



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2010년08월17일  
 (11) 등록번호 10-0975995  
 (24) 등록일자 2010년08월09일

(51) Int. Cl.  
*C07D 333/26* (2006.01) *C07D 213/75* (2006.01)  
*C07D 237/04* (2006.01) *C07D 409/10* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2007-7028411  
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2006년05월25일  
 심사청구일자 2008년01월10일  
 (85) 번역문제출일자 2007년12월05일  
 (65) 공개번호 10-2008-0024474  
 (43) 공개일자 2008년03월18일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/020204  
 (87) 국제공개번호 WO 2006/132811  
 국제공개일자 2006년12월14일  
 (30) 우선권주장  
 05380117.1 2005년06월06일  
 유럽특허청(EPO)(EP)  
 (뒷면에 계속)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 Neuropharmacology 40(8): 976-983 (2001 June)  
 W02005040110 A1  
 EP00811375 A1  
 US20030092770 A1

(73) 특허권자  
**일라이 릴리 앤드 캄파니**  
 미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포  
 레이트 센터  
 (72) 발명자  
**카스타노 만사넛, 아나, 마리아**  
 스페인 이-28100 알코벤다스 아베니다 드 라인더  
 스트리아 30 릴리 에스. 에이.  
**코디어, 프레드릭, 로렌트**  
 스페인 이-28100 알코벤다스 아베니다 드 라인더  
 스트리아 30 릴리 에스. 에이.  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**김영, 양영준**

전체 청구항 수 : 총 8 항

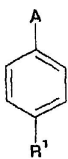
심사관 : 조경주

**(54) AMPA 수용체 증강제**

**(57) 요약**

본 발명은 하기 화학식 I의 AMPA 수용체 증강제, 그를 포함하는 조성물, 그의 사용 방법 및 그의 제조에 유용한 중간체에 관한 것이다.

<화학식 I>



(72) 발명자

**도밍게즈-만자나레스, 에스테반**

스페인 이-28100 알코벤다스 아베니다 드 라인더스  
트리아 30 릴리 에스. 에이.

**홍, 지안, 에릭**

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 얼사 레인  
881

**호른백, 윌리엄, 조세프**

미국 46037 인디애나주 피셔스 벤트 트리 레인  
10063

**지앙, 델루**

미국 46074 인디애나주 웨스트필드 채리엇 위스퍼  
드라이브 14438

(30) 우선권주장

05380187.4 2005년08월18일

유럽특허청(EPO)(EP)

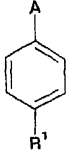
60/724,206 2005년10월06일 미국(US)

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

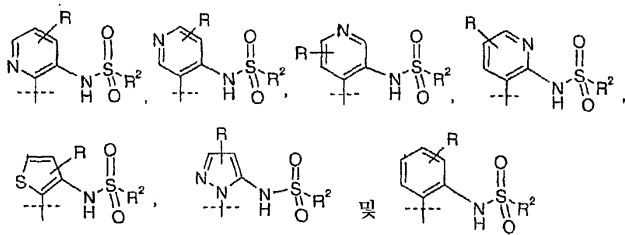
하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

<화학식 I>



상기 식에서,

A는



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R은 H, 할로, -COOH, 또는 -CH₂COOH이고;

R<sup>1</sup>은 할로; 시아노; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 아실; -COOH; -NHR<sup>3</sup>; -NHCH<sub>3</sub>, -N(SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬))<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, 시아노, 히드록시, 또는 테트라졸-5-일로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬; -OCH<sub>2</sub>COOH; -SCH<sub>2</sub>COOH; -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH; -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; 테트라졸-5-일; 및 1,2,4-트리아졸-1-일로 이루어진 군으로부터 선택된 첫번째 치환기로 치환될 수 있고; 할로, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오, -NHCH<sub>2</sub>CN, -OCH<sub>2</sub>CN, -NHSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 및 -C(O)NHR<sup>4</sup>로 이루어진 군으로부터 선택된 두번째 치환기로 추가로 치환될 수 있고; 할로 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 세번째 치환기로 추가로 치환될 수 있고; 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 네번째 치환기로 추가로 치환될 수 있는 페닐이고;

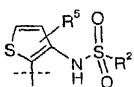
R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 디메틸아미노이고;

R<sup>3</sup>은 -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 아실, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 또는 수소이고;

R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 또는 -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, A가



인 화합물.

**청구항 3**

제2항에 있어서, R<sup>2</sup>가 이소프로필인 화합물.

**청구항 4**

화합물 2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설포닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 5**

화합물 2-에톡시-4'-[3-(프로판-2-설포닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 알츠하이머병 치료용 제약 제제.

**청구항 8**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 파킨슨병 치료용 제약 제제.

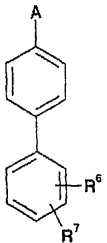
**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

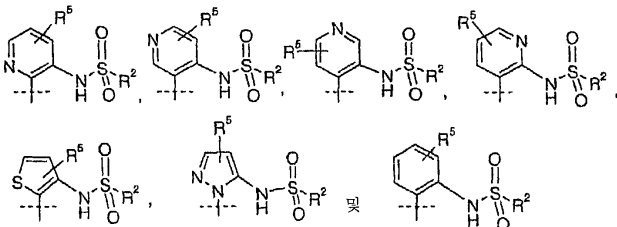
하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 염기 부가염:

<화학식 II>



상기 식에서,

A는



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 디메틸아미노이고;

R<sup>5</sup>는 H, 할로, -COOR<sup>8</sup>, 또는 -CH<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup>이고;

R<sup>6</sup>은 H, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로, 히드록시, 트리플루오로메틸, 또는 메틸티오이고;

R<sup>7</sup>은 -COOR<sup>9</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>9</sup>, -OCH<sub>2</sub>COOR<sup>9</sup> 또는 -SCH<sub>2</sub>COOR<sup>9</sup>이거나, -COOR<sup>9</sup>로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬이고;

R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 각각 독립적으로 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단 R<sup>8</sup>과 R<sup>9</sup> 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

**청구항 11**

삭제

**명세서**

**배경기술**

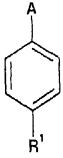
- [0001] 글루타메이트는 중추신경계의 주된 흥분성 신경전달물질이다. 선택적 활성화제 (아고니스트) N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA), α-아미노-3-히드록시-5-메틸-4-이속사졸 프로피온산 (AMPA), 및 카이네이트에 대한 민감성을 바탕으로 3개의 글루타메이트 수용체 이온 채널 하위유형이 확인되었다.
- [0002] AMPA 수용체는 직접적 및 간접적 메커니즘에 의해 글루타메이트에 대한 세포 반응을 매개한다. 글루타메이트 또는 AMPA에 의해 활성화되면, AMPA 수용체 이온 채널은 나트륨 이온 (Na<sup>+</sup>) 및 칼슘 이온 (Ca<sup>2+</sup>)을 채널 세공을 통해 직접적으로 통과시킨다. 또한, AMPA 수용체 이온 채널은 NMDA 수용체의 마그네슘 이온 (Mg<sup>2+</sup>)-의존성 차단 을 경감시키는 세포 탈분극을 개시함으로써 NMDA 수용체의 활성화를 촉진시킬 수 있다.
- [0003] 여러가지 AMPA 수용체 하위유형이 확인되고 클로닝되었다: [Hollmann and Heinemann, Ann. Rev. Neurosci., 17, 31-108 (1994)]에 개시된 바와 같은 GluR1, GluR2, GluR3, 및 GluR4. 각각의 서브유닛은 대략 900개 아미노산의 서열로 이루어진다. 4개의 서브유닛이 조립되어 사합체 이온 채널 복합체를 형성한다고 여겨지며, 상기 이온 채널의 기능적 특성은 아마도 그의 서브유닛 조성에 의해 결정될 것이다.
- [0004] AMPA 수용체를 통해 글루타메이트에 의해 활성화된 이온 채널 전류는 일시적이다. 시간에 따른 전류의 변화는 탈감작이라고도 언급되는 글루타메이트 결합시 유발되는 불응 상태에 의해, 그리고 탈활성화를 야기하는 이온 채널 결합 부위로부터의 글루타메이트 제거 속도에 의해 조절된다. AMPA 수용체를 통한 이온 유입은 탈감작을 막는 화합물 또는 탈활성화 속도를 늦추는 화합물에 의해 향상될 수 있다. AMPA 수용체에서 글루타메이트-자극된 이온 유입을 증강시키는 화합물은 양성 AMPA 수용체 알로스테릭 조절제 또는 AMPA 수용체 증강제라고 공지되어 있다. AMPA 수용체 기능을 선택적으로 증강시키는 이러한 화합물 중 하나는 사이클로티아지드이다. AMPA 수용체가 중추신경계에서 빠른 흥분성 전달을 매개하는 데에 중추적인 역할을 하므로, AMPA 수용체 기능을 향상시키는 분자는 여러 치료적 표적을 갖는다.
- [0005] 예를 들어 [I. Ito, et al., J. Physiol., 424, 533-543 (1990)] 및 [A. Copani, et al., Journal of Neurochemistry, 58, 1199-1204 (1992)]에 개시된 바와 같이, AMPA 수용체를 알로스테릭하게 증강시키는 화합물은 시험관내 및 생체내에서 시냅스 활성을 향상시키는 것으로 드러났다. 이러한 화합물은 또한 래트, 원숭이 및 인간에서 학습 및 기억을 향상시킨다고 나타나 있으며, 이는 [Gouliarov 및 Senning, Brain Research Reviews, 19, 180-222 (1994)]에 검토되어 있다.
- [0006] 1998년 8월 6일에 공개된 국제 특허 출원 공보 WO 98/33496은 예를 들어 정신 및 신경계 장애, 예를 들어 인지 장애, 알츠하이머병, 노화-관련 치매, 노화-유도 기억 손상, 지연성 운동장애, 헌팅톤 무도병, 간대상근경련증, 파킨슨병, 약물-유도 상태 (예를 들어 코카인, 암페타민, 알콜-유도 상태)의 역전, 우울증, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 정신병, 정신병과 관련된 인지 결핍 및 약물-유도 정신병을 치료하기 위하여 유용한 특정 설폰아미드 유도체를 개시한다. 문헌 [P.L. Ornstein, et al. J. Med. Chem., 43, 4354 (2000)]은 또한 AMPA 수용체의 강력한 증강제인 비아릴프로필설폰아미드를 개시한다. 또한, 문헌 [X. Li, et al., Neuropharmacology, 40, 1028 (2001)]은 AMPA 수용체 증강제의 항우울제-유사 작용을 개시한다. 문헌 [D.D. Schoepp, et al. and Tizzano, et al., Society for Neuroscience Abstracts, 26(1-2), 528.19 and 528.20, 30th Annual Meeting, New Orleans, (November 4-9, 2000)]은 래트에서 공간 학습 및 기억 능력을 향상시키며 약물유도 및 노화-관련 학습 및 기억 결핍을 역전시키는 경구 활성 AMPA 수용체 증강제를 개시한다. 이들 신경

계 장애를 치료하기 위한 신규한 AMPA 수용체 증강제가 필요하다.

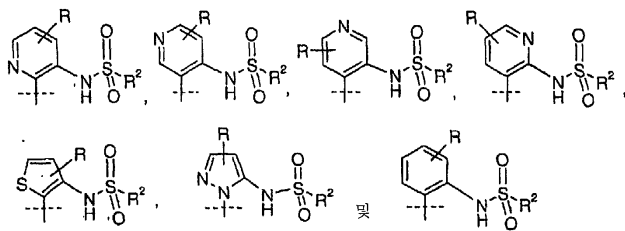
[0007] **발명의 요약**

[0008] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

**화학식 I**



[0009] 상기 식에서,  
[0010] A는



[0012] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;  
[0013] R은 H, 할로, -COOH, 또는 -CH₂COOH이고;

[0014] R¹은 H, 할로, -COOH, 또는 -CH₂COOH이고;

[0015] R¹은 할로; 시아노; C₁-C₄ 아실; -COOH; -NHR³; -NHCH₃, -N(SO₂(C₁-C₃ 알킬))₂, -COOH, -CONH₂, 시아노, 히드록시, 또는 테트라졸-5-일로 치환된 C₁-C₂ 알킬; -OCH₂COOH; -SCH₂COOH; -C(O)CH₂CH₂COOH; -SO₂NH₂; 테트라졸-5-일; 및 1,2,4-트리아졸-1-일로 이루어진 군으로부터 선택된 첫번째 치환기로 치환될 수 있고; 할로, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, C₁-C₄ 알콕시, 히드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알킬티오, -NHCH₂CN, -OCH₂CN, -NHSO₂CH(CH₃)₂, 및 -C(O)NHR⁴로 이루어진 군으로부터 선택된 두번째 치환기로 추가로 치환될 수 있고; 할로 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 세번째 치환기로 추가로 치환될 수 있고; 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 네번째 치환기로 추가로 치환될 수 있는 페닐이고;

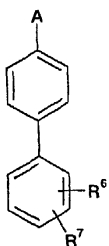
[0016] R²는 C₁-C₄ 알킬 또는 디메틸아미노이고;

[0017] R³은 -SO₂(C₁-C₃ 알킬), C₁-C₄ 아실, C₁-C₄ 알킬, 또는 수소이고;

[0018] R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 -SO₂(C₁-C₄ 알킬)이다.

[0019] 또한, 본 발명은 하기 화학식 II의 중간체 또는 그의 염기 부가염을 제공한다:

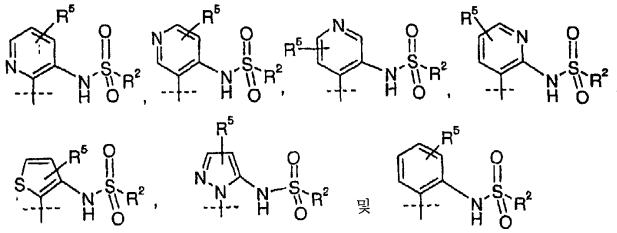
**화학식 II**



[0020]

[0021] 상기 식에서,

[0022] A는



[0023]

[0024] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0025] R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 디메틸아미노이고;

[0026] R<sup>5</sup>는 H, 할로, -COOR<sup>8</sup>, 또는 -CH<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup>이고;

[0027] R<sup>6</sup>은 H, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로, 히드록시, 트리플루오로메틸, 또는 메틸티오이고;

[0028] R<sup>7</sup>은 -COOR<sup>9</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>9</sup>, -OCH<sub>2</sub>COOR<sup>9</sup> 또는 -SCH<sub>2</sub>COOR<sup>9</sup>이거나, -COOR<sup>9</sup>로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬이고;

[0029] R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 각각 독립적으로 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단 R<sup>8</sup>과 R<sup>9</sup> 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0030] 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 추가로, 본 발명은 글루타메이트 수용체 기능의 증강 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 글루타메이트 수용체 기능의 증강 방법을 제공한다.

[0031] 또한, 본 발명은 추가로 정신분열증, 정신분열증과 관련된 인지 결핍, 알츠하이머병, 알츠하이머 유형의 치매, 경증 인지 손상, 파킨슨병, 또는 우울증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 상기 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0032] 다른 측면에 따라, 본 발명은 정신분열증, 정신분열증과 관련된 인지 결핍, 알츠하이머병, 알츠하이머 유형의 치매, 경증 인지 손상, 파킨슨병, 또는 우울증의 치료용 의약의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0033] 또한, 본 발명은 정신분열증, 정신분열증과 관련된 인지 결핍, 알츠하이머병, 알츠하이머 유형의 치매, 경증 인지 손상, 파킨슨병, 또는 우울증을 치료하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0034] 추가로, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0035] 또한, 항정신병제, 항우울제 및 인지 장애의 치료에 유용한 약물과 병용되는 화학식 I의 화합물의 용도는 본 발명의 범위 내에 포함된다고 여겨진다. WO 2005/040110은 항정신병제, 항우울제 및 인지 장애의 치료에 유용한 약물과 병용되는, 글루타메이트 수용체 기능을 증강시키는 화합물의 용도를 고시한다.

