



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0056461
(43) 공개일자 2017년05월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/12 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0150511
(22) 출원일자 2016년11월11일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
1020150159637 2015년11월13일 대한민국(KR)

(71) 출원인
주식회사 대웅제약
경기 성남시 중원구 갈마치로 244, (상대원동)
(72) 발명자
이형근
경기도 용인시 처인구 포곡읍 포곡로 61번길
42-14, B동 402호
김일환
충청북도 청주시 흥덕구 대농로 17, 105동 302호
(북대동, 지웰시티1차아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

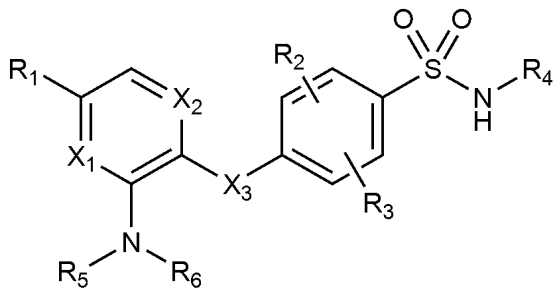
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 소듐 채널 차단제

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 소듐 채널 블록커 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

[화학식 1]



상기 식에서, R₁ 내지 R₆, 및 X₁ 내지 X₃는 명세서에서 정의한 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/497 (2013.01)

C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

정명기

경기도 성남시 분당구 분당로 325, 302호(분당동)

김효신

인천광역시 연수구 컨벤시아대로130번길 80, 102동
1602호 (송도동, 송도 푸르지오 하버뷰)

이춘호

서울특별시 서초구 서초중앙로24길 57, 103동 120
3호 (서초동, 롯데캐슬 프레지던트)

전선아

경기도 용인시 처인구 한터로152번길 15, 201동
603호 (고림동, 예진마을인정피렌체빌리지II
아파트)

윤지성

경기도 용인시 수지구 대지로15번길 60, 506동 60
1호(죽전동, 대지마을현대홈타운3차2단지아파트)

김성영

경기도 용인시 처인구 포곡읍 두계로 19, 102동
401호(이공과크빌)

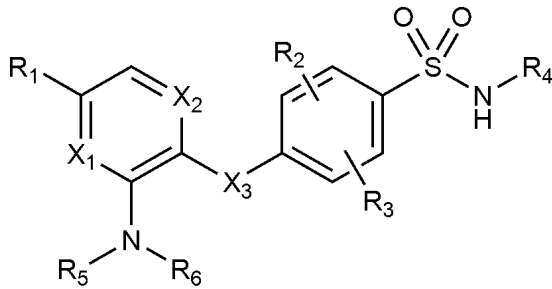
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 식에서,

R₁은 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, 할로젠, 또는 시아노이오,

R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 또는 할로젠이고,

R₄는 N, S 및 O로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 또는 두 개의 원소를 포함하는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴이고,

여기서, 상기 C₅₋₁₀ 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 C₁₋₄ 알킬, 또는 할로젠으로 치환되고,

R₅는 -CH₂CH₂-N(R₇)(R₈), 또는 -CH₂CH₂CH₂-N(R₇)(R₈)이고, R₆는 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이거나; 또는 R₅ 및 R₆가 함께 C₃₋₅ 알킬렌, (C₂₋₄ 알킬렌)-N(R₉)-(C₂₋₄ 알킬렌), 또는 (C₂₋₄ 알킬렌)-O-(C₂₋₄ 알킬렌)을 형성하고,

여기서, 상기 C₃₋₅ 알킬렌, 또는 C₂₋₄ 알킬렌은, 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 1개 또는 2개의 R₁₀으로 치환되고,

R₇, R₈, 및 R₉는 각각 독립적으로 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이고,

R₁₀은 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠, 아미노, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, NHCO(C₁₋₄ 알킬), 또는 피롤리디닐이고,

X₁은 C-R', 또는 N이고, 여기서 R'는 수소, 또는 할로젠이고,

X₂는 CH, 또는 N이고,

X₃는 N-R"이고, 여기서 R"는 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

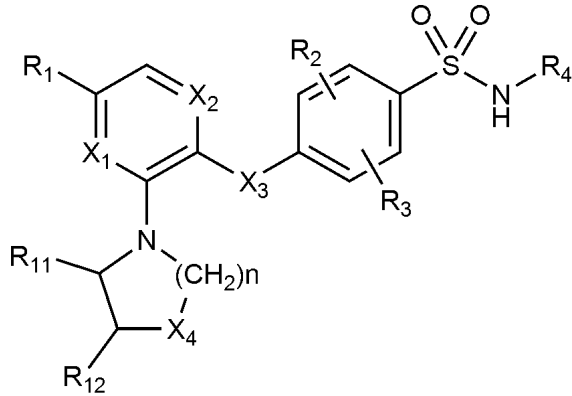
청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1'로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1']



상기 식에서,

R₁은 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, 할로젠, 또는 시아노이고,

R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 또는 할로젠이고,

R₄는 N, S 및 O로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 또는 두 개의 원소를 포함하는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴이고,

R₁₁은 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이고,

R₁₂은 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠, 아미노, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, NHCO(C₁₋₄ 알킬), 또는 피롤리디닐이고,

X₁은 C-R', 또는 N이고, 여기서 R'는 수소, 또는 할로젠이고,

X₂는 CH, 또는 N이고,

X₃는 N-R"이고, 여기서 R"는 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이고,

X₄는 결합, NH, N(C₁₋₄ 알킬), 또는 O(oxygen)이고,

n은 1 내지 4의 정수이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R₁은 수소, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로, 클로로, 또는 시아노인 것을 특징으로 하는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 또는 클로로인 것을 특징으로 하는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

R₄는 싸이아졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 싸이아디아졸릴이고,

여기서, 상기 R₄는 비치환되거나, 또는 C₁₋₄ 알킬, 또는 할로겐으로 치환된 것을 특징으로 하는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

R₅ 및 R₆가 함께 C₃₋₅ 알킬렌, (C₂₋₄ 알킬렌)-N(R₉)-(C₂₋₄ 알킬렌), 또는 (C₂₋₄ 알킬렌)-O-(C₂₋₄ 알킬렌)을 형성하고,

여기서, 상기 C₃₋₅ 알킬렌, 또는 C₂₋₄ 알킬렌은, 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 메틸, 메톡시, 플루오로, 아미노, NHCH₃, N(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂, NHCOCH₃, 또는 피롤리디닐로 치환된 것을 특징으로 하는,

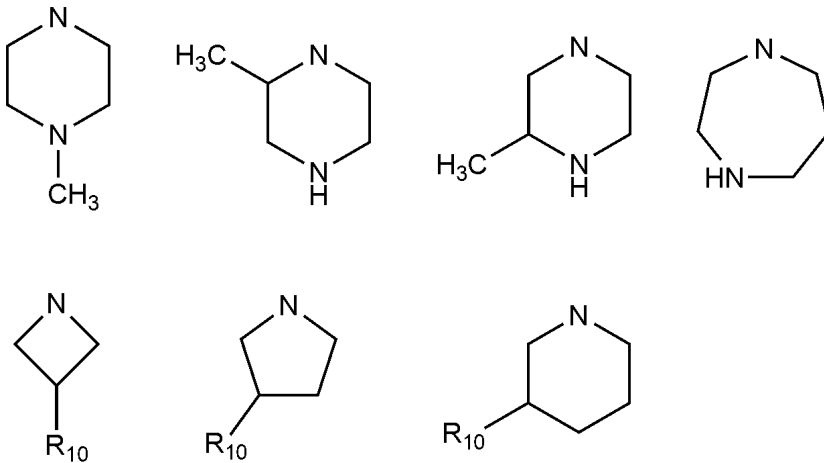
화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

R₅, R₆, 및 R₅ 및 R₆가 결합된 질소와 함께 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나를 형성하는 것을 특징으로 하는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 8

제1항에 있어서,

R₅는 -CH₂CH₂-NH-CH₃, -CH₂CH₂CH₂-NH-CH₃, 또는 -CH₂CH₂-N(CH₃)₂이고,

R₆는 수소, 또는 메틸인 것을 특징으로 하는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서,

X₁은 CH, CF, 또는 N이고,

X₂는 CH, 또는 N이고,

단, X₁ 및 X₂가 모두 N은 아닌 것을 특징으로 하는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서,

X₃은 NH인 것을 특징으로 하는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 화합물은,

- 1) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 2) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 3) (R)-5-클로로-4-((4-클로로-2-(2-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 4) (R)-5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 5) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술파모일)페닐)아미노)페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드,
- 6) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-(디에틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 7) 4-((2-([1,3'-비피롤리딘]-1'-일)-4-클로로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 8) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-메틸-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 9) (S)-5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 10) 4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 11) 3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

- 12) 3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 13) 2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 14) 4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 15) 3,5-디플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 16) 2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 17) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 18) 5-클로로-4-((5-클로로-3-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 19) 5-클로로-4-((6-클로로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 20) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 21) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 22) (R)-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 23) (R)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 24) (R)-3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 25) (R)-3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 26) (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 27) (R)-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 28) (R)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 29) (R)-3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 30) (R)-3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 31) (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 32) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

- 33) 4-((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 34) 4-((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-3-클로로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 35) 4-((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 36) 4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 37) 2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 38) 3-클로로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 39) 4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 40) 3-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 41) (R)-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 42) (R)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 43) (R)-3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 44) (R)-3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 45) (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 46) 2-플루오로-4-((3-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 47) 3-클로로-4-((3-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 48) 5-클로로-2-플루오로-4-((3-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 49) 2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 50) 3-클로로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 51) 3,5-디플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 52) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 53) 2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 54) 3-클로로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 55) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 56) (R)-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 57) (R)-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 58) (R)-3-클로로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 59) (R)-3,5-디플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

폰아미드,

60) (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

61) 3-클로로-4-((4-플루오로-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

62) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

63) (S)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

64) (S)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

65) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

66) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

67) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

68)

(S)-3-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

69) (S)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

70) (S)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

71) (S)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

72) (S)-5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

73) (R)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

74) (R)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

75) (R)-5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

76)

4-((2-(1,4-디아제판-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

77) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

78)

(R)-N-(1-(2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰아미드)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드,

79) (R)-N-(1-(2-((2-클로로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰아미드)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드,

- 80) (S)-3-클로로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 81) (S)-5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 82) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)아제티딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 83) 4-((2-(3-아미노아제티딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 84) 5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 85)
N-(1-(2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)-5-플루오로페닐)아제티딘-3-일)아세트아미드,
- 86) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 87) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 88) (R)-N-(1-(2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드,
- 89) 3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 90) 3-클로로-4-((2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 91) (R)-N-(1-(2-((2-클로로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드,
- 92) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 93) 3-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 94) 5-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 95) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 96) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- 97) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- 98) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 99) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 100) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,

- 101) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- 102) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- 103) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- 104) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- 105) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- 106) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- 107) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- 108) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- 109) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(tri플루오로메틸)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- 110) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(tri플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- 111) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(tri플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- 112) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- 113) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- 114) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- 115) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- 116) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- 117) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- 118) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- 119) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- 120) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- 121) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

122)

5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,

123) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

124) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,

125) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,

126) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,

127)

5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,

128) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,

129) 5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,

130) 5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,

131) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,

132)

5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,

133) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)벤젠술폰아미드,

134) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)벤젠술폰아미드,

135) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)벤젠술폰아미드,

136) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)벤젠술폰아미드,

137) 5-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,

138) 5-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,

139)

5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로벤젠술폰아미드,

140) 5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로벤젠술폰아미드,

141) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸싸이아졸

-2-일)벤젠술폰아미드,

142) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(옥사졸-2-일)벤젠술폰아미드,

143) N-(5-(tert-부틸)이소옥사졸-3-일)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,

144) N-(5-(tert-부틸)이소옥사졸-3-일)-5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,

145) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(1,2,4-싸이아디아졸-5-일)벤젠술폰아미드,

146) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤젠술폰아미드,

147) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(피리미딘-4-일)벤젠술폰아미드,

148) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,

149) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(피라진-2-일)벤젠술폰아미드,

150) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)벤젠술폰아미드,

151) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(피리미딘-5-일)벤젠술폰아미드

152) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

153) 5-클로로-4-((2-((2-(di 메틸아미노)에틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드, 및

154) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(3-(메틸아미노)프로필)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드

로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 소듐 채널 블록커 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 소듐 채널 블록커 관련 질환은 급성 통증, 만성 통증, 신경병적 통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경병성 질환, 간질, 부정맥, 근긴장증, 운동 실조증, 다발성 경화증, 파민성 대장증후군, 요실금, 내장통, 우울증, 피부홍통증, 또는 PEPD(paroxysmal extreme pain disorder)인 것을 특징으로 하는,

약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 소듐 이온 채널 차단 효능을 가지는 화합물, 이의 제조방법 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 전압-개폐 소듐 채널(Nav)은 중추 신경계 및 말초 신경계의 근육 및 신경의 근세포를 포함하는 모든 흥분 세포에서 발견된다. 상기 소듐 채널은 신경계에서 전기 신호 개시 및 전파에 있어서 필수적이다. 따라서 소듐 채널의 적절하고 적합한 기능은 신경의 정상적인 기능에 필수적이다. 궁극적으로, 비정상적인 Nav 채널은 간질, 부정맥, 근긴장증, 운동 실조증, 다발성 경화증 및 과민성 대장증후군, 요실금과 내장통, 우울증, 통증과 같은 각종 질환에서 중요한 역할을 한다. 현재 Human에서 10종의 Nav 채널이 보고되어 있는데(Nav1.1~1.9, Nav), 이들 중 Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9의 4종의 채널은 통증 신호의 전달과 밀접한 관련성이 있다고 알려져 있어 중요한 진통제 타겟으로 인식되고 있다.

[0004] 지금까지 발견된 Nav 채널은, 하기 표 1에서 정리되어 있는 바와 같이 총 10가지가 있다. 10가지 중 채널을 형성하는 것은 Nav1.1~Nav1.9으로 9가지가 있다. 이 중 DRG에서 발현되는 것은 Nav1.3, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8, 및 Nav1.9이 있다.

표 1

종류	유전자	분포조직	TTX IC-50 nM	징후
Nav1.1	SCN1A	CNS / PNS	10	통증, 간질, 신경퇴행
Nav1.2	SCN2A	CNS	10	신경퇴행, 간질
Nav1.3	SCN3A	CNS	15	통증, 간질
Nav1.4	SCN4A	Sk. muscle	25	근긴장증
Nav1.5	SCN5A	Heart	2000	부정맥
Nav1.6	SCN6A	CNS / PNS	6	통증, 운동장애
Nav1.7	SCN7A	PNS	25	통증, 신경내분비 장애
Nav1.8	SCN8A	PNS	50000	통증
Nav1.9	SCN9A	PNS	1000	통증

[0007] 특히, Nav1.7은 주로 DRG와 sympathetic ganglia에 많이 발현되는 것으로 알려져 있다. Sensory ganglia인 DRG에서 Nav1.7 채널은 A 또는 C-fiber neuron에서 발현되지만 특히 통증과 관련이 깊은 작은 신경세포에 많이 분포한다. 특히, 85%가 통증세포(Nociceptor)라고 정의된 세포에 존재한다. 이러한 사실은 Nav1.7이 통증과 밀접한 관련이 있음을 알려준다.

[0009] Nav1.7 채널이 통증과 관련이 깊다는 것은 동물 실험뿐만 아니라 사람의 질병 연구 결과에서도 잘 나타난다. 동물 실험에서 염증을 일으키면 Nav1.7의 유전자 transcript가 현저히 증가하고 단백질의 발현도 증가한다. 이러한 transcript의 증가는 NGF의 증가에 기인하는 것으로 추측된다. 이렇게 증가된 Nav1.7의 발현이 감각세포의 흥분성을 증가시키는 직접적 원인으로 추측된다. 특히, Nav1.7 채널의 유전자를 없애거나 줄이면 염증성 통증을 크게 줄인다. 그러나, 동물 실험에서 neuropathic pain을 줄이는 것으로는 나타나지 않고 있다. 그러나, 사람에게서는 신경병성통증에 Nav1.7이 관여한다는 증거가 많이 있다.

[0011] 전적으로 통증을 많이 느끼거나 전혀 느끼지 못하는 가계의 조사결과가 통증연구에 많은 답을 주고 있다. 특히, Nav1.7이 얼마나 통증을 일으키는데 중요한가를 단적으로 표현하고 있다. 유전적으로 통증을 심하게 느끼는 두 종류의 질병이 있는데 그 중 하나인 erythremalgia(또는 erythralgia)는 약간 따뜻하거나 운동을 할 때 화

끈거리는 심한 통증을 수시간 동안 받는 경우가 있다. 이때 피부가 붉게 되며 손, 발 혹은 얼굴 등이 붓는 경우가 있다. 유전자 조사에 의하면 질병과 관련이 있는 염색체 부위에 바로 SCN9A(Nav1.7의 인간 유전자명)가 존재한다. 지금까지 9개의 Nav1.7의 변이가 발견되었다. 이들 변이체들은 activation threshold를 낮게 하거나 채널이 닫히는 것(deactivation)이 늦어진다. 따라서, 약간의 신경세포의 탈분극에도 쉽게 활동 전압을 발생시킬 수 있는 것이다(문헌[Dib-Hajj, SD. et al., Trends in Neurosci., 30, 555-563:(2007)]참조).

[0013] 또 하나의 유전병인 PEPD(paroxysmal extreme pain disorder)은 평생 통증을 느끼는 것으로, 대변을 보거나 항문 부위를 자극하면 일어난다. 통증과 함께 다리가 붉게 된다. 지금까지 밝혀진 것으로 PEPD는 Nav1.7에 8개의 변이가 일어난다. 이 변이체는 주로 inactivation을 일으키는 부위에 많이 일어난다. Nav채널은 Domain III와 IV사이 linker부분에 inactivation ball이 있고 domain III과 IV의 S5와 S6의 linker 사이에 이 peptide의 수용부위가 있다. 흥미롭게도 PEPD를 일으키는 변이체는 모두 이 두 부분에서 일어난다. 이는 바로 Nav1.7의 inactivation에 문제가 생기는 것으로 나타난다. 예상대로 이 변이들은 inactivation에 문제가 생겨 채널이 좀 더 천천히 닫히도록 한다(문헌[Fertleman, C. R. et al., Neuron, 52, 767-774:(2006)]참조). 따라서 이 채널을 통해 들어오는 전류의 양이 그만큼 더 많아지게 한다.

[0015] 또 다른 유전병으로 CIP(Congenital indifference to pain)가 있다. 이 질병은 Nav1.7채널이 변이된 것으로 파키스탄과 중국의 가계에 있다. 이 질병을 앓게 되면 전혀 통증을 느끼지 못한다(문헌[Cox, J. J. et al., Nature, 444, 894-898.(2006)]참조). CIP는 Nav1.7채널의 loss of function을 일으킨다. 이 채널의 변이는 특히 이 채널의 발현을 저해하고, 따라서 이 채널이 발현되지 않는다(문헌[Cox, J. J. et al., Nature, 444, 894-898.(2006)]참조). 흥미롭게도 Nav1.7의 Knock-out은 다른 감각엔 영향을 미치지 않는다. 단, 후각에 영향을 미친다. 이러한 사실은 바로 Nav1.7이 통증 전달에 있어서 서로 다른 채널과 중복되지 않고 그 기능이 다른 Nav 채널에 의해 보상되지 않음을 뜻한다.

[0017] 상기 질병에서 보듯이 Nav1.7 채널의 변이가 gain of function을 일으키게 되면 통증을 크게 느끼게 되며 loss of function을 일으키면 진통을 하게 된다. 이는 바로 Nav1.7 채널이 통증을 일으키는 주된 인자임을 단적으로 보여주는 좋은 임상적 예이다. 따라서, 이 채널을 억제하는 길항제가 강력한 진통 효과를 가져올 것은 당연하다고 여겨진다.

[0019] 그러나, Nav1.7 채널 길항제가 Nav1.7 채널을 포함한 다수의 Nav채널을 억제할 경우 시력 불선명, 현기증, 구토 및 진정 작용과 같은 각종 CNS 교란의 부작용을 나타낼 수 있고, 특히 Nav1.5채널을 억제할 경우 생명을 위협하는 심부정맥 및 심부전증이 발생할 수 있기 때문에 Nav1.7 채널의 선택적 억제가 매우 중요하다.

[0021] 통증은 크게 급성, 염증성 및 신경병증성의 세 가지 형태로 나눌 수 있다. 급성 통증은 조직 손상을 일으킬 수 있는 자극으로부터 유기체의 안전을 유지하는 중요한 보호적 기능을 수행한다. 그래서 일반적으로 일시적이며 격렬하다. 반면, 염증성 통증은 더욱 오래 지속될 수 있고 그 세기는 급이 더욱 높아진다. 염증성 통증은 썩스탄스 P, 히스타민, 산, 프로스타글란딘, 브라디키닌, CGRP, 시토킨, ATP 및 기타의 물질을 포함한 염증 도중 방출되는 각종 물질에 의해 매개된다. 세 번째의 통증은 신경병증성으로, 신경 손상 또는 바이러스 감염으로 인한 신경 손상을 포함하며 뉴런 단백질과 회로의 재구성을 일으켜 병리학적 "감작화" 상태를 야기하는데 이는 수년간 지속하는 만성 통증을 유발할 수 있다. 이 형태의 통증은 적응성의 이점을 제공하지 않으며 현재의 요법으로는 치료가 특히 어렵다.

[0023] 특히 신경병증성 통증 및 난치통은 해결되지 않은 커다란 의학적 난국이다. 수백만 명의 환자가 현재의 치료법으로는 잘 억제되지 않는 심한 통증을 앓고 있다. 현재 통증 치료에 사용되는 약물로는 NSAIDS, COX-2 억제제, 오피오이드, 트리아이클릭 항우울증제 및 항경련제가 포함된다. 신경병증성 통증은 높은 투여량에 도달될 때까지는 오피오이드에 잘 반응하지 않기 때문에 특히 어렵다. 가바펜틴은 현재 신경병증성 통증의 치료제로서 가장 널리 사용되고 있으나 단 60%의 환자에서 듣고 효능이 크지 않다. 이 약물은 일반적으로 안전하지만 높은 투여

량에서는 진정 작용이 문제가 된다.

[0025] 이에 따라, 새로운 Nav1.7채널의 조절 인자를 찾아서 급성 통증, 만성 통증, 염증성통증과 신경병증성 통증 치료에 이용하려는 연구가 Merck, AstraZeneca 등의 글로벌제약사를 비롯하여 많은 제약기업들에 의해 활발히 진행 중에 있다(US2010-0197655; US2012-0010183; WO2013-086229; WO2013-177224; US2012-0238579; WO2007-145922 참조).

[0027] 이에 본 발명자는, 신규 화합물을 연구한 결과, 현재까지 보고된 소듐 채널 차단제와는 상이한 화학구조를 가진 화합물이 우수한 소듐 채널 차단 효과를 가짐을 확인하여 본 발명을 완성하였다. 본 발명에 속하는 화합물 들은 주로 그 자체로는 소듐 채널 저해 활성을 가지나, 체내에 흡수된 후 특수한 체내 환경에 의해 혹은 대사 과정의 산물 등이 효능제로서 약리작용을 나타낼 가능성도 배제하지는 않는다.

발명의 내용

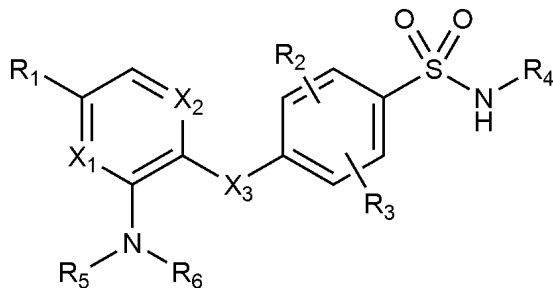
해결하려는 과제

[0028] 본 발명은 소듐 이온 채널, 특히 Nav1.7에 대한 차단 효능을 가지는 화합물, 이의 제조방법 및 이의 용도를 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0029] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0030] [화학식 1]



- [0031]
- [0032] 상기 식에서,
- [0033] R₁은 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, 할로젠, 또는 시아노이고,
- [0034] R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 또는 할로젠이고,
- [0035] R₄는 N, S 및 O로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 또는 두 개의 원소를 포함하는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴이고,
- [0036] 여기서, 상기 C₅₋₁₀ 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 C₁₋₄ 알킬, 또는 할로젠으로 치환되고,
- [0037] R₅는 -CH₂CH₂-N(R₇)(R₈), 또는 -CH₂CH₂CH₂-N(R₇)(R₈)이고, R₆는 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이거나; 또는 R₅ 및 R₆가 함께 C₃₋₅ 알킬렌, (C₂₋₄ 알킬렌)-N(R₉)-(C₂₋₄ 알킬렌), 또는 (C₂₋₄ 알킬렌)-O-(C₂₋₄ 알킬렌)을 형성하고,
- [0038] 여기서, 상기 C₃₋₅ 알킬렌, 또는 C₂₋₄ 알킬렌은, 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 1개 또는 2개의 R₁₀으로 치환되고,
- [0039] R₇, R₈, 및 R₉는 각각 독립적으로 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이고,
- [0040] R₁₀은 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠, 아미노, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, NHCO(C₁₋₄ 알킬), 또는 피롤리디닐이

고,

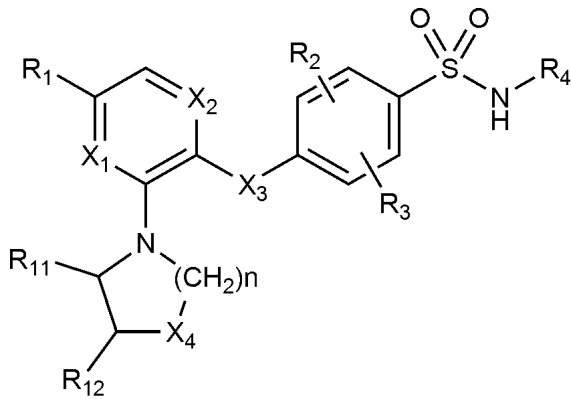
[0041] X₁은 C-R', 또는 N이고, 여기서 R'는 수소, 또는 할로젠이고,

[0042] X₂는 CH, 또는 N이고,

[0043] X₃는 N-R"이고, 여기서 R"는 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

[0045] 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1'로 표시된다:

[0046] [화학식 1']



[0047]

상기 식에서,

[0049] R₁은 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 할로알콕시, 할로젠, 또는 시아노이고,

[0050] R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 또는 할로젠이고,

[0051] R₄는 N, S 및 O로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 또는 두 개의 원소를 포함하는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴이고,

[0052] R₁₁는 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이고,

[0053] R₁₂는 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로젠, 아미노, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, NHCO(C₁₋₄ 알킬), 또는 피롤리딘이고,

[0054] X₁은 C-R', 또는 N이고, 여기서 R'는 수소, 또는 할로젠이고,

[0055] X₂는 CH, 또는 N이고,

[0056] X₃는 N-R"이고, 여기서 R"는 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬이고,

[0057] X₄는 결합, NH, N(C₁₋₄ 알킬), 또는 O(oxygen)이고,

[0058] n은 1 내지 4의 정수이다.

