-4-(디메틸카르바모일)벤조산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 2-클로로-N^1-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-N^4,N^4-디메틸테레프탈아미드를 수득하였다. MS (Q1) 414.1 $(M)^+$.

[1191] 실시예 288 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(모르폴린-4-카르보닐)니코틴아미드

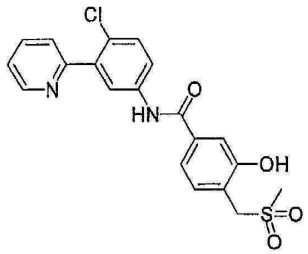


[1192]

[1193] 모르폴린 63 mg을 방법 G를 통해 5-(메톡시카르보닐)피리딘-2-카르복실산 120mg에 커플링시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 세척한 후, 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켜 메틸 6-(모르폴린-4-카르보닐)니코티네이트를 얻었다. 메틸 6-(모르폴린-4-카르보닐)니코티네이트 180 mg을 방법 M을 통해 가수분해하여 6-(모르폴린-4-카르보닐)니코틴산을 얻었다. 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 100 mg을 방법 G를 통해 6-(모르폴린-4-카르보닐)니코틴산에 커플링시켰다. 생성물을 역상 HPLC 상에서 정제하여 2-클로

로-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-6-(모르폴린-4-카르보닐)니코틴아미드를 수득하였다. MS (Q1) 423.4 $(M)^+$.

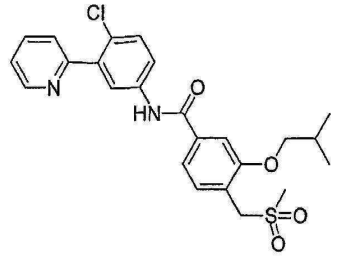
[1194] 실시예 289 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-히드록시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[1195]

[1196] 3-히드록시-4-메틸벤조산 (6.86 g, 45.1 mmol)을 메탄올 (200 mL)에 용해시켰다. 1,4-디옥산 중 4N HCl (34 mL, 0.135 mmol HCl)을 가하고 용액을 18시간 동안 55℃로 가열시켰다. 용매를 회전 증발기에서 농축시키고, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 1회 추출하고, 에틸 아세테이트 추출물을 취합하여 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 증발시켜 조질의 황갈색 고체 (6.66 g)로서 메틸 3-히드록시-4-메틸벤조에이트를 얻고, 정제하지 않고 사용하였다. 메틸 3-히드록시-4-메틸벤조에이트 (6.66 g, 40.1 mmol)를 디클로로메탄 (200 mL)에 용해시키고, 피리딘(4.3 mL, 60.2 mmol)으로 처리하고, 빙수조에서 냉각시켰다. 아세틸 클로라이드(3.6 mL, 50.1 mmol)를 적가하였다. 용액을 18시간에 걸쳐 교반하면서, 실온으로 가온되도록 하였다. 용액을 1 N HCl 수용액으로 2회, 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 증발시켜, 조질의 황갈색 오일(6.93 g)로서 메틸 3-아세톡시-4-메틸벤조에이트를 얻고 정제 없이 사용하였다. 메틸 3-아세톡시-4-메틸벤조에이트 (6.38 g, 30.6 mmol)를 사염화탄소(130 mL)에 용해시키고 벤조산 퍼옥시무수물 (200 mg, 0.83 mmol) 및 NBS (5.45 g, 30.6 mmol)로 처리하고, 그 다음 3시간 동안 85℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 셀라이트 545를 통해 여과시키고 증발시켜 조질의 황갈색 고체를 얻고 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (5% 디클로로메탄/헥산에서 35% 디클로로메탄/헥산으로 증가)로 정제하여 회백색의 고체 (4.18 g)로서 메틸 3-아세톡시-4-(브로모메틸)벤조에이트를 수득하였다. 메틸 3-아세톡시-4-(브로모메틸)벤조에이트 (2.00 g, 6.97 mmol)를 방법 O에서 사용하여 백색의 고체 (1.67 g)로서 메틸 3-아세톡시-4-(메틸술포닐메틸)벤조에이트를 얻고 정제없이 사용하였다. 메틸 3-아세톡시-4-(메틸술포닐메틸)벤조에이트 (1.67 g, 5.83 mmol)를 방법 M을 통해 비누화하여 백색의 고체 (1.05 g)로서 3-히드록시-4-(메틸술포닐메틸)벤조산을 얻고 정제없이 사용하였다. 3-히드록시-4-(메틸술포닐메틸)벤조산 (860 mg, 3.74 mmol)을 1,4-디옥산 (25 mL)에 용해시키고 티오닐 클로라이드 (8 mL) 및 DMF (5 방울)로 처리하고, 그 다음 2시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응을 냉각시키고, 증발시켜 오일을 얻었다. 오일 잔류물을 디클로로메탄 (40 mL)에 용해시켜 빙수조에서 냉각시키고, 디클로로메탄 (30 mL) 중 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (767 mg, 3.74 mmol) 용액을 적가하여 처리하였다. 반응을 18시간 교반시키고, 실온으로 가온되도록 하였다. 디클로로메탄 (40 mL)으로 희석하고 1 M 시트르산으로 pH 6이 되도록 산성화시키면서 물(50 mL)과 함께 격렬히 교반하였다. 디클로로메탄 부분을 분리하고, 충분한 양의 메탄올을 가하여 침전된 고체을 용해시켰다. 용액을 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 고체을 얻고 이를 디클로로메탄으로 연마 처리하고, 여과한 후, 자연 건조시켜 조질 생성물 909 mg을 수득하였다. 그 일부분을 (20 mg) 역상 HPLC 상에서 정제하여 백색 고체로서 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-히드록시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 16 mg를 수득하였다. MS (Q1) 417 $(M)^+$.