**발명의 상세한 설명**

[0036] 본원에 사용된 용어 "글루타메이트 수용체 기능 증강"은 글루타메이트 또는 아고니스트에 대한 글루타메이트 수용체, 예를 들어 AMPA 수용체의 반응성 증가를 의미하며, 글루타메이트에 대한 AMPA 수용체의 신속한 탈감작 또는 탈활성화의 억제가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0037] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 글루타메이트 수용체 기능의 증강제로서의 작용을 통해 매우 다양한 질병을 치료하거나 예방할 수 있다. 이러한 질병으로는 글루타메이트 기능저하와 관련된 질병, 예컨대 정신 및 신경계 장애, 예를 들어 인지 장애 및 신경퇴행 장애, 예컨대 알츠하이머병; 알츠하이머 유형의 치매,

노화-관련 치매; 노화-유도 기억 손상; 자폐증, 다운 증후군 및 기타 유년기에 발병하는 중추 신경계 장애로 인한 인지 결핍, 전기경련 요법 후의 인지 결핍, 운동 장애, 예컨대 지연성 운동장애, 헌팅톤 무도병, 간대성근경련증, 근육긴장이상, 경직, 파킨슨병; 약물-유도 상태 (예를 들어 코카인, 암페타민, 알콜-유도 상태)의 역전; 우울증; 주의력 결핍 장애; 주의력 결핍 과다활동 장애; 정신병, 예컨대 정신분열증; 정신병, 예컨대 정신분열증과 관련된 인지 결핍; 약물-유도 정신병, 졸중 및 성기능 장애가 포함된다. 또한, 화학식 I의 화합물은 기억 (단기 및 장기 기억 모두) 및 학습 능력 개선에 유용할 수 있다. 본 발명은 상기 질병 각각의 치료를 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0038] 당업자는 인지에 다양한 "영역"이 포함됨을 이해할 것이다. 상기 영역에는 단기 기억, 장기 기억, 작업 기억, 실행 능력, 및 주의력이 포함된다. 본원에 사용된 용어 "인지 장애"는 단기 기억, 장기 기억, 작업 기억, 실행 능력 및 주의력을 포함하나 이에 제한되지 않는, 인지 영역 중 하나 이상에서의 결핍을 특징으로 하는 임의의 장애를 포함하는 것을 의미한다. 추가로, 용어 "인지 장애"에는 하기 특정 장애: 노화-관련 인지 퇴보, 경증 인지 손상, 알츠하이머병, 치매, 알츠하이머 유형의 치매, 파킨슨 치매, 루이체 치매, 약물-유도 지속적 치매, 알콜-유도 지속적 치매, 알콜-유도 인지 손상, AIDS-유도 치매, 학습 장애, 심장 바이패스 수술 및 이식, 졸중, 뇌경색, 척수 외상, 두부 외상, 출생전후 저산소증, 심장 마비 및 저혈당 신경세포 손상 후의 인지 결핍, 혈관 치매, 다발경색 치매, 근위축성 측삭 경화증과 연관된 인지 결핍, 및 다발경화증과 연관된 인지 결핍이 포함되나 이에 제한되지 않음을 이해할 것이다. 경증 인지 손상은, 임상적 발현 및 경증 인지 손상을 보이는 환자가 시간 경과에 따라 알츠하이머 치매로 진전되는 것을 바탕으로, 알츠하이머병과 관련된 치매의 잠재적 전구증상 단계로 규정되었다 (Morris, et al., Arch. Neurol., 58, 397-405 (2001); Petersen, et al., Arch. Neurol., 56, 303-308 (1999)).

[0039] 정신 장애의 진단 및 통계 편람 제4판 (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D. C.)은 본원에 기재된 다수의 장애를 확인하는 진단 도구를 제시한다. 당업자는 문헌 [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth revision (ICD-10) (1992, World Health Organization, Geneva)]에 기재된 것을 비롯하여, 본원에 기재된 장애에 대한 대체 명명법, 질병 분류학 및 분류 시스템이 존재하며, 이들 용어 및 분류 시스템이 의과학적 진보에 따라 발전한다는 것을 인식할 것이다.

[0040] 본 발명은 화학식 I로 정의되는 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 화합물은 충분히 산성인 기를 가질 수 있고, 따라서 다수의 유기 및 무기 염기와 반응하여 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 살아있는 유기체에게 실질적으로 비독성인 화학식 I의 화합물의 염을 의미한다. 전형적인 제약상 허용되는 염에는 본 발명의 화합물과 제약상 허용되는 유기 또는 무기 염기의 반응으로 제조된 염이 포함된다. 이러한 염은 염기 부가염이라고 공지되어 있다. 이러한 염에는 [Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)]에 나열된 제약상 허용되는 염이 포함되며, 이는 당업자에게 공지되어 있다. 마그네슘, 디에틸아민, 헤미피페라진, 및 tert-부틸아민 염이 바람직하다. tert-부틸아민 염이 가장 바람직하다.

[0041] 본 발명의 화합물 중 일부는 하나 이상의 키랄 중심을 가지고, 다양한 입체이성질체 형상으로 존재할 수 있다. 상기 키랄 중심에 의해, 본 발명의 화합물은 라세미체, 거울이성질체의 혼합물 및 개별 거울이성질체, 그 뿐 아니라 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합물로 존재한다. 이러한 모든 라세미체, 거울이성질체, 및 부분입체이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 화학식 I의 화합물의 특정 입체이성질체 및 거울이성질체는 공지된 기술 및 방법, 예컨대 [J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981], 및 [E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994)], 및 1998년 4월 29일 공개된 유럽 특허 출원 제EP-A-838448호에 기재된 것을 이용하여 당업자가 제조할 수 있다. 분해의 예로는 재결정화 기술 또는 키랄 크로마토그래피가 포함된다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "할로", "할라이드" 또는 "Hal"은 본원에서 달리 상술하지 않는 한 염소, 브롬, 요오드 또는 불소 원자를 의미한다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬"은 1 내지 4개 탄소 원자의 선형 또는 분지형 1가 포화 지방족쇄를 의미하며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 t-부틸이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬"은 그의 정의 내에 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬"을 포함한다.

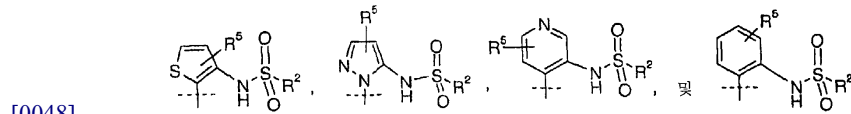
[0044] 본원에 사용된 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시"는 산소 원자에 부착된 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알

킬쇄를 의미한다. 전형적인 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시기로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, tert-부톡시 등이 포함된다. 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시"는 그의 정의 내에 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시"를 포함한다.

[0045] 본원에 사용된 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 아실"은 카르보닐기에 부착된 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬쇄를 의미한다. 예로는 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴, 2-메틸프로피오닐 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 아실"은 그의 정의 내에 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 아실"을 포함한다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오"는 황 원자에 부착된 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬쇄를 의미한다. 전형적인 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오기에는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, tert-부틸티오 등이 포함된다. 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오"는 그의 정의 내에 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬티오"를 포함한다.

[0047] 본 발명의 추가의 실시양태는, A가



[0049] 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물이다.

[0050] 화학식 I의 화합물의 특정 종류는 바람직한 AMPA 증강제이다. 하기 단락은 이러한 바람직한 종류를 기재한다:



[0052] b) R이 수소인 것;

[0053] c) R<sup>1</sup>이 단일 치환기로 치환된 페닐인 것;

[0054] d) R<sup>1</sup>이 시아노; 테트라졸-5-일; -COOH 또는 테트라졸-5-일로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬; -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -OCH<sub>2</sub>COOH; 및 -SCH<sub>2</sub>COOH로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 치환기로 치환된 페닐인 것;

[0055] e) R<sup>1</sup>이 4-위치에서 테트라졸-5-일; -OCH<sub>2</sub>COOH; -SCH<sub>2</sub>COOH; 및 -COOH로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로, 또는 3-위치에서 -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; 및 테트라졸-5-일로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로, 또는 2-위치에서 시아노로 단치환된 페닐인 것;

[0056] f) R<sup>1</sup>이 2개의 치환기로 치환된 페닐인 것;

[0057] g) R<sup>1</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 히드록시, 할로, 시아노, -COOH, 및 -NHSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택된 첫번째 치환기로 치환되고, 아미노; 트리플루오로메틸; -COOH; -C(O)NHR<sup>3</sup>; 테트라졸-5-일; -OCH<sub>2</sub>COOH; 및 -COOH로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 두번째 치환기로 치환된 페닐인 것;

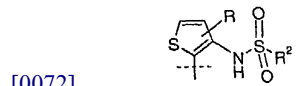
[0058] h) R<sup>1</sup>이 2-위치에서 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 히드록시, 할로, 시아노, -COOH, 및 -NHSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되고, 4-위치에서 테트라졸-5-일; -COOH; -C(O)NHR<sup>3</sup>; 또는 -COOH로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬로, 또는 5-위치에서 아미노, -COOH, 또는 -OCH<sub>2</sub>COOH로, 또는 6-위치에서 -COOH로 추가로 치환된 페닐인 것;

[0059] i) R<sup>1</sup>이 2-시아노-3-플루오로-4-히드록시-5-플루오로페닐인 것;

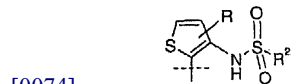
[0060] j) R<sup>1</sup>이 2-시아노-4-카르복시페닐인 것;

- [0061] k) R<sup>1</sup>이 2-에톡시-4-카르복시페닐인 것;
- [0062] l) R<sup>2</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 것;
- [0063] m) R<sup>2</sup>가 이소프로필인 것;
- [0064] n) 화학식 I의 화합물이 유리 산인 것;
- [0065] o) 화학식 I의 화합물이 염인 것;
- [0066] p) 화학식 I의 화합물이 수화물인 것;
- [0067] q) 화학식 I의 화합물이 무수물인 것;
- [0068] r) 화학식 I의 화합물이 헤미피페라진 염인 것;
- [0069] s) 화학식 I의 화합물이 디에틸아민 염인 것;
- [0070] t) 화학식 I의 화합물이 tert-부틸아민 염인 것.

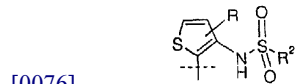
[0071] 본 발명의 바람직한 실시양태는 단락 a) 내지 t)의 모든 조합을 포함한다. 특히 바람직한 화학식 I의 화합물은 A가



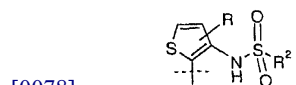
[0073] 이고; R이 수소이고; R<sup>1</sup>이 단락 h)에 기재된 바와 같고; R<sup>2</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 것이다. A가



[0075] 이고; R이 수소이고; R<sup>1</sup>이 단락 h)에 기재된 바와 같고; R<sup>2</sup>가 이소프로필인 것도 바람직하다. A가



[0077] 이고; R이 수소이고; R<sup>1</sup>이 2-위치에서 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 또는 시아노로 치환되고 4-위치에서 -COOH로 치환된 페닐이  
고; R<sup>2</sup>가 이소프로필인 것이 특히 바람직하다. A가



[0079] 이고; R이 수소이고; R<sup>1</sup>이 2-시아노-4-카르복시페닐 또는 2-에톡시-4-카르복시페닐이고; R<sup>2</sup>가 이소프로필인 것이  
가장 바람직하다.

[0080] 화학식 II의 중간체 모두가 본 발명의 화합물의 제조에 유용하지만, 하기 특정 종류가 바람직하다:

[0081] u) A가 인 것;

[0082] v) R<sup>2</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 것;

[0083] w) R<sup>2</sup>가 이소프로필인 것;

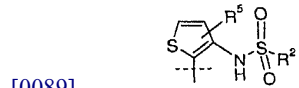
[0084] x) R<sup>5</sup>가 수소인 것;

[0085] y) R<sup>6</sup>이 부착된 페닐 고리의 2-위치에 존재하는 것;

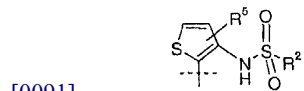
[0086] z) R<sup>6</sup>이 이것이 부착된 페닐 고리의 2-위치에 존재하고, 수소, 시아노, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 것;

[0087] aa) R<sup>9</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 것.

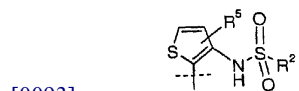
[0088] 특히 바람직한 화학식 II의 화합물은 A가



[0090] 이고; R<sup>5</sup>가 수소이고; R<sup>2</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고; R<sup>6</sup>이 이것이 부착된 페닐 고리의 2-위치에 존재하고, 시아노 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고; R<sup>7</sup>이 이것이 부착된 페닐 고리의 4-위치에 존재하고, -COOR<sup>9</sup>이고; R<sup>9</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 것이다. A가



[0092] 이고; R<sup>5</sup>가 수소이고; R<sup>2</sup>가 이소프로필이고; R<sup>6</sup>이 이것이 부착된 페닐 고리의 2-위치에 존재하고, 시아노 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고; R<sup>7</sup>이 이것이 부착된 페닐 고리의 4-위치에 존재하고, -COOR<sup>9</sup>이고; R<sup>9</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 것이 또한 바람직하다. A가

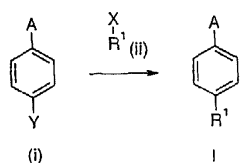


[0094] 이고; R<sup>5</sup>가 수소이고; R<sup>2</sup>가 이소프로필이고; R<sup>6</sup>이 이것이 부착된 페닐 고리의 2-위치에 존재하고, 시아노, 메톡시, 및 에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고; R<sup>7</sup>이 이것이 부착된 페닐 고리의 4-위치에 존재하고, -COOR<sup>9</sup>이고; R<sup>9</sup>가 메틸 또는 에틸인 것이 가장 바람직하다.

[0095] 화학식 I의 화합물은 당업자가 당업계에 공지된 기술 및 절차에 따라 제조할 수 있다. 더욱 구체적으로, 화학식 I의 화합물은 하기 기재된 반응식, 방법, 및 실시예에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 시약 및 출발 물질은 당업자가 쉽게 이용할 수 있다. 모든 치환기는, 달리 특정하지 않는 한, 상기 정의된 바와 같다.

[0096] A 및 R<sup>1</sup>이 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물은 하기 반응식에 예시된 바와 같이 제조할 수 있으며, 여기서 (i)는 적합한 아릴 보론산, 아릴 트리메틸스탄닐, 또는 아릴 보론산 에스테르이고, X는 브로모, 요오도, 클로로, 또는 트리플루오로메탄-설포시이다.

**반응식 I**



[0098] 구조 (ii)의 화합물을 당업자에게 공지된 스즈끼(Suzuki)형 또는 스틸(Stille)형 커플링 반응 조건하에서 적합

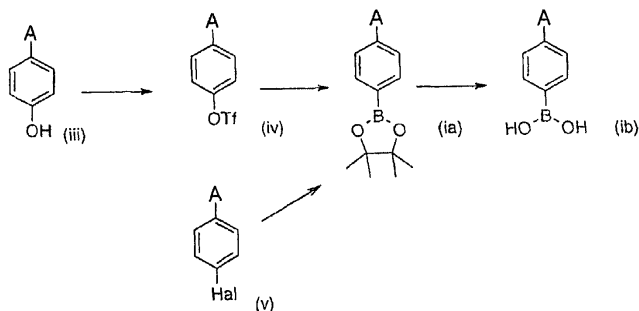
한 페닐 보론산, 적합한 페닐 보론산 에스테르, 또는 적합한 페닐 트리메틸스탄난 (i)와 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득한다. 일반적인 교차-커플링 기술의 예 및 적합한 출발 물질 및 시약의 제조 방법에 대해서는 문헌 [Suzuki, A., Journal of Organometallic Chemistry, 576, 147-168 (1999)], 및 [Miyaura and Suzuki, Chemical Reviews, 95, 2457-2483 (1995)]을 참조한다.

[0099] 더욱 구체적으로는, 구조 (ii)의 화합물을 적합한 유기 용매 또는 적합한 용매의 혼합물 중에서 적합한 페닐 보론산 또는 에스테르 (i) 약 1.0 내지 1.5 당량과 합한다. 적합한 유기 용매의 예로는 1,4-디옥산, 디메톡시에탄 (DME), DMF, 벤젠, 톨루엔, 아세톤, 에탄올 (EtOH) 등이 포함된다. 적합한 용매 혼합물의 예로는 DME/EtOH, THF:물 등이 포함된다. 적합한 촉매, 예를 들어 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 디클로로비스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (II), Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로-팔라듐(II) 또는 팔라듐 블랙 및 적합한 염기, 예를 들어 탄산나트륨을 교반하면서 반응 혼합물에 첨가한다.

[0100] 다르게는, 당업자는 당업자에게 공지된 스즈키형 또는 스틸형 커플링 반응 조건하에서 적합한 아릴 할라이드를 적합한 아릴 보론산, 적합한 아릴 보론산 에스테르, 또는 적합한 아릴 트리메틸스탄닐 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득함으로써 화학식 I의 화합물을 제조할 수도 있음을 인식한다.

[0101] 필수적인 보론산 및 에스테르는 하기 반응식에 예시된 바와 같이 제조할 수 있으며, 여기서 A는 상기 정의된 바와 같고, Hal은 브로모 또는 요오도이다.