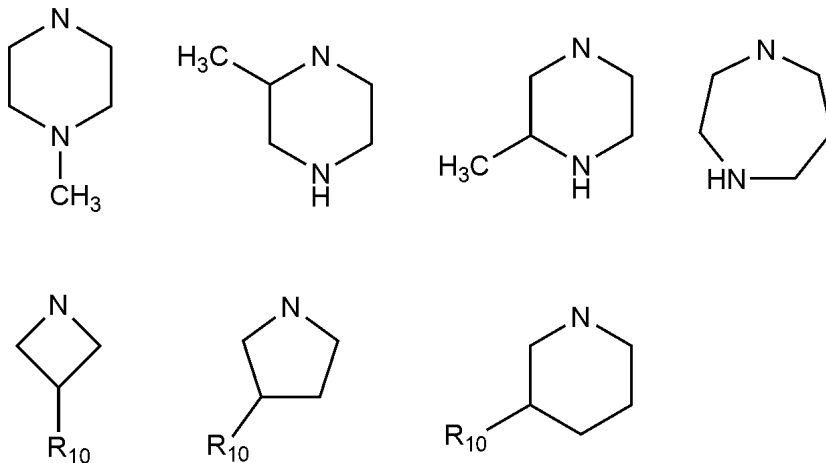
[0060] 바람직하게는, R₁은 수소, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로, 클로로, 또는 시아노이다.

[0062] 바람직하게는, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 또는 클로로이다.

[0064] 바람직하게는, R₄는 싸이아졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 싸이아디아졸릴이고, 여기서, 상기 R₄는 비치환되거나, 또는 C₁₋₄ 알킬, 또는 할로젠으로 치환된다.

[0066] 바람직하게는, R₅ 및 R₆가 함께 C₃₋₅ 알킬렌, (C₂₋₄ 알킬렌)-N(R₉)-(C₂₋₄ 알킬렌), 또는 (C₂₋₄ 알킬렌)-O-(C₂₋₄ 알킬렌)을 형성하고, 여기서, 상기 C₃₋₅ 알킬렌, 또는 C₂₋₄ 알킬렌은, 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 메틸, 메톡시, 플루오로, 아미노, NHCH₃, N(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂, NHCOCH₃, 또는 피롤리디닐로 치환된다.

[0068] 바람직하게는, R₅, R₆, 및 R₅ 및 R₆가 결합된 질소와 함께 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나를 형성한다:



[0069]

[0070] 상기에서, R₁₀은 앞서 정의한 바와 같다.

[0072] 바람직하게는, R₅는 -CH₂CH₂-NH-CH₃, -CH₂CH₂CH₂-NH-CH₃, 또는 -CH₂CH₂-N(CH₃)₂이고, R₆는 수소, 또는 메틸이다.

[0074] 바람직하게는, X₁은 CH, CF, 또는 N이고, X₂는 CH, 또는 N이고, 단, X₁ 및 X₂가 모두 N은 아니다.

[0076] 바람직하게는, X₃은 NH이다.

[0078] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 대표적인 예는 다음과 같다:

[0079] 1) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

[0080] 2) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

[0081] 3) (R)-5-클로로-4-((4-클로로-2-(2-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

[0082] 4) (R)-5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

[0083] 5) (R)-N-(1-(5-클로로-2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)페닐)피롤리딘-

3-일)아세트아미드,

- [0084] 6) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-(디에틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0085] 7) 4-((2-([1,3'-비피롤리딘]-1'-일)-4-클로로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0086] 8) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-메틸-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0087] 9) (S)-5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0088] 10) 4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0089] 11) 3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0090] 12) 3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0091] 13) 2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0092] 14) 4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0093] 15) 3,5-디플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0094] 16) 2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0095] 17) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0096] 18) 5-클로로-4-((5-클로로-3-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0097] 19) 5-클로로-4-((6-클로로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0098] 20) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0099] 21) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0100] 22) (R)-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0101] 23) (R)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0102] 24) (R)-3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0103] 25) (R)-3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0104] 26) (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

- [0105] 27) (R)-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0106] 28) (R)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0107] 29) (R)-3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0108] 30) (R)-3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0109] 31) (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0110] 32) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0111] 33) 4-((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0112] 34) 4-((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-3-클로로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0113] 35) 4-((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0114] 36) 4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0115] 37) 2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0116] 38) 3-클로로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0117] 39) 4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0118] 40) 3-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0119] 41) (R)-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0120] 42) (R)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0121] 43) (R)-3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0122] 44) (R)-3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0123] 45) (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0124] 46) 2-플루오로-4-((3-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0125] 47) 3-클로로-4-((3-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0126] 48) 5-클로로-2-플루오로-4-((3-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0127] 49) 2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0128] 50) 3-클로로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0129] 51) 3,5-디플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

- [0130] 52) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0131] 53) 2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0132] 54) 3-클로로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0133] 55) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0134] 56) (R)-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0135] 57) (R)-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0136] 58) (R)-3-클로로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0137] 59) (R)-3,5-디플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0138] 60) (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0139] 61) 3-클로로-4-((4-플루오로-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0140] 62) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0141] 63) (S)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0142] 64) (S)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0143] 65) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0144] 66) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0145] 67) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0146] 68) (S)-3-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0147] 69) (S)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0148] 70) (S)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0149] 71) (S)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0150] 72) (S)-5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0151] 73) (R)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0152] 74) (R)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸

이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

- [0153] 75) (R)-5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0154] 76)
4-((2-(1,4-디아제판-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0155] 77) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0156] 78)
(R)-N-(1-(2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드,
- [0157] 79) (R)-N-(1-(2-((2-클로로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드,
- [0158] 80) (S)-3-클로로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0159] 81) (S)-5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0160] 82) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)아제티딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0161] 83) 4-((2-(3-아미노아제티딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0162] 84) 5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0163] 85)
N-(1-(2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)-5-플루오로페닐)아제티딘-3-일)아세트아미드,
- [0164] 86) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0165] 87) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0166] 88) (R)-N-(1-(2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드,
- [0167] 89) 3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0168] 90) 3-클로로-4-((2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0169] 91) (R)-N-(1-(2-((2-클로로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드,
- [0170] 92) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0171] 93) 3-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0172] 94) 5-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,

- [0173] 95) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0174] 96) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0175] 97) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(tri플루오로메틸)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0176] 98) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0177] 99) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0178] 100) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0179] 101) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0180] 102) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0181] 103) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0182] 104) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0183] 105) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0184] 106) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0185] 107) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0186] 108) 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0187] 109) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(tri플루오로메틸)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0188] 110) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(tri플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0189] 111) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(tri플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0190] 112) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0191] 113) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0192] 114) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0193] 115) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,

- [0194] 116) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0195] 117) 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0196] 118) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0197] 119) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0198] 120) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0199] 121) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0200] 122)
5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0201] 123) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0202] 124) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0203] 125) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0204] 126) 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0205] 127)
5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0206] 128) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0207] 129) 5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0208] 130) 5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0209] 131) 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0210] 132)
5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0211] 133) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)벤젠술폰아미드,
- [0212] 134) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)벤젠술폰아미드,
- [0213] 135) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸-1H-피라

졸-3-일)벤젠술폰아미드,

- [0214] 136) 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)벤젠술폰아미드,
- [0215] 137) 5-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0216] 138) 5-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0217] 139)
5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로벤젠술폰아미드,
- [0218] 140) 5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로벤젠술폰아미드,
- [0219] 141) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0220] 142) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(옥사졸-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0221] 143) N-(5-(tert-부틸)이소옥사졸-3-일)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0222] 144) N-(5-(tert-부틸)이소옥사졸-3-일)-5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드,
- [0223] 145) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(1,2,4-싸이아디아졸-5-일)벤젠술폰아미드,
- [0224] 146) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤젠술폰아미드,
- [0225] 147) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(피리미딘-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0226] 148) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0227] 149) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(피라진-2-일)벤젠술폰아미드,
- [0228] 150) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)벤젠술폰아미드,
- [0229] 151) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(피리미딘-5-일)벤젠술폰아미드
- [0230] 152) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드,
- [0231] 153) 5-클로로-4-((2-((2-(di 메틸아미노)에틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드, 및
- [0232] 154) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(3-(메틸아미노)프로필)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드.

[0234] 또한, 본 발명의 화합물은 염, 특히 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 약학적으로

허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염과 같이, 당업계에서 통상적으로 사용되는 염을 제한 없이 사용할 수 있다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효 작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로온 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.

[0236] 상기 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만테르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.

[0238] 또한, 염기를 사용하여 통상적인 방법으로 약학적으로 허용가능한 금속염을 얻을 수 있다. 예를 들어, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 약학적으로 허용가능한 금속염을 얻을 수 있다. 이때 금속 염으로서, 특히 나트륨염, 칼륨염 또는 칼슘염을 제조하는 것이 바람직하다.

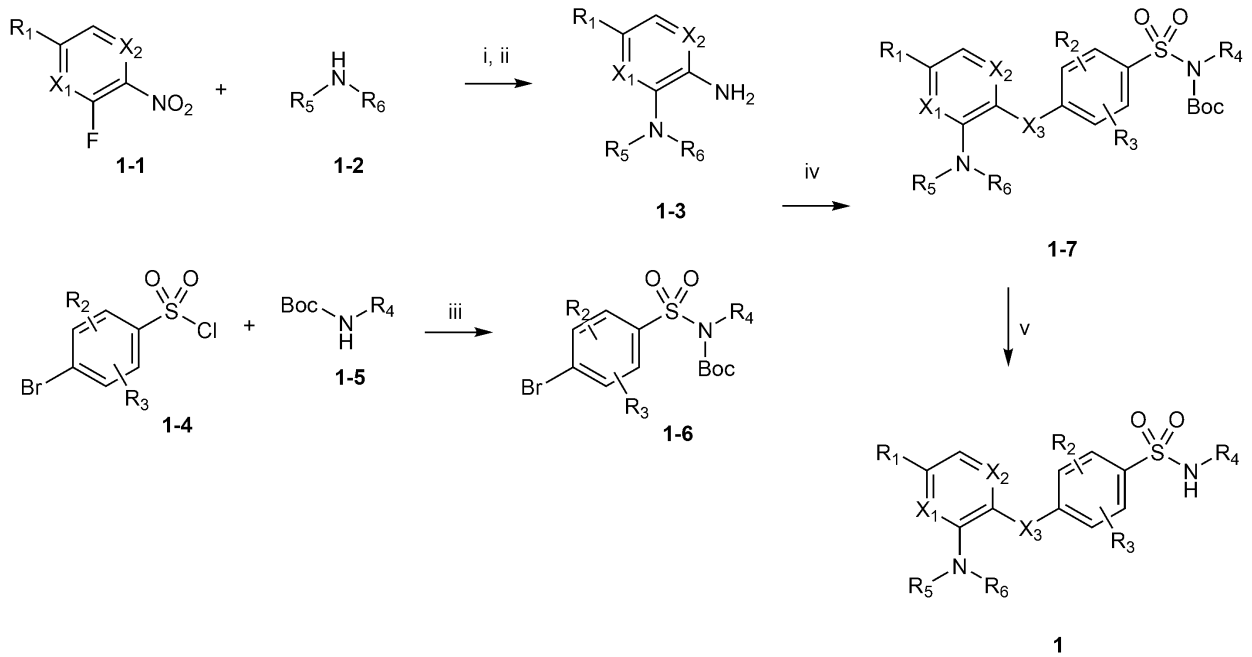
[0240] 그의 약학적으로 허용가능하지 않은 화학식 1로 표시되는 화합물의 염 또는 용매화물은, 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물 제조에서 중간체로 이용할 수 있다.

[0242] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 이의 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 이로부터 제조될 수 있는 가능한 수화물 등의 용매화물 및 가능한 모든 입체 이성질체를 제한없이 포함한다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 용매화물 및 입체 이성질체는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 화학식 1로 표시되는 화합물로부터 제조할 수 있다.

[0244] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 결정 형태 또는 비결정 형태로 제조될 수 있으며, 결정 형태로 제조될 경우 임의로 수화되거나 용매화될 수 있다. 본 발명에서는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 화학양론적 수화물뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 화합물이 포함될 수 있다. 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 용매화물은 화학양론적 용매화물 및 비화학양론적 용매화물 모두를 포함한다.

[0246] 또한, 본 발명은 일례로 하기 반응식 1을 통하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0247] [반응식 1]



[0248]

[0249] 상기 반응식 1에서, X₁ 내지 X₄, R₁ 내지 R₆ 및 n는 앞서 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

[0251]

상기 단계 i, ii, iii에 따라, 각각 화학식 1-3 및 1-6로 표시되는 화합물을 중간체로 제조할 수 있다. 단계 i은 탄산칼륨 조건 하에 50~60℃에서 반응시키는 것이 바람직하며, 용매는 디메틸포름아미드가 바람직하다. 단계 ii는 차아황산나트륨 조건 하에 50~60℃에서 반응시키는 것이 바람직하며, 용매는 에탄올과 물을 1:1로 섞은 것을 사용하는 것이 바람직하다. 단계 iii은 리튬 헥사메틸디실릴아미드 조건 하에 -78℃에서 반응시키는 것이 바람직하며, 용매는 테트라하이드로퓨란이 바람직하다.

[0253]

상기 단계 iv에 따라, 화학식 1-7로 표시되는 중간체를 제조할 수 있다. 상기 단계는 화학식 1-3으로 표시되는 화합물과 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 반응시키는 반응이다. 팔라듐디아세테이트, 비스(디페닐포스피노) 바이나프틸, 탄산세슘 조건 하에 120℃에서 반응시키는 것이 바람직하며, 용매는 디옥산이 바람직하다.

[0255]

상기 단계 v에 따라 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다. 염산 존재 하에 60~80℃에서 반응시키는 것이 바람직하며 용매는 메탄올이 바람직하다. 또한, R₁ 내지 R₆의 치환기 종류에 따라 단계 i 내지 iv의 반응에서 보호될 필요가 있는 경우 보호기로 보호된 상태로 단계 i 내지 iv가 진행된 다음, 단계 v에서 제거될 수 있다.

[0257]

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체를 유효성분으로 하는 소듐 채널 차단 작용이 유익한 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0259]

이때 상기 질환은, 급성 통증, 만성 통증, 신경병적 통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경병성 질환, 간질, 부정맥, 근긴장증, 운동 실조증, 다발성 경화증, 과민성 대장증후군, 요실금, 내장통, 우울증, 피부홍통증, 또는 PEPD(paroxysmal extreme pain disorder) 등을 포함한다.

[0261]

본 발명의 용어 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키

는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0263] 본 발명의 약학적 조성물은 표준 약학적 실시예에 따라 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 이들 제형은 유효성분 이외에 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 희석액 등의 첨가물을 함유할 수 있다.

[0265] 적당한 담체로는 예를 들어, 생리식염수, 폴리에틸렌글리콜, 에탄올, 식물성 오일 및 아이소프로필미리스테이트 등이 있고, 희석액으로는 예를 들어 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 화합물들은 주사 용액의 제조에 통상적으로 사용되는 오일, 프로필렌글리콜 또는 다른 용매에 용해시킬 수 있다. 또한, 국소 작용을 위해 본 발명의 화합물을 연고나 크림으로 제형화할 수 있다.

[0267] 본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물의 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물을 1일 0.0001 내지 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.001 내지 100 mg/kg(체중)으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0269] 투여 방법에 따라, 상기 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 0.001 내지 99 중량%, 바람직하게는 0.01 내지 60 중량% 함유할 수 있다.

[0271] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 쥐, 생쥐, 가축 및 인간 등을 비롯한 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들어, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

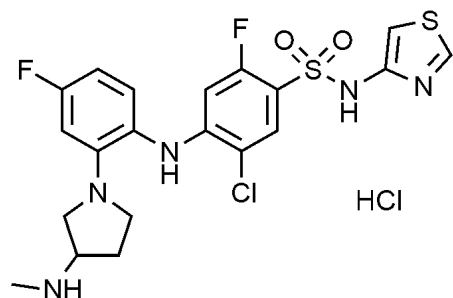
발명의 효과

[0272] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체는, 소듐 채널 블록커 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0273] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0275] 실시예 1: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(사이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0276] 단계 1) tert-부틸 (1-(2-아미노-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트의 제조

[0278] 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(2.0 g, 12.6 mmol)과 tert-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트(2.5 g, 1.0 e

q.)을 DMF(20 mL)에 용해한 후 K_2CO_3 (2.6 g, 1.5 eq.)을 넣어주었다. 내부 온도를 60~70°C로 유지하며, 2시간 동안 교반한 후 반응액이 진한 노란색을 띄게 되면 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 실온으로 냉각 후 에틸아세테이트(EA)/ H_2O 을 넣고, 교반한 후 층 분리하였다. 분리된 유기층에 $MgSO_4$ 을 넣고 교반하여 건조 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축한 후 잔사를 EtOH(10 mL)과 증류수(10 mL)에 용해한 후 $Na_2S_2O_4$ (13.0 g, 6 eq.)를 넣었다. 내부 온도 60~70°C를 유지하며, 2시간 교반 후 반응액의 노란색이 얼어져 거의 무색이 되면 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 실온으로 냉각 후 증류수(50 mL)을 넣고 EA(100 mL)로 2회 추출하였다. 유기층에 $MgSO_4$ 을 넣고 교반하여 건조 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(n-Hexane/EA = 3/1)로 분리하여 표제 화합물(2.0 g, 51.1%)을 얻었다.

[0279] 1H NMR (MeOD): 6.73(m, 1H), 6.57(t, 1H), 3.23(m, 1H), 3.10(m, 2H), 2.94(m, 1H), 2.91(s, 3H), 2.25(m, 1H), 1.99(m, 1H)

[0281] **단계 2) 터트-부틸 싸이아졸-4-일카바메이트의 제조**

[0282] 싸이아졸-4-카르복시산(5.0 g, 38.8 mmol)을 t-BuOH(100 mL)에 용해한 후 TEA(8.1 mL, 1.5 eq.)과 DPPA(7.1 mL, 1.5 eq.)를 넣어주었다. 내부 온도를 90~100°C로 유지하며, 3일 동안 교반한 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 생성물을 감압 농축한 후 증류수(50 mL)을 넣고 EA(100 mL)로 2회 추출하였다. 유기층에 $MgSO_4$ 을 넣고 교반하여 건조 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축한 후 잔사를 소량의 EA에 넣고 슬러리화하고, 생성된 고체를 여과하여 흰색의 표제 화합물(4.0 g, 51.5%)을 얻었다.

[0283] 1H NMR (MeOD): 8.73(s, 1H), 7.24(s, 1H), 1.52(s, 9H)

[0285] **단계 3) 터트-부틸 ((4-브로모-5-클로로-2-플루오로페닐)술포닐)(싸이아졸-4-일)카바메이트의 제조**

[0286] 단계 2)에서 제조한 터트-부틸 싸이아졸-4-일카바메이트(4.0 g, 20.0 mmol)를 반응 용기에 담고 질소 가스로 내부를 치환시켰다. THF(32 mL)에 용해한 후 dry ice-acetone을 이용하여 -78°C로 냉각시켰다. 냉각 후 LiHMDS(22.4 mL, 1.5 eq.)를 천천히 넣어주고 반응물을 30분 동안 교반시켰다. 4-브로모-5-클로로-2-플루오로벤젠술포닐 클로라이드(6.0 g, 1.0 eq.)를 THF(10 mL)에 용해한 후 반응액에 천천히 넣어주었다. 반응물을 밤새 교반시키고 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 증류수(50 mL)를 넣고 EA(100 mL)로 2회 추출하였다. 유기층에 $MgSO_4$ 을 넣고 교반하여 건조 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축한 후 잔사를 THF/n-Hexane으로 결정화하여 표제 화합물(4.4 g, 59.0%)을 얻었다.

[0287] 1H NMR (MeOD): 9.00(s, 1H), 8.22(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.78(s, 1H), 1.35(s, 9H)

[0289] **단계 4) 터트-부틸 (1-(2-((4-(N-(터트-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술포모일)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트의 제조**

[0290] 단계 1)에서 제조한 터트-부틸 (1-(2-아미노-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트(0.5 g, 1.1 mmol)과 단계 3)에서 제조한 터트-부틸 ((4-브로모-5-클로로-2-플루오로페닐)술포닐)(싸이아졸-4-일)카바메이트(0.9 g, 1.2 eq.)을 1,4-다이옥산(10 mL)에 용해하였다. 상기 반응 용액에 $Pd(OAc)_2$ (0.03 g, 0.1 eq), rac-BINAP(0.19 g, 0.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.5 g, 3.0 eq.)을 넣었다. Microwave initiator를 이용하여 120°C에서 30분 동안 반응시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 증류수(50 mL)을 넣고 EA(100 mL)로 2회 추출하였다. 유기층에 $MgSO_4$ 을 넣고 교반한 후, 여과 및 건조하였다. 여과액을 감압 농축한 후 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA/n-Hexane = 1/1)로 분리하고, 이를 2번 반복하여 표제 화합물(2.0 g, 88.2%)을 얻었다.

[0291] 1H NMR (MeOD): 8.95(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.14(t, 1H), 6.70(d, 1H), 6.64(t, 1H), 6.07(d, 1H), 3.40(m, 1H), 3.28(m, 2H), 3.16(m, 1H), 2.64(s, 3H), 2.06(m, 1H), 1.89(m, 1H), 1.41(s, 9H), 1.36(s, 9H)

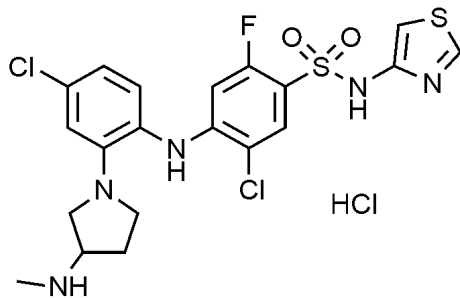
[0293] 단계 5) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

[0294] 단계 4)에서 제조한 터트-부틸 (1-(2-((4-(N-(터트-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술폰아미드)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트(2.0 g, 2.9 mmol)에 1.25 M HCl in MeOH(15 mL)를 넣었다. 40~50°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 생성물을 농축하여 얻어진 잔사에 메틸렌클로라이드(15 mL)를 넣고 1시간 동안 교반시켜 생성된 고체를 여과하여 표제 화합물(0.9 g, 58.8%)을 얻었다.

[0295] ¹H NMR (MeOD): 8.73(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.12(t, 1H), 7.00(s, 1H), 6.69(d, 1H), 6.67(t, 1H), 6.05(d, 1H), 3.73(m, 1H), 3.54(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.26(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.31(m, 1H), 1.96(m, 1H)

[0297] 이하, 실시예 2 내지 9는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하되, 제조하고자 하는 화합물의 구조에 상응하는 반응물을 사용하여 각각 제조하였다.