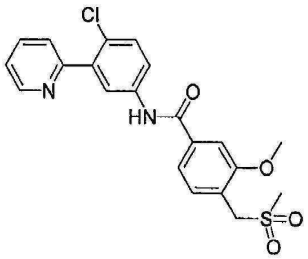
[1197] 실시예 290 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-이소부톡시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[1198]

[1199] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-히드록시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (50 mg, 0.12 mmol)를 방법 U를 통해 1-브로모-2-메틸프로판 (26 ㎕, 0.24 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-이소부톡시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 19 mg을 수득하였다. MS (Q1) 473 $(M)^+$.

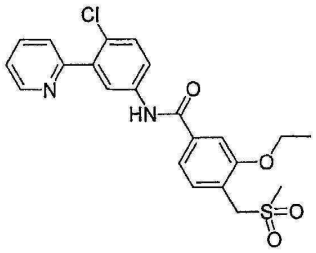
[1200] 실시예 291 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-메톡시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[1201]

[1202] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-히드록시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (50 mg, 0.12 mmol)를 방법 U를 통해 요오도메탄 (7.5 ㎕, 0.12 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-메톡시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 12 mg을 수득하였다. MS (Q1) 431 $(M)^+$.

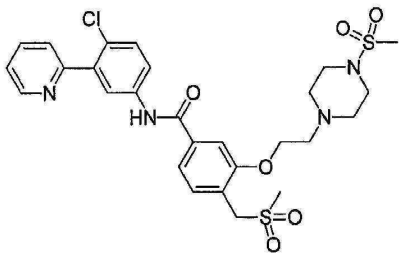
[1203] 실시예 292 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-에톡시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[1204]

[1205] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-히드록시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (50 mg, 0.12 mmol)를 방법 U를 통해 요오도에탄 (10 ㎕, 0.12 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-에톡시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 22 mg을 수득하였다. MS (Q1) 445 $(M)^+$.

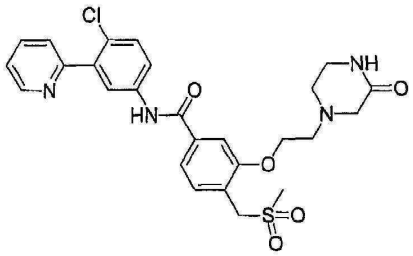
[1206] 실시예 293
N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(2-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)에톡시)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[1207]

[1208] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-히드록시-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (1.00 g, 2.40 mmol)를 DMF (20 mL)에 용해시켰다. 탄산세슘 (1.56 g, 4.8 mmol) 및 1,2-디브로모에탄 (0.83 mL, 9.6 mmol)을 가하고, 반응을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 10 % NaOH 수용액으로 염기성화하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 에틸 추출물을 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 조질 오일을 얻고 이를 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중 25% 헥산)로 정제하여 황색의 고체로서 3-(2-브로모에톡시)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 490 mg을 수득하였다. 3-(2-브로모에톡시)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (100 mg, 0.19 mmol)를 DMF (2.0 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (32 mg, 0.23 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (38 mg, 0.21 mmol)를 가하였다. 이를 실온에서 18시간 동안 교반시키고, 물 중에서 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고 증발시켜 조질 오일을 얻었다. 오일을 디클로로메탄 (1 mL)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (3 mL)으로 1시간 동안 처리하였다. 반응물을 증발건조시키고, 조질의 고체를 역상 HPLC 상에서 정제하여 백색 고체로서 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-(피페라진-1-일)에톡시)벤지미드 63 mg을 수득하였다. N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-(피페라진-1-일)에톡시)벤지미드 (30 mg, 0.047 mmol)를 디클로로메탄 (1.5 mL) 및 THF (1.0 mL)에 용해시켰다. N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (18 ㎕, 0.10 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (4 ㎕, 0.051 mmol)를 가하고, 반응을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 추가로 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (9 ㎕, 0.051 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (4 ㎕, 0.051 mmol)를 가하고, 2시간 동안 교반하였다. 메탄술포닐 클로라이드 (4 ㎕, 0.051 mmol)를 추가로 가한 후, 2시간 동안 교반시키고, 증발시켜 조질의 고체를 얻고 이를 역상 HPLC 상에서 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(2-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)에톡시)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 8 mg을 수득하였다. MS (Q1) 607 $(M)^+$.