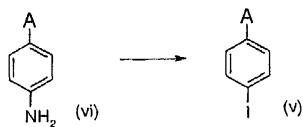
**반응식 II**



[0102] 적절하게 치환된 페놀 (iii)을 염기, 예를 들어 DMAP 또는 수산화나트륨의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어 메틸렌 클로라이드 또는 테트라히드로푸란 중에서 트리플레이트화 시약, 예를 들어 트리플릭산 무수물 또는 N-페닐트리플루오로메탄설포니미드와 반응시켜 트리플레이트 (iv)를 수득한다. 생성된 트리플레이트를 적합한 용매, 예를 들어 아세토니트릴 또는 디메틸설포시드에 용해시키고, 트리에틸아민 또는 아세트산칼륨과 같은 염기의 존재하에, 촉매, 예를 들어 [1,1'-비스(디스페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) 복합체 및 보란, 예를 들어 비스(피나콜레이토)보란과 반응시켜 필수적인 보론산 에스테르 (ia)를 형성한다. 다르게는, 필요하거나 바람직하다면 디메틸포름아미드 중의 PdCl<sub>2</sub>(dppf) 및 염기 아세트산칼륨을 사용할 수 있다. 또한, 보론산 에스테르를 적절한 용매, 예를 들어 아세토니트릴 또는 디메틸설포시드 중에서 페닐 할라이드 (v)와 반응시켜 제조할 수 있고, 염기, 예를 들어 트리에틸아민 또는 아세트산칼륨을 첨가한다. 촉매, 예를 들어 [1,1'-비스(디스페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) 복합체 및 보란, 예를 들어 비스(피나콜레이토)보란을 첨가한다. 당업자는 생성된 보레이트 에스테르를 당업자에게 공지된 조건하에서 또는 아세톤과 같은 적합한 용매 중에서 과요오드화나트륨 및 아세트산암모늄 용액과 같은 산화제의 존재하에 염산과 같은 산으로 가수분해하여 보론산 (ib)을 수득할 수 있음을 인식한다.

[0104] 필수적인 페닐 할라이드 (v)는 하기 반응식 III에 나타난 바와 같이 제조할 수 있으며, 여기서 A는 상기 정의된 바와 같다.

**반응식 III**



[0105]

[0106] 아닐린 (vi)을 아세토니트릴과 같은 적합한 용매 중에서 디요오도메탄과 같은 할라이드 공급원의 존재하에 이소아밀 니트라이드와 같은 적합한 산화 시약과 반응시켜 화학식 (v)의 화합물을 수득한다.

[0107] 특정 화학식 I의 화합물은 당업자에게 친숙한 반응 및 관능기 변형을 통해 추가의 화학식 I의 화합물에 대한 중간체로 기능할 수 있다. 문헌 [Larock, R., "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishing, Inc., New York, 1989]을 참조한다. 예를 들어, 아미노기를 당업계에 공지된 조건하에서 피리딘 또는 수성 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재하에 적합한 설폰일 클로라이드와 반응시켜 상응하는 설폰아미드를 수득한다. 또한, 니트로 치환기는 니트로-함유 화합물을 적절한 용매, 예를 들어 에탄올 중에서 적합한 환원제, 예를 들어 염화주석과 반응시킴으로써 아민으로 쉽게 전환된다. 또한, 화학식 II의 카르복실산 에스테르는 당업자에게 공지된 조건하에서, 예를 들어 화학식 II의 에스테르를 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어 THF, 메탄올, 에탄올 등 중에서 물 및 약간 과량의 적합한 염기, 예를 들어 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등으로 처리함으로써 화학식 I의 카르복실산으로 전환된다. 이어서, 생성된 카르복실산을 공지된 조건하에서 1급 아미드로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 카르복실산 화합물을 적합한 유기 용매, 예를 들어 메틸렌 클로라이드 또는 THF 중에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드로 처리하고, 그 후 경우에 따라 교반하면서 촉매량의 DMF를 첨가한다. 반응 혼합물을 교반하고 농축시킨 후, 적합한 유기 용매, 예를 들어 메틸렌 클로라이드 또는 THF 중에 용해시키고, 교반하면서 약간 과량의 암모니아 수산화물 또는 암모니아/메탄올 또는 암모니아/디옥산 용액으로 처리한다. 화학식 I의 1급 아미드 화합물을 표준 조건하에서 화학식 I의 테트라졸릴 화합물로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 1급 아미드 화합물을 아세토니트릴과 같은 적합한 유기 용매의 존재하에 사염화규소 및 아지드화나트륨과 반응시킨다. 다르게는, 화학식 I의 시아노 화합물을 적합한 유기 용매 중에서 아지드화나트륨 및 트리에틸아민과 반응시킴으로써 화학식 I의 테트라졸릴 화합물을 형성한다.

[0108] 본원에 기재된 실시예는 본 발명의 화합물의 대표적인 합성을 나타낸다. 시약 및 출발 물질은 당업자가 쉽게 이용가능하다. 본원에서 실시예에 대한 명명법은 MDL® ISIS/데스크탑에 대한 오토놈(AutoNom) 2000 애드-인을 이용하여 기재하였다. 하기 표에 나열된 본원에 사용된 용어들은 하기 기재한 바와 같은 상응하는 의미를 갖는다:

[0109]

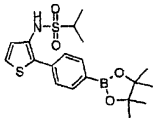
용어	의미
MS(ES)	전기 분무 질량 분석
<sup>1</sup> H NMR	양성자 핵 자기 공명 분석
J/g	그램 당 줄
TLC	박막 크로마토그래피
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
R <sub>f</sub>	체류 인자
R <sub>t</sub>	체류 시간
AcOH	아세트산
RT	실온
DCM	디클로로메탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	메틸 설폭시드
LDA	리튬 디이소프로필아미드
EtOAc	에틸 아세테이트
THF	테트라히드로푸란
iPrOAc	이소프로필 아세테이트
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
Et <sub>3</sub> N	트리에틸아민
(Boc) <sub>2</sub> O	디-tert-부틸 디카르보네이트
MeOH	메탄올
트리플레이트	-SO <sub>3</sub> CF <sub>3</sub> 관능기
(dppf)	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
S.M.	출발 물질
SCX	강한 양이온-교환 카트리지

Pd(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	디클로로비스(트리시클로헥실포스핀) 팔라듐 (II)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)
EDCI	1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카르보디이미드 HCl

**실시예**

[0110] 제조예 1

[0111] 프로판-2-설폰산 {2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드



[0112]

[0113] 문헌 [Barker, J. M.; et al., Synthetic Communications, 25(23), 3729-3734 (1995)]의 방법과 유사한 방식으로, 메틸-3-아미노티오펜-2-카르복실레이트 (42.8 g, 0.27 mol)를 2M 수산화나트륨 수용액 (270 mL)과 30분 동안 환류시켰다 (120°C). 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 농축 염산으로 pH 5.0로 산성화하였다 (콩고 레드). 걸쭉한 침전물을 여과하였다. 고체를 건조하고, 아세톤 (300 mL)에 용해시키고, 생성된 용액을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 20°C에서 증발시켰다. 생성된 걸쭉한 오일을 즉시 38°C에서 45분 동안 2-프로판올 (100 mL) 중의 옥살산 이수화물 (26.7 g)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 도달시키고, 디에틸 에테르 (40 mL)로 희석하였다. 고체를 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하였다. 생성된 백색 고체 (33.1 g)를 빛 및 공기에 노출하니 옅은 자색이 되었다. 생성된 염 (33.1 g)을 물 (400 mL)에 용해시키고, 농축 수산화암모늄으로 염기성화하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (3 x 200 mL)로 추출하고, 추출물을 합하고 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 증발시켜 갈색 오일 (15 g, 56%)을 수득하였다. 상기 물질 (15 g, 0.15 mol)을 메틸렌 클로라이드 (300 mL)에 용해시키고, 0°C에서 Et<sub>3</sub>N (42.2 mL, 0.3 mol)을 첨가하였다. 메틸렌 클로라이드 (100 mL) 중 (Boc)<sub>2</sub>O (39.3 g, 0.18 mol)의 용액을 0°C에서 적가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 출발 물질이 완전히 없어졌는지에 대해 TLC (헥산/EtOAc 9:1)를 모니터링하였다. 물 (200 mL)을 첨가하여 반응을 쉼시켰다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (2 x 200 mL)로 추출하고, 추출물을 합하고 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 증발시켰다. 조물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc 9:1)로 정제하여 (tert-부톡시)-N-(3-티오펜)카르복스아미드 20.1 g (67%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0114] 문헌 [Campaigne, E. and Monroe, P. A. J.A.C.S., 76, 2447-2450 (1954)]와 유사한 방식으로, 메틸렌 클로라이드 (400 mL) 중 (tert-부톡시)-N-(3-티오펜)카르복스아미드 (21.0 g, 0.1 mol)의 비등 용액에 N-요오도숙신아미드 (23.7 g, 0.1 mol)를 조금씩 첨가하였다. 가열조를 20분 동안 65°C로 설정하였다. 반응물을 실온으로 도달시키고, 용매를 증발시키고, 조물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc 9:1)로 정제하여 (tert-부톡시)-N-(2-요오도(3-티오펜))카르복스아미드 30.0 g (88%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0115] 무수 탈산소화된 2:1 DME/EtOH 혼합물 375 ml 중의 (tert-부톡시)-N-(2-요오도(3-티오펜))카르복스아미드 (16.88 g, 0.52 mol), 4-브로모페닐보론산 (15.65 g, 0.78 mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.01 g, 1.04 mol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.79 g, 0.052 mol)를 질소 분위기하에 24시간 동안 80°C로 가열하였다. 유기 용매를 증발시킨 후 물 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (3 x 150 mL)로 추출하고, 유기상을 합하고, 건조하고 (무수 MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 조 혼합물을 황색빛의 고체로서 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc 49:1)로 정제하여 (tert-부톡시)-N-[2-(4-브로모페닐)(3-티오펜)]카르복스아미드 10.8 g (60%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0116] 0°C에서 EtOAc (75 mL) 중 (tert-부톡시)-N-[2-(4-브로모페닐)(3-티오펜)]카르복스아미드 (10.8 g, 0.3 mol)의 용액을 새로 제조한 EtOAc 중의 1N HCl 244 mL (8 mL/mmol)로 적가 처리하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 백색 침전물을 H<sub>2</sub>O (100 mL)에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액으로 중화하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 유기물을 합하고 건조하고 농축하여 약간 색을 띤 고체를 수득하였다. 조물질 물질을

플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산 /AcOEt 49:1 이어서 9:1)로 정제하여 2-(4-브로모-페닐)-티오펜-3-일 아민 5.7 g (74%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0117] 0℃에서 건조 디클로로메탄 (10 mL) 중 2-(4-브로모-페닐)-티오펜-3-일 아민(0.6 g, 2.36 mmol)의 용액에 DBU 1.41 mL (9.45 mmol) 및 이소프로필설퍼닐 클로라이드 (0.53 mL, 4.72 mmol)를 서서히 첨가하였다 (온도는 항상 <0℃). 빙조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL)을 첨가하고, 용액을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc 4:1)로 정제하여 프로판-2-설퍼산 [2-(4-브로모-페닐)-티오펜-3-일]-아미드 0.8 g (94%)을 수득하였다.

[0118] 건조 DMF (20 mL) 중 프로판-2-설퍼산 [2-(4-브로모-페닐)-티오펜-3-일]-아미드 (1.34 g, 3.72 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (1.04 g, 4.09 mmol), KOAc (1.21 g, 12.3 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.3 g, 0.37 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하여 탈산소화하고, 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 반응물을 디에틸 에테르 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, 건조하고 농축하여 어두운 색 조 고체를 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/AcOEt 7:1)로 정제하여 표제 화합물 0.65 g (43%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0119] 제조예 2

[0120] 프로판-2-설퍼산 (4'-(보론산)-비페닐-2-일)-아미드

[0121] 4-브로모페닐 보론산 (5.0 g, 24.82 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (0.717 g, 0.620 mmol) 및 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL)을 톨루엔 (2 mL):에탄올 (20 mL) 중 2-요오도아닐린 (4.5 g, 20.69 mmol)의 용액에 첨가하고, 탈산소화하고 80℃에서 질소하에 가열하였다. 4시간 후, 물을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - EtOAc/헥산 1:12)로 정제하여 4'-브로모-비페닐-2-일아민 (3.53 g, 69%)을 수득하였다. MS (m/e): 248 (M+1); 249 (M+2).

[0122] 0℃에서 디클로로메탄 (50 mL) 중 4'-브로모-비페닐-2-일아민 (3.53 g, 14.23 mmol)의 용액에 DBU (8.76 mL, 56.92 mmol)를 적가한 후, 이소프로필설퍼닐 클로라이드 (3.29 mL, 28.46 mmol)를 적가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc:헥산 1:4 내지 EtOAc로 용출시키면서 실리카로 정제하여 표제 화합물 (4.93 g, 98%)을 수득하였다. MS (m/e): 355 (M+1); 353 (M-1).

[0123] 건조 디메틸설퍼사이드 (25 mL) 중 프로판-2-설퍼산 (4'-브로모-비페닐-2-일)-아미드 (4.0 g, 11.22 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (3.22 g, 12.34 mmol), 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로 팔라듐(II) 복합체 (1:1) (0.276 g, 0.337 mmol) 및 아세트산칼륨 (3.32 g, 33.87 mmol)의 혼합물을 80℃로 가열하였다. 16시간 후 물을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨상에서 건조하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 0.1N HCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - EtOAc/헥산 1:3)로 정제하여 프로판-2-설퍼산 [4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-2-일)-아미드 (4.07 g, 90%)를 수득하였다. MS (m/e): 424 (M+23); 400 (M-1).

[0124] 아세톤 (16 mL)/물 (0.8 mL) 중 프로판-2-설퍼산 [4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-비페닐-2-일)-아미드 (0.7 g, 1.75 mmol)의 현탁액에 과요오드산나트륨 (1.12 g, 5.25 mmol), 이어서 1 N 아세트산암모늄 용액 (8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 20시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 유기층을 증발시켰다. 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨상에서 건조하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 고체가 형성될 때까지, 잔류물에 헥산 및 tert-부틸메틸 에테르를 첨가하고, 고체를 여과하여 표제 화합물 (0.37 g, 67%)을 수득하였다. MS (m/e): 337 (M+18); 318 (M-1).

[0125] 제조예 3

[0126] 프로판-2-설퍼산 {4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-피리딘-3-일}-아미드

[0127] 4-히드록시-3-니트로-피리딘 (6.18 g, 44.2 mmol)을 옥시염화인 (16 mL)에 용해시키고, 45℃로 가열하였다. 45℃이 되면, 오염화인 (8.04 g, 38.6 mmol)을 한번에 첨가하였다. 생성된 황색 슬러리를 격렬히 교반하고, 불활성 분위기하에서 환류하에 (오일조를 125℃로) 가열하였다. 125℃에서 3시간 후, 황색 슬러리는 맑은 황색

용액이 되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 오일로 농축하고, 빙조에서 0℃로 냉각시키고, 격렬히 교반하면서 물 10 ml 및 디클로로메탄 20 ml로 처리하였다. 수층을 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화하고, 디클로로메탄 (x3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 4-클로로-3-니트로-피리딘 6.98 g을 수득하고, 이를 정치시켜 결정화하였다 (99% 수율).

[0128] 4-클로로-3-니트로-피리딘 (6.9 g, 43.5 mmol), 4-브로모페닐 보론산 (8.05 g, 40.1 mmol), 탄산칼륨 (11.10 g, 80.3 mmol) 및 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐 (2.31 g, 2.0 mmol)을 DME (200 ml)에 용해시키고, 환류하에 밤새 가열하였다 (100℃). 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 이를 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시켜 조 갈색 오일을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 4-(4-브로모-페닐)-3-니트로-피리딘 (8.52 g)을 황색 오일 (76% 수율)로서 수득하였다.

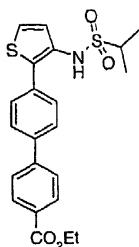
[0129] 4-(4-브로모-페닐)-3-니트로-피리딘 (8.52 g, 30.5 mmol)을 빙초산 (150 ml) 중에서 교반하고, 325 메쉬 철 분말 (8.40 g, 150.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40분 동안 80℃로 가열하였고, 이 시점에서 혼합물은 회색으로 변하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 고체를 EtOAc로 세척하였다. 유기층을 물로 세척하였다. 수층을 NaOH 용액으로 pH 8로 염기성화하고, EtOAc로 추출 (x2)하였다. 합한 유기층을 물, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 갈색 조 오일 7.25 g을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 4-(4-브로모-페닐)-피리딘-3-일아민 (4.64 g)을 백색 고체 (61% 수율)로서 수득하였다.