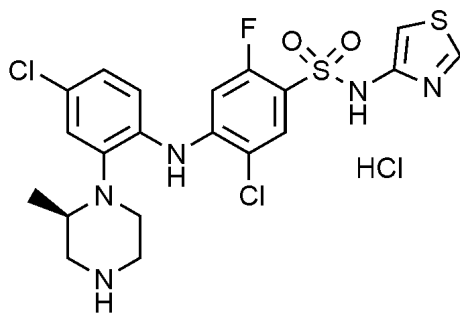
[0299] 실시예 2: 5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0300]

[0301] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.79(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.09(d, 1H), 7.02(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.92(d, 1H), 6.13(d, 1H), 3.76(m, 1H), 3.53(m, 3H), 2.64(s, 3H), 2.31(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.27(m, 1H)

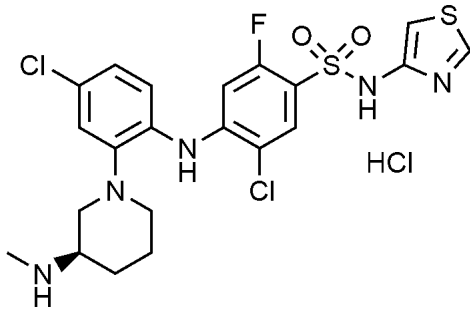
[0303] 실시예 3: (R)-5-클로로-4-((4-클로로-2-(2-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0304]

[0305] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.73(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.99(d, 1H), 3.40(m, 3H), 3.15(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.86(m, 1H), 0.93(m, 3H)

[0307] 실시예 4: (R)-5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



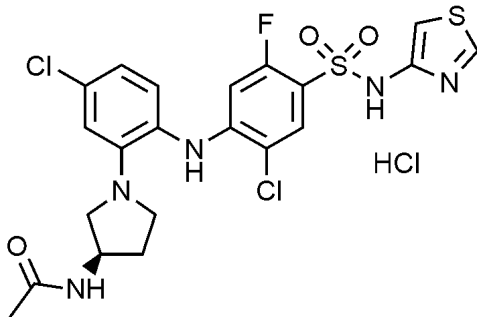
[0308]

[0309]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.75(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.17(m, 1H), 7.03(d, 1H), 6.58(d, 1H), 3.44(m, 1H), 3.02(m, 1H), 2.94(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.08(m, 1H), 1.79(m, 1H), 1.50(m, 1H), 1.41(m, 1H), 0.87(m, 1H)

[0311]

실시예 5: (R)-N-(1-(5-클로로-2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰아미노)페닐)아미노)페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드 하이드로클로라이드의 제조



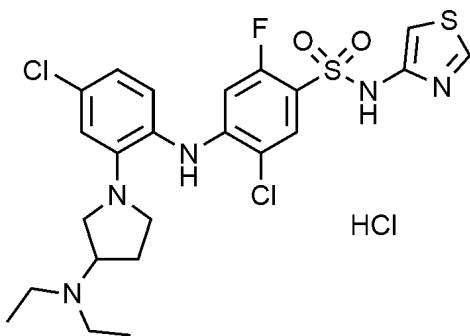
[0312]

[0313]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.78(m, 1H), 7.76(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.08(m, 1H), 7.02(s, 1H), 6.92(m, 1H), 6.15(t, 1H), 4.26(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.25(m, 1H), 2.27(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.90(s, 3H)

[0315]

실시예 6: 5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-(디에틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



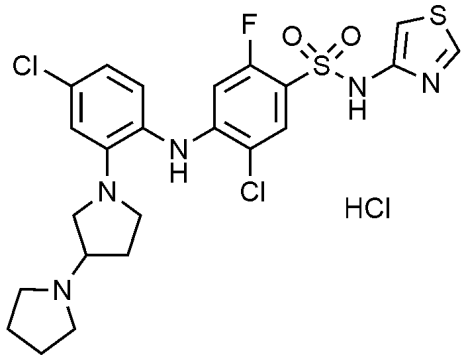
[0316]

[0317]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.78(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.12(d, 1H), 7.03(m, 1H), 6.99(dd, 1H), 6.03(d, 1H), 4.08(m, 1H), 3.52(m, 3H), 3.17(m, 4H), 3.05(m, 1H), 2.39(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.26(m, 6H)

[0319]

실시예 7: 4-((2-([1,3'-비피롤리딘]-1'-일)-4-클로로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



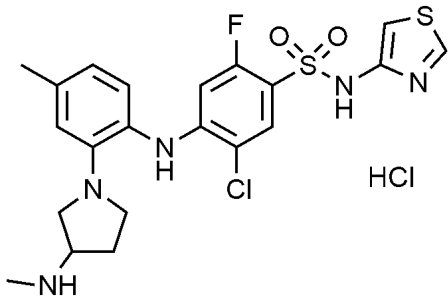
[0320]

[0321]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.76(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.11(d, 1H), 7.02(m, 2H), 6.97(m, 1H), 6.07(d, 1H), 3.91(m, 1H), 3.50(m, 5H), 3.22(m, 1H), 3.05(m, 2H), 2.36(m, 1H), 1.97(m, 5H)

[0323]

실시예 8: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-메틸-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



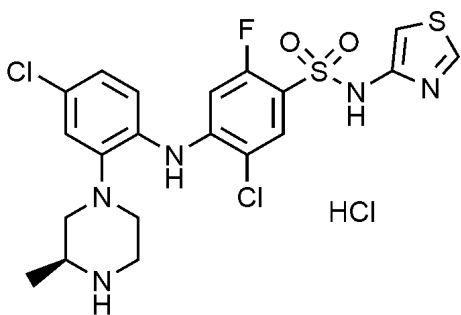
[0324]

[0325]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.76(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.02(m, 2H), 6.91(s, 1H), 6.85(d, 1H), 6.16(d, 1H), 3.78(m, 1H), 3.45(m, 3H), 3.23(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.34(m, 1H), 2.01(m, 1H)

[0327]

실시예 9: (S)-5-클로로-4-((4-클로로-2-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



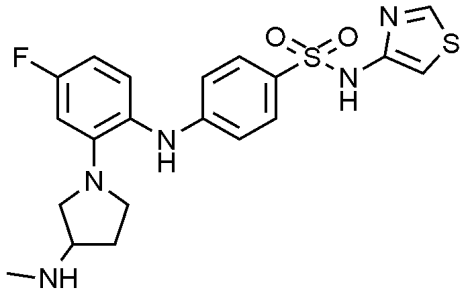
[0328]

[0329]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.73(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.20(m, 2H), 7.03(d, 1H), 6.54(d, 1H), 3.88(m, 1H), 3.44(s, 3H), 3.04(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.80(m, 1H), 1.27(m, 3H)

[0331]

실시예 10: 4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



[0332]

[0333]

상기 실시예 1의 단계 3에서, 4-브로모-5-클로로-2-플루오로벤젠설포닐 클로라이드 대신 4-브로모벤젠설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 4와 동일한 방법으로 중간체인 터트-부틸 (1-(2-((4-(N-(터트-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트를 제조하였다.

[0335]

얻어진 중간체에 1.25 M HCl in MeOH(15 mL)를 넣었다. 40~50℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 생성물을 농축하여 얻어진 잔사를 PLC로 분리 및 정제하여 목적 화합물 0.05 g(수율 48%)을 얻었다.

[0336]

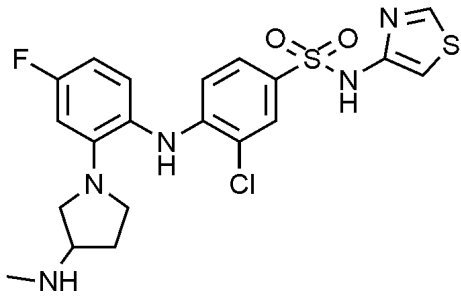
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.57(d, 2H), 7.07(t, 1H), 6.92(s, 1H), 6.66-6.54(m, 4H), 3.42-3.30(m, 4H), 3.14-3.13(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.18-2.16(m, 1H), 1.84-1.40(m, 1H)

[0338]

이하, 실시예 11 내지 91는 상기 실시예 10과 동일한 방법으로 제조하되, 제조하고자 하는 화합물의 구조에 상응하는 반응물을 사용하여 각각 제조하였다.

[0340]

실시예 11: 3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠설포나미드의 제조



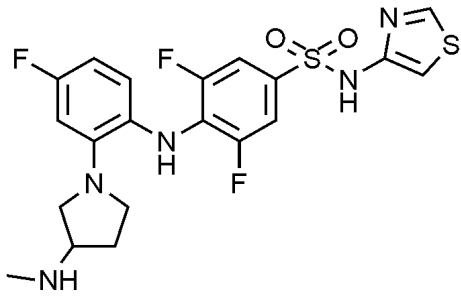
[0341]

[0342]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.69(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.05(t, 1H), 6.93(s, 1H), 6.63(d, 1H), 6.54(t, 1H), 6.33(d, 1H), 3.40-3.37(m, 2H), 3.17-3.11(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.08-2.00(m, 1H), 1.72-1.68(m, 1H)

[0344]

실시예 12: 3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠설포나미드의 제조



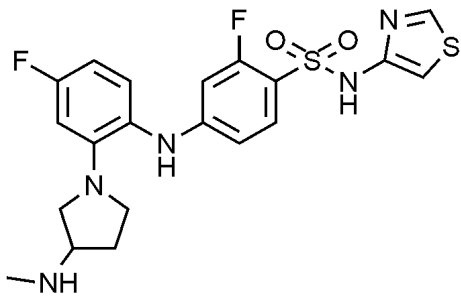
[0345]

[0346]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.73(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.04(s, 1H), 6.63(t, 1H), 6.75(d, 1H), 6.60(t, 1H), 3.66-3.63(m, 1H), 3.49-3.35(m, 3H), 3.08-3.04(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.31-2.28(m, 1H), 1.96-1.93(m, 1H)

[0348]

실시예 13: 2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



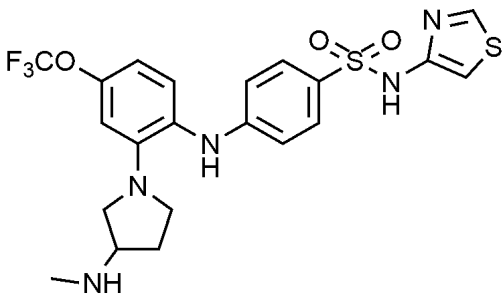
[0349]

[0350]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.56(t, 1H), 7.03(t, 1H), 6.84(s, 1H), 6.63(d, 1H), 6.55(t, 1H), 6.40(d, 1H), 6.23(d, 1H), 3.35-3.30(m, 3H), 3.18-3.16(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.11-2.05(m, 1H), 1.78-1.75(m, 1H)

[0352]

실시예 14: 4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



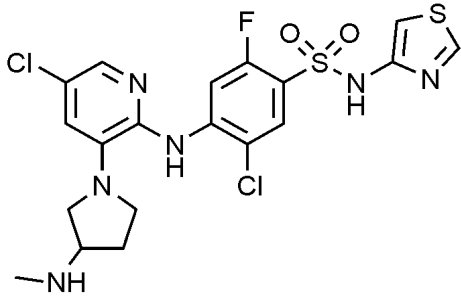
[0353]

[0354]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.16(d, 1H), 6.92(s, 1H), 6.77-6.68(m, 4H), 3.38-3.61(m, 1H), 3.35-3.33(m, 2H), 3.28-3.27(m, 1H), 3.09-3.06(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.36-2.35(m, 1H), 1.85-1.83(m, 1H)

[0356]

실시예 15: 3,5-디플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



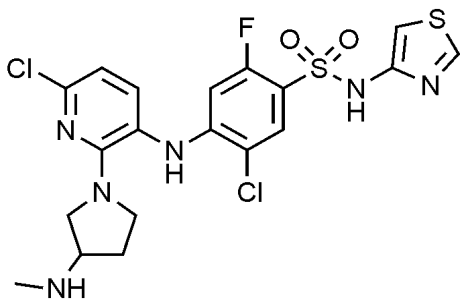
[0369]

[0370]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(d, 1H), 8.30(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.53(d, 1H), 6.87(d, 1H), 3.44(m, 3H), 3.10(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.36(m, 1H), 1.95(m, 1H)

[0372]

실시예 19: 5-클로로-4-((6-클로로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



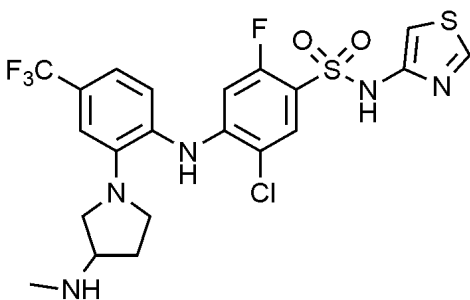
[0373]

[0374]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.69(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.90(m, 2H), 6.70(s, 1H), 6.01(d, 1H), 3.45(m, 3H), 2.99(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.11(m, 2H)

[0376]

실시예 20: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



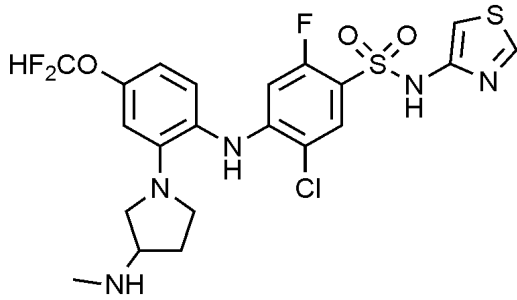
[0377]

[0378]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.67(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.16(m, 2H), 6.81(d, 1H), 6.21(d, 1H), 3.39(m, 3H), 3.17(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.13(m, 1H), 1.94(m, 1H)

[0380]

실시예 21: 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



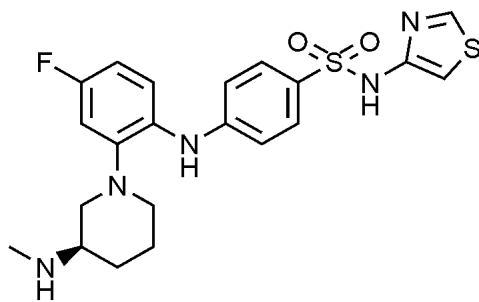
[0381]

[0382]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.63(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.07(d, 1H), 6.70(t, 2H), 6.62(t, 2H), 6.03(d, 1H), 3.40(m, 3H), 3.23(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.11(m, 1H), 1.83(m, 1H)

[0384]

실시예 22: (R)-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



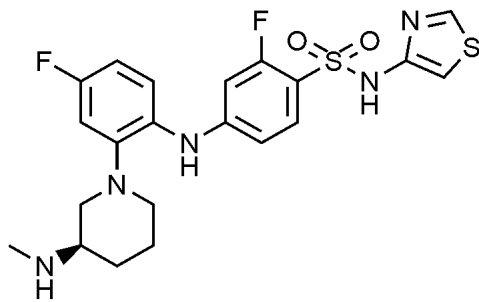
[0385]

[0386]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.61(d, 2H), 7.17(t, 1H), 6.89(s, 1H), 6.77-6.75(m, 3H), 6.74-6.73(m, 1H), 3.34-3.30(m, 1H), 2.88-2.59(m, 4H), 2.32(s, 3H), 1.82-1.70(m, 2H), 1.45-1.44(m, 2H)

[0388]

실시예 23: (R)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



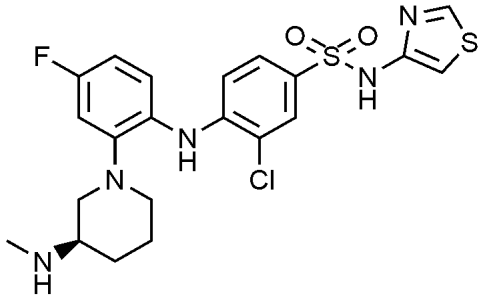
[0389]

[0390]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.61(t, 1H), 7.20(t, 1H), 6.87(d, 1H), 6.85-6.81(m, 2H), 6.78(d, 1H), 6.67(d, 1H), 3.34(s, 1H), 2.92-2.79(m, 4H), 2.48(s, 3H), 1.89-1.87(m, 2H), 1.79-1.78(m, 1H), 1.47-1.46(m, 1H)

[0392]

실시예 24: (R)-3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



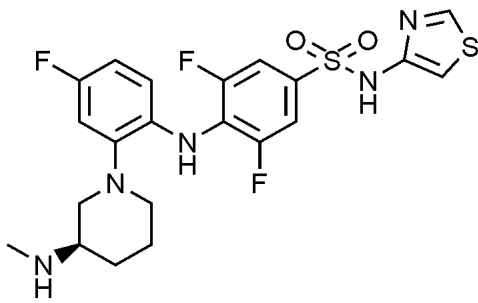
[0393]

[0394]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.69(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.24-7.21(m, 1H), 6.89-6.77(m, 4H), 3.01-2.97(m, 1H), 2.68-2.41(m, 3H), 2.30(s, 3H), 1.86-1.84(m, 1H), 1.68-1.66(m, 1H), 1.40-1.35(m, 2H)

[0396]

실시예 25: (R)-3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



[0397]

[0398]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.64(s, 1H), 7.41(d, 2H), 6.85(d, 1H), 6.75-6.66(m, 3H), 3.26-3.24(m, 1H), 2.88-2.78(m, 4H), 2.55(s, 3H), 1.87-1.86(m, 1H), 1.85-1.83(m, 1H), 1.74-1.72(m, 1H), 1.37-1.35(m, 1H)

[0400]

실시예 26: (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



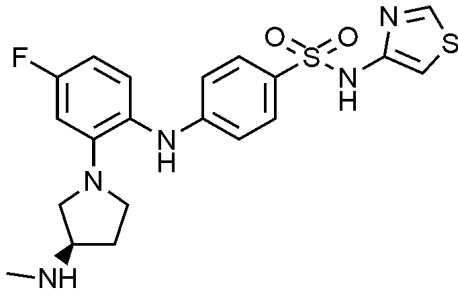
[0401]

[0402]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.66(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.22(t, 1H), 6.89-6.84(m, 2H), 6.81(s, 1H), 6.35(d, 1H), 3.38-3.36(m, 1H), 3.03-3.01(m, 1H), 2.63-2.61(m, 1H), 2.48-2.44(m, 2H), 2.37(s, 3H), 1.89-1.87(m, 1H), 1.68-1.66(m, 1H), 1.32-1.32(m, 2H)

[0404]

실시예 27: (R)-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



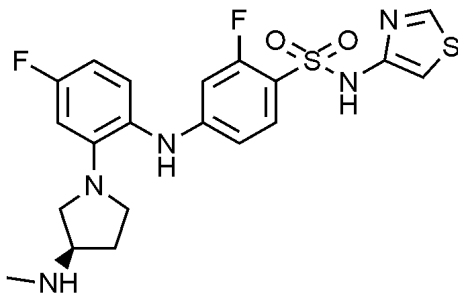
[0405]

[0406]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.56(d, 2H), 7.04(t, 1H), 6.92(s, 1H), 6.63-6.53(m, 4H), 3.24-3.21(m, 3H), 3.14-3.10(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.11-2.08(m, 1H), 1.73-1.70(m, 1H)

[0408]

실시예 28: (R)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



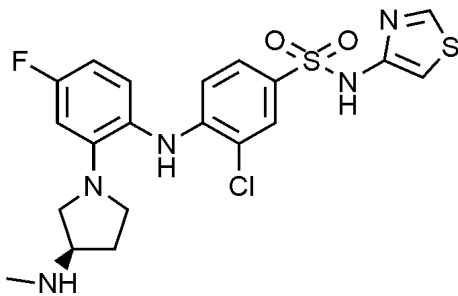
[0409]

[0410]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.57-7.53(m, 1H), 7.05-7.03(m, 1H), 6.83(s, 1H), 6.62(d, 1H), 6.55-6.53(m, 1H), 6.40(d, 1H), 6.23(d, 1H), 3.34-3.30(m, 2H), 3.28-3.27(m, 1H), 3.18-3.15(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.13-2.10(m, 1H), 1.76-1.74(m, 1H)

[0412]

실시예 29: (R)-3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



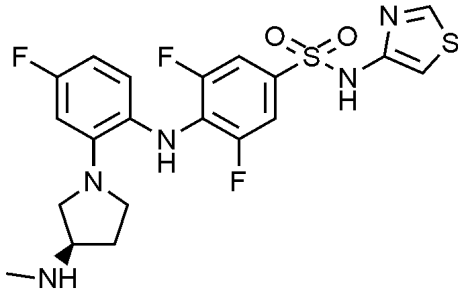
[0413]

[0414]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.47-7.45(m, 1H), 7.06-7.04(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.62(d, 1H), 6.54(d, 1H), 6.32(d, 1H), 3.40-3.37(m, 2H), 3.17-3.11(m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.08-2.05(m, 1H), 1.72-1.69(m, 1H)

[0416]

실시예 30: (R)-3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



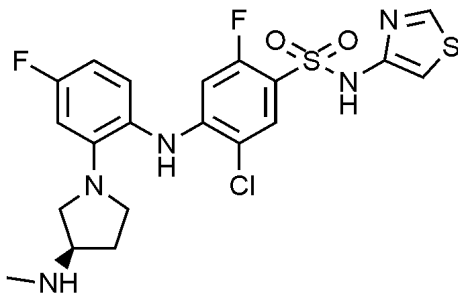
[0417]

[0418]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.65(s, 1H), 7.37(d, 2H), 6.77-6.74(m, 2H), 6.69(d, 1H), 6.56-6.52(m, 1H), 3.41-3.26(m, 3H), 3.26-3.24(m, 1H), 3.05-3.02(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.20-2.18(m, 1H), 1.83-1.81(m, 1H)

[0420]

실시예 31: (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



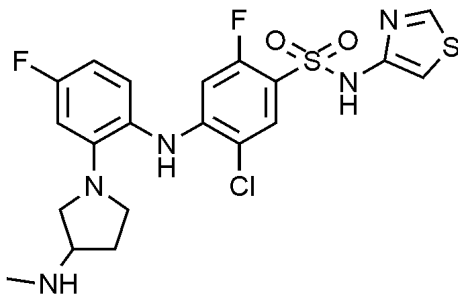
[0421]

[0422]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.67(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.04(t, 1H), 6.81(d, 1H), 6.62(t, 1H), 5.98(d, 1H), 5.48(s, 1H), 3.43-3.36(m, 2H), 3.39-3.36(m, 1H), 3.30-3.26(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.36-2.10(m, 1H), 1.77-1.73(m, 1H)

[0424]

실시예 32: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



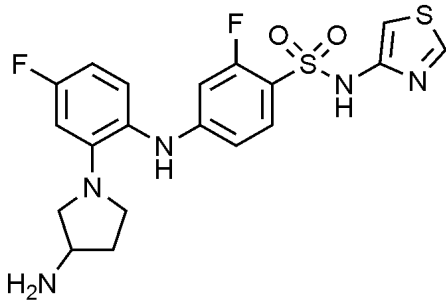
[0425]

[0426]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.06(t, 1H), 6.83(s, 1H), 6.64(d, 1H), 6.57(t, 1H), 6.01(d, 1H), 3.50-3.40(m, 3H), 3.28-3.23(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.20-2.19(m, 1H), 1.95-1.93(m, 1H)

[0428]

실시예 33: 4-((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



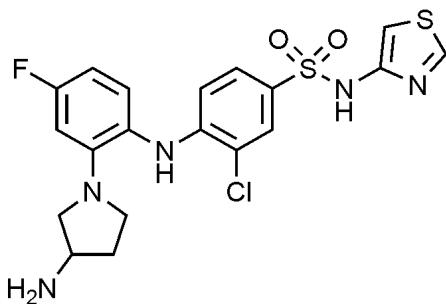
[0429]

[0430]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.72(s, 1H), 7.58(t, 1H), 7.10(t, 1H), 6.93(m, 1H), 6.68(d, 1H), 6.62(d, 1H), 6.45(d, 1H), 6.33(d, 1H), 3.79(m, 1H), 3.50(m, 2H), 3.30(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.95(m, 1H)

[0432]

실시예 34: 4-((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-3-클로로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



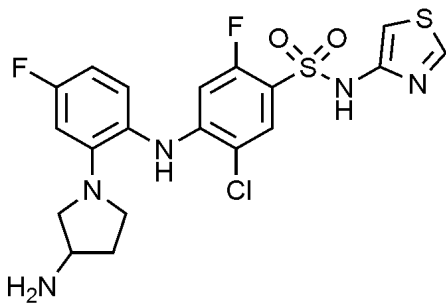
[0433]

[0434]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.70(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.07(t, 1H), 7.07(t, 1H), 6.64(d, 1H), 6.58(t, 1H), 6.37(d, 1H), 3.71(m, 1H), 3.59(m, 2H), 3.25(m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.13(m, 1H), 1.77(m, 1H)

[0436]

실시예 35: 4-((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조

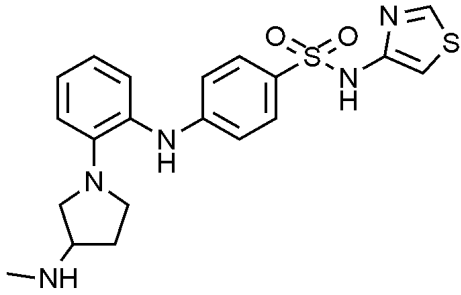


[0437]

[0438]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.72(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.10(t, 1H), 6.98(d, 1H), 6.68(d, 1H), 6.63(t, 1H), 6.06(d, 1H), 3.73(m, 1H), 3.53(m, 2H), 3.24(m, 2H), 2.23(m, 1H), 1.87(m, 1H)

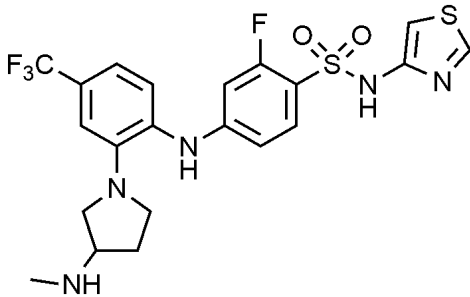
[0440] 실시예 36: 4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



[0441]

[0442] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.58(d, 2H), 7.14(d, 1H), 7.05(t, 1H), 6.96(d, 1H), 6.91-6.87(m, 2H), 6.75(d, 2H), 3.34-3.30(m, 2H), 3.18-3.15(m, 2H), 3.00-2.97(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.15-2.12(m, 1H), 1.75-1.71(m, 1H)

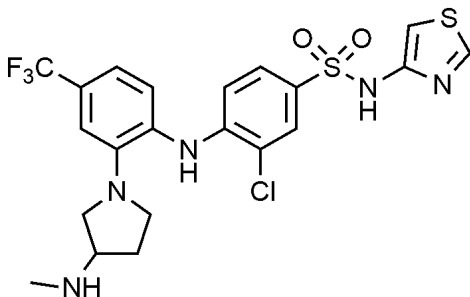
[0444] 실시예 37: 2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



[0445]

[0446] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.69(d, 1H), 7.65(t, 1H), 7.35(d, 1H), 7.20(m, 2H), 6.87(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.66(d, 1H), 3.65(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.37(m, 2H), 3.03(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.30(m, 1H), 2.02(m, 1H)

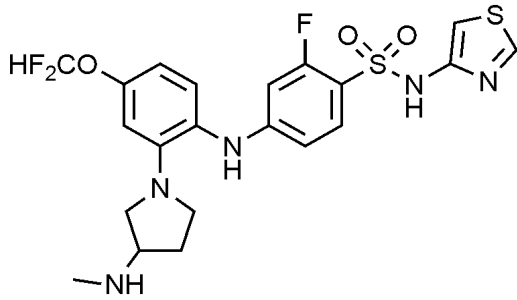
[0448] 실시예 38: 3-클로로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



[0449]

[0450] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.67(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.17(s, 1H), 7.13(d, 1H), 6.89(d, 1H), 6.59(d, 1H), 3.35(m, 2H), 3.28(m, 1H), 3.12(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.11(m, 1H), 1.75(m, 1H)

[0452] 실시예 39: 4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



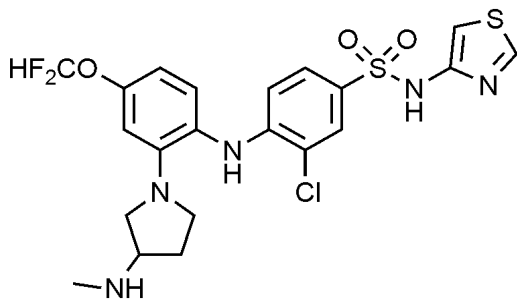
[0453]

[0454]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.69(s, 1H), 7.58(t, 1H), 7.12(d, 1H), 6.70(t, 1H), 6.66(m, 2H), 6.50(d, 1H), 6.38(d, 1H), 3.59(m, 1H), 3.41(m, 2H), 3.32(m, 1H), 3.12(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.24(m, 1H), 1.93(m, 1H)

[0456]

실시예 40: 3-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



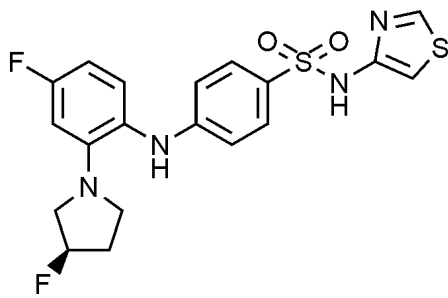
[0457]

[0458]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.69(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.09(d, 1H), 6.81(t, 2H), 6.65(m, 2H), 6.39(d, 1H), 3.40(m, 3H), 3.18(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.15(m, 1H), 1.81(m, 1H)

[0460]

실시예 41: (R)-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



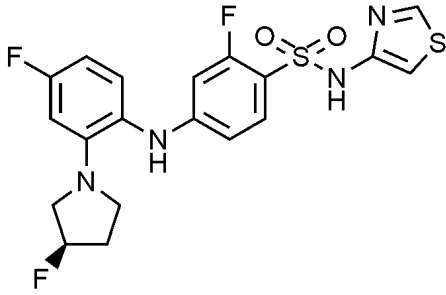
[0461]