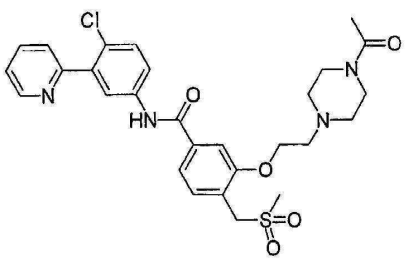
[1209] 실시예 294 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-(3-옥소피페라진-1-일)에톡시)벤지미드



[1210]

[1211] 3-(2-브로모에톡시)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (50 mg, 0.095 mmol)를 DMF (1.0 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (18 mg, 0.13 mmol) 및 피페라진-2-온 (11 mg, 0.11 mmol)으로 18시간 동안 처리하였다. 반응물을 50℃에서 2시간 동안 가열하고, 추가로 탄산칼륨 (18 mg, 0.13 mmol) 및 피페라진-2-온 (11 mg, 0.11 mmol)을 가하였다. 2시간 후, 5% NaOH 중에서 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고, 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-(3-옥소피페라진-1-일)에톡시)벤지미드 16 mg을 수득하였다. MS (Q1) 558 $(M)^+$.

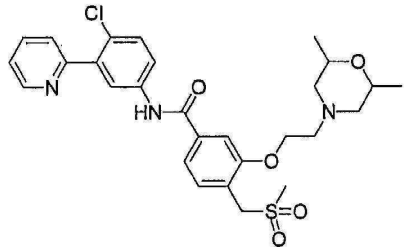
[1212] 실시예 295 3-(2-(4-아세틸피페라진-1-일)에톡시)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[1213]

[1214] 3-(2-브로모에톡시)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (50 mg, 0.095 mmol)를 DMF (1.0 mL)에 용해시키고 탄산칼륨 (18 mg, 0.13 mmol) 및 1-(피페라진-1-일)에타논 (15 mg, 0.11 mmol)으로 18시간 동안 처리하였다. 반응을 50℃에서 2시간 동안 가열하고, 추가로 탄산칼륨 (18 mg, 0.13 mmol) 및 1-(피페라진-1-일)에타논 (15 mg, 0.11 mmol)을 가하였다. 2시간 후, 5 % NaOH 중에서 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고, 역상 HPLC로 정제하여 3-(2-(4-아세틸피페라진-1-일)에톡시)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 18 mg을 수득하였다. MS (Q1) 543 $(M)^+$.

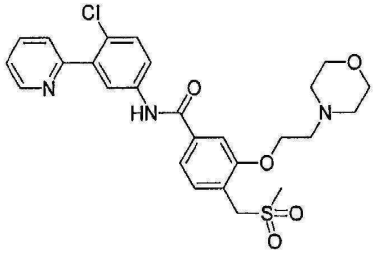
[1215] 실시예 296 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(2-(2,6-디메틸모르폴리노)에톡시)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[1216]

[1217] 3-(2-브로모에톡시)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (50 mg, 0.095 mmol)를 DMF (1.0 mL)에 용해시키고 탄산칼륨 (18 mg, 0.13 mmol) 및 2,6-디메틸모르폴린 (14 ㎕, 0.11 mmol)으로 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 5% NaOH 중에서 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후 $MgSO_4$로 건조시키고, 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-3-(2-(2,6-디메틸모르폴리노)에톡시)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 20 mg을 수득하였다. MS (Q1) 571 $(M)^+$.

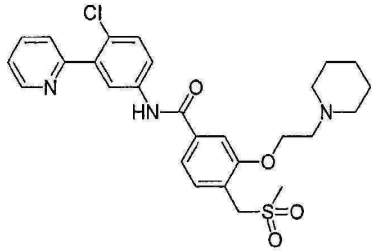
[1218] 실시예 297 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-모르폴리노에톡시)벤지미드



[1219]

[1220] 3-(2-브로모에톡시)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (50 mg, 0.095 mmol)를 아세토니트릴 (1.0 mL) 및 DMF (1.0 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (16 mg, 0.12 mmol) 및 모르폴린 (10 ㎕, 0.11 mmol)으로 처리하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 8시간 동안 50℃로 가열하고, 이어서 실온에서 18시간 교반하였다. 반응물을 물 중에서 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 오일을 얻고 이를 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-모르폴리노에톡시)벤지미드 30 mg을 수득하였다. MS (Q1) 530 $(M)^+$.

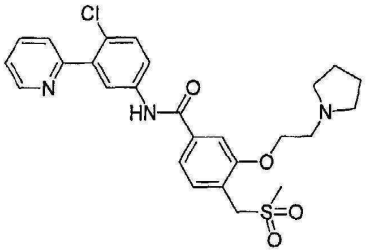
[1221] 실시예 298 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)벤지미드



[1222]

[1223] 3-(2-브로모에톡시)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (50 mg, 0.095 mmol)를 디클로로메탄 (1.0 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (20 ㎕, 0.15 mmol) 및 피페리딘 (11 ㎕, 0.11 mmol)으로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 아세토니트릴 (0.25 mL) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (25 ㎕, 0.19 mmol)을 가하고, 추가로 45 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 중에서 켄칭하고 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 디클로로메탄 추출물을 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 고체를 얻고 이를 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)벤지미드 17 mg을 수득하였다. MS (Q1) 528 $(M)^+$.