[0130] 4-(4-브로모-페닐)-피리딘-3-일아민 (4.6 g, 18.5 mmol)을 무수 디클로로메탄 (100 ml)에 용해시켰다. DBU (11 ml, 73.5 mmol)를 첨가하고, 용액을 0℃에서 3분 동안 불활성 분위기하에서 교반하였다. 이소프로필셀포닐 클로라이드를 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 환류하에 밤새 가열하였다 (40℃). 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 혼합물을 켄칭하였다. 수층을 디클로로메탄으로 추출 (x2)하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 갈색 조 잔류물 9.1 g을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc), 이어서 역정제로 정제하여 원하는 화합물 프로판-2-설폰산 [4-(4-브로모-페닐)-피리딘-3-일]-아미드 (2.68 g)를 백색 고체 (41% 수율)로서 수득하였다.

[0131] 프로판-2-설폰산 [4-(4-브로모-페닐)-피리딘-3-일]-아미드 (2.07 g, 5.8 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (2.01 g, 7.9 mmol), 아세트산칼륨 (2.3 g, 23.4 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) 복합체 (1:1) (0.277 g, 0.339 mmol)를 무수 DMF (12 ml)에 용해시키고, 불활성 분위기하에서 밤새 80℃로 가열하였다. 물 (4 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실리카의 작은 패드를 통해 여과하였다. 실리카 패드를 EtOAc로 세척하였다. 유기 여액을 0.05 N HCl, 물로 세척 (x4)하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 어두운 색 조 잔류물 3.8 g을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (1.85 g)을 베이지색 고체 (79% 수율)로서 수득하였다.

[0132] 제조예 4

[0133] 4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 에틸 에스테르



[0134]

[0135] 밀봉된 튜브에서 교반하면서, 무수 DME 4.0 ml 중의 프로판-2-설폰산(2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일)-아미드 (0.5 mmol), 4-요오도-벤조산 에틸 에스테르 (0.75 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 (0.2 mL) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 mmol)를 24시간 동안 100℃로 가열하였다. 유기 용매를 증발시킨 후, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축하여 조 혼합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물

을 수득하였다.

[0136] 제조예 5

[0137] 5-(4-브로모-벤질)-2H-테트라졸

[0138] 아세트니트릴 50 mL 중 SiCl<sub>4</sub> (1.7 g, 10 mmol, 2 당량) 및 NaN<sub>3</sub> (1.95 g, 30 mmol, 6 당량)의 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 2-(4-브로모페닐) 아세트아미드 (5 mmol, 1 당량) 1.07 g을 첨가하고, 85°C로 5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과해 내고, 고체를 EtOAc로 세척하였다. 에스테르 층을 물, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물 900 mg (80%)을 수득하였다.

[0139] MS (m/e): 237.0.

[0140] 제조예 6

[0141] 3-(4-브로모-페닐)-N-메틸-프로피온아미드

[0142] 0°C에서 DMF 0.1 mL를 함유하는 메틸렌 클로라이드 (100 mL) 중 3-(4-브로모-페닐)-프로피온산의 용액에 옥살릴 클로라이드 (1.75 mL, 2.54 g, 4 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 이를 THF 10 mL에 용해시켰다. THF 용액의 절반을 메틸아민 (2M) 20 mL에 첨가하고, 다시 1시간 동안 교반하였다. 물을 상기 용액에 첨가하여 고체를 용해시키고, 유기층을 2N HCl, 물 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 이를 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 표제 화합물 500 mg (41%)을 수득하였다.

[0143] MS 246.0.

[0144] 제조예 7

[0145] 트리플루오로-메탄설폰산 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐 에스테르

[0146] 피리딘 (0.74 g, 9.3 mmol, 3 당량)을 -78°C에서 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-페놀 (500 mg, 3.1 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 트리플릭산 무수물 (1.05 g, 3.7 mmol, 1.2 당량)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl (냉각된 것) 20 mL에 부었다. 유기층을 물 (2x10 mL), 포화 중탄산나트륨 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 건조하고 증발시켜 표제 화합물 860 mg (95%)을 수득하였다.

[0147] MS. 294.0.

[0148] 제조예 8

[0149] 4-메틸설파닐-2-트리플루오로메탄설폰닐옥시-벤조산 메틸 에스테르

[0150] 0°C에서 2-히드록시-4-메틸설파닐-벤조산 메틸 에스테르 (5.072 g, 25.58 mmol), 피리딘, 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 합하고 교반하였다. 트리플릭산 무수물 (5.1 ml, 30.31 mmol)을 수분에 걸쳐 적가하였다. 4시간 후 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 1N HCl, H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 4-메틸설파닐-2-트리플루오로메탄설폰닐옥시-벤조산 메틸 에스테르 (7.775 g, 92%)를 수득하였다. MS (m/e): 330.8(M+1).

[0151] 제조예 9

[0152] 프로판-2-설폰산 (4'-브로모-비페닐-2-일)-아미드

[0153] 4-브로모페닐보론산 (6.064 g, 30.195 mmol), 2-요오도-페닐아민 (5.532 g, 25.257 mmol), 톨루엔, 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13 ml, 26 mmol), 및 테트라키스(트리페닐-포스핀)팔라듐(0) (0.849 g)을 합하고, 80°C로 가열하였다. 4시간 후 실온으로 냉각시키고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 수층을 EtOAc로 거꾸로 추출하였다. 유기층을 합하고, H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 먼저 헥산으로 용출하고 EtOAc/헥산 10%까지 증가시키면서 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔)로 정제하여 4'-브로모-비페닐-2-일아민 (4.008 g, 64%)을 수득하였다. LCMS 247.

- [0154] 4'-브로모-비페닐-2-일아민 (1.038 g, 4.183 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 첨가하고, 0°C로 냉각시켰다. 먼저 DBU (2.6 ml, 17.038 mmol), 이어서 이소프로필설포닐 클로라이드 (0.95 ml, 8.206 mmol)를 플라스크에 적가하고, 플라스크를 실온으로 가온하였다. 18시간 후 반응을 모니터링하였다. 출발 물질이 여전히 존재한다면, DBU (1 ml), 이어서 이소프로필설포닐 클로라이드 (0.4 ml)를 첨가한 후, 2시간 더 교반하였다. 생성된 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 25% EtOAc/헥산)를 이용하여 정제하여 프로판-2-설포산 (4'-브로모-비페닐-2-일)-아미드 (1.116 g, 75%)를 수득하였다.
- [0155] MS(m/e): 351.9(M-1).
- [0156] 제조예 10
- [0157] 5-(4-브로모-페닐)-피라졸-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- [0158] 아세트니트릴 16 mL 중 5-(4-브로모-페닐)-피라졸 (577 mg, 2.6 mmol, 1 당량), 디-tert-부틸-디카르보네이트 (737 mg, 3.38 mmol), 및 디메틸아미노피리딘 (32 mg, 0.25 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 디에틸 에테르 200 mL 및 물 50 mL를 첨가하였다. 유기층을 물, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물 800 mg (95%)을 수득하였다.
- [0159] 제조예 11
- [0160] (4-브로모-페녹시)-아세트니트릴
- [0161] 아세트니트릴 (5 ml) 및 물 (2 ml) 중의 4-브로모페놀 (1.4 mmol)을 혼합하고, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 mmol) 및 브로모아세트니트릴 (1.5 mmol)을 실온에서 불활성 분위기하에서 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 16시간 동안 가열하였다. 최종 생성물을 LC/MS로 분석하였다. 용매를 증발시키고, 물을 첨가하였다. 생성물을 DCM으로 추출 (3x)하고, 합하고 유기상을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.
- [0162] 제조예 12
- [0163] 2-브로모-5-(시아노메틸-아미노)-벤조니트릴
- [0164] 무수 THF (3 ml) 중의 5-아미노-2-브로모벤조니트릴 (0.76 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.92 mmol), 및 브로모아세트니트릴 (1.0 mmol)을 실온에서 불활성 분위기하에서 혼합하였다. 밀봉된 튜브에서 혼합물을 100°C로 16시간 동안 가열하였다. 빙조에서 냉각시키고, 침전물을 여과하고, 여액을 건조물로 증발시켜 조 잔류물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - CHCl<sub>3</sub>/에탄올/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0.1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0165] 제조예 13
- [0166] 4-브로모-3-(프로판-2-설포닐아미노)-벤조산 메틸 에스테르
- [0167] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8.5 mmol)를 EtOH (40 mL) 중 4-브로모-3-니트로-벤조산 메틸 에스테르 (1.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 30분 동안 가열한 후, 실온에서 밤새 두었다. NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 (pH=11-12)을 첨가하고, EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. NaSO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고 건조물로 증발시켜 4-브로모-3-아미노-벤조산 메틸 에스테르를 수득하였다.
- [0168] 0°C에서 디클로로메탄 (15 ml) 중 이전에 제조된 아민 (0.1 mmol)의 현탁액에 DBU (0.5 mmol)를 적가한 후, 이소프로필설포닐 클로라이드 (0.2 mmol)을 적가하고 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하였다. 원하는 분획을 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0169] 제조예 14
- [0170] 4-브로모-3-(메탄설포닐아미노)-벤조산 메틸 에스테르
- [0171] 0°C에서 디클로로메탄 중 4-브로모-3-아미노-벤조산 메틸 에스테르 (0.1 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.1 mmol)의 현탁액에 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.12 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반하였다. NaCl 포화 용액 (15 mL)을 첨가하고, 디클로로메탄 (2x50 mL)으로 추출하였다. NaSO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고 건조물로 증발시켰다. 플래쉬 크로마

토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)를 이용하여 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

- [0172] 제조예 15
- [0173] 4'-요오도-5-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르
- [0174] 5-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1.0 mmol), 아세토니트릴 및 디요오도메탄 (3.5 mmol)의 용액을 질소하에 교반하면서 35°C로 가열하였다. 35°C에 도달하면, 거대한 발열반응을 회피하도록 서서히 i-아밀니트라이트 (2.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 65-70°C로 2시간 동안 가열하였다. 열을 제거하고 반응물을 진공중에 농축하였다. EtOAc/디클로로메탄/헥산으로 용출시키는 방사상 크로마토그래피를 통해 정제하여 최종 생성물 (52%)을 수득하였다.
- [0175] MS (m/e): 408.0 (M+1)
- [0176] 제조예 16
- [0177] 3-클로로-4-트리플루오로메탄설폰닐옥시-벤조산 메틸 에스테르
- [0178] 트리플릭산 무수물 (6.7 ml, 39.8 mmol)을 무수 디클로로메탄 (200 ml) 중 메틸 3-클로로-4-히드록시벤조에이트 (5.42 g, 29.0 mmol), DMAP (490 mg, 4.0 mmol) 및 트리에틸아민 (5.6 ml, 40.1 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하여 혼합물을 쉐킷하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 추출 (x3)하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 조 갈색 오일을 수득하였다. 상기 조 오일을 헥산에 용해시키고, 유기층을 물로 세척 (x3)하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0179] 제조예 17
- [0180] 4-에톡시-3-요오도-벤조산 에틸 에스테르
- [0181] 65°C에서 AcOH 중의 페놀 용액 (200 mL)에 AcOH 중의 ICl 용액 (500 mL)을 적가하였다. 첨가를 완료했을 때, 혼합물을 65°C에서 6시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 얼음/물에 붓고, 여과하고 물로 세척하였다. 얻어진 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고 진공중에 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 4-히드록시-3-요오도-벤조산 에틸 에스테르 131.3 g (74% 수율)을 수득하였다.
- [0182] 격렬히 교반하면서, 실온에서 아세토니트릴 40 ml 중의 생성된 에스테르 (3.10 g, 10.61 mmol) 및 탄산칼륨 (2.87 g, 20.75 mmol)에 요오도메탄 (1.3 ml, 16.25 mmol)을 첨가하였다. 생성된 백색 현탁액을 환류하에 1.5 시간 동안 가열하였다. 아세토니트릴을 증발시키고, EtOAc로 대체하였다. 유기층을 먼저 물로, 이어서 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 무수 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다.
- [0183] 제조예 18
- [0184] 3-히드록시-4-요오도-벤조산 에틸 에스테르
- [0185] 3-히드록시-4-요오도벤조산 (2.02 g, 7.65 mmol)을 HCl 기체로 포화된 에탄올 (50 ml)에 용해시켰다. 용액을 환류하에 밤새 가열하였다. 에탄올을 증발시켜 표제 화합물 (97% 수율)을 수득하였다.
- [0186] 제조예 19
- [0187] 5-브로모-1,3-디플루오로-2-메톡시-벤젠
- [0188] 격렬히 교반하면서, 실온에서 요오도메탄 (2.0 ml, 32.1 mmol)을 아세톤 (50 ml) 중 4-브로모-2,6-디플루오로페놀 (5.90 g, 28.2 mmol) 및 탄산칼륨 (4.40 g, 31.8 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 아세톤을 증발시키고, 디클로로메탄을 첨가하였다. 생성물을 디클로로메탄/EtOAc로 용출시키면서 실리카를 통해 여과하였다. 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0189] 제조예 20
- [0190] 6-브로모-2,4-디플루오로-3-메톡시-벤즈알데히드

- [0191] 0℃에서 1.6 N n-부틸 리튬 (22 ml, 35.2 mmol)을 무수 THF (7 ml) 중의 디이소프로필아민 (4.8 ml, 34.2 mmol)에 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 30분 동안 0℃에서 교반하였다. 상기 LDA 용액을 -78℃에서 40분에 걸쳐 무수 THF (40 ml) 중 5-브로모-1,3-디플루오로-2-메톡시벤젠 (5.83 g, 26.17 mmol)의 용액에 캐놀라를 통해 적가하였다. 생성된 맑은 황색 용액을 50분 동안 -78℃에서 교반하였다. 무수 DMF (2.7 ml, 34.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 희석된 황산으로 켄칭하고, 생성물을 EtOAc로 추출 (x3)하였다. 합한 유기층을 물 (x3), 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하였다. 여과하고 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0192] 제조예 21
- [0193] 6-브로모-2,4-디플루오로-3-메톡시-벤조니트릴
- [0194] 히드록실아민 히드록클로라이드 (608 mg, 8.8 mmol)를 무수 DMF (4 ml) 중 6-브로모-2,4-디플루오로-3-메톡시-벤즈알데히드 (2.0 g, 7.96 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 150℃로 가열하였다. 물을 냉각된 혼합물에 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출 (x2)하였다. 합한 유기층을 물 (x3), 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하였다. 여과하고 농축하였다. 농축물을 무수 THF에 용해시키고, 부르게스(Burgess) 시약 ((메톡시카르보닐설파모일)트리에틸수산화암모늄, 분자내 염) 3 당량을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 질소 분위기하에서 밤새 가열하였다. 농축하여 조 잔류물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0195] 제조예 22
- [0196] 3-브로모-4-시아노-벤조산 메틸 에스테르
- [0197] 4-브로모-3-니트로-벤조산 메틸 에스테르 (4.25 g, 16.3 mmol)를 에탄올 (100 ml) 및 물 (30 ml)에 용해시켰다. 나트륨 디티오나이트 (15 g, 75 mmol)를 한번에 첨가하고, 혼합물을 환류하에 4시간 동안 가열하였다. 에탄올을 증발시키고, 물을 첨가하였다. 수층을 10% 탄산나트륨 용액으로 염기성화하였다. 생성물을 EtOAc로 추출 (x2)하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 3-아미노-4-브로모-벤조산 메틸 에스테르 (51%)를 수득하였다.
- [0198] 시안화아연 (1.5 g, 12.77 mmol), 팔라듐 테트라키스 (675 mg, 0.584 mmol)를 무수 DMF (3 ml) 중의 3-아미노-4-브로모-벤조산 메틸 에스테르 (1.328 g, 5.77 mmol)에 첨가하였다. 질소로 수분 동안 퍼징하고, 밤새 120℃로 가열하면서 질소 분위기하에서 유지하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc로 추출 (x2)하였다. 합한 유기층을 2N 수산화암모늄 용액 (x2), 물 (x2), 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 3-아미노-4-시아노-벤조산 메틸 에스테르 (94%)를 수득하였다.
- [0199] 40℃에서 3-아미노-4-시아노-벤조산 메틸 에스테르 (1.1 g, 6.24 mmol)를 농축 황산 (5 ml) 및 빙초산 (5 ml) 중 아질산나트륨 (511 mg, 7.4 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 40℃에서 30분 후, 생성된 오렌지색 용액을 48% 브롬화수소산 (5 ml) 중 브롬화구리 (1.42 g, 9.89 mmol)의 냉각 용액에 부었다. 질소 발생이 종결된 후, 혼합물을 30분 동안 90℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 분쇄된 얼음에 부었다. 생성된 어두운 색 고체를 여과해 내고, 물로 세척하였다. 상기 고체를 클로로포름에 용해시키고, 무기 고체를 여과하였다. 여액을 농축하여 조 황색 잔류물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (56%)을 수득하였다.
- [0200] 제조예 23
- [0201] 2,2-디메틸-프로피온산 4-브로모-2,6-디플루오로-페닐 에스테르
- [0202] 불활성 분위기하에서 교반하면서, 0℃에서 트리에틸아민 (10.0 ml, 71.7 mmol)을 무수 디클로로메탄 (100 ml) 중의 4-브로모-2,6-디플루오로페놀 (9.92 g, 47.4 mmol)에 첨가하였다. 피발로일 클로라이드 (8 ml, 64.9 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 실온으로 밤새 가온하였다. 물을 첨가하고, 수층을 디클로로메탄으로 추출 (x2)하였다. 합한 유기층을 물 (x2), 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 조 오일 15.5 g을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산 /디에틸 에테르)로 정제하여 표제 화합물 (13.1 g)을 맑은 오일 (94% 수율)로서 수득하였다.