[0462]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.02(t, 1H), 6.92(s, 1H), 6.60(d, 1H), 6.52-6.49(m, 3H), 3.57-3.53(m, 1H), 3.49-3.46(m, 1H), 3.26-3.21(m, 3H), 2.10-2.06(m, 1H), 2.00-1.94(m, 1H)

[0464]

실시예 42: (R)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



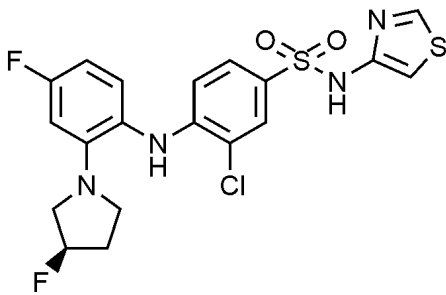
[0465]

[0466]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.69(s, 1H), 7.54(t, 1H), 7.01(t, 1H), 6.90(d, 1H), 6.59(t, 1H), 6.50(d, 1H), 6.32(d, 1H), 6.17(d, 1H), 3.43-3.41(m, 2H), 3.26-3.21(m, 2H), 2.21-1.94(m, 3H)

[0468]

실시예 43: (R)-3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



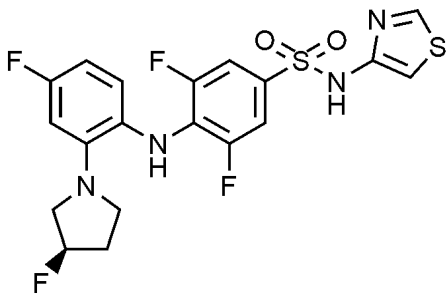
[0469]

[0470]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.69(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.44(d, 1H), 7.04(t, 1H), 6.92(s, 1H), 6.61(d, 1H), 6.53(t, 1H), 6.28(d, 1H), 3.47-3.41(m, 3H), 3.26-3.24(m, 2H), 2.12-1.97(m, 2H)

[0472]

실시예 44: (R)-3,5-디플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



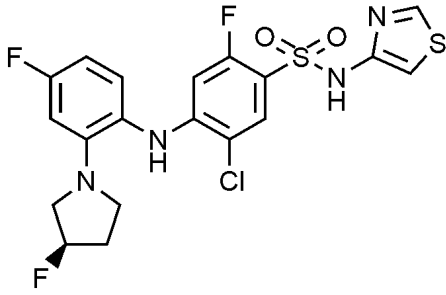
[0473]

[0474]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.73(s, 1H), 7.34(d, 2H), 7.04(s, 1H), 6.92(t, 1H), 6.57(d, 1H), 6.47(t, 1H), 3.56-3.25(m, 4H), 3.13-3.11(m, 1H), 2.04-1.99(m, 2H)

[0476]

실시예 45: (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



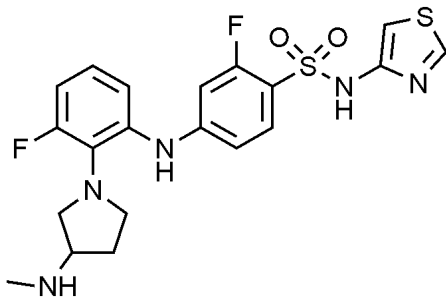
[0477]

[0478]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.70(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.04(t, 1H), 6.96(d, 1H), 6.65(d, 1H), 6.55(t, 1H), 5.92(d, 1H), 3.46-3.40(m, 3H), 3.37-3.33(m, 2H), 2.15-1.96(m, 2H)

[0480]

실시예 46: 2-플루오로-4-((3-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



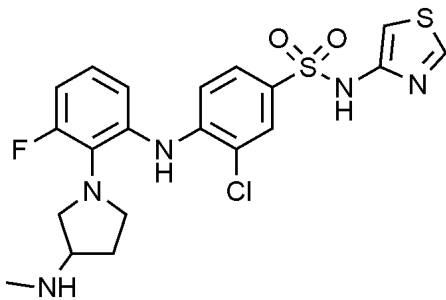
[0481]

[0482]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.69(d, 1H), 7.65(t, 1H), 7.08(lm, 2H), 6.88(m, 3H), 6.74(m, 1H), 3.56(m, 1H), 3.37(m, 2H), 3.34(m, 1H), 3.17(m, 1H), 3.16(s, 3H), 2.35(m, 1H), 2.05(m, 1H)

[0484]

실시예 47: 3-클로로-4-((3-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



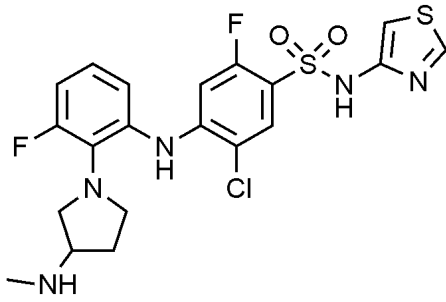
[0485]

[0486]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.67(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.19(d, 1H), 7.05(m, 2H), 6.87(s, 1H), 6.79(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.33(m, 1H), 3.26(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.27(m, 1H), 1.90(m, 1H)

[0488]

실시예 48: 5-클로로-2-플루오로-4-((3-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



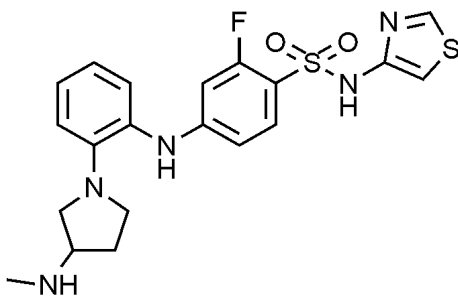
[0489]

[0490]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.65(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.10(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.84(m, 3H), 3.53(m, 3H), 3.25(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.26(m, 1H), 1.91(m, 1H)

[0492]

실시예 49: 2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



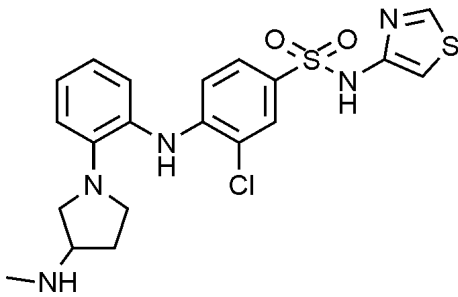
[0493]

[0494]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.57(t, 1H), 7.14-7.09(m, 2H), 6.97(d, 1H), 6.92-6.90(m, 1H), 6.84(s, 1H), 6.55(d, 1H), 6.40(d, 1H), 3.42-3.41(m, 1H), 3.34-3.30(m, 1H), 3.26-3.21(m, 2H), 3.04-3.02(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.20-2.17(m, 1H), 1.85-1.81(m, 1H)

[0496]

실시예 50: 3-클로로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



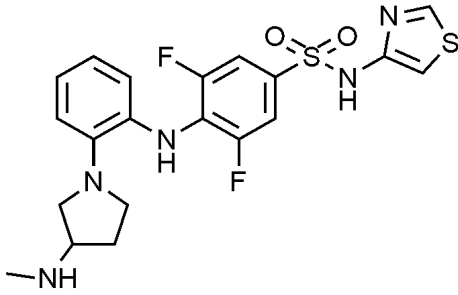
[0497]

[0498]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.66(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.15-7.10(m, 2H), 6.96(d, 1H), 6.89-6.86(m, 1H), 6.83(s, 1H), 6.52(d, 1H), 3.30-3.25(m, 3H), 3.11-3.07(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.10-2.07(m, 1H), 1.73-1.69(m, 1H)

[0500]

실시예 51: 3,5-디플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



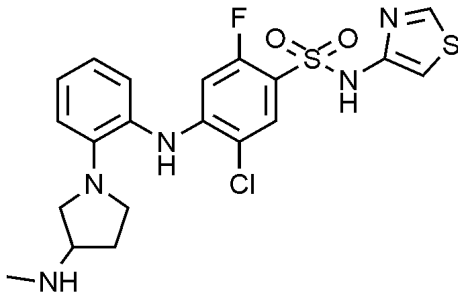
[0501]

[0502]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.65(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.04(d, 1H), 6.93-6.87(m, 2H), 6.75(s, 1H), 6.64(d, 1H), 3.63-3.60(m, 1H), 3.45-3.43(m, 2H), 3.19-3.17(m, 1H), 2.96-2.92(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.32-2.28(m, 1H), 1.98-1.95(m, 1H)

[0504]

실시예 52: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



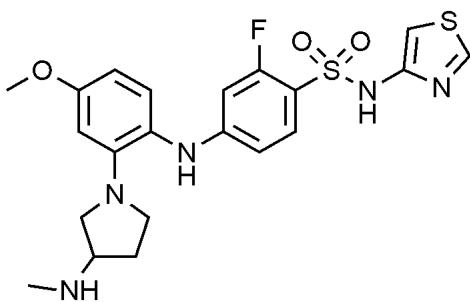
[0505]

[0506]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.66(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.20(t, 1H), 7.12(d, 1H), 6.96(d, 1H), 6.92-6.89(m, 1H), 6.79(s, 1H), 6.12(d, 1H), 3.30(s, 3H), 3.16-3.11(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.15-2.12(m, 1H), 1.79-1.78(m, 1H)

[0508]

실시예 53: 2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



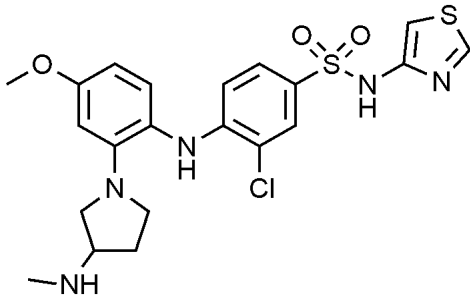
[0509]

[0510]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.71(s, 1H), 7.55(t, 1H), 7.02(d, 1H), 6.89(s, 1H), 6.49(m, 3H), 6.33(d, 1H), 3.78(s, 3H), 3.67(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.38(m, 2H), 3.10(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.27(m, 1H), 1.99(m, 1H)

[0512]

실시예 54: 3-클로로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



[0513]

[0514]

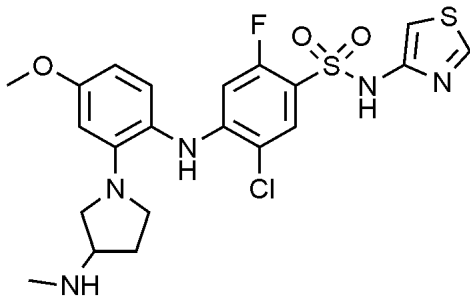
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.70(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.94(d, 1H), 6.49(m, 2H), 6.37(d, 1H), 3.78(s, 3H), 3.47(m, 1H), 3.38(m, 2H), 3.27(m, 1H), 3.16(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.17(m, 1H), 1.83(m, 1H)

[0516]

실시예

55:

5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



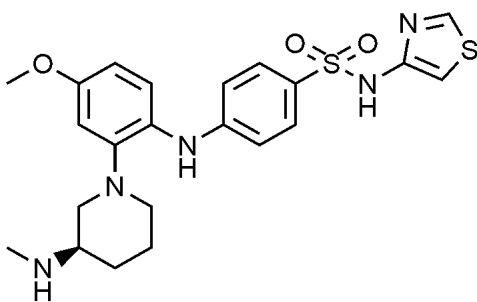
[0517]

[0518]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.71(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.01(d, 1H), 6.89(d, 1H), 6.51(m, 2H), 6.48(d, 1H), 3.81(s, 3H), 3.67(m, 1H), 3.45(m, 3H), 3.20(m, 1H), 2.59(s, 3H), 2.27(m, 1H), 1.96(m, 1H)

[0520]

실시예 56: (R)-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



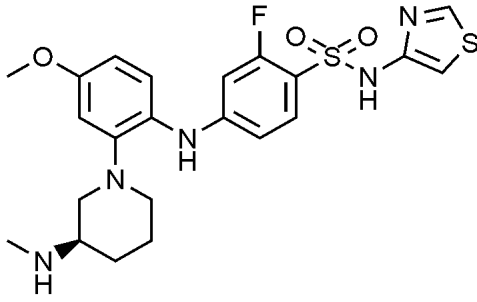
[0521]

[0522]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.59(d, 2H), 7.13(d, 1H), 6.93(s, 1H), 6.78(d, 2H), 6.62(d, 2H), 3.77(s, 3H), 3.25(m, 1H), 2.87-2.65(m, 4H), 2.39(s, 3H), 1.85(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.54(m, 2H)

[0524]

실시예 57: (R)-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



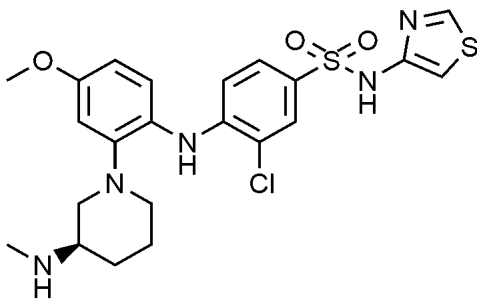
[0525]

[0526]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.70(s, 1H), 7.58(t, 1H), 7.12(d, 1H), 6.88(s, 1H), 6.65-6.58(m, 3H), 6.49(d, 1H), 3.78(s, 3H), 3.25(m, 1H), 2.89-2.77(m, 4H), 2.47(s, 3H), 1.88(m, 2H), 1.46(m, 2H)

[0528]

실시예 58: (R)-3-클로로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



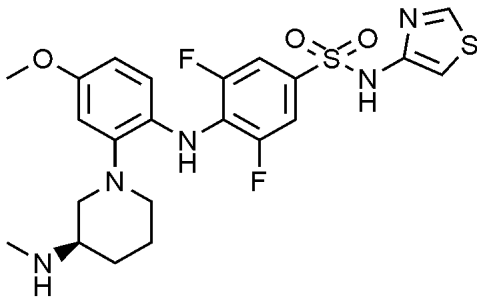
[0529]

[0530]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.17(d, 1H), 6.90(s, 1H), 6.72(d, 1H), 6.67(d, 2H), 3.78(s, 3H), 2.96-2.94(m, 1H), 2.70-2.45(m, 3H), 2.33(s, 3H), 1.88(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.44-1.37(m, 3H)

[0532]

실시예 59: (R)-3,5-디플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



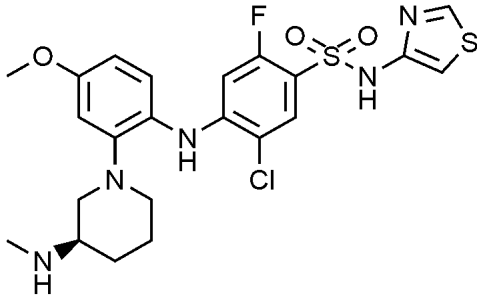
[0533]

[0534]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.40(d, 2H), 6.80(t, 2H), 6.63(s, 1H), 6.56(d, 1H), 3.74(s, 3H), 2.90-2.70(m, 4H), 2.53(s, 3H), 1.86-1.28(m, 5H)

[0536]

실시예 60: (R)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



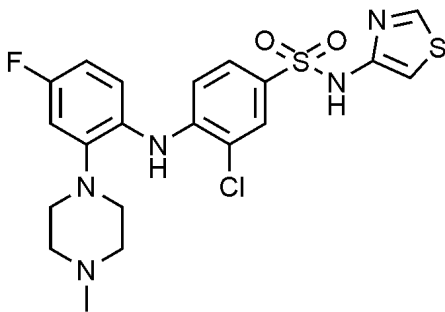
[0537]

[0538]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.68(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.15(d, 1H), 6.81(s, 1H), 6.69(d, 2H), 6.31(d, 1H), 3.79(s, 3H), 2.99(m, 1H), 2.67-2.49(m, 3H), 2.39(s, 3H), 1.88(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.35-1.28(m, 3H)

[0540]

실시예 61: 3-클로로-4-((4-플루오로-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



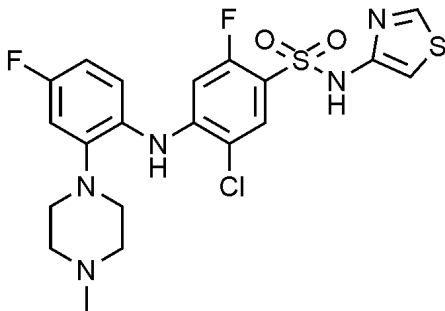
[0541]

[0542]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.70(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.00(s, 1H), 6.89-6.79(m, 3H), 2.98-2.92(m, 4H), 2.37(m, 4H), 2.20(s, 3H)

[0544]

실시예 62: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



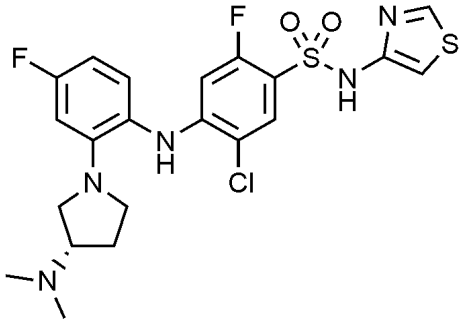
[0545]

[0546]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.71(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.24(t, 1H), 6.98(s, 1H), 6.91-6.82(m, 2H), 6.40(d, 1H), 2.96(m, 4H), 2.36(m, 4H), 2.15(s, 3H)

[0548]

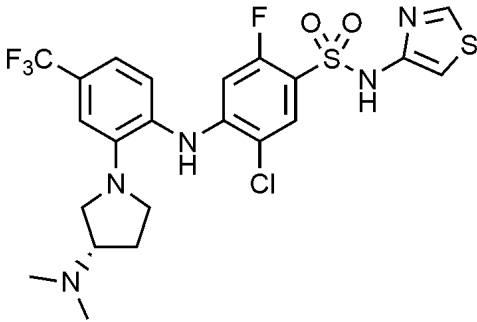
실시예 63: (S)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



[0549]

[0550] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.62(d, 1H), 7.79(d, 1H), 6.98(m, 2H), 6.52(m, 2H), 6.23(m, 2H), 3.22(m, 3H), 3.14(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.23(s, 6H), 1.78(m, 2H)

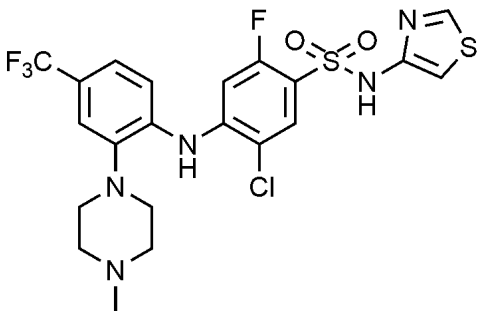
[0552] 실시예 64: (S)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



[0553]

[0554] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.63(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.17(m, 3H), 6.99(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.56(d, 1H), 3.25(m, 4H), 2.81(m, 1H), 2.24(s, 6H), 1.85(m, 2H)

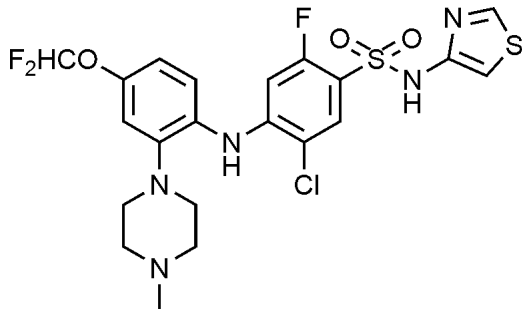
[0556] 실시예 65: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



[0557]

[0558] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.71(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.28(m, 3H), 6.06(s, 1H), 6.06(d, 1H), 3.37(m, 4H), 2.66(m, 4H), 2.37(s, 3H)

[0560] 실시예 66: 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



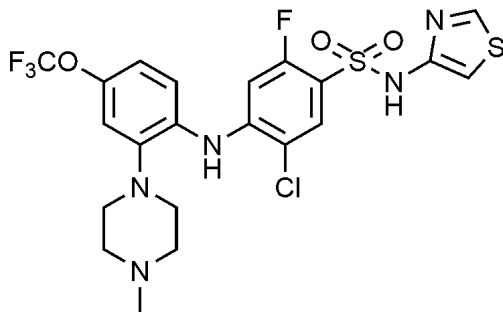
[0561]

[0562]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.72(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.28(d, 1H), 6.98-6.82(m, 4H), 6.49(d, 1H), 3.39-3.30(m, 4H), 2.97(m, 4H), 2.25(s, 3H)

[0564]

실시예 67: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



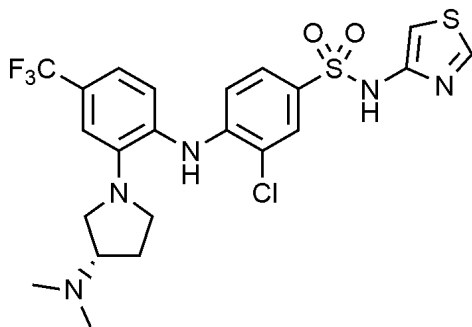
[0565]

[0566]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.71(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.03-6.98(m, 3H), 6.59(d, 1H), 4.09(d, 1H), 2.97(m, 4H), 2.42(m, 4H), 2.22(s, 3H)

[0568]

실시예 68: (S)-3-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



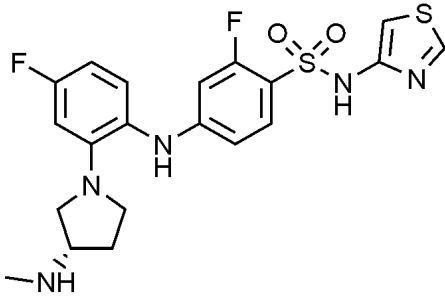
[0569]

[0570]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.66(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.28(s, 1H), 7.14(m, 2H), 7.05(d, 1H), 6.89(d, 1H), 6.64(s, 1H), 3.22(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.79(m, 1H), 2.23(s, 6H), 2.10(m, 1H), 2.06(m, 1H)

[0572]

실시예 69: (S)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



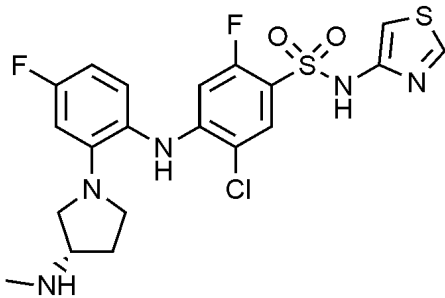
[0573]

[0574]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.70(d, 1H), 7.56(t, 1H), 7.06(t, 1H), 6.90(d, 1H), 6.65(d, 1H), 6.57(t, 1H), 6.43(d, 1H), 6.30(d, 1H), 3.37(m, 3H), 3.24(m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.18(m, 1H), 2.00(m, 1H)

[0576]

실시예 70: (S)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



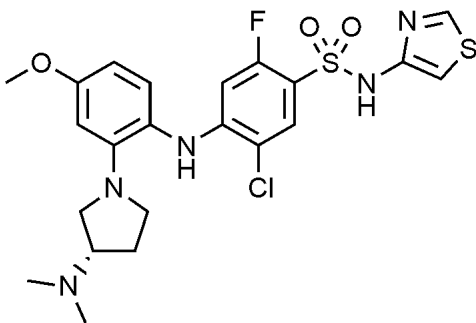
[0577]

[0578]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.71(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.07(t, 1H), 6.92(s, 1H), 6.67(d, 1H), 6.59(t, 1H), 6.01(d, 1H), 3.45(m, 3H), 3.23(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.17(m, 1H), 1.83(m, 1H)

[0580]

실시예 71: (S)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



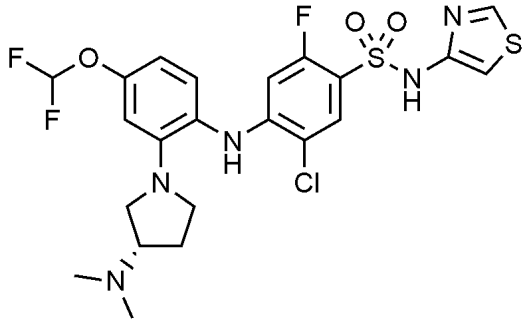
[0581]

[0582]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.58(d, 1H), 7.76(d, 1H), 6.99(m, 2H), 6.37(m, 2H), 6.26(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.25-3.21(m, 5H), 2.76(m, 1H), 2.21(s, 6H), 2.05(m, 1H)

[0584]

실시예 72: (S)-5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



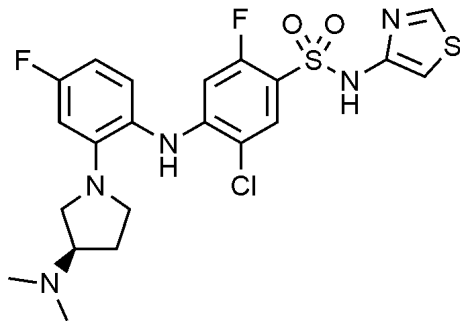
[0585]

[0586]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.63(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.04(m, 1H), 6.96(d, 1H), 6.57(m, 2H), 6.50(d, 1H), 6.29(m, 2H), 3.22(m, 4H), 2.75(m, 1H), 2.22(s, 6H), 2.05(m, 1H), 1.78(m, 1H)

[0588]

실시예 73: (R)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠설폰아미드의 제조



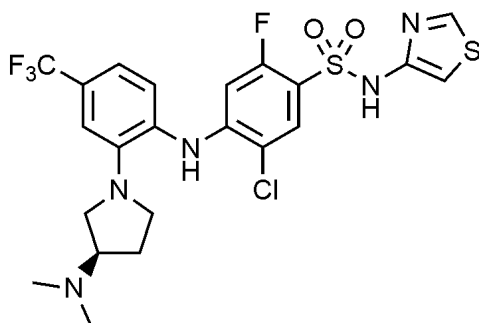
[0589]

[0590]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.64(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.01(t, 1H), 6.98(s, 1H), 6.51(m, 2H), 6.23(m, 2H), 3.24(m, 5H), 2.71(m, 1H), 2.20(s, 6H), 1.77(m, 1H)

[0592]

실시예 74: (R)-5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠설폰아미드의 제조



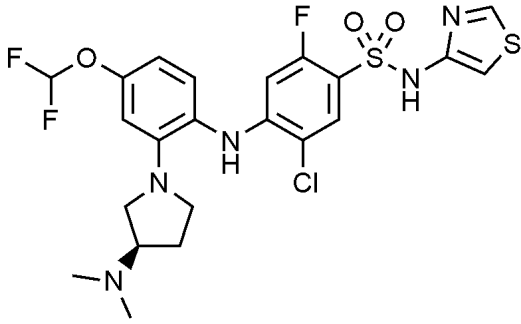
[0593]