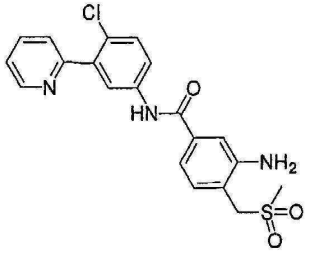
[1224] 실시예 299 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)벤지미드



[1225]

[1226] 3-(2-브로모에톡시)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (40 mg, 0.076 mmol)를 아세토니트릴 (1.0 mL) 및 DMF (1.0 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (16 mg, 0.12 mmol) 및 피롤리딘 (7 ㎕, 0.084 mmol)으로 처리하고, 실온에서 18시간 교반시켰다. 반응물을 물 중에서 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 오일을 얻고 이를 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)벤지미드 30 mg을 수득하였다. MS (Q1) 514 $(M)^+$.

[1227] 실시예 300 3-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드

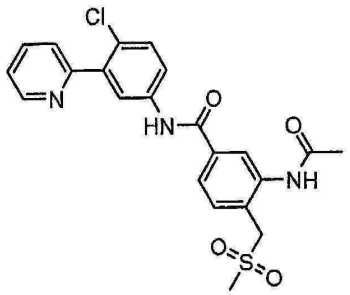


[1228]

[1229] 4-(브로모메틸)-3-니트로벤조산 (2.00 g, 7.69 mmol)을 메탄올 (20 mL)에 용해시키고, 진한 황산 1 방울로 처리하고, 그 다음 실온에서 72 시간 교반하였다. 추가로 진한 황산 3 방울을 가하고, 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발기에서 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석한 후, 물로 2회, 포화 $NaHCO_3$로 1회, 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 황색의 오일 인 메틸 4-(브로모메틸)-3-니트로벤조에이트 1.82 g를 얻고, 이를 정제하지 않고 사용하였다. 메틸 4-(브로모메틸)-3-니트로벤조에이트 (1.82 g, 6.64 mmol)를 방법 O에서 사용하여 고체로서 메틸 4-(메틸술포닐메틸)-3-니트로벤조에이트 1.66 g을 얻고, 정제

하지 않고 사용하였다. 메틸 4-(메틸술포닐메틸)-3-니트로벤조에이트 (1.66 g, 6.07 mmol)를 방법 M을 통해 비누화하여, 오렌지색의 고체로서 4-(메틸술포닐메틸)-3-니트로벤조산 1.21 g을 얻고 정제없이 사용하였다. 4-(메틸술포닐메틸)-3-니트로벤조산 (639 mg, 2.46 mmol)을 1,4-디옥산 (15 mL)에 용해시키고, 티오닐 클로라이드 (1.0 mL) 및 DMF (1 방울)로 처리하고, 실온에서 18시간 동안, 그 다음 50℃에서 8시간 동안, 그 다음 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가로 50℃에서 4시간 후, 용매 및 과량의 티오닐 클로라이드를 회전 증발기를 통해 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (25.0 mL)에 용해시킨 후, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (1.7 mL, 9.8 mmol) 및 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (503 mg, 2.46 mmol)으로 처리하고, 실온에서 고체가 침전되는 시간 이상인 20분 동안 교반하였다. 물을 가하고, 혼합물을 여과한 후 자연 건조시켜 갈색을 띤 황색 고체로서 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-니트로벤지미드 797 mg을 얻었다. N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-니트로벤지미드 (786 mg, 1.76 mmol)를 에탄올 (74 mL) 및 진한 HCl (12 mL)에 용해시켰다. 염화주석(II) 이수화물(1.31 g, 5.82 mmol)을 가하고 2.5 시간 동안 55 ℃로 가열하였다. 반응물을 빙조에서 냉각시키고, 트리에틸아민 (10 mL)을 가하여 용액을 염기성화 하였다. 증발시켜 황색의 고체를 얻고, 이를 에틸 아세테이트 중에서 슬러리화 하였다. 슬러리를 셀라이트 545를 통해 여과하고, 모액을 물로 2회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 조질의 황색 고체 552 mg을 얻고, 이 중 20 mg을 역상 HPLC로 정제하여 3-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 13 mg을 얻었다. MS (Q1) 416 $(M)^+$.

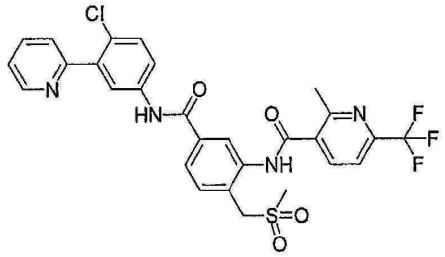
[1230] 실시예 301 3-아세트아미도-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[1231]

[1232] 3-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (30 mg, 0.072 mmol)를 방법 V를 통해 아세틸 클로라이드(5.6 ㎕, 0.079 mol)와 반응시켜 백색의 고체로서 3-아세트아미도-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 19 mg을 얻었다. MS (Q1) 458 $(M)^+$.