- [0203] 제조예 24
- [0204] 2,2-디메틸-프로피온산 4-브로모-2,6-디플루오로-3-포르밀-페닐 에스테르
- [0205] 0℃에서 1.6 N n-부틸 리튬 (23 ml, 36.8 mmol)을 무수 THF (7 ml) 중의 디이소프로필아민 (5.0 ml, 35.6 mmol)에 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 30분 동안 0℃에서 교반하였다. 상기 LDA 용액을 -78℃에서 40분에 걸쳐 무수 THF (40 ml) 중 2,2-디메틸-프로피온산 4-브로모-2,6-디플루오로-페닐 에스테르 (8.01 g, 27.33 mmol)의 용액에 캐놀라를 통해 적가하였다. 생성된 밝은 황색 용액을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 무수 DMF (2.8 ml, 35.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 혼합물을 희석 황산으로 켄칭하고, 생성물을 EtOAc로 추출 (x3)하였다. 합한 유기층을 물 (x3), 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하였다. 여과하고 농축하여 조물질 생성물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 8.35 g (95% 수율)을 수득하였다.
- [0206] 제조예 25
- [0207] 2,2-디메틸-프로피온산 4-브로모-3-시아노-2,6-디플루오로-페닐 에스테르
- [0208] 히드록실아민 히드로클로라이드 (2.33 g, 33.6 mmol) 및 요오드화나트륨 (2.09 g, 13.96 mmol)을 아세토니트릴 (100 ml) 중 2,2-디메틸-프로피온산 4-브로모-2,6-디플루오로-3-포르밀-페닐 에스테르 (8.34 g, 25.97 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 (100℃) 3시간 동안 가열하였다. TLC (헥산:에틸 아세테이트 4:1)는 불완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 60℃로 냉각시키고, 더 많은 양의 히드록실아민 히드로클로라이드 (2.24 g, 33.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 1.5시간 동안 가열하였다.
- [0209] 혼합물을 5% 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>으로 켄칭하고, 적갈색 색깔이 사라질 때까지 5분 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출 (x2)하였다. 합한 유기층을 물 (x3), 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하였다. 여과하고 농축하였다. 농축물을 무수 THF에 용해시키고, 부르게스 시약 ((메톡시카르보닐설파모일)트리에틸수산화암모늄, 분자내 염) 1.7 당량 (10.0 g, 41.96 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 질소 분위기하에 4시간 동안 가열하였다. 농축하여 조 잔류물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 5.87 g을 담황색 고체 (75% 수율)로서 수득하였다.
- [0210] 제조예 26
- [0211] 프로판-2-설폰산 [2-(4-브로모-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드
- [0212] 0℃에서 DBU (5.14 mL, 33.69 mmol)를 디클로로메탄 (25 mL) 중 5-아미노-1-(4-브로모-페닐)-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (2.612 g, 8.42 mmol)의 용액에 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반한 후, 이소프로필 설폰일 클로라이드 (1.94 mL, 16.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 미리가열된 오일조 (50℃)에 침지시켰다. 5분 동안 교반한 후, 추가의 이소프로필설폰일 클로라이드 (0.97 mL, 8.42 mmol)를 첨가하였다. 밤새 50℃에서 교반하였다. pH 5가 될 때까지 1.0M HCl (수성)을 첨가하고, 물 (2x50 mL)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 화합물을 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (15-30% EtOAc/n-헥산)를 수행하여 1-(4-브로모-페닐)5-(프로판-2-설폰닐아미노)-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (2.55 g, 73%)를 수득하였다.
- [0213] 1-(4-브로모-페닐)5-(프로판-2-설폰닐아미노)-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (2.549 g, 6.12 mmol)를 에탄올 (10 mL) (메탄올을 이용하여 변성시킨 것)에 용해시킨 후, 수산화나트륨 수용액 (12.5 mL, 2.0M)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 미리가열된 오일조 (65℃)에 침지시키고, 밤새 교반하였다. 완료시키고, 농축하여 에탄올/메탄올을 제거하고, 생성된 수성 혼합물을 디클로로메탄으로 세척하고, 농축하여 임의의 미량의 디클로로메탄을 제거하였다. 수성 혼합물을 0℃로 냉각시키고, pH 4가 달성될 때까지 1.0M HCl을 첨가하고 (광범위한 산 침전물이 관찰될 수 있음), 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 여과하였다. 압력을 감소시켜 여액을 냉각시키고, 생성물의 두번째 수확물을 여과하였다. 두 수확물을 합하여 1-(4-브로모-페닐)-5-(프로판-2-설폰닐아미노)-1H-피라졸-4-카르복실산 (2.031 g, 85%)을 수득하였다.
- [0214] 밀봉된 튜브에서 1-(4-브로모-페닐)-5-(프로판-2-설폰닐아미노)-1H-피라졸-4-카르복실산 (1.952 g, 5.03 mmol)을 퀴놀린 (2.79 mL)에 용해시켰다. 구리 (0.16 g, 2.51 mmol)를 첨가하고, 미리가열된 (180℃) 오일조에 침지시키고, 15분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 1.0M HCl (2x50 mL)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (15-55% EtOAc/n-헥산)를 수행하여 표제 화합물 (1.323 g, 76%)을 수득

하였다.

[0215] 실시예 1

[0216] 프로판-2-설펜산(2-비페닐-4-일-티오펜-3-일)-아미드

[0217] 밀봉된 튜브에서 교반하면서, 무수 탈산소화된 2:1 DME/EtOH 혼합물 4.0 ml 중의 프로판-2-설펜산 [2-(4-브로모-페닐)-티오펜-3-일]-아미드 (0.5 mmol), 페닐 보론산 (0.75 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 (0.2 mL) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 mmol)를 80°C-100°C로 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 작은 실리카 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 용출시켰다. 여액을 증발시켰다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>-</sup>): 356 (M-1).

[0218] 상기 실시예에 기재된 절차와 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES <sup>-</sup> ):
2	프로판-2-설펜산 [2-(4'-아미노-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	371 (M-1)
3	프로판-2-설펜산 [2-(2'-시아노-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	381 (M-1)
4	N-{4'-[3-(프로판-2-설펜아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-3-일}-아세트아미드	413 (M-1)
5	프로판-2-설펜산 [2-(3'-메탄설포닐-아미노-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	449 (M-1)
6	N-[2-(프로판-2-설펜아미노)-[1,1',4',1'']티페닐-3"-일]-아세트아미드	407 (M-1).
7	프로판-2-설펜산 [3"--(프로판-2-설펜아미노)-[1,1',4',1'']티페닐-2-일]-아미드	443 (M-1)
8	N-{2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설펜아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-일}-아세트아미드	438 (M-1)
9	프로판-2-설펜산 [2-(2'-시아노-4'-히드록시-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	397 (M-1)
10	프로판-2-설펜산 {2-[2'-시아노-4'-(시아노메틸)-아미노]-비페닐-4-일}-티오펜-3-일}-아미드	435 (M-1)
11	프로판-2-설펜산 [2-(3',5'-디플루오로-4'-히드록시-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	408 (M-1)
12	N-{2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설펜아미노)-피리딘-4-일]-비페닐-4-일}-아세트아미드	433 (M-1)
13	프로판-2-설펜산 [4-(2'-시아노-비페닐-4-일)-피리딘-3-일]-아미드	376 (M-1)
14	프로판-2-설펜산 [2-(2'-시아노-3',5'-디플루오로-4'-히드록시-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	433 (M-1)

[0219]

[0220] 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다. 생성된 화합물을 에틸 아세테이트 중에서 추출하고, 유기층을 물로 3회 세척하고, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예	화합물	데이터 MS (ES-):
15	프로판-2-설폰산 [2-(4'-아세틸-2'-시아노-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	423 (M-1)
16	2-{4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-일}-아세트아미드	436 (M-1)

[0221]

[0222] 제조예 4에 기재된 절차와 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES-):
17	4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-3-설폰산 아미드 (PdCl <sub>2</sub> dppf)	MS (ES+, m/e): 437 (M+1).
18	4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-설폰산 아미드 (PdCl <sub>2</sub> dppf)	MS (ES+, m/e): 437 (M+1)
19	프로판-2-설폰산 [2-(4'-플루오로-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	374 (M-1)
20	프로판-2-설폰산 [2-(4'-아세틸-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	398 (M-1)
21	프로판-2-설폰산 [2-(2',4'-디플루오로-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	392 (M-1)
22	N-(2-플루오로-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-일)-아세트아미드	431 (M-1)
23	프로판-2-설폰산 [2-(2'-시아노-4'-플루오로-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	399 (M-1)
24	프로판-2-설폰산 [2-(2',4'-디시아노-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	406 (M-1)
25	프로판-2-설폰산 [2-(2'-시아노-4'-니트로-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	426 (M-1)
26	프로판-2-설폰산 [2-(4'-아미노-2'-시아노-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	398 (M-1)
27	프로판-2-설폰산 [2-(3'-시아노메틸-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	395 (M-1)

[0223]

[0224] 실시예 28

[0225] 프로판-2-설폰산 {2-[4'-(2-히드록시-에틸)-비페닐-4-일]-티오펜-3-일}아미드

[0226] DME (2 mL) 및 EtOH (1 mL) 중에서 프로판-2-설폰산{2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드 (0.10 g), 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐 (0) 0.1 당량, 2M 탄산나트륨 수용액 2 당량을 혼합하고, 90-95°C로 가온하였다. 2분 동안 가온한 후, 2-(4-브로모-페닐)-에탄올 (1.3 당량)을 첨가하고, 상기 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 셀라이트®를 통해 증발시키고, 헥산-EtOAc 구배로 용출시키면서 실리카 겔 스트라타® 카트리지로 정제하여 표제 화합물 0.041 g을 수득하였다. MS (ES+) (m/z): 402 (M+1).

[0227] 실시예 29

[0228] 6-(프로판-2-설폰닐아미노)-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-2-카르복실산

[0229] 프로판-2-설폰산 {2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드 (662 mg, 1.65 mmol), 2-브로모-3-니트로-벤조산 메틸 에스테르 (390 mg, 1.5 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2M, 2.2 mL, 4.5 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (260 mg, 0.26 mmol) 및 1,4 디옥산 15 ml의 혼합물을 N<sub>2</sub>하에 80°C로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 디에틸 에테르 (200 mL)로 희석하였다. 물, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 6-니트로-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르 (250 mg)를 수득하였다. MS (m/e): 478.7(M+1).

[0230] SnCl<sub>2</sub>·2 H<sub>2</sub>O (470 mg, 2.8 mmol)를 EtOH (5 mL) 중 6-니트로-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르 (250 mg, 0.54 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 80°C로 3시간 동안 가열

하였다. EtOAc 100 mL를 첨가하고, 이를 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액, 물 및 포화 수성 염화나트륨 (50 mL)으로 세척하였다. NaSO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고 건조물로 증발시켜 6-아미노-4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르 (208 mg)를 수득하였다. MS (m/e): 429.1(M-1).

[0231] 0°C에서 1,8-디아자비시클로 [5.4.0] 운데스-7-엔 (DBU) (0.51 mL, 3.6mmol)을 디클로로메탄 (9 ml) 중 6-아미노-4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르 (208 mg 0.48 mmol)의 현탁액에 적가한 후, 이소프로필설폰일 클로라이드 (0.21 mL, 0.9 mmol)를 적가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하여 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하였다. 원하는 분획을 농축시켜 6-(프로판-2-설폰아미노)-4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르 (50 mg)를 수득하였다. MS (m/e): 535.1(M-1).

[0232] THF/메탄올/물 (3/2/1, v/v/v) 3 ml 중 6-(프로판-2-설폰아미노)-4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르 (46 mg, 0.08 mmol) 및 LiOH (30 mg, 1.25 mmol)의 혼합물을 60°C로 3시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고 물 (35 mL)에 용해시켰다. 메틸렌 클로라이드 (2x20 mL)로 세척하였다. 수용액을 2 내지 3의 pH로 중화시켰다. 플래쉬 크로마토그래피로 추가로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/e): 521.1(M-1).

[0233] 실시예 30

[0234] 프로판-2-설폰산 {2-[4'-(2H-테트라졸-5-일메틸)-비페닐-4-일]-티오펜-3-일}-아미드

[0235] DMF 및 물 혼합물 (4/1, v/v) 2 ml 중 트리플루오로-메탄설폰산 4'-(5H-테트라졸-5-일메틸)-비페닐-4-일 에스테르 (48 mg, 0.2 mmol), 프로판-2-설폰산 {2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드 (95 mg, 0.24 mmol, 1.2 당량), 수산화바륨 팔수화물 (189 mg, 0.6 mmol, 3 당량) 및 Pd(dffp) (29 mg, 0.04 mmol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈산소화하고 80°C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 30 mL로 희석하였다. 물 (3 x 10 mL) 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조하고 용매를 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(1/50, v/v))로 정제하여 표제 화합물 50 mg (53%)을 수득하였다. MS (m/e): 441.1(M+1).

[0236] 상기 실시예에 기재된 절차와 실질적으로 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES-):
31	{4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-일}-아세트산	414.1(M-1)
32	2-{4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-일}-아세트아미드	413.2(M-1)
33	3-{4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-일}-프로피온산	428.1(M-1)
34	프로판-2-설폰산 [2-(4'-[1,2,4]트리아졸-1-일-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	425.0(M+1)

[0237]

[0238] 실시예 35

[0239] {4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-일옥시}-아세트산

[0240] DMF-H<sub>2</sub>O (v/v 4:1, 2.5 mL) 중 (4-요오도-페녹시)-아세트산 또는 (4-브로모-페녹시)-아세트산 (0.25 mmol), 프로판-2-설폰산 {2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드 (122 mg, 0.30 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (41 mg, 0.05 mmol) 및 수산화바륨 (158 mg, 0.50 mmol)의 용액을 질소 분위기하에 20시간 동안 80°C로 가열하였다. H<sub>2</sub>O (50 mL) 및 디클로로메탄 (50 mL)에 부은 후, H<sub>2</sub>O (4 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 건조시켰다 (MgSO<sub>4</sub>). 농축하여 조 혼합물을 황색빛의 고체로서 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체 (65-80% 수율)로서 수득하였다. MS (ES-):430.1 (M-1).

[0241] 상기 실시예에 기재된 절차와 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES <sup>-</sup> ):
36	{4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-일설파닐}-아세트산	446.1 (M-1)

[0242]

[0243] 실시예 37

[0244] 2-클로로-4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산

[0245] 밀봉된 튜브에서 교반하면서, DME:에탄올 (2:1) 혼합물 4.0 ml 중의 프로판-2-설폰산{2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드 (0.5 mmol), 3-클로로-4-트리플루오로메탄설폰닐옥시-벤조산 (0.75 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 (0.2 mL) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 mmol)를 80℃로 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 작은 실리카 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 용출시켰다. 여액을 증발시키고, 생성된 화합물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하였다.

[0246] 2M NaOH (1 ml)를 에탄올 (1 ml) 중의 생성된 에스테르 (0.128 mmol)에 첨가하고, 24시간 동안 교반하였다. pH가 대략 1이 될 때까지 6N HCl을 첨가하니, 백색 고체가 침전되었다. 고체를 여과하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>-</sup>): 435 (M-1).