[0594]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.64(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.12(m, 2H), 6.98(d, 1H), 6.66(s, 1H), 6.54(d, 1H), 3.23(m, 4H), 2.83(m, 1H), 2.23(s, 6H), 1.90(m, 2H)

[0596]

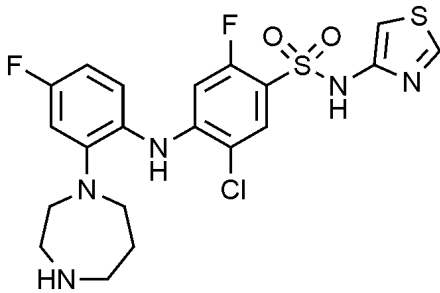
실시예 75: (R)-5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠설폰아미드의 제조



[0597]

[0598] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8.62(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.57(s, 1H), 6.50(t, 1H), 6.31(m, 2H), 3.24(m, 3H), 3.15(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.21(s, 6H), 1.77(m, 2H)

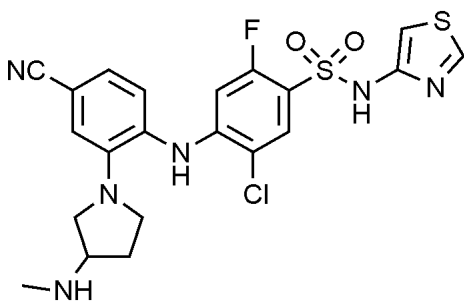
[0600] 실시예 76: 4-((2-(1,4-디아제판-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



[0601]

[0602] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): 8.69(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.20(m, 1H), 6.97(d, 1H), 6.92(s, 1H), 6.82(t, 1H), 6.22(d, 1H), 3.30(m, 2H), 3.20(t, 2H), 3.10(m, 4H), 1.95(m, 2H)

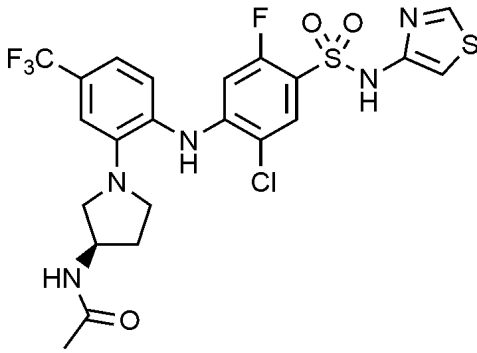
[0604] 실시예 77: 5-클로로-4-((4-시아노-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



[0605]

[0606] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): 8.69(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.29(s, 1H), 7.24(m, 2H), 6.90(s, 1H), 6.33(d, 1H), 3.42(m, 3H), 3.16(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.18(m, 1H), 1.85(m, 1H)

[0608] 실시예 78: (R)-N-(1-(2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰아미드)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드의 제조



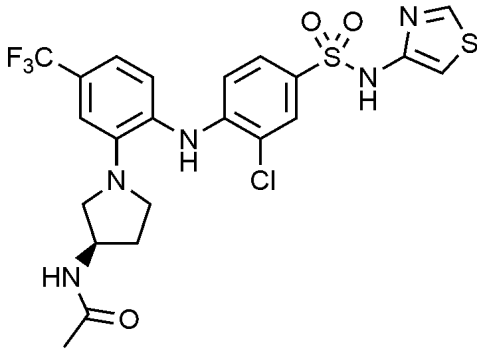
[0609]

[0610]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.25(broad, 1H), 8.64(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.18(m, 2H), 7.02(d, 1H), 6.69(s, 1H), 6.52(d, 1H), 5.60(d, 1H), 4.50(m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.27(m, 1H), 3.09(m, 2H), 2.27(m, 1H), 1.95(s, 3H), 1.77(m, 1H)

[0612]

실시예 79: (R)-N-(1-(2-((2-클로로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술포모일)페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드의 제조



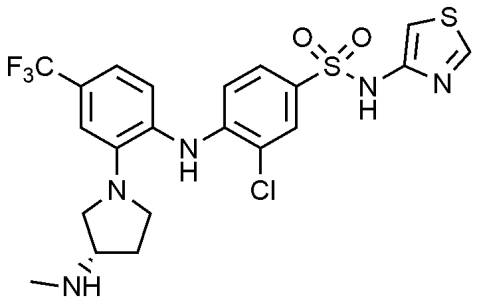
[0613]

[0614]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.34(s, 1H), 8.69(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.18(m, 2H), 7.07(s, 1H), 6.86(d, 1H), 6.69(s, 1H), 5.59(d, 1H), 4.51(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.33(m, 1H), 3.26(m, 1H), 3.06(m, 2H), 2.27(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.75(m, 1H)

[0616]

실시예 80: (S)-3-클로로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술포나미드의 제조



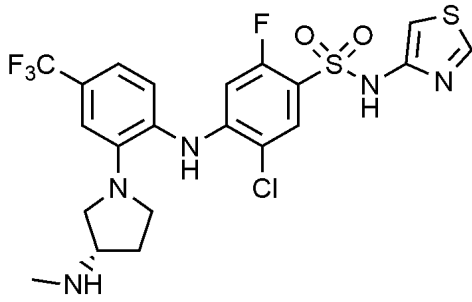
[0617]

[0618]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.70(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.23(m, 3H), 6.95(s, 1H), 6.69(d, 1H), 3.60(m, 1H), 3.44(m, 2H), 3.30(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.24(m, 1H), 1.94(m, 1H)

[0620]

실시예 81: (S)-5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술포나미드의 제조



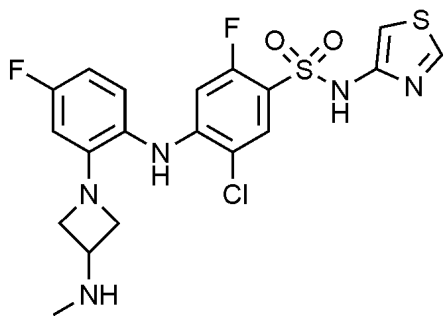
[0621]

[0622]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.65(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.16(d, 1H), 6.74s, 1H), 6.24(d, 1H), 3.57(m, 1H), 3.45(m, 2H), 3.30(m, 1H), 3.17(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.22(m, 1H), 1.93(m, 1H)

[0624]

실시예 82: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)아제티딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



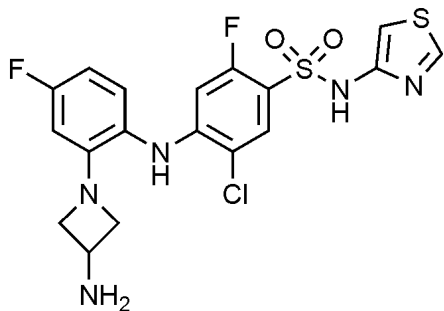
[0625]

[0626]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.86(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.07(d, 1H), 6.84(d, 1H), 6.79(d, 1H), 6.40(m, 1H), 6.33(s, 1H), 3.93-3.70 (m, 4H), 3.35(m, 1H), 3.23(s, 3H)

[0628]

실시예 83: 4-((2-(3-(아미노)아제티딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



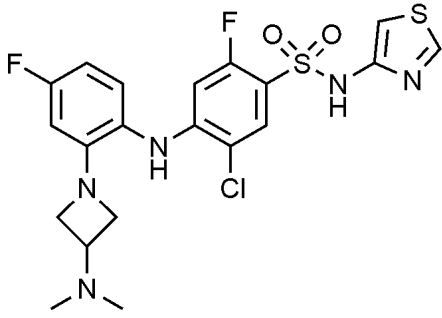
[0629]

[0630]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.84(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.11(d, 1H), 6.85(d, 1H), 6.81(d, 1H), 6.40(m, 1H), 6.33(s, 1H), 4.03-3.82 (m, 4H), 3.42(m, 1H)

[0632]

실시예 84: 5-클로로-4-((2-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



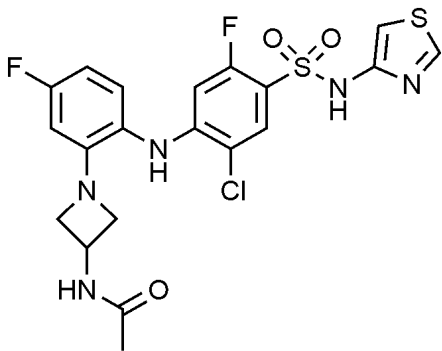
[0633]

[0634]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.76(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.07(d, 1H), 6.84(d, 1H), 6.79(d, 1H), 6.40(m, 1H), 6.33(s, 1H), 3.99-3.65 (m, 4H), 3.33(m, 1H), 3.12(s, 6H)

[0636]

실시예 85: N-(1-(2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)-5-플루오로페닐)아세트아미드)아세트아미드의 제조



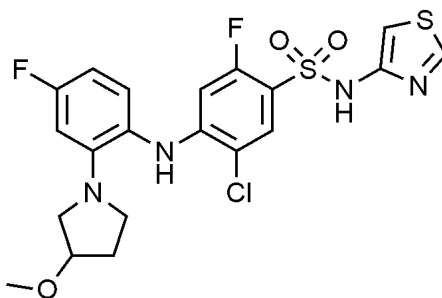
[0637]

[0638]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.56(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.00(d, 1H), 6.77(d, 1H), 6.71(d, 1H), 6.30(m, 1H), 6.29(s, 1H), 3.91-3.55 (m, 4H), 3.35(m, 1H), 2.13(s, 3H)

[0640]

실시예 86: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



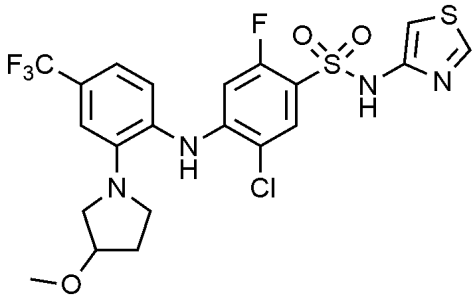
[0641]

[0642]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.93(s, 1H), 8.74(d, 1H), 7.81(d, 1H), 6.99(t, 1H), 6.50(m, 2H), 6.24(m, 2H), 3.92(t, 1H), 3.32(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.11(m, 2H), 2.01(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.69(m, 1H)

[0644]

실시예 87: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조



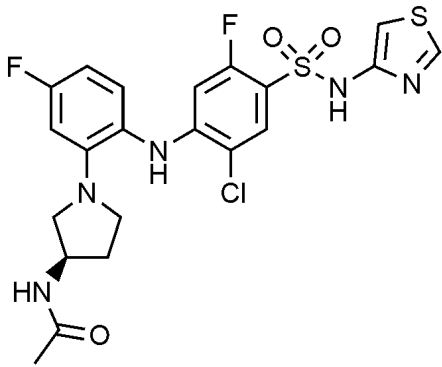
[0645]

[0646]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.79(s, 1H), 8.74(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.25(m, 2H), 7.15(s, 1H), 7.11(d, 1H), 6.94(d, 1H), 6.66(s, 1H), 6.56(d, 1H), 3.97(t, 1H), 3.31(m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.12(m, 2H), 2.04(m, 2H)

[0648]

실시예 88: (R)-N-(1-(2-((2-클로로-5-플루오로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술포모일)페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드의 제조



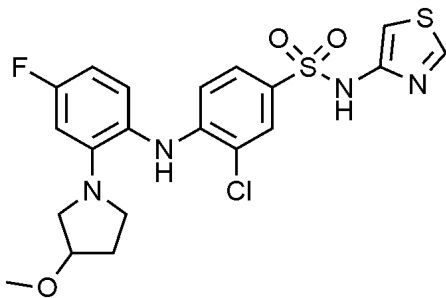
[0649]

[0650]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.63(s, 1H), 8.70(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.01(m, 1H), 6.94(d, 1H), 6.51(m, 2H), 6.30(s, 1H), 6.17(d, 1H), 5.78(d, 1H), 4.44(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.27(m, 1H), 3.10(m, 1H), 3.03(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.90(s, 3H), 1.75(m, 1H)

[0652]

실시예 89: 3-클로로-4-((4-플루오로-2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술포아미드의 제조



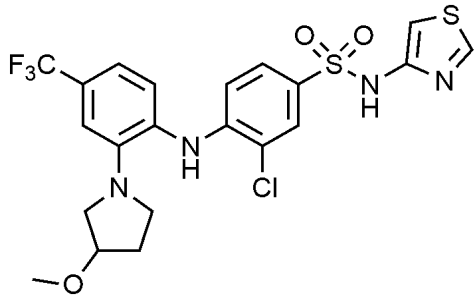
[0653]

[0654]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.74(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.42(d, 1H), 7.01(m, 2H), 6.53(m, 3H), 6.18(s, 1H), 3.90(s, 1H), 3.34(m, 2H), 3.25(s, 3H), 3.12(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.89(m, 1H)

[0656]

실시예 90: 3-클로로-4-((2-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술포아미드의 제조



[0657]

[0658]

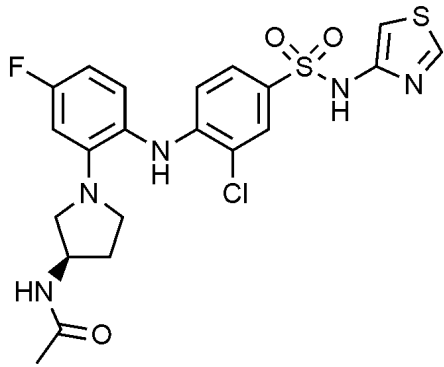
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.38(s, 1H), 8.76(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.14(m, 2H), 7.02(s, 1H), 6.91(d, 1H), 6.65(s, 1H), 3.97(s, 1H), 3.33(m, 5H), 3.12(m, 2H), 2.03(m, 2H)

[0660]

실시예

91:

(R)-N-(1-(2-((2-클로로-4-(N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)아세트아미드의 제조



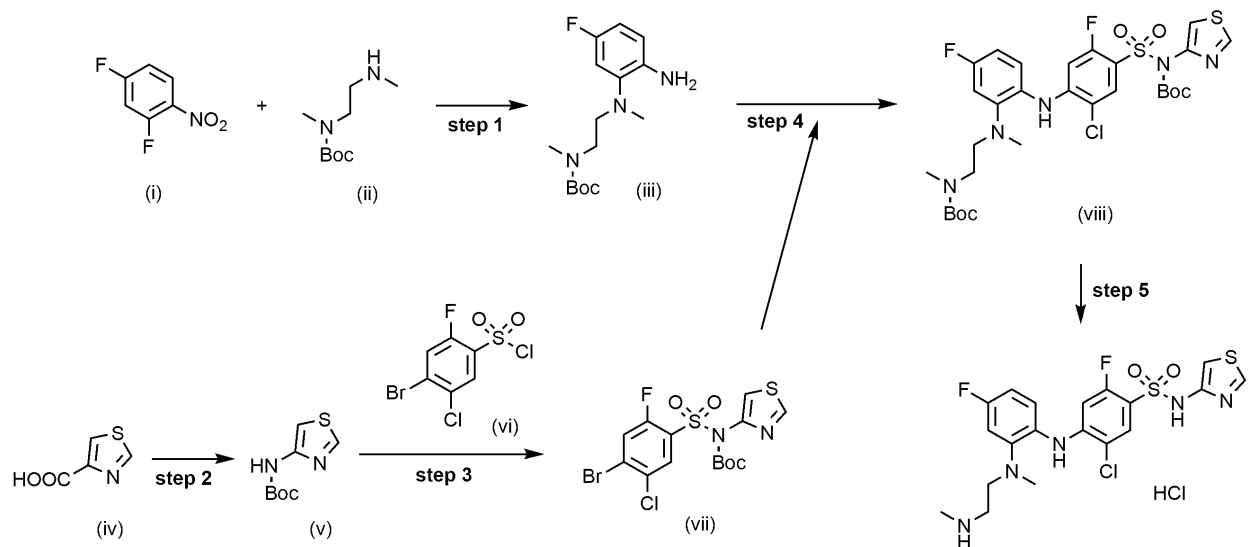
[0661]

[0662]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.43(broad, 1H), 8.76(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.03(s, 2H), 6.54(m, 3H), 6.25(s, 1H), 5.90(s, 1H), 4.40(s, 1H), 3.28(m, 2H), 2.98(m, 3H), 2.15(m, 1H), 2.03-1.74(m, 3H)

[0664]

실시예 92: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0665]

[0666]

단계 1) 터트-부틸 (2-((2-아미노-5-플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(iii)의 제조

[0667] 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i, 2.0 g, 12.6 mmol)과 터트-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii, 2.4 g, 1.0 eq.)을 DMF(20 mL)에 용해한 후 K₂CO₃(2.6 g, 1.5 eq.)을 넣었다. 내부 온도를 60~70℃로 유지하면서 2 시간 교반하고, 반응액이 진한 노란색을 띠게 되면 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 실온으로 냉각 후 EA/H₂O을 넣고, 교반한 후 층 분리하였다. 분리된 유기층을 MgSO₄을 넣고 교반하고, 여과 및 건조하였다. 여과액을 감압 농축한 후 잔사를 MeOH(20 mL)에 용해한 후 Pd/C(0.13 g, 0.1 eq.)를 넣었다. 내부를 수소 가스로 치환하고, 실온에서 6시간 동안 교반한 후 반응액의 노란색이 얼어져 거의 무색이 되면 TLC로 반응 종결을 확인하였다. Celite를 통해 금속 촉매를 여과하였다. 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 column chromatography(Hx/EA = 3/1)로 분리하여 목적 화합물(iii, 2.5 g, 66.9%)을 얻었다.

[0668] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.76(d, 1H), 6.64(m, 2H), 3.36(m, 2H), 2.94(m, 2H), 2.86(m, 3H), 2.68(s, 3H), 1.45(s, 9H)

[0670] **단계 2) 터트-부틸 싸이아졸-4-일카바메이트(v)의 제조**

[0671] 싸이아졸-4-카르복시산(iv, 5.0 g, 38.8 mmol)을 t-BuOH(100 mL)에 용해한 후 TEA(8.1 mL, 1.5 eq.)과 DPPA(7.1 mL, 1.5 eq.)를 넣었다. 내부 온도를 90~100℃로 유지하면서 3일 동안 교반한 후, TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응물을 감압 농축한 후 H₂O(50 mL)을 넣고 에틸아세테이트(EA, 100 mL)로 2회 추출하였다. 유기층을 MgSO₄을 넣고 교반한 후, 여과 및 건조하였다. 여과액을 감압 농축한 후 잔사를 소량의 EA에 넣고 slurry 한 후, 생성된 고체를 여과하여 흰색의 목적 화합물(v, 4.0 g, 51.5%)을 얻었다.

[0672] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.73(s, 1H), 7.24(s, 1H), 1.52(s, 9H)

[0674] **단계 3) 터트-부틸 ((4-브로모-5-클로로-2-플루오로페닐)술포닐)(싸이아졸-4-일)카바메이트(vii)의 제조**

[0675] 터트-부틸 싸이아졸-4-일카바메이트(v, 4.0 g, 20.0 mmol)를 반응 용기에 담고 질소 가스로 내부를 치환시켰다. 이후 THF(32 mL)에 용해한 후 dry ice-acetone을 이용하여 -78℃로 냉각시켰다. 냉각 후 LiHMDS(22.4 mL, 1.5 eq.)를 천천히 넣어주고 반응물을 30분 동안 교반하였다. 이후 4-브로모-5-클로로-2-플루오로벤젠술포닐 클로라이드(vi, 6.0 g, 1.0 eq.)를 THF(10 mL)에 용해한 후 반응액에 천천히 넣었다. 반응물을 밤새 교반시키고 TLC로 반응 종결을 확인하였다. H₂O(50 mL)을 넣고 Ethylacetate(EA, 100 mL)로 2회 추출하였다. 유기층에 MgSO₄을 넣고 교반하고, 여과 및 건조하였다. 여과액을 감압 농축한 후 잔사를 THF/n-Hexane으로 결정화하여 목적 화합물(vii, 4.4 g, 59.0%)을 얻었다.

[0676] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 9.00(s, 1H), 8.22(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.78(s, 1H), 1.35(s, 9H)

[0678] **단계 4) 터트-부틸 (2-((2-((4-(N-(터트-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술포아미노)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(viii)의 제조**

[0679] 터트-부틸 (2-((2-아미노-5-플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(iii, 10.0 g, 33.7 mmol)과 터트-부틸 ((4-브로모-5-클로로-2-플루오로페닐)술포닐)(싸이아졸-4-일)카바메이트(vii, 13.0 g, 1.0 eq.)을 1,4-디옥산(200 mL)에 용해하였다. 상기 반응 용액에 Pd(OAc)₂(0.7 g, 0.1 eq), rac-BINAP(4.11 g, 0.2 eq.), Cs₂CO₃(21.2 g, 2.0 eq.)을 넣었다. 내부 온도를 90~100℃로 유지하면서 5시간 동안 반응시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. H₂O(1000 mL)을 넣고 에틸아세테이트(EA, 1000 mL)로 2회 추출하였다. 유기층에 MgSO₄을 넣고 교반한 후, 여과 및 건조하였다. 여과액을 감압 농축한 후 잔사를 EA/Hex = 1/4의 이동상으로 Column chromatography 분리하여 목적 화합물(16.0 g, 69.1%)을 얻었다.

[0680] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.95(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.68(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.95(t, 1H), 6.8(s, 1H), 6.39(s, 1H), 3.27(s, 2H), 3.14(s, 2H), 2.79(s, 3H), 2.70(d, 3H), 1.40(s, 9H), 1.37(s, 9H)

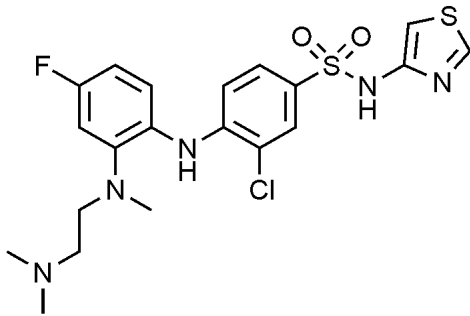
[0682] **단계 5) 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-**

일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

[0683] 터트-부틸 (2-((2-((4-(N-(터트-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술폰모일)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(vii, 14.0 g, 20.3 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트 (200 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하면서 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 얻어진 잔사에 MC(200 mL)를 넣고 1시간 동안 교반시켜 생성된 고체를 여과하여 목적 화합물(9.1 g, 85.3%)을 얻었다.

[0684] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.73(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.26(dd, 1H), 7.03(m, 2H), 6.90(td, 1H), 6.43(d, 1H), 3.26(t, 2H), 3.09(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.65(s, 3H)

[0686] **실시예 93: 3-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조**

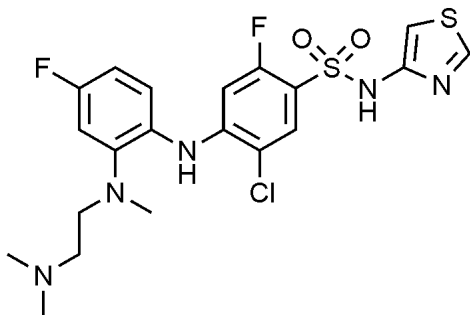


[0687]

[0688] 상기 실시예 92에서의 터트-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii)를 N,N,N'-트리메틸에탄-1,2-디아민으로, 4-브로모-5-클로로-2-플루오로벤젠술폰일 클로라이드(vi)를 4-브로모-5-클로로벤젠술폰일 클로라이드로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 ((3-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-플루오로페닐)아미노)페닐)술폰일)(싸이아졸-4-일)카바메이트(0.05 g, 0.09 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 48.0%)을 얻었다.

[0689] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.73(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.00(m, 2H), 6.82(dd, 1H), 6.75(d, 1H), 3.20(t, 2H), 2.93(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.55(s, 3H)

[0691] **실시예 94: 5-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 제조**



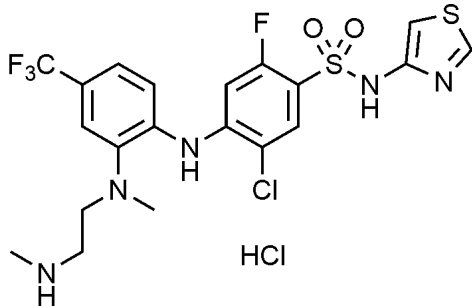
[0692]

[0693] 상기 실시예 92에서의 터트-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii)를 N,N,N'-트리메틸에탄-1,2-디아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 ((5-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로페닐)술폰일)(싸이아졸-4-일)카바메이트(0.05 g, 0.08 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 49.8%)을 얻었다.

[0694] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.72(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.2(t, 1H), 6.95(m, 2H), 6.80(t, 1H), 6.38(d, 1H),

3.01(t, 2H), 2.68(s, 3H), 2.40(t, 2H), 2.15(s, 3H)

[0696] 실시예 95: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

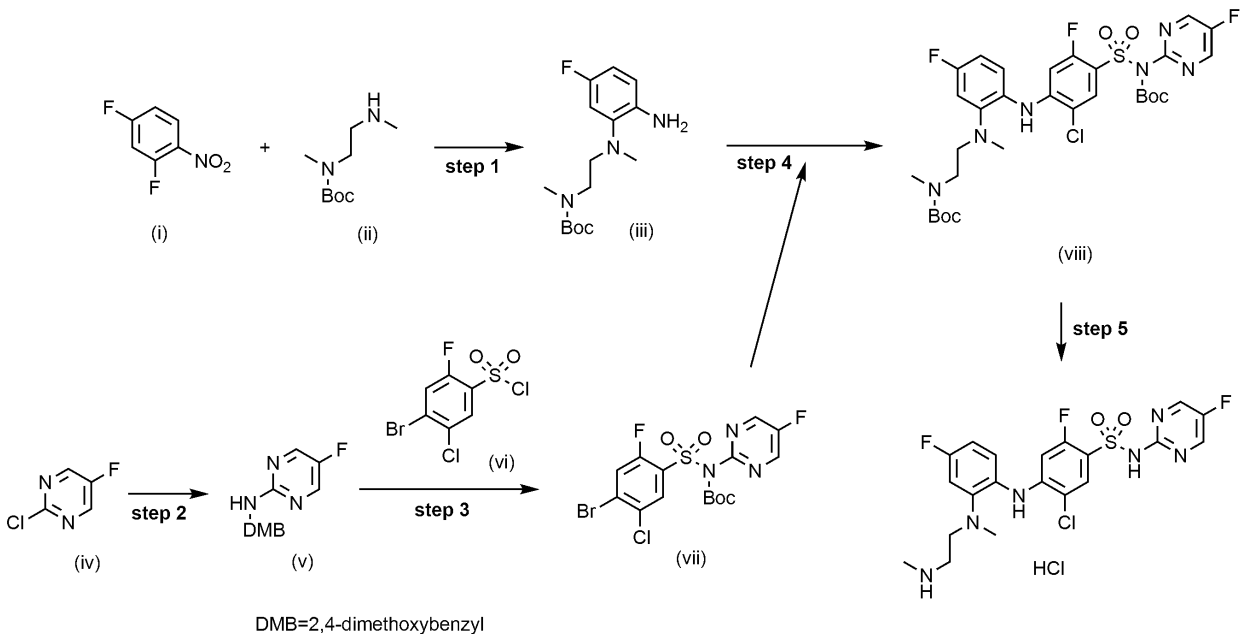


[0697]

[0698] 상기 실시예 92에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-1-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((2-((4-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술폰아미드)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 55.5%)을 얻었다.