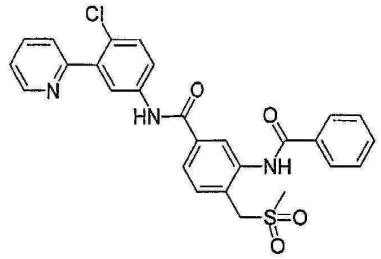
[1233] 실시예 302 N-(5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)-2-(메틸술포닐메틸)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드



[1234]

[1235] 3-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (30 mg, 0.072 mmol)를 방법 V를 통해 2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코티노일 클로라이드(19 mg, 0.079 mmol)와 반응시켜, 백색의 고체로서 N-(5-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)-2-(메틸술포닐메틸)페닐)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 16 mg을 얻었다. MS (Q1) 603 $(M)^+$.

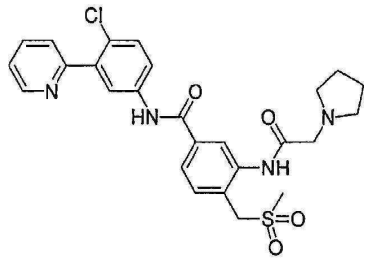
[1236] 실시예 303 3-벤즈아미도-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드



[1237]

[1238] 3-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (30 mg, 0.072 mmol)를 방법 V를 통해 벤조일 클로라이드(9 ㎕, 0.079 mmol)와 반응시켜 백색의 고체로서 3-벤즈아미도-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 17 mg을 얻었다. MS (Q1) 520 $(M)^+$.

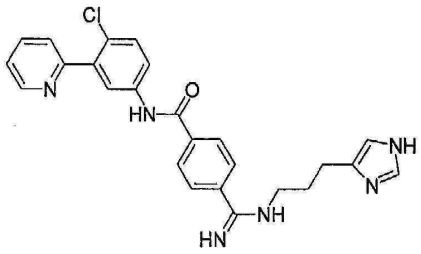
[1239] 실시예 304 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-(피롤리딘-1-일)아세트아미도)벤지미드



[1240]

[1241] 3-아미노-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 (100 mg, 0.24 mmol)를 1,4-디옥산 (5.0 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민 (274 ㎕, 1.97 mmol) 및 2-브로모아세틸 브로마이드 (121 ㎕, 1.39 mmol)로 처리하였다. 반응을 10분 동안 환류 가열하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 여과하고, 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 조질의 갈색 오일로서 3-(2-브로모아세트아미도)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)벤지미드 158 mg을 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 조질 3-(2-브로모아세트아미도)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐-메틸)벤지미드 (158 mg)를 DMF에 용해시키고, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (61 ㎕, 0.35 mmol) 및 피롤리딘 (27 ㎕, 0.32 mmol)으로 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 황갈색의 고체를 얻고, 이를 역상 HPLC로 정제하여 백색의 분말로서 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐메틸)-3-(2-(피롤리딘-1-일)아세트아미도)벤지미드 27 mg을 얻었다. MS (Q1) 527 $(M)^+$.

[1242] 실시예 305 4-(N-(3-(1H-이미다졸-4-일)프로필)카르밤이미도일)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드

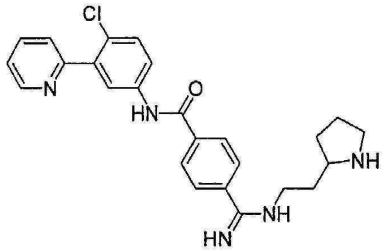


[1243]

[1244] 4-클로로-3-(피리딘-2-일)아닐린 (687 mg, 3.36 mmol)을 디클로로메탄 (8.0 mL) 및 THF (8.0 mL)에 용해시키고, 피리딘 (0.33 mL, 4.0 mmol)으로 처리하고, 0℃로 냉각시켰다. 4-시아노벤조일 클로라이드(612 mg, 3.7 mmol)를 가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄로 희석하고 메탄올을 가하여 모든 고

체를 용해시켰다. 용액을 물로 1회, 염수로 1회 세척한 후, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 오렌지 색의 고체를 얻고, 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/50% 헥산)로 정제하여 황색의 고체로서 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-시아노벤지미드 908 mg를 얻었다. N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-시아노벤지미드 (500 mg, 1.5 mmol)를 에탄올 (75 mL)에서 슬러리화 하고, 단지 용해될 때까지 가열하였다. 용액을 빙조에서 냉각시키고, HCl 가스로 포화시켰다. 용액을 단시간 동안 70℃로 가열하여 침전된 고체를 용해시킨 후, 빙조에서 냉각시키고, HCl 가스로 재포화시켰다. 그 다음 용액을 0℃에서 18시간 동안 보존하였다. 용액을 HCl 가스로 다시 포화시키고, 모든 고체가 용해될 때까지 70℃로 가열한 후, 0℃로 냉각시키고 HCl 가스로 재포화시킨 후, 0℃에서 18시간 동안 보존하였다. 마지막으로, 질소 가스를 용액에 통과시켜 1시간 동안 버블링시키고, 용액이 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해시키고 MP-카르보네이트 (2.57 g)로 처리한 후 30분 동안 교반하였다. 용액을 여과하여 중성의 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트의 메탄올성 용액을 얻었으며, 이것을 충분한 양의 메탄올로 희석하여 0.075 M 용액으로 만들었다. 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)를 방법 W를 통해 3-(1H-이미다졸-4-일)프로판-1-아민 (27 ㎕, 0.23 mmol)으로 처리하여 4-(N-(3-(1H-이미다졸-4-일)프로필)카르밤이미도일)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드 83 mg을 얻었다. MS (Q1) 459 $(M)^+$.