[0247] 상기 실시예에 기재된 절차와 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES <sup>-</sup> ):
38	4-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-2-카르복실산	425 (M-1)
39	2-메톡시-4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-일}-아세트산	444 (M-1)
40	6-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-3-카르복실산	435 (M-1)
41	4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-3-카르복실산	400 (M-1)
42	{2-플루오로-4'-[3-(프로판-2-설폰아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-일}-아세트산	432 (M-1).
43	2''-(프로판-2-설폰아미노)-5-트리플루오로메틸-[1,1';4',1'']터페닐-2-카르복실산	MS (m/e): 481.2 (M+17); 462.2 (M-1)

[0248]

실시예	화합물	데이터 MS (ES-):
44	2"-클로로-2-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1'']터페닐-4"-카르복실산	428 (M-1)
45	2"-시아노-2-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1'']터페닐-4"-카르복실산	419 (M-1)
46	2"-메톡시-2-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1'']터페닐-4"-카르복실산	424 (M-1)
47	2"-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1'']터페닐-4"-카르복실산	394 (M-1)
48	6"-에톡시-2-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1'']터페닐-3"-카르복실산	438 (M-1)
49	6"-시아노-2-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1'']터페닐-3"-카르복실산	419 (M-1)
50	2-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1'']터페닐-3"-카르복실산	394 (M-1)
51	2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-피리딘-4-일]-비페닐-4-카르복실산	420
52	2-메톡시-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산	430 (M-1)

[0249]

[0250] 실시예 53

[0251] 4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산

[0252] 에탄올 (1 ml) 중 4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 에틸 에스테르 (0.128 mmol)의 현탁액에 2M NaOH (1 ml)를 첨가하고, 24시간 동안 교반하였다. pH가 대략 1이 될 때까지 6N HCl을 첨가하니, 백색 고체가 침전되었다. 고체를 여과하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES-): 400 (M-1).

[0253] 상기 실시예에 기재된 절차와 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES-):
54	2-(프로판-2-설폰닐아미노)-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산	521 (M-1)

[0254]

[0255] 실시예 55

[0256] 프로판-2-설폰산 [2-(5'-아미노-2'-시아노-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드

[0257] 제조예 4에 기재된 절차와 유사한 방식으로 프로판-2-설폰산 [2-(2'-시아노-5'-니트로-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드를 제조하였다. SnCl<sub>2</sub>.2 H<sub>2</sub>O (642 mg, 3.40 mmol)를 에탄올 (6.54 mL) 중 프로판-2-설폰산 [2-(2'-시아노-5'-니트로-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드 (279 mg, 0.654 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시켰다. 농축하고 용매를 진공중에 제거하였다. 디클로로메탄으로 희석하고, 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 8로 조정하였다. 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 건조하고, 농축하여 약간 색을 띤 고체를 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc 2:1)로 정제하여 표제 화합물 212 mg, 0.534 mmol (82%)을 담황색 고체로서 수득하였다. MS

(m/e): 396.1 (M-1).

[0258] 실시예 56

[0259] 프로판-2-설폰산 [2-(2'-시아노-3',5'-디플루오로-4'-히드록시-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드

[0260] 밀봉된 튜브에서 교반하면서, DME:에탄올 (2:1) 혼합물 4.0 ml 중의 프로판-2-설폰산{2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드 (0.5 mmol), 6-브로모-2,4-디플루오로-3-히드록시-벤조니트릴 (0.75 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 (0.2 mL) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 mmol)를 80℃로 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 작은 실리카 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 용출시켰다. 여액을 증발시키고, 생성된 화합물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 메탄올)로 정제하였다.

[0261] 생성된 생성물 (271 mg, 0.604 mmol)을 -78℃에서 질소 분위기하에 무수 디클로로메탄 중의 테트라부틸암모늄 요오다이드 (313 mg, 0.847 mmol)와 교반하였다. 디클로로메탄 중의 1N 삼염화붕소 용액 (5.0 ml, 5 mmol)을 2분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 갈색 혼합물을 5분 동안 -78℃에서 교반하고, 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 분쇄된 얼음으로 반응을 켜고, 30분 동안 교반하고, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 pH 7까지 중화하고, 생성물을 디클로로메탄으로 추출 (x3)하였다. 합한 유기층을 물 (x3), 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조하였다. 여과하고 농축하여 조 갈색 오일을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc) 및 역상 정제로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>-</sup>): 433 (M-1).

[0262] 실시예 57

[0263] 4-옥소-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-일]-부티르산

[0264] 밀봉된 튜브에서 교반하면서, 무수 DME 4.0 ml 중의 프로판-2-설폰산{2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드 (0.5 mmol), 4-(4-브로모-페닐)-4-옥소-부티르산 (0.75 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 (0.2 mL) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 mmol)를 100℃로 24시간 동안 가열하였다. 증발시키고, 여액을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하였다. 2M NaOH (1 ml)를 에탄올 (1 ml) 중 생성된 에스테르 (0.128 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 24시간 동안 교반하였다. pH가 대략 1이 될 때까지 6N HCl을 첨가하니, 백색 고체가 침전되었다. 고체를 여과하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>-</sup>): 456 (M-1).

[0265] 상기 실시예에 기재된 절차와 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES <sup>-</sup> ):
58	프로판-2-설폰산 [2-(4'-클로로-2'-플루오로-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	418 (M-1)
59	2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산	425 (M-1)
60	2-메틸-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산	414 (M-1)
61	2-히드록시-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산	416 (M-1)
62	2-에톡시-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산	444 (M-1)
63	2-이소프로폭시-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산	458 (M-1)
64	2"-에톡시-2-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1',4',1"]터페닐-4"-카르복실산	438 (M-1)
65	2"-플루오로-2-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1',4',1"]터페닐-4"-카르복실산	412 (M-1)
66	2-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1',4',1"]터페닐-4"-카르복실산	394 (M-1)

[0266] 실시예 67

[0268] {6-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-3-일옥시}-아세트산

[0269] 1,4-디옥산 (3.0 mL) 중의 (3-클로로-4-시아노-페녹시)-아세트산 에틸 에스테르 (120 mg, 0.50 mmol), 프로판-2-설폰산 {2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드 (204 mg, 0.50 mmol), 2M 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (0.75 mL) 및 Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55.4 mg, 0.075 mmol)를 질소 분위기하에 20시간 동안 80°C로 가열하였다. 0.1 M HCl 용액에 붓고, pH를 7로 조정후, 디에틸 에테르 (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 농축하여 조 혼합물을 황색빛의 고체로서 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/디에틸 에테르 1:1)로 정제하여 {6-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-3-일옥시}-아세트산 에틸 에스테르 201 mg, 0.42 mmol (83%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0270] LiOH 50 mg을 물 1.0 mL에 용해시켜 LiOH 수용액을 제조하였다. LiOH 수용액을 THF (2.0 mL) 및 MeOH (1.0 mL) 중 상기 제조된 에스테르 (200 mg, 0.415 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 농축하고 용매를 제거하였다. H<sub>2</sub>O (50 mL)에서 희석하였다. 디클로로메탄 (2x50 mL)으로 세척하였다. 0.1 M HCl 용액을 첨가하여 pH를 3으로 조정하였다. 디클로로메탄 (2x50 mL) 및 디에틸 에테르 (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물 137 mg, 0.300 mmol (72%)을 수득하였다. MS (m/e): 455.1 (M-1).

[0271] 실시예 68

[0272] 프로판-2-설폰산 (2"-시아노-[1,1';4',1"]터페닐-2-일)-아미드

[0273] 밀봉된 튜브에서 교반하면서, 무수 탈산소화된 1,4-디옥산 3.0 ml 중의 프로판-2-설폰산 (4'-브로모-비페닐-2-일)-아미드 (0.5 mmol), 2-(시아노페닐)보론산 (0.75 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (1.8 mmol) PPh<sub>3</sub> (0.12 mmol) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.06 mmol)를 4시간 동안 110°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 실온에서 밤새 유지하였다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 추출하였다. 수성 상을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축하여 조 혼합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES-): 375 (M-1).

[0274] 상기 실시예에 기재된 절차와 실질적으로 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES-):
69	프로판-2-설폰산 (4"-시아노-[1,1';4',1"]터페닐-2-일)-아미드	375 (M-1)

[0275]

[0276] 실시예 70

[0277] 프로판-2-설폰산 [2-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1"]터페닐-2"-일]-아미드

[0278] 밀봉된 튜브에서 교반하면서, 무수 DME 4.0 ml 중의 2-요오도페닐아민 (0.5 mmol), 2-(페닐 이소프로필설폰아미드)보론산 (0.75 mmol), 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 (0.2 mL) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 mmol)를 100°C로 24시간 동안 가열하였다. 유기 용매를 증발시킨 후, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기상을 건조하였다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 농축하여 조 혼합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하였다.

[0279] 0°C에서 DBU (8.76 mL, 56.92 mmol)를 디클로로메탄 (50 ml) 중 생성된 아민 (14.23 mmol)의 용액에 적가한 후, 이소프로필설폰일 클로라이드 (3.29 mL, 28.46 mmol)를 적가하고 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc:헥산 1:4 내지 EtOAc로 용출시키면서 실리카로 정제하여 표제 화합물 (4.93 g, 98%)을 수득하였다. MS (ES-): 471 (M-1)

[0280] 실시예 71

[0281] 프로판-2-설폰산 [4-(3',5'-디플루오로-4'-히드록시-비페닐-4-일)-피리딘-3-일]-아미드

[0282] 2,2-디메틸-프로피온산 3,5-디플루오로-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-피리딘-4-일]-비페닐-4-일 에스테르를 THF (9 ml) 및 에탄올 (1 ml)에 용해시켰다. 2N NaOH (10 ml)를 첨가하고, 혼합물을 60°C로 7시간 동안 가열하였다. 용매를 증발하고, 3N HCl을 첨가하여 혼합물을 산성화하였다. 산성 혼합물을 2g SCX 카트리지에 적용

시켰다. SCX 카트리지를 메탄올 (x3)로 용출시켜 비염기성 불순물을 제거하였다. 생성물을 메탄올 중의 2N 암모니아로 용출시켜 증발시킨 후 표제 화합물 55.2 mg을 황색 고체 (50% 수율)로서 수득하였다. MS (ES<sup>-</sup>): 403.

[0283] 실시예 72

[0284] 2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산

[0285] 기계 교반기가 장착되고 아르곤 불활성 분위기로 설정된 10 L 이중 자켓 반응기에 [2-(4-브로모-페닐)-티오펜-3-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (800 g, 2.25 mol) 및 EtOAc (3.2 L)를 넣었다. 황색 용액을 16.9°C로 냉각시키고, 10분 이내에 5-6N HCl/IPA 용액 (1600 mL)을 10°C 내지 25°C에서 적하 깔대기를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 가열하였다. 생성된 현탁액을 90분 동안 50°C에서 교반하였다. 현탁액을 10°C로 냉각시키고, 온도를 20°C 미만으로 유지하면서 2N NaOH 용액 (2773 mL)을 25분에 걸쳐 첨가하였다. 2N NaOH (450 mL)를 첨가하여 pH를 12 내지 13으로 도달시켰다. 경사분리로 두 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (500 mL)로 재추출하였다. 합한 유기층을 MgSO<sub>4</sub> (200 g)상에서 건조하고, 건조물로 증발시켜 2-(4-브로모-페닐)-티오펜-3-일아민 (562.3 g, 2.21 mol)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0286] <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.70 (s (broad), 2 H), 6.65 (d, 1 H, J=5.4 Hz), 7.06 (d, 1 H, J=5.2 Hz), 7.32 (d, 2 H, J= 8.9 Hz), 7.45 (d, 2H, J= 8.8 Hz).

[0287] 기계 교반기가 장착되고 아르곤 불활성 분위기로 설정된 20 L 이중 자켓 반응기에 2-(4-브로모-페닐)-티오펜-3-일아민 (562 g, 2.21 mol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.435 L)를 넣었다. 맑은 용액을 수득하였다. DBU (1.999 L)를 첨가하고, 혼합물을 9.4°C로 냉각시켰다. 온도를 25°C 미만으로 유지하면서 20분 이내에 프로판-2-설폰닐 클로라이드 (0.616 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 22시간 동안 20°C에서 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 11°C로 냉각시키고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 (7.65 L)을 첨가하고, 10°C에서 5분 이내에 냉각시켰다. 혼합물을 20°C로 가열하고, 수성 상을 분리하였다. 유기층을 2N HCl (5.12 L)로 세척하고, 건조물로 증발시키고, 잔류물을 에틸 알콜 (800 g)에 용해시켰다. 완전히 용해될 때까지 혼합물을 70°C에서 가열하였다. 용액을 41°C로 냉각시키고, 물 (1384 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 밤새 22°C에서 교반하고, 여과하고 1/1 EtOH/H<sub>2</sub>O 혼합물 254 mL로 2회 세척하였다. 생성된 베이지색 고체를 진공하에 26°C에서 4일 동안 건조하여 프로판-2-설폰산[2-(4-브로모-페닐)-티오펜-3-일]-아미드 (688 g, 1.9 mol)를 수득하였다.

[0288] <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (d, 6H, J=6.9Hz), 3.16 (hept, 1 H, J= 6.9 Hz), 7.28 (pseudo s, 2 H), 7.33 (d, 2 H, J=8.5 Hz), 7.6 (d, 2 H, J= 8.5 Hz)

[0289] 기계 교반기 및 환류 응축기가 장착되고 N<sub>2</sub>하로 설정된 10 L 이중 자켓 반응기에 프로판-2-설폰산[2-(4-브로모-페닐)-티오펜-3-일]-아미드 (688g, 1.91 mol), DMF (7.74 L), 비스-(피나콜레이트)디보론 (533 g, 2.09 mol), PdCl<sub>2</sub>dppf (78 g) 및 아세트산칼륨 (562 g)을 넣었다. 생성된 혼합물을 80°C로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 20°C로 냉각시켰다. 혼합물을 물 (8650 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3440 mL)로 추출하였다. 수성 상을 EtOAc (4587 mL)로 재추출하였다. 모든 유기층을 합하고, 건조물로 증발시켜 조 물질 1420 g을 수득하였다. 조 물질 여액을 n-헵탄:EtOAc (6:3)으로 용출시키면서 실리카 겔 (7 kg)상에서 정제하여, 건조물로 증발시킨 후 프로판-2-설폰산 {2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드를 황색 고체 (747 g)로서 수득하였다.

[0290] <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (d, 6H, J= 6.9Hz), 1.37 (s, 12 H), 3.12 (hept, 1 H, J=6.9 Hz) 7.27 (d, 1 H, J= 5.2 Hz), 7.32 (d, 1 H, J=5.2Hz) 7.43 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.89 (d, 2 H, J=8.1 Hz).

[0291] 기계 교반기 및 환류 응축기가 장착된 10 L 이중 자켓 반응기에 4-히드록시 벤조산 에틸 에스테르 (967 g, 8.81 mol) 및 아세트산 (5.8 L)을 넣었다. 혼합물을 65°C로 가열하고, 아세트산 (1 L) 중 ICl (1010 g)의 용액을 30분 이내에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60-62°C에서 16시간 동안 교반하였다. 흑색 용액을 20°C로 냉각시키고, 물 (5 L) 및 얼음 (7.5 kg)상에 옮겼다. 생성된 현탁액을 1시간에 걸쳐 20°C에서 교반하고, 여과하고 케이크를 물 (2 L) 및 시클로헥산 (6 L)으로 세척하였다. 일정한 중량이 될 때까지 고체를 진공하에 55°C에서 건

조하여 4-히드록시-3-요오도-벤조산 에틸 에스테르 (1372.8 g, 4.70 mol)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (t, J=7.1 Hz, 3H), 4.35 (quartet, J=7.1 Hz, 2H), 5.8 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2Hz, 1 H).

[0292]

기계 교반기 및 환류 응축기가 장착되고 N<sub>2</sub>하로 설정된 10 L 이중 자켓 반응기에 4-히드록시-3-요오도-벤조산 에틸 에스테르 (1312 g, 4.49 mol), 디메틸설폭시드 (3277 mL) 및 CuCN (442.3 g)을 넣었다. 혼합물을 105°C로 가열하고, 상기 온도에서 2.5시간 동안 유지하였다. 갈색 용액을 20°C로 냉각시켰다. 48°C에서 물 (6.5 L)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 여과한 후, 케이크를 물 (2 L)로 세척하였다. 케이크를 EtOAc (5 L)에 현탁시키고, 1시간 동안 20°C에서 교반하였다. 현탁액을 하이플로 슈퍼 셀(Hyflo Super Cel)<sup>®</sup> (250 g)상에서 여과하고, EtOAc (3 L)로 행구었다. 여액을 따라낸 후, 유기층을 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 n-헵탄 (10 L)에 용해시켰다. n-헵탄 2 L를 증발시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 27°C로 냉각시키고, 여과하고 케이크를 n-헵탄 (2 L)으로 행구었다. 가압하에 48시간 동안 55°C에서 건조하여 4-히드록시-3-시아노-벤조산 에틸 에스테르 (777.7 g, 4.067 mol)를 수득하였다.