[0699] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.74(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.54(s, 1H), 7.42(m, 2H), 7.06(s, 1H), 7.02(d, 1H), 3.35(t, 2H), 3.16(t, 2H), 2.73(s, 3H), 2.70(s, 3H)

[0701] 실시예 96: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0702]

[0703] 상기 실시예 92의 단계 2 대신 N-(2,4-디메톡시벤질)-5-플루오로피리미딘-2-아민(v)을 제조하였다. 구체적으로, 2-클로로-5-플루오로피리미딘(iv, 0.48 g, 3.62 mmol), (2,4-디메톡시페닐)메탄아민(0.60 g, 1.0 eq.)과 트리메틸아민(0.76 mL, 1.5 eq.)을 EtOH(10 mL)에 용해하였다. 70~80°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 감압 농축하여 얻어진 잔사를 EA/Hex = 1/2의 이동상으로 Column chromatography 분리하여 목적 화합물(v) 0.32 g(수율 34%)을 얻었다.

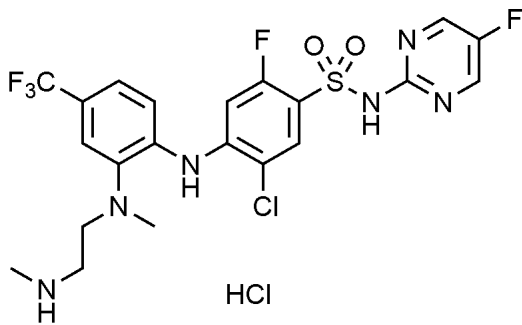
[0704] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.20(s, 2H), 7.13(d, 1H), 6.51(s, 1H), 6.41(d, 1H), 4.44(s, 2H), 3.82(s, 3H),

3.76(s, 3H)

[0706] 상기 실시예 92에서의 터트-부틸 싸이아졸-4-일카바메이트(v)을 상기 제조한 N-(2,4-디메톡시벤질)-5-플루오로 피리미딘-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는, 실시예 92의 단계 1, 3, 4 및 5와 동일한 공정을 통해 목적 화합물을 얻었다.

[0707] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.43(m, 2H), 7.99(t, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.03(d, 1H), 6.88(t, 1H), 6.45(d, 1H), 3.20(t, 2H), 3.10(t, 2H), 2.71(s, 3H), 2.67(s, 3H)

[0709] 실시예 97: 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

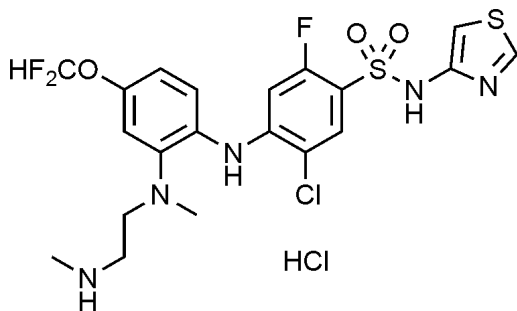


[0710]

[0711] 상기 실시예 96에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-1-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)술폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 58.3%)을 얻었다.

[0712] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.47(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.53(d, 1H), 7.41(m, 2H), 7.01(t, 1H), 3.45(t, 2H), 3.16(t, 2H), 2.74(s, 3H), 2.69(s, 3H)

[0714] 실시예 98: 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

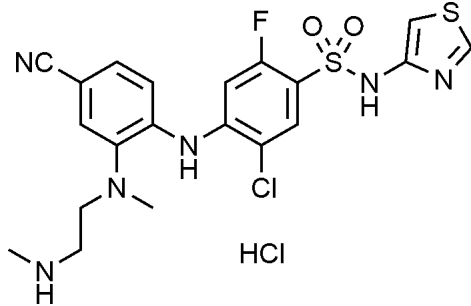


[0715]

[0716] 상기 실시예 92에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((4-(N-(터트-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술폰아미드)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-(디플루오로메톡시)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 55.7%)을 얻었다.

[0717] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.73(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.02(s, 2H), 6.94(d, 1H), 6.85(t, 1H), 6.55(d, 1H), 3.25(t, 2H), 3.10(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.66(s, 3H)

[0719] 실시예 99: 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

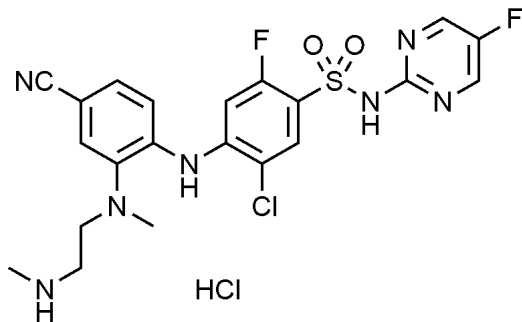


[0720]

[0721] 상기 실시예 92에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 3-플루오로-4-니트로벤조니트릴로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((2-((4-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술폰아미드)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-시아노페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트 (0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 56.1%)을 얻었다.

[0722] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.75(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.47(t, 1H), 7.32(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.07(d, 1H), 3.28(t, 2H), 3.17(t, 2H), 2.71(s, 3H), 2.70(s, 3H)

[0724] 실시예 100: 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

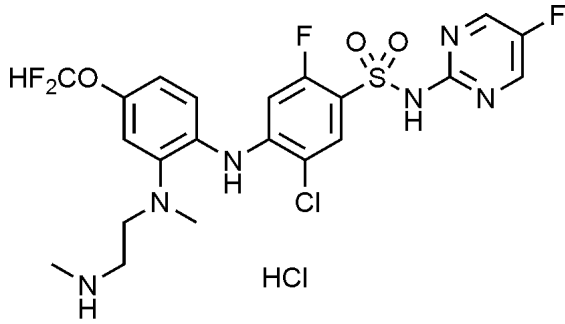


[0725]

[0726] 상기 실시예 96에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 3-플루오로-4-니트로벤조니트릴로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)술폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)-5-시아노페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.7%)을 얻었다.

[0727] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.43(s, 2H), 8.10(d, 1H), 7.63(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.17(d, 1H), 3.34-3.32(m, 2H), 3.19-3.16(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.71(s, 3H)

[0729] 실시예 101: 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0730]

[0731]

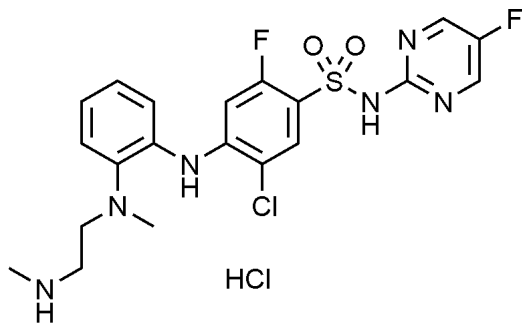
상기 실시예 96에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)술폰모일)-5-플루오로페닐)아미노)-5-(디플루오로메톡시)페닐)(메틸)아미노)에틸(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 58.2%)을 얻었다.

[0732]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.42(s, 2H), 8.01(d, 1H), 7.33-7.17(m, 3H), 6.71(d, 1H), 3.35-3.32(m, 2H), 3.13-3.10(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.67(s, 3H)

[0734]

실시예 102: 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0735]

[0736]

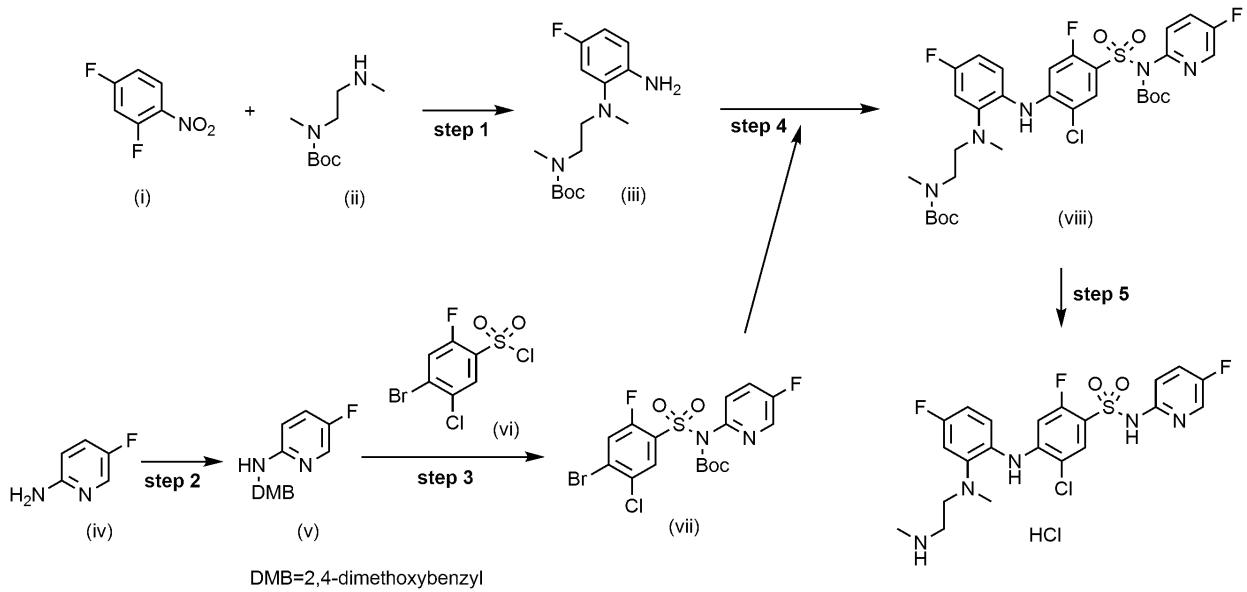
상기 실시예 96에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 1-플루오로-2-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)술폰모일)-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 60.7%)을 얻었다.

[0737]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.42(s, 2H), 8.00(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.03(d, 1H), 6.94(d, 1H), 6.69(s, 1H), 6.52(d, 1H), 3.34-3.32(m, 2H), 3.12-3.10(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.67(s, 3H)

[0739]

실시예 103: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0740]

[0741]

상기 실시예 92의 단계 2 대신 N-(2,4-디메톡시벤질)-5-플루오로피리딘-2-아민(v)을 제조하였다. 구체적으로, 5-플루오로피리딘-2-아민(iv, 0.55 g, 0.01 mmol)과 2,4-디메톡시벤즈알데하이드(0.45 g, 0.9 eq.)를 DCM(10 mL)에 용해시켰다. 1시간 동안 실온 교반시킨 후, 15분 간격으로 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(1.0 g, 1 eq.)를 세 번 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후, TLC로 반응 종결을 확인하였다. H₂O(10 mL)를 넣고 디클로로메탄(10 mL)으로 2번 추출하였다. 유기층에 MgSO₄을 넣고 교반, 여과 건조하였다. 여과액을 감압 농축한 후 얻어진 잔사를 EA/Hex = 1/4의 이동상으로 Column chromatography 분리하여 N-(2,4-디메톡시벤질)-5-플루오로피리딘-2-아민(v) 0.65 g(수율 51%)을 얻었다.

[0742]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.90(d, 1H), 7.16(m, 2H), 6.46(d, 1H), 6.41(d, 1H), 6.34(m, 1H), 4.36(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.77(s, 3H)

[0744]

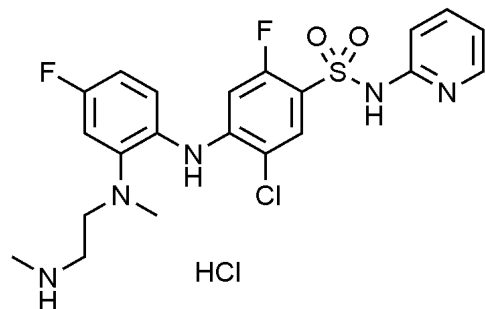
상기 실시예 92에서의 터트-부틸 싸이아졸-4-일카바메이트(v)을 상기 제조한 N-(2,4-디메톡시벤질)-5-플루오로피리딘-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는, 실시예 92의 단계 1, 3, 4 및 5와 동일한 공정을 통해 목적 화합물을 얻었다.

[0745]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.05(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.26-6.87(m, 4H), 6.42(d, 1H), 3.38-3.25(m, 2H), 3.10-3.09(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.65(s, 3H)

[0747]

실시예 104: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(피리딘-2-일)벤젠설폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0748]

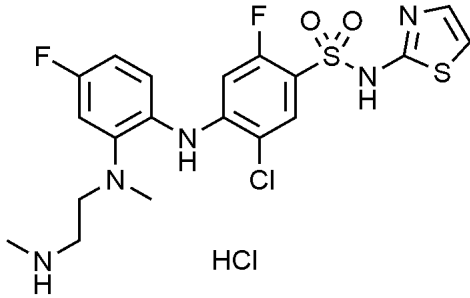
[0749]

상기 실시예 103에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 피리딘-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(피리딘-2-일)설폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07

mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 60.0%)을 얻었다.

[0750] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.01-7.92(m, 2H), 7.29-7.24(m, 3H), 7.03(d, 2H), 6.87(d, 1H), 6.46(d, 1H), 3.42-3.40(m, 2H), 3.11-3.08(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.66(s, 3H)

[0752] 실시예 105: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

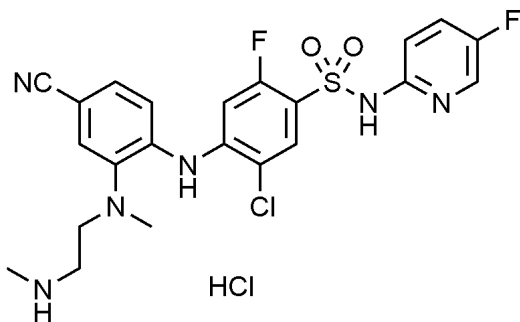


[0753]

[0754] 상기 실시예 103에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(싸이아졸-2-일)술폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.8%)을 얻었다.

[0755] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.84(d, 2H), 7.28-7.04(m, 3H), 6.89(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.46(d, 1H), 3.26-3.24(m, 2H), 3.11-3.08(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.66(s, 3H)

[0757] 실시예 106: 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

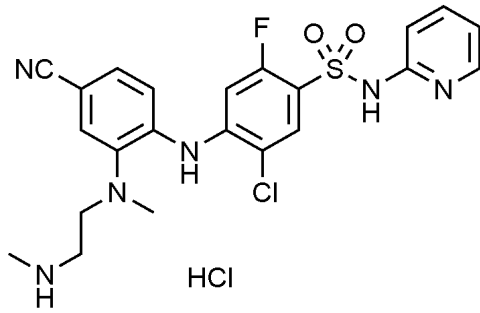


[0758]

[0759] 상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 3-플루오로-4-니트로벤조니트릴로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)술폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)-5-시아노페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 56.0%)을 얻었다.

[0760] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.05-8.01(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.55-7.46(m, 2H), 7.33(d, 1H), 7.14(d, 1H), 3.34-3.32(m, 2H), 3.18-3.17(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.71(s, 3H)

[0762] 실시예 107: 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0763]

[0764]

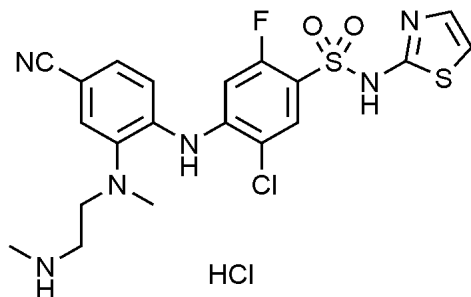
상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 3-플루오로-4-니트로벤조니트릴로, 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 피리딘-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(피리딘-2-일)술포아미드)-5-플루오로페닐)아미노)-5-시아노페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 57.2%)을 얻었다.

[0765]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.05(d, 1H), 7.97-7.86(s, 2H), 7.62(s, 1H), 7.46(d, 1H), 7.33-7.19(m, 3H), 7.01-6.97(m, 1H), 3.32-3.31(m, 2H), 3.19-3.16(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.71(s, 3H)

[0767]

실시예 108: 5-클로로-4-((4-시아노-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술포아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0768]

[0769]

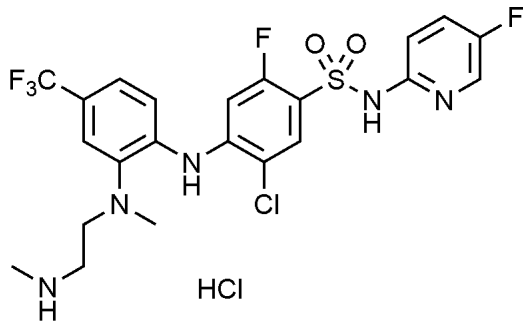
상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 3-플루오로-4-니트로벤조니트릴로, 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(싸이아졸-2-일)술포아미드)-5-플루오로페닐)아미노)-5-시아노페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 60.2%)을 얻었다.

[0770]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.96(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.46(d, 1H), 7.28-7.14(m, 3H), 6.77(d, 1H), 3.32-3.30(m, 2H), 3.20-3.17(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.71(s, 3H)

[0772]

실시예 109: 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)벤젠술포아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0773]

[0774]

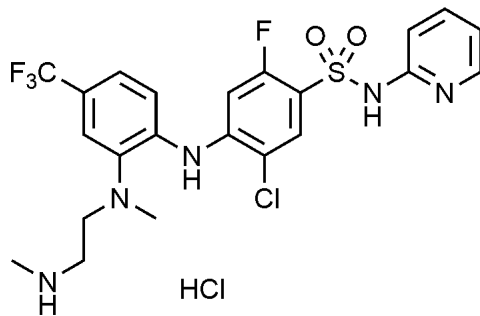
상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-1-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)술폰아미노)-5-플루오로페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 58.2%)을 얻었다.

[0775]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.05(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.53(m, 2H), 7.43(s, 2H), 7.17(m, 1H), 7.02(d, 1H), 3.47(t, 2H), 3.17(t, 2H), 2.74(s, 3H), 2.70(s, 3H)

[0777]

실시예 110: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0778]

[0779]

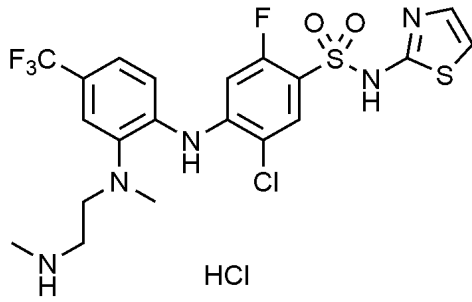
상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-1-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로, 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 피리딘-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(피리딘-2-일)술폰아미노)-5-플루오로페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 58.8%)을 얻었다.

[0780]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.02(d, 1H), 7.98(t, 1H), 7.86(t, 1H), 7.53(s, 1H), 7.40(m, 2H), 7.31(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.99(m, 1H), 3.34(t, 2H), 3.17(t, 2H), 2.74(s, 3H), 2.71(s, 3H)

[0782]

실시예 111: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0783]

[0784]

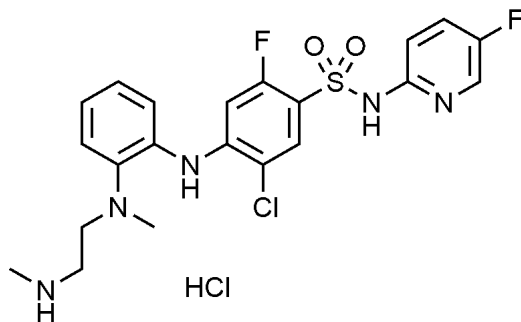
상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-1-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로, 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 *tert*-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(싸이아졸-2-일)술폰아미노)-5-플루오로페닐)아미노)-5-(트리플루오로메틸)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 58.6%)을 얻었다.

[0785]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.93(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.41(m, 2H), 7.13(d, 1H), 7.07(d, 1H), 6.77(d, 1H), 3.34(t, 2H), 3.18(t, 2H), 2.75(s, 3H), 2.71(s, 3H)

[0787]

실시예 112: 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0788]

[0789]

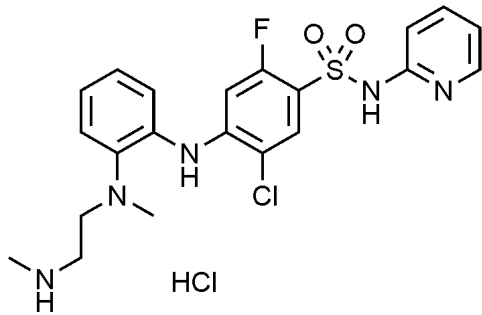
상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 1-플루오로-2-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 *tert*-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)술폰아미노)-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 61.3%)을 얻었다.

[0790]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.06(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.51(m, 1H), 7.30(m, 2H), 7.22(t, 1H), 7.15(m, 2H), 6.70(d, 1H), 3.26(t, 2H), 3.11(t, 2H), 2.67(s, 6H)

[0792]

실시예 113: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0793]

[0794]

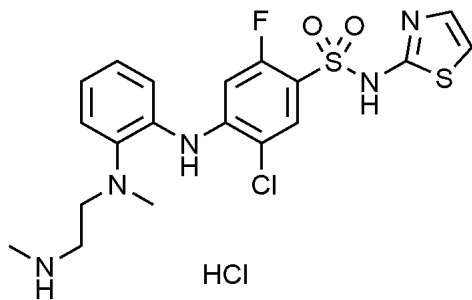
상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 1-플루오로-2-니트로벤젠으로, 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 피리딘-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(피리딘-2-일)술폰모일)-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 61.6%)을 얻었다.

[0795]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.03(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.30(t, 3H), 7.23(t, 1H), 7.17(t, 1H), 7.04(m, 1H), 6.73(d, 1H), 3.26(t, 2H), 3.12(t, 2H), 2.68(s, 3H), 2.67(s, 3H)

[0797]

실시예 114: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0798]

[0799]

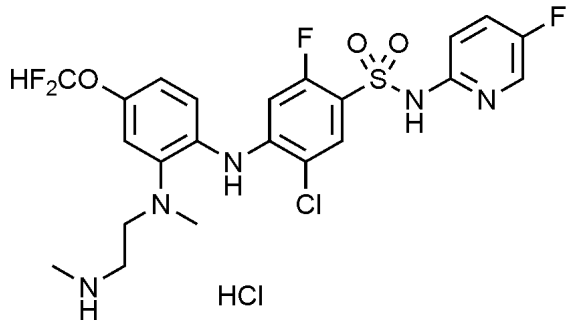
상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 1-플루오로-2-니트로벤젠으로, 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(싸이아졸-2-일)술폰모일)-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 61.3%)을 얻었다.

[0800]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.86(d, 1H), 7.30(m, 2H), 7.20(m, 2H), 7.12(d, 1H), 6.75(m, 2H), 3.26(t, 2H), 3.12(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.68(s, 3H)

[0802]

실시예 115: 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0803]

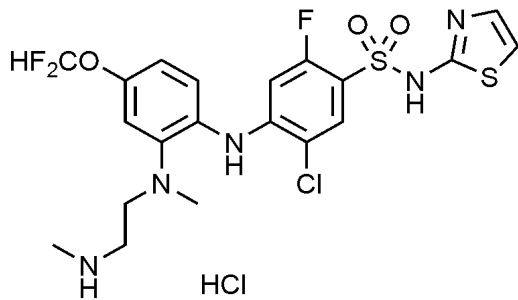
[0804] 상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 *tert*-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(*N*-(2,4-디메톡시벤질)-*N*-(5-플루오로피리딘-2-일)술폰모일)-5-플루오로페닐)아미노)-5-(디플루오로메톡시)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 58.2%)을 얻었다.

[0805]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.06(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.52(m, 1H), 7.29(d, 1H), 7.16(m, 1H), 7.02(d, 1H), 6.94(m, 1H), 6.84(t, 1H), 6.53(d, 1H), 3.26(t, 2H), 3.10(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.66(s, 3H)

[0807]

실시예 116: 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-*N*-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0808]

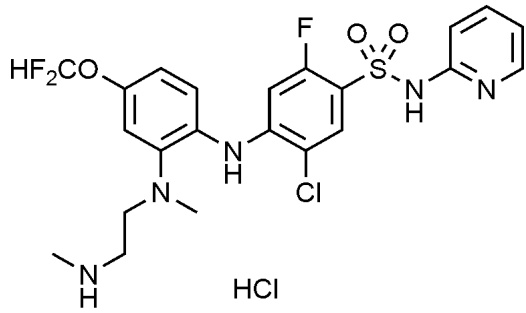
[0809] 상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로-1-니트로벤젠으로, 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 *tert*-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(*N*-(2,4-디메톡시벤질)-*N*-(싸이아졸-2-일)술폰모일)-5-플루오로페닐)아미노)-5-(디플루오로메톡시)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 58.7%)을 얻었다.

[0810]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.85(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.11(d, 1H), 7.03(d, 1H), 6.94(d, 1H), 6.85(t, 1H), 6.75(d, 1H), 6.58(d, 1H), 3.23(t, 2H), 3.12(t, 2H), 2.72(s, 3H), 2.67(s, 3H)

[0812]

실시예 117: 5-클로로-4-((4-(디플루오로메톡시)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-*N*-(피리딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0813]

[0814]

상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로-1-니트로벤젠으로, 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 피리딘-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(피리딘-2-일)술포아미드)-5-플루오로페닐)아미노)-5-(디플루오로메톡시)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.3%)을 얻었다.