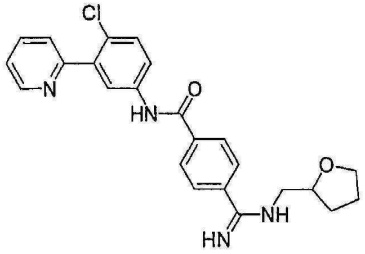
[1245] 실시예 306 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2-(피롤리딘-2-일)에틸)카르밤이미도일)벤지미드



[1246]

[1247] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)을 방법 W를 통해 2-(피롤리딘-2-일)에탄아민 (28 ㎕, 0.23 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2-(피롤리딘-2- 일)에틸)카르밤이미도일)벤지미드 90 mg을 얻었다. MS (Q1) 448 $(M)^+$.

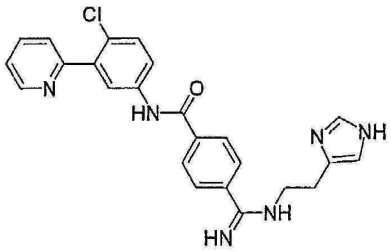
[1248] 실시예 307 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-((테트라히드로푸란-2- 일)메틸)카르밤이미도일)벤지미드



[1249]

[1250] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)를 방법 W를 통해 (테트라히드로푸란-2-일)메탄아민 (23 ㎕, 0.23 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)카르밤이미도일)벤지미드 76 mg을 얻었다. MS (Q1) 435 $(M)^+$.

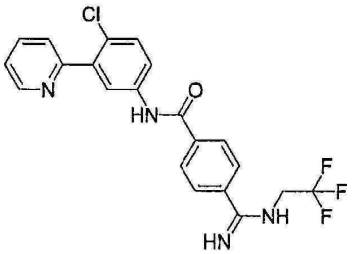
[1251] 실시예 308 4-(N-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)카르밤이미도일)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드



[1252]

[1253] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)을 방법 W를 통해 2-(1H-이미다졸-4-일)에탄아민 (25 mg, 0.23 mmol)으로 처리하여 4-(N-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)카르밤이미도일)-N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)벤지미드 90 mg을 얻었다. MS (Q1) 445 $(M)^+$.

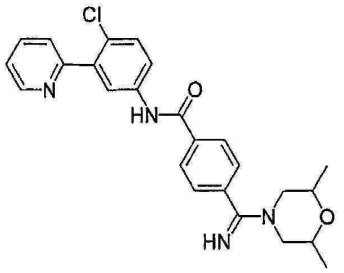
[1254] 실시예 309 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)카르밤이미도일)벤지미드



[1255]

[1256] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)를 방법 W를 통해 2,2,2-트리플루오로에탄아민 (18 ㎕, 0.23 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2,2,2-트리플루오로에틸)카르밤이미도일)벤지미드 56 mg을 얻었다. MS (Q1) 433 $(M)^+$.

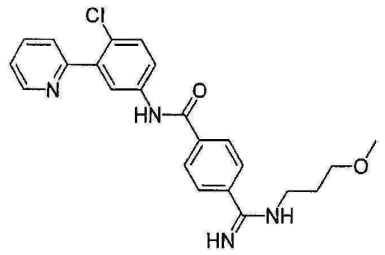
[1257] 실시예 310 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2,6-디메틸모르폴리노)(이미노)메틸)-벤지미드



[1258]

[1259] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)를 방법 W를 통해 2,6-디메틸모르폴린 (28 ㎕, 0.23 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-((2,6-디메틸모르폴리노)(이미노)메틸)-벤지미드 74 mg을 얻었다. MS (Q1) 449 $(M)^+$.

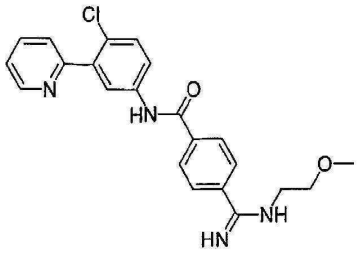
[1260] 실시예 311 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(3-메톡시프로필)카르밤이미도일)-벤지미드



[1261]

[1262] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)를 방법 W를 통해 3-메톡시프로판-1-아민 (23 ㎕, 0.23 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(3-메톡시프로필)카르밤이미도일)-벤지미드 68 mg을 얻었다. MS (Q1) 423 $(M)^+$.