[0293]

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO<sub>d</sub>):

1.32 (t, j=7.1 Hz, 3H), 4.3 (q, j=7.1 Hz, 2H), 7.13 (d, j=8.8 Hz, 1H), 8.07 (dxd, j=8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, j=2.2Hz), 12.11 (s (broad), 1H).

[0294]

기계 교반기가 장착되고 아르곤 불활성 분위기로 설정된 20 L 이중 자켓 반응기에 4-히드록시-3-시아노-벤조산 에틸 에스테르 (720 g, 3.766 mol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 넣었다. 갈색 현탁액을 5°C로 냉각시키고, Et<sub>3</sub>N (792 mL)을 첨가하여 갈색 용액을 생성시켰다. DMAP (69.1 g)를 5°C에서 첨가하였다. 온도를 2°C 내지 23°C에서 유지하면서 트리플루오로메탄설포산 무수물 (950 mL)을 25분에 걸쳐 첨가하였다. 30분 동안 20°C에서 교반한 후, 1N HCl (8 L)을 첨가하였다. 수성층과 유기층을 분리하고, 유기층을 10% NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (8 L)으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 300 g으로 처리하고, 건조물로 증발시켜 3-시아노-4-트리플루오로메톡시카르보닐옥시-벤조산 에틸 에스테르를 갈색 고체 (1218.7 g, 3.77 mol)로서 수득하였다.

[0295]

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.52 (t, J=7.1 Hz, 3H), 4.55 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.69

(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.49 (dxd, J=8.8 Hz, J=2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.2 Hz, 1H)

[0296]

기계 교반기 및 환류 응축기가 장착되고 N<sub>2</sub>하로 설정된 10 L 이중 자켓 반응기에 팔라듐 아세테이트 (41 g) 및 DME (6.29 L)를 넣었다. 트리페닐포스핀 (190 g)을 오렌지색 용액에 첨가하였다. 황색 침전물이 형성되었다. 혼합물을 15분 동안 20°C에서 교반하였다. 프로판-2-설포산 {2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드 (747 g; 1.83 mol), 3-시아노-4-트리플루오로메톡시카르보닐옥시-벤조산 에틸 에스테르 (822 g, 2.54 mol), 에틸 알콜 (3.14 L) 및 2N 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.82 L)을 첨가하고, 혼합물을 환류 가열 하였다.

[0297]

1시간 후,

프로판-2-설포산

{2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드를 완전히 소모시키기 위하여 3-시아노-4-트리플루오로메톡시카르보닐옥시-벤조산 에틸 에스테르의 추가 첨가가 필요할 수 있었다. 어두운 색 갈색 혼합물을 20°C로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O (9250 mL)로 켄칭하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9250 mL)로 추출하였다. 분리된 유기층을 1N 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 7 L로 2회 세척하고, 건조물로 증발시켜 오일 1126 g을 수득하였다. 조 오일을 에틸 알콜 (4.1 L)에 용해시키고, 불활성 분위기하에서 10 L 반응기 용기로 옮겼다. 20°C에서 H<sub>2</sub>O (6.6 L) 및 9N NaOH 용액 (1.9 L)을 첨가하였다. 갈색 혼합물을 50°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 20 L 회전농축기 플라스크에서 감압하에 증발시켰다. 증류하는 동안 37% HCl (1500 mL)을 상기 혼합물에 서서히 첨가하면서 에탄올 2 L를 증류시켰다. pH를 조절하고, 37% HCl 200 ml를 첨가하여 pH를 0-1로 도달시켰다. 증류물 5 내지 6 L가 얻어질 때까지 증류를 계속하였다. 생성된 잔류물을 10 내지 20°C로 냉각시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1332 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간에 걸쳐 21°C에서 교반하고, 여과하고 H<sub>2</sub>O (400 mL) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml)로 세척하였다. 갈색 고체를 55°C에서 16시간 동안 진공하에 건조시켜 표제 화합물 546.3 g을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.32(t, J=6.6 Hz, 6H) 3.26 (septet, J=6.6 Hz, 1H) 7.32 (d, J=5.4 Hz, 1H) 7.79 (d, J=5.4 Hz, 1H) 7.93 (d, J=8.2 Hz, 1H) 8.01 (d, J=7.9, 1H) 8.04 (d, J=8.2 Hz, 2H) 8.48 (dd, J=8.2 Hz, 2.2 Hz, 1H) 9.5 (s, 1H), 13.79 (s(broad), 1 H).

[0298]

[0299] 실시예 73

[0300] 2-에톡시-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산

[0301] 제조예 4에 기재된 절차와 유사한 방식으로, 60°C의 반응 온도에서 PdCl<sub>2</sub>(dppf) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 사용하여 프로판-2-설폰산 {2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-티오펜-3-일}-아미드를 3-에톡시-4-요오도-벤조산 에틸 에스테르 (31.5 g, 98.3 mmol)와 커플링시켜 표제 화합물을 제조하였다. 생성된 에스테르는 하기 방식으로 가수분해할 수 있었다: 에탄올 (100 mL) 중의 2-에톡시-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 에틸 에스테르 (38 g, 80 mmol) 및 물 중의 2 M NaOH (400 mL)를 혼합하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 에탄올을 증발시키고, 수성 혼합물을 EtOAc 200 mL로 세척하였다. 1N HCl을 이용하여 수성 혼합물을 pH 2로 산성화하였다. 원하는 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 조물질을 가온한 아세톤 (500 ml)에 용해시키고, 온도를 55°C에서 유지하면서 물 (600 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온이 되게 하였다. 침전물을 여과하고, 진공하에 45°C에서 밤새 건조시켰다. 수율 28 g, 78 %.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.14 (d, J= 7.0 Hz, 6H), 1.31 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 3.06 (sept, J= 7.0 Hz, 1H), 4.13 (q, J= 7.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 4H), 7.72 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 9.22 (bs, 1H), 13.04 (bs, 1H).

[0302]

[0303] 3-에톡시-4-요오도-벤조산 에틸 에스테르를 제조하기 위하여, 3-히드록시-4-요오도-벤조산 (38 g, 144 mmol) 및 에탄올 중의 HCl 포화 용액 (600 mL)을 밤새 환류하였다. 용매를 증발시켜 3-히드록시-4-요오도-벤조산 에틸 에스테르 42 g, 99 %를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.39 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 4.36 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 7.33 (dd, J= 8.3 and 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 8.3 Hz, 1H).

[0304]

[0305] 자기 교반하에 에틸 요오다이드 (33.8 g, 216 mmol)를 아세토니트릴 (400 mL) 중 3-히드록시-4-요오도-벤조산 에틸 에스테르 (42 g, 144 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39.9 g, 288 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 2시간 동안 가열하고, 혼합물을 냉각시키고, 실온에서 밤새 유지하였다. 용매를 증발시키고, 에틸 아세테이트를 조물질에 첨가하였다. 고체를 셀라이트®를 통해 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수율 42 g, 96 %.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.39 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 1.50 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 4.16 (q, J= 7.0 Hz, 2H), 4.37 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 7.36 (dd, J= 8.1 and 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 8.1 Hz, 1H).

[0306]

[0307] 실시예 74

[0308] 프로판-2-설폰산 {2-[4'-1H-테트라졸-5-일]-비페닐-4-일]-티오펜-3-일}-아미드

[0309] 밀봉된 튜브에서 교반하면서, 프로판-2-설폰산-[2-(4'-시아노-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드 (0.5 mmol), Bu<sub>3</sub>SnN<sub>3</sub> (2.0 mmol)을 100°C로 24시간 동안 가열하였다. 필요하다면, 톨루엔 또는 디클로로메탄을 첨가하여 반응 완료를 보조하였다 (디클로로메탄 1.0 mL를 첨가함). 유기 용매를 첨가하였다면 이를 증발시킨 후, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기상을 건조하였다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 농축하여 조 혼합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 8:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES-): 424 (M-1).

[0310] 상기 실시예에 기재된 절차와 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES-):
75	프로판-2-설폰산 {2-[3'-(1H-테트라졸-5-일메틸)-비페닐-4-일]-티오펜-3-일}-아미드 (디클로로메탄 1.0 mL)	438 (M-1)
76	프로판-2-설폰산 [2-(1H-테트라졸-5-일)-[1,1';4',1'']터페닐-2"-일]-아미드 (톨루엔 1.0 mL 디클로로메탄 1.0 mL)	418 (M-1)
77	프로판-2-설폰산 [4"-(1H-테트라졸-5-일)-[1,1';4',1'']터페닐-2"-일]-아미드 (톨루엔 0.5 mL)	418 (M-1).

[0311]

[0312] 실시예 78

[0313] 프로판-2-설폰산 {2-[3-시아노-4'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-티오펜-3-일}-아미드

[0314] Na<sub>3</sub> (4.5 mmol) 및 DCM 중의 1M SiCl<sub>4</sub> 용액 (1.5 mmol)을 아세토니트릴 (50 mL) 중 2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 아미드 (1.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15시간 동안 70℃에서 교반하였다. 감압하에 건조물로 농축하였다. 생성된 잔류물을 NH<sub>4</sub>Cl 20 ml에 용해시키고, DCM으로 추출하고, 수성 물질을 EtOAc로 추출하였다. 모든 유기층을 건조물로 농축하였다. HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES-):449(M-1).

[0315] 상기 실시예에 기재된 절차와 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES-):
79	프로판-2-설폰산 {2-[2'-(프로판-2-설폰닐아미노)-4'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-티오펜-3-일}-아미드	545 (M-1)
80	프로판-2-설폰산 {2-[4'-시아노-2'-(프로판-2-설폰닐아미노)-비페닐-4-일]-티오펜-3-일}-아미드	502 (M-1)

[0316]

[0317] 실시예 81

[0318] 2-(프로판-2-설폰닐아미노)-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 메틸아미드

[0319] 0℃에서 옥살릴 클로라이드 (0.12 mmol)를 디클로로메탄 중 2-(프로판-2-설폰닐아미노)-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 (0.1 mmol) 및 DMF (0.05 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 감압하에 건조물로 농축하였다. 생성된 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3 ml에 용해시키고, MeNH<sub>2</sub> (THF 중의 2M) (2.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 건조물로 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용출)로 정제하였다. 원하는 분획을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES-): 534 (M-1).

[0320] 상기 실시예에 기재된 절차와 실질적으로 유사한 방식으로 하기 아미드를 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES-):
82	2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 아미드	424 (M-1).
83	2-(프로판-2-설폰닐아미노)-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 아미드	520 (M-1)

[0321]

[0322] 실시예 84

[0323] 2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 메틸아미드

[0324] 실온에서 티오닐 클로라이드 (0.2 mmol)를 디클로로메탄 중 2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 (0.1 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 50℃에서 교반하고, 감압하에 건조물로 농축하였다. 생성된 잔류물에 MeNH<sub>2</sub> (THF 중의 2M) 0.5 mmol을 첨가하였다. 반응물을 건조물로 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하였다. 원하는 분획을 농축하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>-</sup>):438 (M-1).

[0325] 실시예 85

[0326] 프로판-2-설폰산 [2-(5'-아미노-3'-플루오로-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드

[0327] SnCl<sub>2</sub>·2 H<sub>2</sub>O (8.5 mmol)을 EtOH (40 mL) 중 프로판-2-설폰산 [2-(3'-플루오로-5'-니트로-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드 (1.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 30분 동안 가열한 후, 실온에서 밤새 두었다. NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 (pH=11-12)을 첨가하고, EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. NaSO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고 건조물로 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>-</sup>): 389 (M-1).

[0328] 상기 실시예에 기재된 절차와 유사한 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:

실시예	화합물	데이터 MS (ES <sup>-</sup> ):
86	프로판-2-설폰산 [2-(3'-아미노-4'-플루오로-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드	389 (M-1)

[0329]

[0330] 실시예 87

[0331] 프로판-2-설폰산 [2-(4'-메틸아미노메틸-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드

[0332] 1,2-디클로로에탄 (2 mL) 중의 프로판-2-설폰산 [2-(4'-포르밀-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드 (0.16 mmol)를 혼합하고, THF 중의 2N 메틸아민 (0.16 mL, 0.32 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 5분 동안 교반한 후, Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 최종 생성물을 LC/MS로 분석하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 및 디클로로메탄을 첨가하고, 혼합물을 소수성 필터를 통해 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 SCX 카트리지에 적용시키고, MeOH/DCM으로 용출시켜 비염기성 물질을 제거한 후, MeOH 중의 2N NH<sub>3</sub>으로 용출시켜 조 생성물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 디클로로메탄/메탄올 7:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES<sup>-</sup>): 399(M-1).

[0333] 실시예 88

[0334] 프로판-2-설폰산 (2-(2',2'-비스-[(프로판-2-설폰닐아미노)-메틸]-비페닐-4-일)-티오펜-3-일)-아미드, 및 프로판-2-설폰산 (2-(2'-[(프로판-2-설폰닐아미노)-메틸]-비페닐-4-일)-티오펜-3-일)-아미드

[0335] THF 1.5 mL 중 BH<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>S (0.05 mL, 0.5 mmol, 2 당량)의 용액을 THF 1.5 mL 중 프로판-2-설폰산 [2-(2'-시아노-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드 95 mg (0.25 mmol, 1 당량)의 용액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 메탄올 0.1 mL, 이어서 메탄올 0.1 mL 및 히드로클로라이드 용액 0.03 mL의 혼합물을 첨가하여 초과분의 보란을 분해시켰다. 반응물을 다시 15분 동안 환류시켰다. 용매를 제거하고, 에탄올 6 mL를 첨가하여 티오에테르를 제거하였다. 고체를 포화 수성 염화나트륨 20 mL에 현탁시키고, 암모니아로 염기성화하였다. EtOAc (3x10)로 추출하고, 건조하고 용매를 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하여 프로판-2-설폰산 [2-(2'-아미노메틸-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드 (100 mg, 62%)를 수득하였다. MS (m/e): 387.2(M+1).

[0336] 0℃에서 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) (85 mg, 0.6 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL) 중 프로판-2-설폰산 [2-(2'-아미노메틸-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드 (57 mg, 0.15 mmol)의 현탁액에 적가한 후, 이소프로필설폰 클로라이드 (42 mg, 0.3 mmol)를 적가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 헥산/EtOAc)로 정제하였다. 원하는 분획을 농축하여 프로판-2-설폰산 (2-(2'-[(프로판-2-설폰닐아미노)-메틸]-비페닐-4-일)-티오펜-3-일)-아미드를 수득하였다. MS (m/e): 491.1(M-1), 프로판-2-설폰산 (2-(2',2'-비스-[(프로판-2-설폰닐아미노)-메틸]-비페닐-4-일)-티오펜-3-일)-아미드. MS (m/e): 510.2(M-1).