[0815]

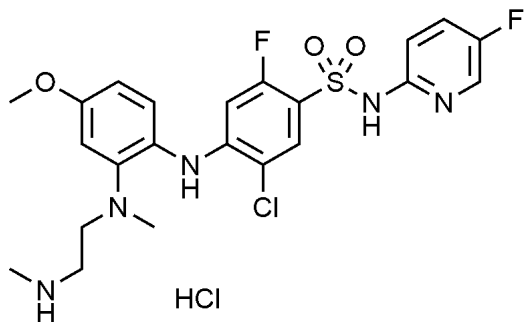
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.04(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.90(t, 1H), 7.30(m, 2H), 7.06(m, 2H), 6.93(d, 1H), 6.84(t, 1H), 6.56(d, 1H), 3.26(t, 2H), 3.11(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.67(s, 3H)

[0817]

실시예

118:

5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술포아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0818]

[0819]

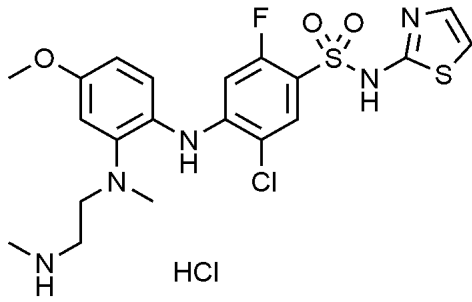
상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-4-메톡시-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)술포아미드)-5-플루오로페닐)아미노)-5-메톡시페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.5%)을 얻었다.

[0820]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.05(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.18-7.14(m, 2H), 6.80-6.73(m, 2H), 6.35(d, 1H), 3.82(s, 3H), 3.25-3.23(m, 2H), 3.09-3.07(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.64(s, 3H)

[0822]

실시예 119: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(사이아졸-2-일)벤젠술포아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0823]

[0824]

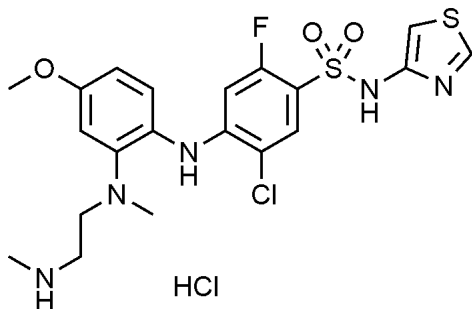
상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-4-메톡시-1-니트로벤젠으로, 5-플루오로 피리딘-2-아민(iv)을 싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-(2-(4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(싸이아졸-2-일)술폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)-5-메톡시페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트 (5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 60.0%)을 얻었다.

[0825]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.81(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.81-6.73(m, 3H), 6.40(d, 1H), 3.82(s, 3H), 3.30-3.28(m, 2H), 3.25-3.24(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.66(s, 3H)

[0827]

실시예 120: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0828]

[0829]

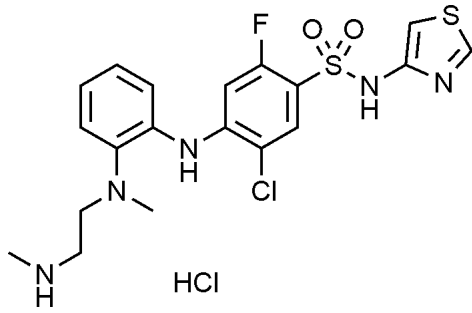
상기 실시예 92에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-4-메톡시-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((4-(N-(터트-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술폰아미드)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-메톡시페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 55.5 %)을 얻었다.

[0830]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.73(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.02(d, 1H), 6.82(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.36(d, 1H), 3.85(s, 3H), 3.26-3.24(m, 2H), 3.09-3.07(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.64(s, 3H)

[0832]

실시예 121: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0833]

[0834]

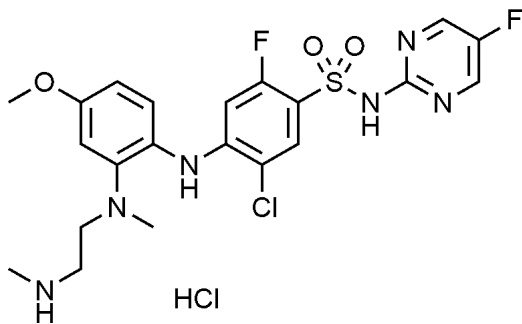
상기 실시예 92에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 1-플루오로-2-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 57.5%)을 얻었다.

[0835]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.74(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.33-7.18 (m, 4H), 7.04(d, 1H), 6.70(d, 1H), 3.26-3.24(m, 2H), 3.12-3.09(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.66(s, 3H)

[0837]

실시예 122: 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0838]

[0839]

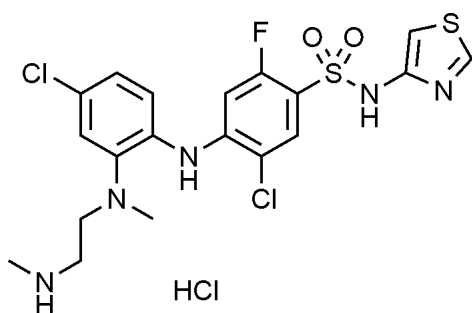
상기 실시예 96에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-4-메톡시-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)술폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)-5-메톡시페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.5%)을 얻었다.

[0840]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.42(s, 2H), 7.96(d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.82(d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.36(d, 1H), 3.81(s, 3H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.17-3.08(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.65(s, 3H)

[0842]

실시예 123: 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

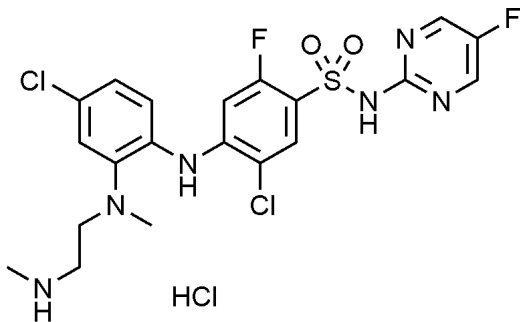


[0843]

[0844] 상기 실시예 92에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 4-클로로-2-플루오로-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((4-(N-(터트-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술폰아미드)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-클로로페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 55.8%)을 얻었다.

[0845] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.74(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.31-7.14 (m, 3H), 7.04(d, 1H), 6.64(d, 1H), 3.26-3.24(m, 2H), 3.11-3.10(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.66(s, 3H)

[0847] 실시예 124: 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

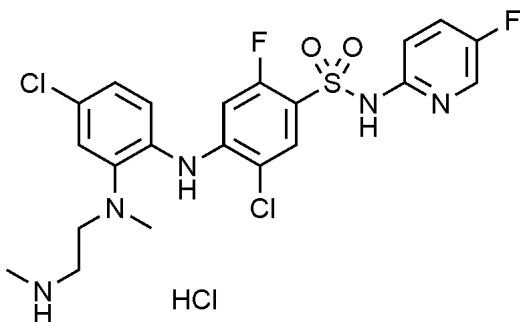


[0848]

[0849] 상기 실시예 96에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 4-클로로-2-플루오로-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)술폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.3%)을 얻었다.

[0850] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.42(s, 2H), 8.01(d, 1H), 7.27(d, 2H), 7.15-7.13(m, 1H), 6.64(d, 1H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.13-3.11(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.67(s, 3H)

[0852] 실시예 125: 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

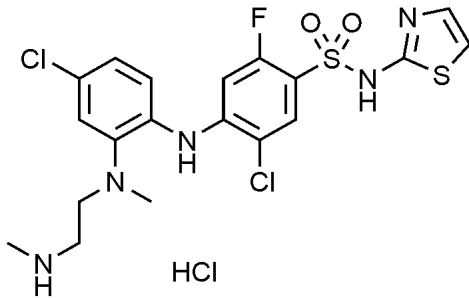


[0853]

[0854] 상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 4-클로로-2-플루오로-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)술폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.3%)을 얻었다.

[0855] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.06(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.54-7.50(m, 2H), 7.27-7.13(m, 4H), 6.63(d, 1H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.11-3.09(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.66(s, 3H)

[0857] 실시예 126: 5-클로로-4-((4-클로로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0858]

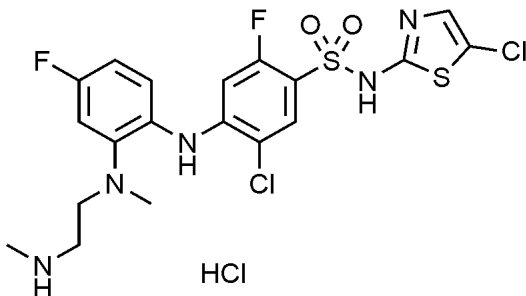
[0859] 상기 실시예 103에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 4-클로로-2-플루오로-1-니트로벤젠으로, 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((5-클로로-2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(싸이아졸-2-일)술폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.8%)을 얻었다.

[0860]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.87(d, 1H), 7.27(d, 2H), 7.15-7.12(m, 2H), 6.75-6.68(m, 2H), 3.26-3.25(m, 2H), 3.13-3.10(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.68(s, 3H)

[0862]

실시예 127: 5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0863]

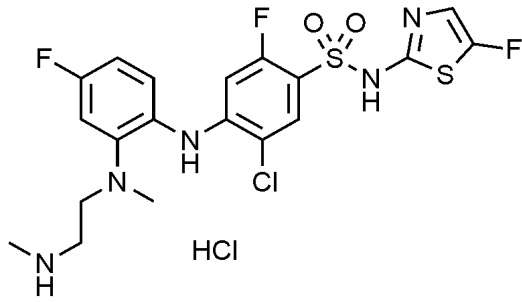
[0864] 상기 실시예 103에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 5-클로로싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-N-(2,4-디메톡시벤질)술폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.2%)을 얻었다.

[0865]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.82(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.27(s, 1H), 7.05(d, 1H), 6.90(t, 1H), 6.48(d, 1H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.12-3.09(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.67(s, 3H)

[0867]

실시예 128: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0868]

[0869]

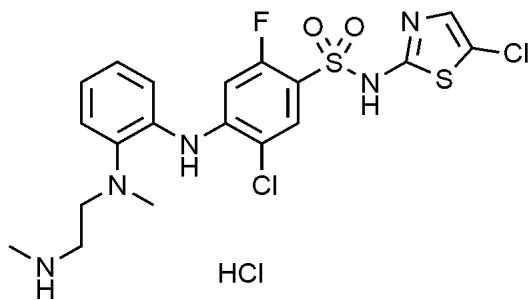
상기 실시예 103에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 5-플루오로싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 *tert*-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)술포모일)-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.8%)을 얻었다.

[0870]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.82(t, 1H), 7.30(t, 1H), 7.05-6.91(m, 3H), 6.48(d, 1H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.12-3.10(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.67(s, 3H)

[0872]

실시예 129: 5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술포아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0873]

[0874]

상기 실시예 103에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 5-클로로싸이아졸-2-아민으로, 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 1-플루오로-2-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 *tert*-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-N-(2,4-디메톡시벤질)술포모일)-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.8%)을 얻었다.

[0875]

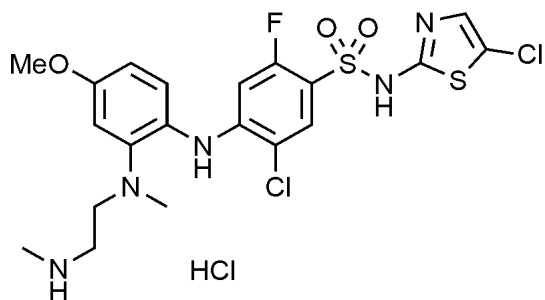
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.84(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.19(m, 3H), 6.75(d, 1H), 3.26(t, 2H), 3.13(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.69(s, 3H)

[0877]

실시예

130:

5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-2-플루오로-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술포아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0878]

[0879]

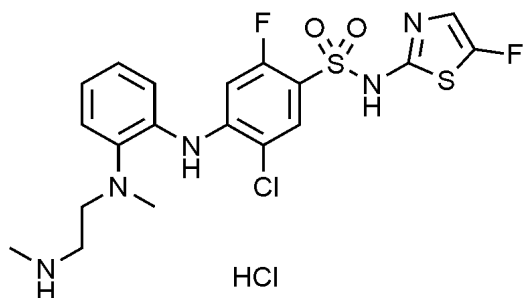
상기 실시예 103에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 5-클로로싸이아졸-2-아민으로, 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-4-메톡시-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 *tert*-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-N-(2,4-디메톡시벤질)술폰아미노)-5-플루오로페닐)아미노)-5-메톡시페닐)(메틸)아미노)에틸(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 58.7%)을 얻었다.

[0880]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.79(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.19(s, 1H), 6.80(d, 1H), 6.75(dd, 1H), 6.41(d, 1H), 3.82(s, 3H), 3.26(t, 2H), 3.10(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.68(s, 3H)

[0882]

실시예 131: 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아מיד 하이드로클로라이드의 제조



[0883]

[0884]

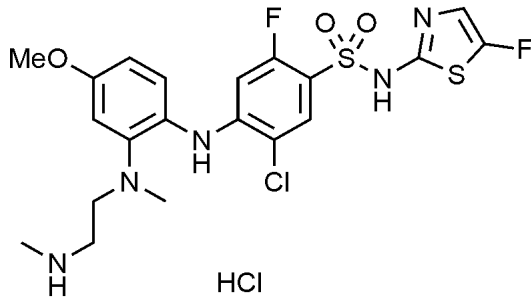
상기 실시예 103에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 5-플루오로싸이아졸-2-아민으로, 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 1-플루오로-2-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 *tert*-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)술폰아미노)-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 60.5%)을 얻었다.

[0885]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.84(d, 1H), 7.31(m, 2H), 7.22(m, 2H), 7.00(s, 1H), 6.76(d, 1H), 3.27(t, 2H), 3.13(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.69(s, 3H)

[0887]

실시예 132: 5-클로로-2-플루오로-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)-4-((4-메톡시-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아מיד 하이드로클로라이드의 제조



[0888]

[0889]

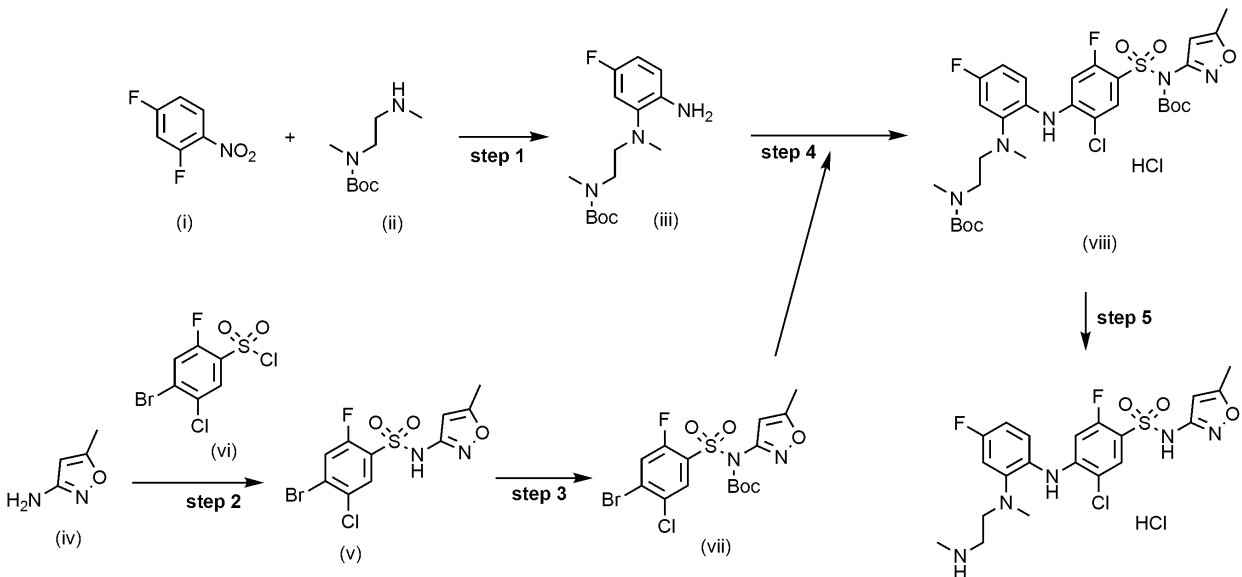
상기 실시예 103에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 5-플루오로싸이아졸-2-아민으로, 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-4-메톡시-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로싸이아졸-2-일)술폰)모일)-5-플루오로페닐)아미노)-5-메톡시페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.3%)을 얻었다.

[0890]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.79(t, 1H), 7.22(t, 1H), 6.99(s, 1H), 6.86(d, 1H), 6.78(dd, 1H), 6.40(d, 1H), 3.83(s, 3H), 3.34(t, 2H), 3.11(t, 2H), 2.75(s, 3H), 2.67(s, 3H)

[0892]

실시예 133: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸 (2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸아이소옥사졸-3-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0893]

[0894]

상기 실시예 92의 단계 2 및 3 대신 tert-부틸 ((4-브로모-5-클로로-2-플루오로페닐)술폰) (5-메틸이소옥사졸-3-일)카바메이트(vii)을 제조하였다. 구체적으로, 5-메틸이소옥사졸-3-아민(iv, 1.00 g, 10.19 mmol), (4-브로모-5-클로로-2-플루오로벤젠)술폰 클로라이드(vi, 3.14 g, 1.0 eq.)과 피리딘(2.4 mL, 3.0 eq.)을 DCM(25 mL)에 용해하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응물에 H₂O(30 mL)을 넣고 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층에 MgSO₄를 넣고 교반, 여과 건조하였다. 감압 농축하여 얻어진 잔사를 EA/Hex = 1/1의 이동상으로 Column chromatography 분리하여 목적 화합물(v) 1.0g (수율 27%)을 얻었다.

[0895]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.66(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.44(d, 1H), 5.88(broad, 1H), 2.33(s, 3H)

[0897]

상기 제조한 4-브로모-5-클로로-2-플루오로-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)벤젠술폰아미드(v, 1.00 g, 2.71 mmol), N,N-디메틸아미노피리딘(0.06 g, 0.2 eq.)과 디-tert-부틸 디카보네이트(1.1 mL, 2.0 eq.)을 테트라하이드로퓨란(20 mL)에 용해하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응물에 H₂O(30 mL)을 넣

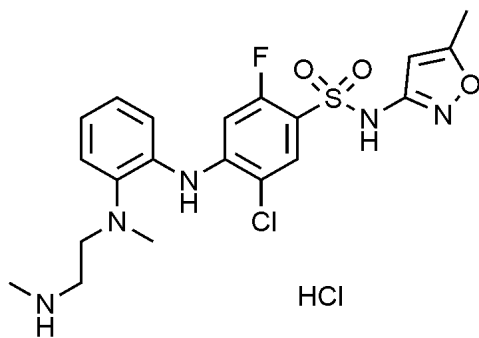
고 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층에 MgSO₄를 넣고 교반한 후, 여과 및 건조하였다. 감압 농축하여 얻어진 잔사를 EA/Hex = 1/2의 이동상으로 Column chromatography 분리하여 목적 화합물(vii) 0.40 g(수율 31%)을 얻었다.

[0898] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.19(d, 1H), 7.93(d, 1H), 6.34(s, 1H), 2.49(s, 3H), 1.36(s, 9H)

[0900] 상기 제조한 tert-부틸 ((4-브로모-5-클로로-2-플루오로페닐)술포닐)(5-메틸이소옥사졸-3-일)카바메이트(vii)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1, 4 및 5와 동일한 공정을 통해 목적 화합물을 얻었다.

[0901] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.8(d, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 7.25(t, 1H), 7.21-7.19(m, 1H), 6.71(d, 1H), 6.07(s, 1H), 2.70(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.32(s, 3H)

[0903] 실시예 134: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)벤젠술포나미드 하이드로클로라이드의 제조

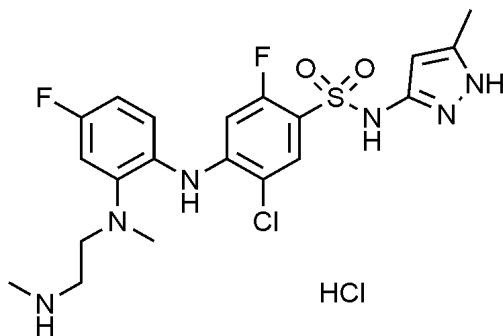


[0904]

[0905] 상기 실시예 133에서의 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 1-플루오로-2-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((2-((4-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)술포미드)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트 (0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 65.6%)을 얻었다.

[0906] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.79(d, 1H), 7.21(t, 1H), 7.00(d, 1H), 6.98(t, 1H), 6.41(d, 1H), 5.85(s, 1H), 3.24-3.23(m, 2H), 3.05-3.03(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.22(s, 3H)

[0908] 실시예 135: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)벤젠술포나미드 하이드로클로라이드의 제조



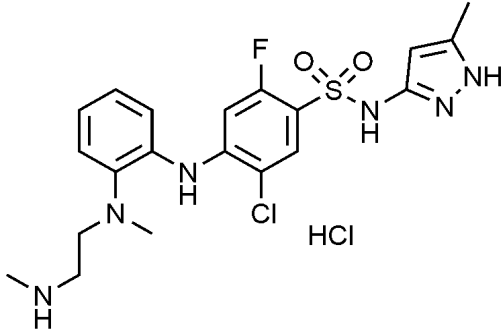
[0909]

[0910] 상기 실시예 133에서의 5-메틸이소옥사졸-3-아민(iv)을 tert-부틸 3-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-카복실레이트로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 3-((N-(tert-부톡시카보닐)-4-((2-((2-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로페닐)술포나미드)-5-메틸-1H-피라졸-1-카복실레이트 (0.05g, 0.07mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5

mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 64.7%)을 얻었다.

[0911] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.86(1H), 7.27(t, 1H), 7.06(d, 1H), 6.89(t, 1H), 6.47(d, 1H), 6.08(d, 1H), 3.15-3.12(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.34(s, 3H)

[0913] 실시예 136: 5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

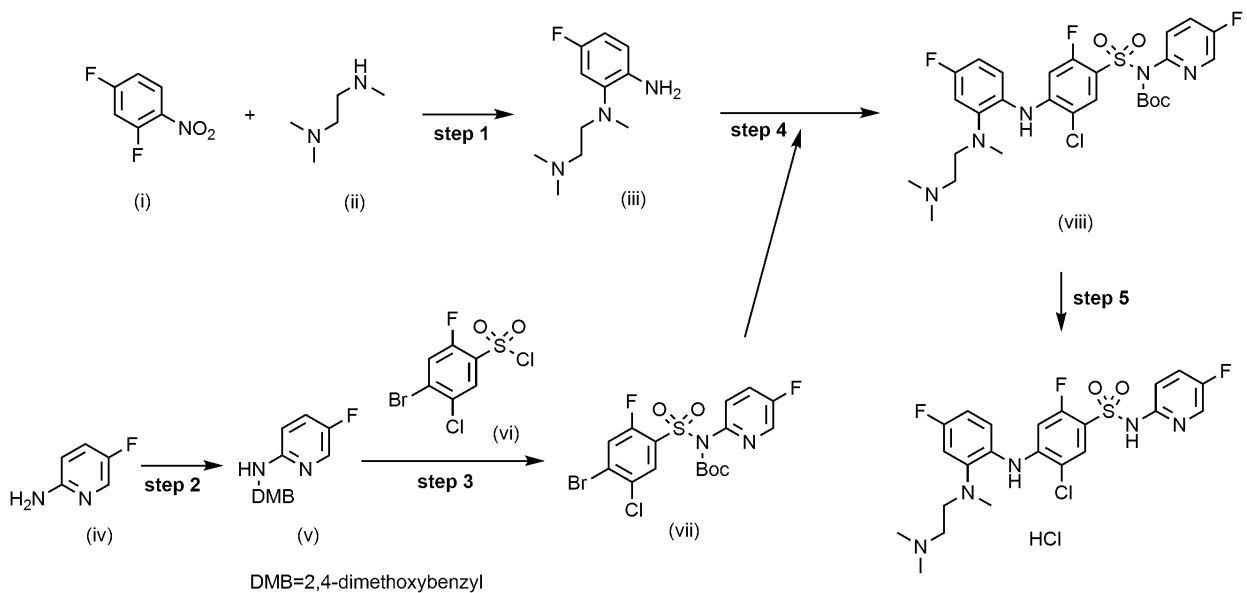


[0914]

[0915] 상기 실시예 133에서의 5-메틸이소옥사졸-3-아민(iv)을 터트-부틸 3-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-카복실레이트로, 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 1-플루오로-2-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 3-((N-(터트-부톡시카보닐)-4-((2-((2-(터트-부톡시카보닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로페닐)술폰아미드)-5-메틸-1H-피라졸-1-카복실레이트 (0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 65.7%)을 얻었다.

[0916] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.88(d, 1H), 7.35-7.21(m, 4H), 6.72(d, 1H), 6.08(s, 1H), 3.35-3.33(m, 2H), 3.14-3.11(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.34(s, 3H)

[0918] 실시예 137: 5-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



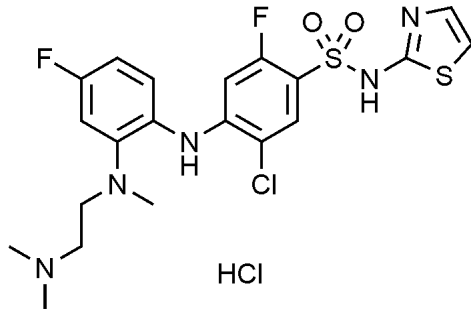
[0919]

[0920] 상기 실시예 103에서 터트-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii)를 N,N,N'-트리메틸에탄-1,2-디아민으로 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103와 동일한 방법으로 중간체(viii)를 제조하였다. 얻어진 중간체 5-

로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(5-플루오로피리딘-2-일)벤젠술폰아미드(viii, 0.05 g, 0.08 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 48.3%)을 얻었다.

[0921] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.06(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.53(m, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.16(dd, 1H), 7.04(m, 1H), 6.88(m, 1H), 6.35(d, 1H), 3.33(t, 2H), 3.20(t, 2H), 2.92(s, 6H), 2.71(s, 3H)

[0923] 실시예 138: 5-클로로-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조

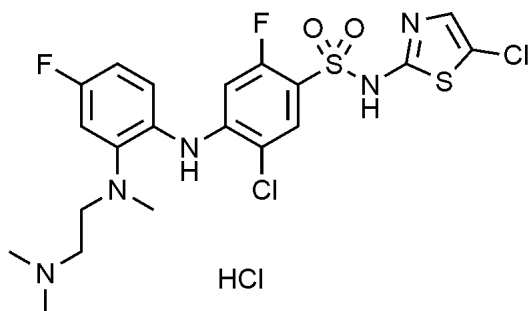


[0924]

[0925] 상기 실시예 137에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 5-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드(0.05 g, 0.08 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 48.4%)을 얻었다.

[0926] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.83(d, 1H), 7.27(m, 1H), 7.12(t, 1H), 7.04(m, 1H), 6.90(t, 1H), 6.75(d, 1H), 6.40(d, 1H), 3.34(t, 2H), 3.22(t, 2H), 2.83(s, 6H), 2.73(s, 3H)

[0928] 실시예 139: 5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0929]

[0930] 상기 실시예 137에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 5-클로로싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-N-(2,4-디메톡시벤질)-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로벤젠술폰아미드(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 47.9%)을 얻었다.