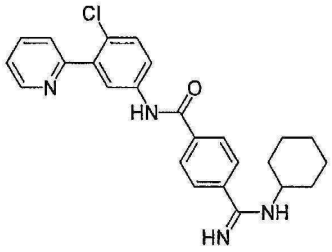
[1263] 실시예 312 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2-메톡시에틸)카르밤이미도일)벤지미드



[1264]

[1265] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)를 방법 W를 통해 2-메톡시에탄아민 (19 ㎕, 0.23 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-(2-메톡시에틸)카르밤이미도일)벤지미드 50 mg을 얻었다. MS (Q1) 409 $(M)^+$.

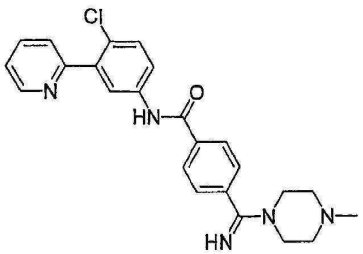
[1266] 실시예 313 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-시클로헥실카르밤이미도일)벤지미드



[1267]

[1268] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)를 방법 W를 통해 시클로헥산아민 (26 ㎕, 0.23 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-시클로헥실카르밤이미도일)벤지미드 30 mg을 얻었다. MS (Q1) 433 $(M)^+$.

[1269] 실시예 314 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이미노(4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤지미드

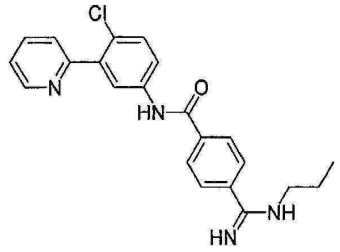


[1270]

[1271] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)

를 방법 W를 통해 1-메틸피페라진 (23 mg, 0.23 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이미노(4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤지미드 35 mg을 얻었다. MS (Q1) 434 $(M)^+$.

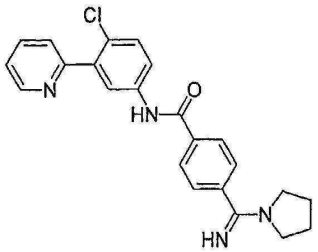
[1272] 실시예 315 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-프로필카르밤이미도일)벤지미드



[1273]

[1274] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)를 방법 W를 통해 프로판-1-아민 (18 ㎕, 0.23 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-프로필카르밤이미도일)벤지미드 39 mg을 얻었다. MS (Q1) 393 $(M)^+$.

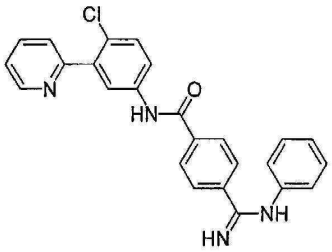
[1275] 실시예 316 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이미노(피롤리딘-1-일)메틸)벤지미드



[1276]

[1277] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)를 방법 W를 통해 피롤리딘 (19 ㎕, 0.23 mmol)로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이미노(피롤리딘-1-일)메틸)벤지미드 25 mg을 얻었다. MS (Q1) 405 $(M)^+$.

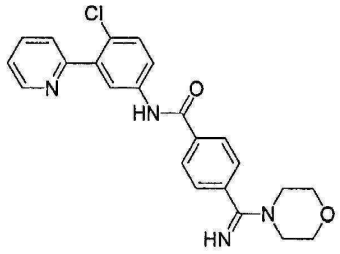
[1278] 실시예 317 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-페닐카르밤이미도일)벤지미드



[1279]

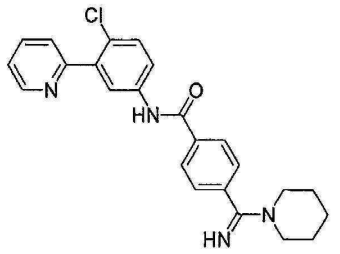
[1280] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.075 M 메탄올 용액 2.0 mL, 0.15 mmol)를 방법 W를 통해 아닐린 (21 ㎕, 0.23 mmol)으로 처리하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(N-페닐카르밤이미도일)벤지미드 7 mg을 얻었다. MS (Q1) 427 $(M)^+$.

[1281] 실시예 318 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이미노(모르폴리노)메틸)벤지미드

[1282] 

[1283] N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-시아노벤지미드(300 mg, 0.899 mmol) 를 에탄올 45 mL에서 슬러리화하고 HCl로 포화된 에탄올 10 mL로 처리하였다. 반응을 0℃에서 3일 동안 보존하고, 그 다음 3시간 동안 75℃로 가열하고, 18시간 동안 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 빙조에서 냉각시키고 HCl 가스로 포화시켰다. 0℃에서 추가로 3일 동안 보존한 후, N_2 가스를 용액을 통과시켜 한 시간 동안 버블링시키고, 용액을 충분한 양의 에탄올로 희석하여 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 0.0155 M 용액을 만들었다. 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.0155 M 에탄올 용액 17.5 mL, 0.27 mmol)을 모르폴린 (1.0 mL, 11.4 mmol)으로 3일 동안 처리하였다. 에탄올을 증발시키고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4- (이미노(모르폴리노)메틸)벤지미드 30 mg을 얻었다. MS (Q1) 421 $(M)^+$.