- [0337] 실시예 89
- [0338] 4'-[5-클로로-3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-2-시아노-비페닐-4-카르복실산
- [0339] 0℃에서 2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 (0.021 g)을 건조 테트라히드로푸란 (0.5 mL)에 용해시키고, N-클로로숙신이미드 (0.007 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 도달시키고, 72시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르를 첨가하고, 진공중에 농축시키고, 디클로로메탄-메탄올 구배로 용출시키면서 스트라티<sup>®</sup> 실리카 겔 카트리지로 정제하였다. 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물 0.004 g을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ES-) (m/z): 459 (M-1).
- [0340] 실시예 90
- [0341] 프로판-2-설폰산 [2-(2'-시아노-4'-메탄설폰닐아미노카르보닐-비페닐-4-일)-티오펜-3-일]-아미드
- [0342] 메탄설폰아미드 (0.28 mmol), EDCI (0.28 mmol) 및 DMAP (0.28 mmol)를 DCM 중 2-시아노-4'-[3-(프로판-2-설폰닐아미노)-티오펜-2-일]-비페닐-4-카르복실산 (0.235 mmol)의 용액에 첨가하였다. 8시간 동안 실온에서 교반하였다. 1N HCl을 첨가하고, DCM으로 추출하였다. 모든 유기층을 건조물로 농축시켰다. HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES-): 502 (M-1)
- [0343] 실시예 91
- [0344] 5-메틸설파닐-3"-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1"]터페닐-2-카르복실산
- [0345] 4-메틸설파닐-2-트리플루오로메탄설폰닐옥시-벤조산 메틸 에스테르 (1.216 g, 3.682 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.85 ml, 5.682), Et<sub>3</sub>N (1.55 ml, 11.121 mmol) 및 아세트니트릴 (40 ml)을 혼합한 후, 16시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 감압하에 농축하였다. 그 다음, 프로판-2-설폰산 (4'-브로모-비페닐-2-일)-아미드 (0.532 g, 1.502 mmol), 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 ml, 14 mmol), 1,4-디옥산 (35 ml) 및 테트라키스 트리페닐 포스핀 팔라듐 (0.177 g, 0.153 mmol)을 첨가하였다. 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, H<sub>2</sub>O, 이어서 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 반응물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 톨루엔, 이어서 20% 이하의 EtOAc/헥산)로 정제하여 5-메틸설파닐-3"-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1"]터페닐-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.431 g, 63%)를 수득하였다. MS (m/e): 456(M+1).
- [0346] 생성된 에스테르 (0.120 g, 0.263 mmol), 1N NaOH (1 ml, 1 mmol) 및 MeOH (1 ml)를 혼합하고, 플라스크를 1시간 동안 환류 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 0.2N HCl (5 ml, 1 mmol)을 첨가하고, 빙조에서 냉각시켰다. 고체를 여과하였다. 5-메틸설파닐-3"-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1"]터페닐-2-카르복실산 (0.090 g, 77%)을 수득하였다. MS (m/e): 442(M+1).
- [0347] 실시예 92
- [0348] 6-시아노-5-메틸설파닐-3"-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1"]터페닐-2-카르복실산
- [0349] 2"-아미노-6-시아노-5-메틸설파닐-[1,1';4',1"]터페닐-2-카르복실산 (0.195 g, 0.521 mmol) 및 디클로로메탄 (6 ml)을 혼합한 후, 0℃로 냉각시켰다. 그 다음, 상기 용액에 DBU (0.33 ml, 2.162 mmol), 및 ClSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.13 ml, 1.128 mmol)을 적가하고, 16시간 동안 교반하였다. TLC에서 출발 물질이 남아 있는 것으로 나타났다면, DBU (0.3 ml) 및 ClSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.1 ml)를 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml)로 희석하고, H<sub>2</sub>O, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 감압하에 농축하였다. TLC로 분석하고, 반응물에 출발물질이 남아 있다면 MeOH (2 ml) 및 1N NaOH (1 ml, 1 mmol)를 첨가하였다. 6시간 동안 환류 가열하였다. 1N HCL (1 ml, 1 mmol)을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 반응물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔 - 디클로로메탄, 이어서 10% 이하의 MeOH/디클로로메탄)로 정제하여 6-시아노-5-메틸설파닐-3"-(프로판-2-설폰닐아미노)-[1,1';4',1"]터페닐-2-카르복실산 (0.008 g)을 수득하였다. MS (m/e): 467(M+1).
- [0350] 실시예 93
- [0351] 프로판-2-설폰산 (2-비페닐-4-일-2H-피라졸-3-일)-아미드

[0352] 불화세슘 (0.221 g, 1.45 mmol) 및 디클로로[1,1'비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가물 (0.024 g, 0.029 mmol)을 무수 1,2-디메톡시에탄 (5.0 mL) 중 프로판-2-설폰산 [2-(4-브로모-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드 (0.100 g, 0.290 mmol) 및 2-시아노페닐보론산 (0.043 g, 0.290 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 3회 탈산소화하고, 미리가열된 (85°C) 오일조로 침지시키고, 30시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 디클로로메탄으로 희석하고, 셀라이트®를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄에 재용해시키고, 실리카 겔상에 흡착시키고, 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (12g 컬럼, 40분 동안 0-10% 메탄올/디클로로메탄, 이어서 메탄올 중의 20% 2.0M NH<sub>3</sub>/디클로로메탄의 구배로 용출시킴)를 수행하여 표제 생성물을 밝은 갈색 고체 (0.036 g, 34%)로서 수득하였다: 질량 스펙트럼 (m/e): 367.0 (M+1), 365.0 (M-1).

[0353] 실시예 94

[0354] 프로판-2-설폰산 (2-비페닐-4-일-2H-피라졸-3-일)-아미드

[0355] 불화세슘 (0.221 g, 1.45 mmol) 및 디클로로[1,1'비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가물 (0.024 g, 0.029 mmol)을 무수 1,2-디메톡시에탄 (5.0 mL) 중 프로판-2-설폰산 [2-(4-브로모-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드 (0.100 g, 0.290 mmol) 및 2-시아노페닐보론산 (0.043 g, 0.290 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 3회 탈산소화하고, 미리가열된 (85°C) 오일조로 침지시키고, 30시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 디클로로메탄으로 희석하고, 셀라이트®를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄에 재용해시키고, 실리카 겔상에 흡착시키고, 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (12g 컬럼, 40분 동안 0-10% 메탄올/디클로로메탄, 이어서 메탄올 중의 20% 2.0M NH<sub>3</sub>/디클로로메탄의 구배로 용출시킴)를 수행하여 표제 생성물을 밝은 갈색 고체 (0.036 g, 34%)로서 수득하였다: 질량 스펙트럼 (m/e): 367.0 (M+1), 365.0 (M-1).

[0356] 염 및 결정의 일반적인 제조 방법

[0357] 96웰 포맷으로 설정된 모든 웰에 메탄올 중 대상 화합물의 유리 산 (0.1 M) 250 μl를 첨가하여 마스터 플레이트를 제조하였다. 일련의 염기를 1 및 2 몰당량으로 각 웰에 분배하였다. 제네박(Genevac) 시리즈 II 증발기를 이용하여 모든 96개 웰로부터 용매를 증발시켜, 고체 잔류물을 마스터 플레이트에 남게 하였다. 일련의 용매를 캡 매트를 통해 상기 웰의 각각에 분배한 후, 교반하면서 55°C로 가열하고, 약 55°C에서 60 내지 90분 동안 평형이 되게 하였다. 이어서, 각 샘플을 뜨거운 상태에서 여과하고, 증발 플레이트, 침전 플레이트, 및 냉각 플레이트 중의 상응하는 웰로 옮겼다. 증발 플레이트는 55°C 가열된 주사기를 이용하여 마스터 플레이트로부터 개방 웰 역가 플레이트로 여액 200 μl를 옮긴 후 밤새 실온 및 주변 습도에서 건조물로 증발시킴으로써 제조하였다. 침전 플레이트는 55°C 가열된 주사기를 이용하여 마스터 플레이트로부터 캡핑된 96 웰 역가 플레이트로 여액 100 μl를 첨가함으로써 제조하였고, 여기서 각 웰은 헵탄 또는 2-프로판올 200 μl라는 항용매를 함유하였다. 9시간 동안 실온에서 평형시킨 후, 초과분의 용액을 미리 절단된 와트만 여과지를 이용하여 제거하였다. 냉각 플레이트는 캡핑된 역가 플레이트에서 55°C 가열된 주사기를 이용하여 마스터 플레이트로부터 개별 웰로 여액 200 μl를 옮기고 전형적으로는 8시간에 걸쳐 55°C에서 10°C로 냉각시킴으로써 제조하였다. 대물렌즈 2.5X의 자이스 악시오베르트(Zeiss Axiovert) 200M 전도 입사광 현미경을 이용하여 96 웰 플레이트에서 각 웰의 최하부에 있는 물질로 현미경사진을 수집하였다. 물질이 결정질인 경우, 이는 어두운 색 배경에 대해 백색으로 표시되는 복굴절을 나타내었다. 무정형 고체는 어둡거나 불투명한 소적 또는 고리로서 나타났다.

[0358] 당업자는 글루타메이트 수용체-매개 반응을 증강시키는 화학식 I의 화합물의 능력을 결정할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,303,816호를 참조한다. 구체적으로, 하기 시험을 이용할 수 있다:

[0359] 인간 iGluR4 (유럽 특허 출원 공보 EP-A1-0583917호에 기재된 바와 같이 제조함)를 안정적으로 발현시키는 HEK293 세포를 AMPA 수용체 증강제의 전기생리학적 특성 파악에 사용하였다. 세포의 기록 용액은 (mM 단위로) 140 NaCl, 5 KCl, 10 HEPES, 1 MgCl<sub>2</sub>, 2 CaCl<sub>2</sub>, 10 글루코스를 함유하였고, NaOH를 이용하여 pH = 7.4이었고, 295 mOsm kg<sup>-1</sup>이었다. 세포내 기록 용액은 (mM 단위로) 140 CsCl, 1 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, (N-[2-히드록시에틸]피페라진-N1-[2-에탄설폰산]) 10 EGTA (에틸렌-비스(옥시에틸렌-니트릴로)테트라아세트산)를 함유하였고, CsOH를 이용하여 pH = 7.2이었고, 295 mOsm kg<sup>-1</sup>이었다. 상기 용액으로, 기록 피펫은 2-3 MΩ의 저항을 가졌다. 전세포 전압 고정 기술 (Hamill et al. (1981) Pflugers Arch., 391: 85-100)을 이용하여, 세포를 -60 mV에서 전압 고정하고, 1 mM 글루타메이트에 대한 대조군 전류 반응을 발생시켰다. 이어서, 시험 화합물의 존재하에 1 mM

글루타메이트에 대한 반응을 결정하였다. 10 μM 이하의 시험 농도에서 화합물이 1 mM 글루타메이트에 의해 발생하는 전류의 값에 10%가 넘는 증가를 가져오는 경우, 화합물은 상기 시험에서 활성인 것으로 여겨졌다.

[0360] 시험 화합물의 효력을 결정하기 위하여, 최대 효과가 나타날 때까지 반로그 단위로 조(bathing) 용액 및 글루타메이트로 공동적용된 곳에서 둘 다 시험 화합물의 농도를 증가시켰다. 상기 방식으로 수집된 데이터를 힐(Hill) 식에 적용시켜, 시험 화합물의 효력의 척도인 EC<sub>50</sub> 값을 획득하였다. 시험 화합물 활성의 가역성은 대조군 글루타메이트 1 mM 반응을 평가함으로써 결정하였다. 글루타메이트 공격에 대한 대조군 반응이 재확립되면, 100 μM 사이클로티아지드에 의한 이들 반응의 증강도를 조 용액 및 글루타메이트-함유 용액 중에 사이클로티아지드를 포함시켜 결정하였다. 상기 방식으로, 사이클로티아지드의 효능에 대비한 시험 화합물의 효능을 결정할 수 있었다. 실시예의 화합물들을 본질적으로 상기 기재한 바와 같이 시험한 결과, 3.0 μM 이하의 EC<sub>50</sub> 값을 갖는다는 것을 발견하였다. 하기 화합물을 본질적으로 상기 기재한 바와 같이 시험한 결과 하기 활성을 갖는다는 것을 발견하였다:

실시예	EC <sub>50</sub> (μM)
56	0.151
73	0.145
11	0.720
51	2.463
77	0.445
72	0.188
46	0.977

[0361]

[0362] 또한, 당업자가 본 발명의 화합물을 평가하기 위해 수행할 수 있는 특정 행동 절망 동물 모델, 예를 들어 강제 수영 시험 및 꼬리 매달기 시험은 인간에서의 항우울 활성을 예측한다. 예를 들어, 문헌 ["Experimental Approaches to Anxiety and Depression", Edited by J.M. Elliott, et al., (1992), John Wiley & Sons Ltd., Chapter 5, Behavioural Models of Depression, Porsolt and Lenegre, pages 73-85]를 참조한다.

[0363] 본 발명의 제약 조성물은 공지되고 쉽게 이용가능한 성분을 이용하여 공지된 절차로 제조된다. 본 발명의 조성물의 제조시, 활성 성분은 보통 담체와 혼합되거나, 담체로 희석되거나, 담체 내에 동봉될 것이고, 캡슐, 사세, 종이 또는 기타 용기의 형태일 수 있다. 담체가 희석제로서 기능하는 경우, 이는 고체, 반고체, 또는 비히클, 부형제 또는 활성 성분을 위한 매질로서 작용하는 액체 물질일 수 있다. 상기 조성물은 정제, 환제, 산제, 로젠지제, 사세제, 엘릭서제, 현탁액제, 에멀전제, 용액제, 시럽제, 에어로졸제, 예컨대 활성 화합물 10 중량% 이하를 함유하는 연고제, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐제, 좌제, 멸균 주사용액, 및 멸균 포장된 산제의 형태일 수 있다.

[0364] 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 몇몇 예로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 고무, 아카시아, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸 및 프로필 히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광유가 포함된다. 상기 제제는 추가로 윤활제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 절차를 이용하여, 환자에게 투여된 후 활성 성분의 신속한, 지속적인 또는 지연된 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다.

[0365] 상기 조성물은 바람직하게는 각 투여량이 화학식 I의 화합물 약 0.1 mg 내지 약 300 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 가장 바람직하게는 약 1.0 내지 약 100 mg을 함유하는 단위 투여형으로 제제화된다. 용어 "단위 투여형"은 각 단위가 원하는 치료 효과를 제공하도록 계산된 예정된 양의 활성 물질 및 적합한 제약학적 담체, 희석제, 또는 부형제를 함유하는, 인간 대상체 및 다른 포유동물에 대한 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 의미한다.

[0366] 본원에 사용된 용어 "환자"는 포유동물, 예를 들어 마우스, 기니 피그, 래트, 개 또는 인간을 의미한다. 바람직한 환자는 인간임을 이해할 것이다.

[0367] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료하기 위한" 또는 "치료"는 증상을 완화시키거나, 원인을 일시적으로나 영구적으로 제거하거나, 명명된 장애의 증상 발현을 막거나 그의 속도를 늦추는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 방법은 치료적 및 예방적 투여를 모두 포함한다.

- [0368] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 명명된 장애를 앓는 환자의 치료시, 환자에 단일 또는 다중 용량으로 투여했을 때 유효한 화학식 I의 화합물의 양을 의미한다.
- [0369] 유효량은 공지된 기술을 이용하고 유사한 상황에서 얻어지는 결과를 관찰함으로써 당업자인 참가 진단자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 유효량 또는 투여량을 결정함에 있어서, 포유동물의 종, 그의 크기, 연령 및 일반적인 건강; 연관된 구체적인 질환 또는 장애; 질환 또는 장애의 정도 또는 관련도 또는 중증도; 개별 환자의 반응; 투여된 구체적인 화합물; 투여 방식; 투여된 제제의 생체이용률 특성; 선택된 투여 계획; 수반되는 의약의 사용 및 기타 관련 상황을 포함하나 이에 제한되지 않는 다수의 인자를 고려한다.
- [0370] 화학식 I의 화합물은 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 협측 또는 비측 경로를 포함한 다양한 경로로 투여할 수 있다. 다르게는, 화학식 I의 화합물은 연속 주입에 의해 투여할 수 있다. 전형적인 1일 투여량은 화학식 I의 화합물 약 0.005 mg/kg 내지 약 10 mg/kg을 함유할 것이다. 바람직하게는, 1일 투여량은 약 0.005 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 0.005 mg/kg 내지 약 2 mg/kg일 것이다.
- [0371] 또한, 본원에 기재된 조합에 사용되는 약물의 투여량도 최종 분석에서 약물에 대한 지식, 임상 실험에서 결정된 바와 같은 조합 내 약물의 성질 및 환자의 특성, 예를 들어 의사가 환자를 치료하는 질환 이외의 질환을 이용하여 그 사건을 맡고 있는 의사에 의해 결정되어야 한다.
- [0372] 불활성 성분 및 부수적인 제약학적 조성물의 제조 방식은 통상적이다. 여기서 제약학적 과학에 사용되는 보통의 제조 방법을 사용할 수 있다. 정제, 주어블정, 캡슐제, 용액제, 비경구 용액, 비측 스프레이 또는 산제, 트로키제, 좌제, 경피 패치 및 현탁액을 비롯하여 통상적인 조성물의 유형 모두를 사용할 수 있다. 일반적으로, 조성물은 원하는 투여량 및 사용할 조성물의 유형에 따라 화합물 약 0.5% 내지 약 50%의 총량을 함유한다. 그러나, 화합물의 양은 유효량, 즉, 이러한 치료가 필요한 환자에게 원하는 투여량을 제공하는 각 화합물의 양으로서 가장 잘 정의된다.
- [0373] 예를 들어, 제제는 경구 경로를 위하여 정제수 중의 1% 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 0.25% 폴리소르베이트 80 및 0.05% 다우 코닝(Dow Corning) 소포제 1510-US를 포함할 수 있다. IV 투여를 위하여, 물 중 5% 파마솔브, 0.4% 1N NaOH, 94.6% 텍스트로스 5%의 조성물을 사용할 수 있다.