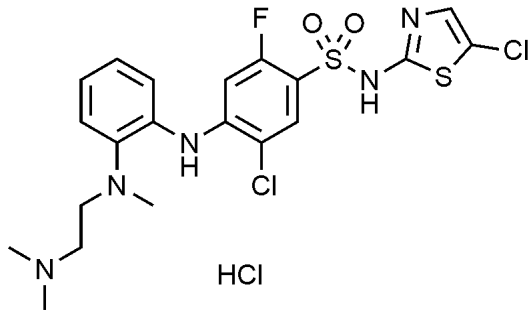
[0931] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.82(d, 1H), 7.28(t, 1H), 7.19(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.89(t, 1H), 6.41(d, 1H), 3.30(t, 2H), 3.23(t, 2H), 2.84(s, 6H), 2.74(s, 3H)

[0933]

실시예

140:

5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0934]

[0935]

상기 실시예 137에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 5-클로로싸이아졸-2-아민으로, 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 2-플루오로-1-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체

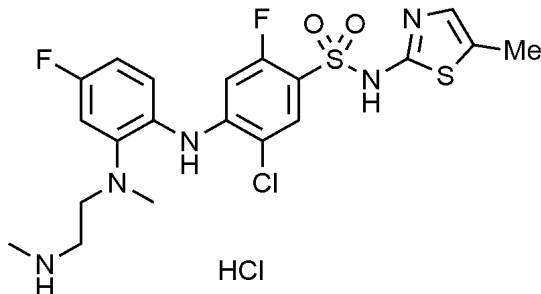
5-클로로-N-(5-클로로싸이아졸-2-일)-N-(2,4-디메톡시벤질)-4-((2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)페닐)아미노)-2-플루오로벤젠술폰아미드 (0.05g, 0.07mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 48.2%)을 얻었다.

[0936]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.84(d, 1H), 7.31(t, 2H), 7.25(t, 1H), 7.20(t, 2H), 6.40(d, 1H), 3.36(t, 2H), 3.24(t, 2H), 2.86(s, 6H), 2.72(s, 3H)

[0938]

실시예 141: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(5-메틸싸이아졸-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0939]

[0940]

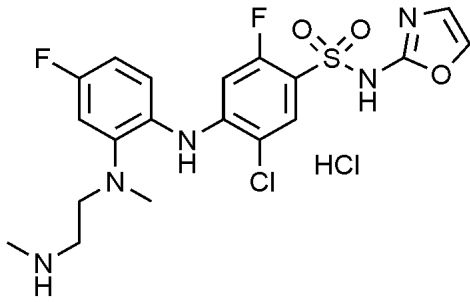
상기 실시예 103에서의 5-플루오로피리딘-2-아민(iv)을 5-메틸싸이아졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 터트-부틸 (2-((2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-메틸싸이아졸-2-일)술폰아미드)-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트 (0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 53.0%)을 얻었다.

[0941]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.83(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.05(dd, 1H), 6.89(t, 1H), 6.82(s, 1H), 6.47(d, 1H), 3.27(t, 2H), 2.11(t, 2H), 2.72(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.24(s, 3H)

[0943]

실시예 142: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(옥사졸-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0944]

[0945]

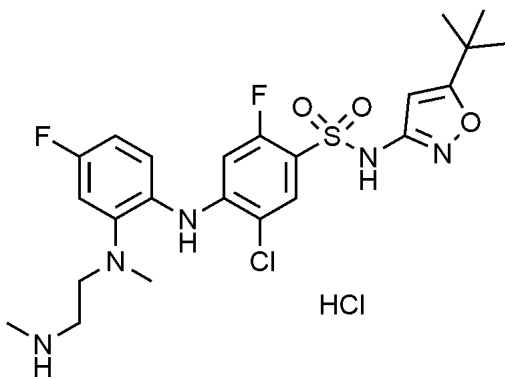
상기 실시예 133에서의 5-메틸이소옥사졸-3-아민(iv)을 옥사졸-2-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 *tert*-부틸 (2-((2-((4-(*N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-(옥사졸-2-일)술폰아미노)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.03 g, 0.05 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.01 g, 47.5%)을 얻었다.

[0946]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 1H NMR (500 MHz, MeOD): 7.87(d, 1H), 7.25-7.22(m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.85-6.84(m, 1H), 6.42(d, 1H), 5.48(s, 1H), 3.25-3.24(m, 2H), 3.09-3.07(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.61(s, 3H)

[0948]

실시예 143: *N*-(5-(*tert*-부틸)이소옥사졸-3-일)-5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0949]

[0950]

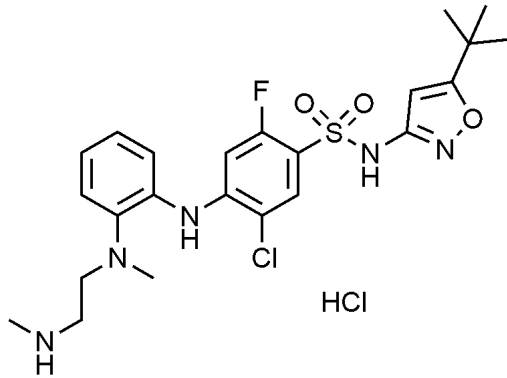
상기 실시예 133에서의 5-메틸이소옥사졸-3-아민(iv)을 5-(*tert*-부틸)이소옥사졸-3-아민으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 *tert*-부틸 (2-((2-((4-(*N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-(5-(*tert*-부틸)이소옥사졸-3-일)술폰아미노)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.03 g, 0.04 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.01 g, 46.4%)을 얻었다.

[0951]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.78(d, 1H), 7.19-7.16(m, 1H), 6.97(d, 1H), 6.82-6.79(m, 1H), 6.42(d, 1H), 5.87(s, 1H), 3.30-3.29(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.64(s, 3H), 1.23(s, 9H)

[0953]

실시예 144: *N*-(5-(*tert*-부틸)이소옥사졸-3-일)-5-클로로-2-플루오로-4-((2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0954]

[0955]

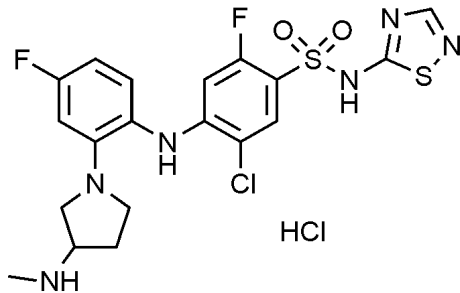
상기 실시예 133에서의 5-메틸이소옥사졸-3-아민(iv)을 5-(tert-부틸)이소옥사졸-3-아민으로, 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠(i)을 1-플루오로-2-니트로벤젠으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((2-((4-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-(5-(tert-부틸)이소옥사졸-3-일)술폰아미노)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.03 g, 0.04 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.01 g, 46.0%)을 얻었다.

[0956]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.83(d, 1H), 7.23(d, 2H), 7.14-7.10(m, 2H), 6.70(d, 1H), 5.89(s, 1H), 3.30-3.27(m, 2H), 3.13-3.11(m, 2H), 2.66(s, 6H), 1.23(s, 9H)

[0958]

실시예 145: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(1,2,4-싸이아다리아졸-5-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0959]

[0960]

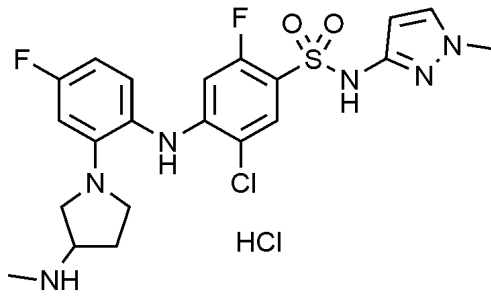
상기 실시예 133에서의 5-메틸이소옥사졸-3-아민(iv)을 1,2,4-싸이아다리아졸-5-아민으로, tert-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii)을 tert-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (1-(2-((4-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-(1,2,4-싸이아다리아졸-5-일)술폰아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 56.0%)을 얻었다.

[0961]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.39(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.14(t, 1H), 6.73(d, 1H), 6.68(t, 1H), 6.08(d, 1H), 3.78(t, 1H), 3.58(dd, 1H), 3.48(m, 1H), 3.40(dd, 1H), 2.67(s, 3H), 2.34(m, 1H), 1.99(m, 1H)

[0963]

실시예 146: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0964]

[0965]

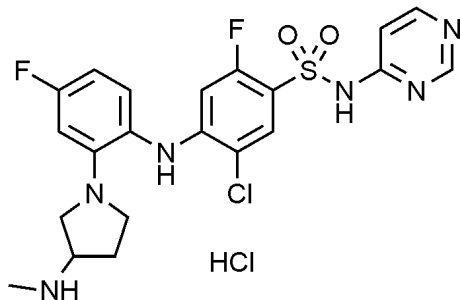
상기 실시예 133에서의 5-메틸이소옥사졸-3-아민(iv)을 1-메틸-1H-피라졸-3-아민으로, tert-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii)을 tert-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (1-(2-((4-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)술포닐)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 56.1%)을 얻었다.

[0966]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.68(d, 1H), 7.38(s, 1H), 7.13(t, 1H), 6.75(dd, 1H), 6.86(t, 1H), 6.06(d, 1H), 6.00(s, 1H), 3.78(t, 1H), 3.70(s, 3H), 3.56(dd, 1H), 3.48(m, 1H), 3.41(dd, 1H), 3.39(s, 3H), 2.36(m, 1H), 1.98(m, 1H)

[0968]

실시예 147: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(피리미딘-4-일)벤젠술포나미드 하이드로클로라이드의 제조



[0969]

[0970]

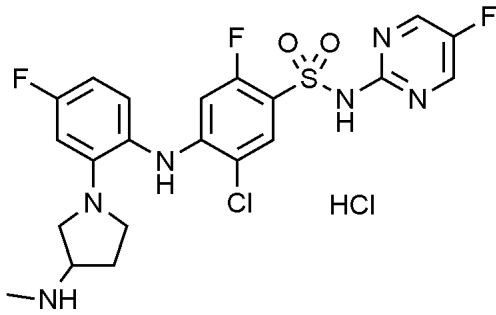
상기 실시예 133에서의 5-메틸이소옥사졸-3-아민(iv)을 피리미딘-4-아민으로, tert-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii)을 tert-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 ((4-((2-(3-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)-4-플루오로페닐)아미노)-5-클로로-2-플루오로페닐)술포닐)(피리미딘-4-일)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 56.2%)을 얻었다.

[0971]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.45(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.12(d, 1H), 7.00(t, 1H), 6.72(dd, 1H), 6.66(td, 1H), 6.04(d, 1H), 3.78(t, 1H), 3.56(dd, 1H), 3.47(m, 1H), 3.40(dd, 1H), 2.65(s, 3H), 2.31(m, 1H), 1.98(m, 1H)

[0973]

실시예 148: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(5-플루오로 피리미딘-2-일)벤젠술포나미드 하이드로클로라이드의 제조



[0974]

[0975]

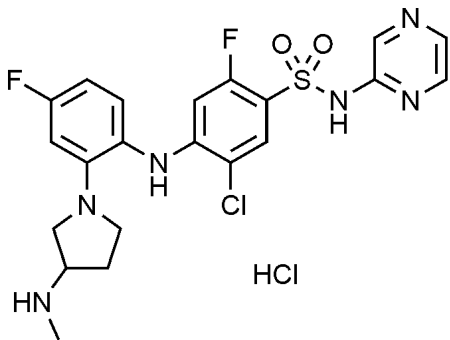
상기 실시예 96에서의 tert-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트 (ii)을 tert-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (1-(2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시벤질)-N-(5-플루오로피리미딘-2-일)술폰아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 59.8%)을 얻었다.

[0976]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.46(s, 2H), 7.94(d, 1H), 7.11(td, 1H), 6.72(d, 1H), 6.66(td, 1H), 6.04(d, 1H), 3.77(t, 1H), 3.57(dd, 1H), 3.48(m, 1H), 3.41(dd, 1H), 2.66(s, 3H), 2.33(m, 1H), 1.99(m, 1H)

[0978]

실시예 149: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(피라진-2-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0979]

[0980]

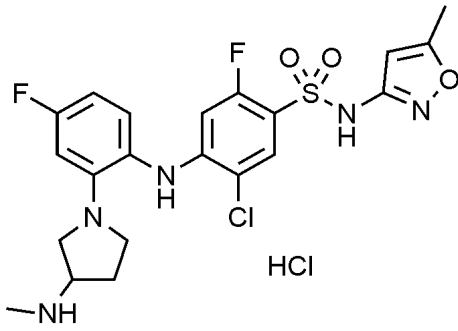
상기 실시예 96에서의 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (iv)을 2-클로로피라진으로, tert-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트 (ii)을 tert-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (1-(2-((2-클로로-4-(N-(2,4-디메톡시페닐)-N-(피라진-2-일)술폰아미노)-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 60.9%)을 얻었다.

[0981]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.29(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.09(dd, 1H), 6.70(dd, 1H), 6.64(t, 1H), 6.05(d, 1H), 5.45(d, 1H), 3.76(m, 1H), 3.54(dd, 1H), 3.44(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.29(m, 1H), 1.90(m, 1H)

[0983]

실시예 150: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드의 제조



[0984]

[0985]

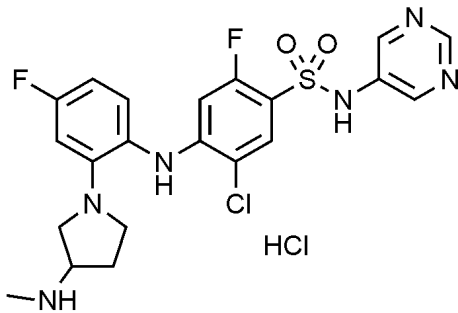
상기 실시예 133에서의 tert-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii)를 tert-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 tert-부틸(1-(2-((4-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)술포모일)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.06 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 56.1%)을 얻었다.

[0986]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7.80(d, 1H), 7.14(dd, 1H), 6.73(d, 1H), 6.69(dd, 1H), 6.09(d, 1H), 6.07(s, 1H), 3.76(t, 1H), 3.58(m, 2H), 3.43(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.05(m, 2H)

[0988]

실시예 151: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)아미노)-N-(피리미딘-5-일)벤젠술포나미드 하이드로클로라이드의 제조



[0989]

[0990]

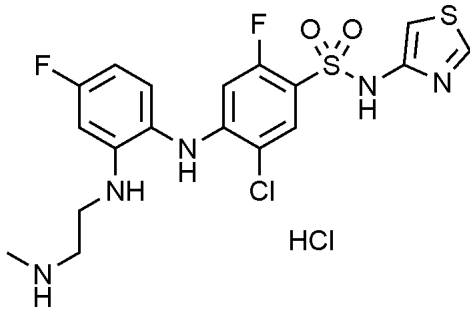
상기 실시예 133에서의 5-메틸이소옥사졸-3-아민(iv)을 피리미딘-5-아민으로, tert-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii)를 tert-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸(1-(2-((4-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-(피리미딘-5-일)술포모일)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 56.2%)을 얻었다.

[0991]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.87(s, 1H), 8.59(d, 2H), 7.79(d, 1H), 7.12(td, 1H), 6.73(d, 1H), 6.67(td, 1H), 6.07(d, 1H), 3.76(t, 1H), 3.50(m, 2H), 3.54(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.32(m, 1H), 1.98(m, 1H)

[0993]

실시예 152: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술포나미드 하이드로클로라이드의 제조



[0994]

[0995]

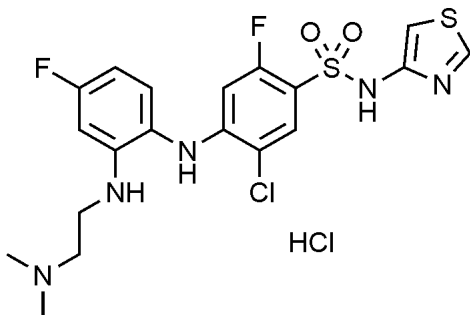
상기 실시예 92에서의 tert-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii)를 tert-부틸 (2-아미노에틸)(메틸)카바메이트로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((2-((4-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술포모일)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)아미노)에틸)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.07 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 56.9%)을 얻었다.

[0996]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.72(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.07(t, 1H), 7.00(s, 1H), 6.63(d, 1H), 6.49(t, 1H), 6.05(d, 1H), 3.46(t, 2H), 3.17(t, 2H), 2.70(s, 3H)

[0998]

실시예 153: 5-클로로-4-((2-((2-(di 메틸아미노)에틸)아미노)-4-플루오로페닐)아미노)-2-플루오로-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술포나미드 하이드로클로라이드의 제조



[0999]

[1000]

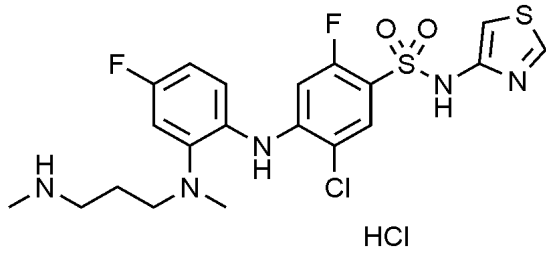
상기 실시예 92에서의 tert-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii)를 N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(3-(메틸아미노)프로필)카바메이트으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸 (2-((4-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술포모일)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)(2-(di 메틸아미노)에틸)카바메이트(0.02 g, 0.0003 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60℃로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.01 g, 70.5%)을 얻었다.

[1001]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.73(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.08(t, 1H), 7.01(s, 1H), 6.66(d, 1H), 6.50(t, 1H), 6.04(d, 1H), 3.53(t, 2H), 3.30(t, 2H), 2.90(s, 6H)

[1003]

실시예 154: 5-클로로-2-플루오로-4-((4-플루오로-2-(메틸(3-(메틸아미노)프로필)아미노)페닐)아미노)-N-(싸이아졸-4-일)벤젠술포나미드 하이드로클로라이드의 제조



[1004]

[1005]

상기 실시예 92에서의 tert-부틸 메틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(ii)를 tert-부틸 메틸(3-(메틸아미노)프로필)카바메이트으로 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 중간체를 제조하였다. 얻어진 중간체 tert-부틸(3-((2-((4-(N-(tert-부톡시카보닐)-N-(싸이아졸-4-일)술폴라모일)-2-클로로-5-플루오로페닐)아미노)-5-플루오로페닐)(메틸)아미노)프로필)(메틸)카바메이트(0.05 g, 0.7 mmol)에 1M HCl in 에틸아세테이트(5 mL)를 넣었다. 50~60°C로 가열하며 밤새 교반시킨 후 TLC로 반응 종결을 확인하였다. 반응액을 여과하여 목적 화합물(0.02 g, 55.9%)을 얻었다.

[1006]

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8.74(s, 1H), 7.78(d, 1h), 7.25(m, 1H), 7.03(m, 2H), 6.88(m, 1H), 6.29(d, 1H), 3.06(d, 2H), 2.80(d, 2H), 2.70(s, 3H), 2.60(s, 3H), 1.81(d, 2H)

[1008]

실험예

[1009]

길항제로서의 활성을 측정하기 위해 소듐이온채널1.7(Nav1.7) 및 소듐이온채널1.5(Nav1.5)에 대한 차단효과 실험을 하기와 같이 수행하였다.

[1011]

1) 세포배양

[1012]

hNav1.7 HEK293 세포주는 인간 배아 신장(human embryonic kidney;HEK) 293 세포에 인간 소듐이온채널1.7 유전자(type IX voltage-gated sodium channel alpha subunit)가 안정적으로 발현되어 있는 세포주이며 Millipore에서 구매하여 사용하였다. 배양 배지는 DMEM F-12에 100X NEAA를 1% 비율이 되도록 하고, heat inactivated FBS는 10%가 되도록 섞은 후, 항생제로서 P/S를 1% 비율이 되도록 제조하였다. 계대배양 시 제한효소로서 G-418을 첨가하였으며, T75 플라스크에 약 80% 정도의 밀도가 되도록 37, 5% CO2 incubator에서 2일 또는 3일간 배양한 hNav1.7 HEK293 세포를 0.05% 트립신 용액으로 처리하여 플라스크에서 떨어뜨린 후, 원심 분리하여 세포들을 수집하고 실험에 사용하였다.

[1014]

hNav1.5 HEK293 세포주는 인간 배아 신장(human embryonic kidney;HEK) 293 세포에 인간 소듐이온채널1.5 유전자(Homo sapiens sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit (SCN5A))가 안정적으로 발현되어 있는 세포주이며 Creacell에서 구매하여 사용하였다. 배양 배지는 DMEM에 100X L-glutamine을 2% 비율이 되도록 하고, heat inactivated FBS는 10%가 되도록 섞은 후, 항생제로서 P/S를 1% 비율이 되도록 제조하였다. 계대배양시 제한효소로서 G-418을 첨가하였으며, T75 플라스크에 약 80% 정도의 밀도가 되도록 37, 5% CO2 incubator에서 2일 또는 3일간 배양한 hNav1.5 HEK293 세포를 0.05% 트립신 용액으로 처리하여 플라스크에서 떨어뜨린 후, 원심 분리하여 세포들을 수집하고 실험에 사용하였다.

[1016]

2) 화합물 샘플 제조

[1017]

본 발명의 실시예에서 제조한 화합물들을 디메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide; DMSO)에 용해시켜 실험에 사용하였다. 각 화합물은 90 mM 및 10 mM의 DMSO stock solution으로 제조하여 세포 외부용액(4 mM KCl, 138 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.8 mM CaCl₂, 5.6 mM Glucose, 10 mM HEPES, pH 7.45)에 각 농도별로 희석하여 최종 DMSO의 농도는 0.3% 이하가 되도록 하였다.

[1019]

3) 소듐이온채널 차단효과 측정

[1020] 소듐 이온채널의 억제 효과를 측정하기 위하여 Fluxion사의 IonFlux16 Auto patch clamp 기계와 전용 플레이트를 사용하였다. 세포를 세포 외부용액(4 mM KCl, 138 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.8 mM CaCl₂, 5.6 mM Glucose, 10 mM HEPES, pH 7.45)에 분포시킨 뒤 플레이트의 지정된 영역에 분주하고, 제조한 화합물 샘플을 각각의 농도로 희석한 뒤 플레이트의 지정된 영역에 분주하였다. 플레이트에 세포와 화합물 샘플, 그리고 세포 내부용액(100 mM CsF, 45 mM CsCl, 5 mM NaCl, 5 mM EGTA, 10 mM HEPES, pH 7.2)의 분주를 완료하여 기기에 장착하고 설정된 프로그램에 따라 약물의 이온채널에 대한 억제 여부를 측정하였다.

[1022] 구체적으로, 화합물당 8개의 농도를 설정하였고, 화합물을 처리하기 전 발생한 피크 전류에 대한, 각 농도의 화합물을 50초 동안 세포에 처리한 후 발생한 피크전류의 억제 정도를 백분율로 계산하여 억제 백분율을 구하였으며, 시그마 플롯 프로그램을 사용하여 IC₅₀ 값(μM)을 산출하였고, 그 결과는 하기 표 2 내지 표 5에 나타내었다.

표 2

[1023]

실시예	Nav1.7(IC ₅₀)	실시예	Nav1.7(IC ₅₀)	실시예	Nav1.7(IC ₅₀)	실시예	Nav1.7(IC ₅₀)
1	0.035	21	0.066	41	> 1	61	> 1
2	0.026	22	> 1	42	> 1	62	> 1
3	0.103	23	0.357	43	> 1	63	> 10
4	0.044	24	0.049	44	> 1	64	1.174
5	0.120	25	n/a	45	0.236	65	0.541
6	0.182	26	0.066	46	0.686	66	0.160
7	0.125	27	> 1	47	0.375	67	0.028
8	0.489	28	> 0.3	48	0.086	68	0.103
9	1.505	29	0.362	49	0.609	69	0.241
10	0.396	30	> 1	50	0.328	70	0.050
11	1.007	31	0.044	51	n/a	71	0.435
12	0.412	32	0.017	52	0.061	72	0.046
13	0.372	33	> 1	53	> 1	73	0.100
14	0.447	34	0.241	54	> 1	74	0.278
15	0.369	35	0.205	55	0.012	75	0.126
16	0.108	36	0.051	56	> 1	76	0.149
17	0.053	37	0.058	57	> 1	77	0.032
18	> 1	38	0.027	58	> 1	78	0.212
19	> 1	39	0.053	59	> 1	79	0.216
20	0.021	40	0.013	60	0.073	80	0.028

표 3

[1025]

실시예	Nav1.7(IC ₅₀)	실시예	Nav1.7(IC ₅₀)	실시예	Nav1.7(IC ₅₀)	실시예	Nav1.7(IC ₅₀)
81	0.023	101	0.10	121	0.06	141	0.05
82		102	0.11	122	0.47	142	0.36
83		103	0.04	123	0.05	143	0.19
84		104	0.11	124	0.12	144	>10
85		105	0.02	125	0.08	145	1.40
86	0.277	106	0.23	126	0.02	146	0.39
87	0.140	107	0.46	127	0.008	147	0.25
88	1.929	108	0.02	128	0.009	148	0.11
89	1.216	109	0.05	129	0.004	149	0.30
90	0.352	110	0.07	130	0.006	150	0.36
91	6.581	111	0.01	131	0.027	151	>10
92	0.04	112	0.22	132	0.184	152	
93	0.35	113	0.59	133	0.67	153	
94	0.10	114	0.02	134	0.02	154	
95	0.03	115	0.07	135	0.24		

96	0.08	116	0.05	136	>10		
97	0.06	117	0.12	137	0.30		
98	0.04	118	0.20	138	0.24		
99	0.12	119	0.02	139	0.06		
100	1.09	120	0.14	140	3.67		

표 4

[1027]

실시예	Nav1.5(IC ₅₀)	실시예	Nav1.5(IC ₅₀)	실시예	Nav1.5(IC ₅₀)
1	> 10	24	> 10	40	> 10
2	> 10	26	> 10	48	> 10
3	6.723	32	> 10	52	> 10
9	> 10	36	> 10	55	> 10
10	> 10	37	> 10	67	> 10
21	> 3	39	> 10		

표 5

[1029]

실시예	Nav1.5(IC ₅₀)	실시예	Nav1.5(IC ₅₀)	실시예	Nav1.5(IC ₅₀)
92	25.03	101	> 10	128	1.83
95	8.2	102	> 10	148	> 10
96	> 10	103	> 10	149	> 10
97	> 10	104	> 10	150	> 10
98	> 10	105	> 10	151	> 10
99	> 10	106	> 10		
100	> 10	127	5.54		