[1284] 실시예 319 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이미노(피페리딘-1-일)메틸)벤지미드

[1285] 

[1286] 에틸 4-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐카르바모일)벤즈이미데이트 (0.0155 M 용액 17.5 mL, 0.27 mmol)를 피페리딘 (1.0 mL, 10.0 mmol)으로 3일 동안 처리하였다. 에탄올을 증발시키고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 N-(4-클로로-3-(피리딘-2-일)페닐)-4-(이미노(피페리딘-1-일)메틸)벤지미드 26 mg을 얻었다. MS (Q1) 419 $(M)^+$.

[1287] 실시예 320 헤지호그 신호전달 억제 분석법

[1288] 마우스 리포터(Reporter) 세포주 - 10T1/2-GliLuc [S12] 세포 (세포주 C3H10T1/2 ATCC #CCL-226 로부터 유래 ; 마우스 배아 섬유아세포); 성장 배지: 10% 우태혈청 (Fetal Bovine Serum, FBS), 10 단위/mL 페니실린, 100 ㎍/mL 스트렙토마이신, 2mM 글루타민, 및 10mM HEPES로 보충된 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle medium, DMEM)

[1289] 인간 리포터 세포주 - HEPM-GliLuc [MZ24] 세포 (인간 배아 구개 중간엽(Human Embryonic Palatal Mesenchyme, HEMP) ATCC #CRL-1486 로부터 유래); 성장 배지: 10-20% 우태혈청 (FBS), 10 단위/mL 페니실린, 100 ㎍/mL 스트렙토마이신, 2mM 글루타민, 및 10mM HEPES (pH 7.2)로 보충된 최소 필수 배지 (Minimum Essential Medium, MEM; 얼 염(Earle's salts) 함유)

[1290] 소닉 헤지호그 - 재조합 인간 SHh N-말단 옥틸화 콘쥬게이트.

[1291] 마이크로타이터 플레이트 (Microtiter Plate, MTP) - 루시페라제 분석을 위해, 세포를 96-웰 MTP (백색, 평평한 바닥, 클리어-뷰)에 플레이팅하였다.

[1292] 루시페라아제-분석 배지 - 0.5% FBS, 10 단위/mL 페니실린, 100 ㎍/mL 스트렙토마이신, 2mM 글루타민, 및 10mM HEPES (pH 7.2)로 보충된 DMEM.

[1293] PBS/Ca/Mg 믹스 - 0.5mM $CaCl_2$ 및 1 mM $MgCl_2$로 보충된 인산염 완충염수 (PBS).

[1294] 분석 방법

[1295] 헤지호그-반응성 Gli 프로모터에 의해 유도되는 루시페라제 리포터 유전자를 함유하도록 유전공학적으로 변형된 S12 및 MZ24 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 성장 배지의 조직 배양 접시 상에서 배양하였다. 세포 배양물을 3 내지 4일마다 서브-컨플루언시 단계에서 계대배양하였다(S12에 대해 1 :20 내지 1:40; MZ24에 대해 1:3 내지 1:10). 세포를 마이크로타이터(microtitre) 플레이트에 웰 당, 100 ㎕ 당, 10,000 내지 20,000 세포 (S12), 또는 20,000 내지 30,000 세포(MZ24)로 플레이팅될 수 있도록 회수하여 성장 배지에 희석시켰다. 세포를 추가로 37℃ 및 5% CO_2에서 24 내지 48시간 인큐베이션하였다.

[1296] 24 내지 48시간 동안 인큐베이션한 후, 마이크로타이터 플레이트의 성장 배지를 0.1 내지 0.3 ㎍/mL (S12) 또는 0.5 내지 1.0 ㎍g/mL (MZ24)의 소닉 헤지호그-옥틸 콘쥬게이트를 함유하거나 함유하지 않은 루시페라제-분석 배지 (웰 당 100 ㎕) 및 시험화합물로 교체하였다. 이어서 추가로 세포를 24시간 동안 인큐베이션하였다.

[1297] 그 다음 마이크로타이터 플레이트에 루시페라제 리포터 유전자 분석 키트(룩라이트(Luclite)™)로 분석을 수행하였는데, 이때 제조사의 방법을 변형하여 배지를 제거고 기질을 순 용해 완충액 대신에 1:1의 PBS/Ca/Mg: 용해 완충액으로 재구성하였다. 요약해서 말하자면, PBS/Ca/Mg를 용해 완충액과 1:1로 혼합하고 10 mL를 각 기질 바이알(1000-분석 키트의)에 가하였다. 그 다음 마이크로타이터 플레이트로부터 분석 배지를 버리고 상기 기질 혼합물 100 ㎕를 각 웰에 가하였다. 플레이트를 실온에서 20 내지 30분 동안 인큐베이션하고, 루시페라제 리포터 유전자의 상대적인 발현 수준을 나타내는 상대적 광 단위 (Relative Light Units, RLUS)를 탑카운트 리더(Topcount reader, 팩카드(Packard)) 또는 어낼리스트 리더(Analyst reader, 몰레큘라 디바이스(Molecular Devices))로 측정하였다. 분석에서 시험된 본 발명의 화합물은 리포터 세포주에서 GIi 발현을 감소시키는 것으로 증명되었는데, 이는 헤지호그 경로의 신호전달 억제를 나타내는 것이다.