



등록특허 10-2473971



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년12월05일
(11) 등록번호 10-2473971
(24) 등록일자 2022년11월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/76 (2006.01) *A61K 31/166* (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07C 307/10* (2006.01)
C07D 307/10 (2006.01) *C07D 307/93* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 213/76 (2013.01)
A61K 31/166 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7002880
- (22) 출원일자(국제) 2021년01월21일
 심사청구일자 2022년01월26일
- (85) 번역문제출일자 2022년01월26일
- (65) 공개번호 10-2022-0020390
- (43) 공개일자 2022년02월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2021/002088
- (87) 국제공개번호 WO 2021/149776
 국제공개일자 2021년07월29일
- (30) 우선권주장
 JP-P-2020-008757 2020년01월22일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문현
 JP2007511614 A
 JP2016534027 A
 JP2012508203 A
 US20160222014 A1

(73) 특허권자
 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤
 일본국 도쿄도 기타구 우키마 5쵸메 5반 1고
 (72) 발명자
 잇시키 요시아키
 일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추
 가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
 와타나베 후미오
 일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반
 치 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
 제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 16 항

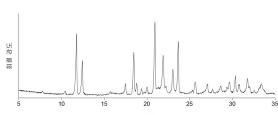
심사관 : 조호정

(54) 발명의 명칭 항종양 활성을 갖는 아릴 아마이드 유도체

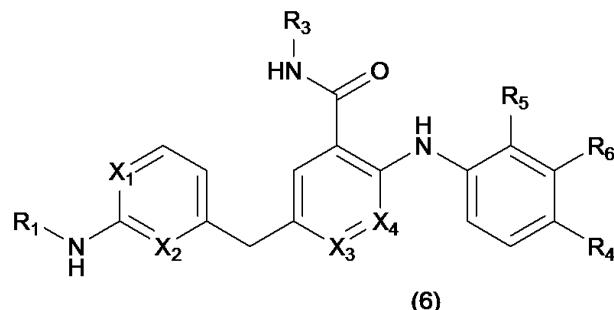
(57) 요 약

본 개시는, 예를 들어, 하기 화학식(6)[식 중, X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 각각 독립하여 $-CR_2=$ 또는 $-N=N=$ 이고, R_2 는 예를 들어 할로젠 원자이고, R_1 은 예를 들어 $-S(=O)_2-NH-R_8$ 이고, R_8 은 예를 들어 C1~6 알킬기이고, R_3 은 예를 들어 수소 원자이고, R_5 는 예를 들어 할로젠 원자이고, R_6 은 예를 들어 수소 원자이고, R_4 는 예를 들어 사이클로프로필기

(뒷면에 계속)

대 표 도

이다.]로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물을 제공한다. 본 개시에 의해 제공되는 화합물, 염 또는 용매화물은 높은 RAF/MEK 복합체 안정화 활성을 가져, 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 이용할 수 있다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/18 (2013.01)*A61K 31/44* (2013.01)*A61K 31/4436* (2013.01)*A61K 31/444* (2013.01)*A61P 35/00* (2018.01)*C07C 307/10* (2013.01)*C07D 307/10* (2013.01)*C07D 307/93* (2013.01)*C07D 405/12* (2013.01)

(72) 발명자

도미자와 마사키

일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추
가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

하다 기히토

일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추
가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

핫토리 가즈오

일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치
추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

가와사키 겐이치

일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추
가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

효도 이쿠미

일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추
가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

아오키 도시히로

일본 가나가와켄 가마쿠라시 가지와라 200반치 추
가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

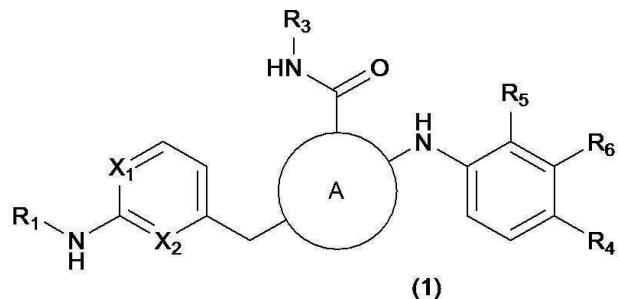
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.

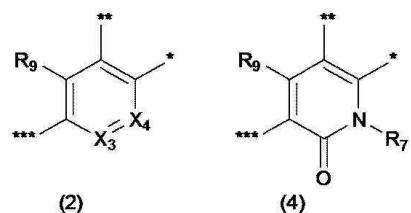
[화학식 1]



[식 중,

환 A는, 하기 화학식(2) 또는 (4)(여기에서, *, ** 및 ***가 붙은 결합순은 각각 $-\text{NH}-$, $-\text{CONH}-$ 및 $-\text{CH}_2-$ 에 결합하고 있다.)로 표시되는 기이고,

[화학식 2]



X_1, X_2, X_3 및 X_4 는 각각 독립하여 $-CR_2=$ 또는 $-N=0$ 이고,

R_2 는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

R_1 은 $-S(=O)_2-NH-R_8$ 또는 $-S(=O)_2-R_8\circ$ 이고,

R_8 은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.), 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R_3 은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R_5 는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

R_5 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 $C1 \sim 6$ 알킬기이고, R_4 는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기이고,

R_7 은 수소 원자 또는 메틸기이고,

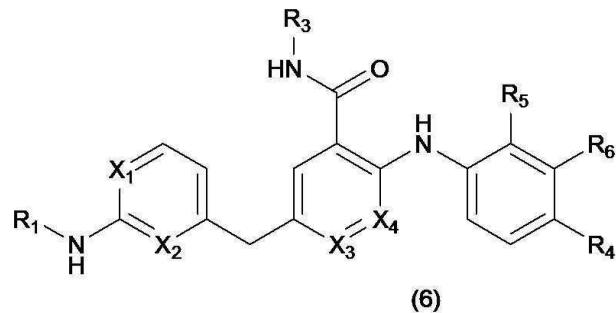
R_9 는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이다.]

청구항 2

제 1 항에 있어서,

화학식(1)로 표시되는 화합물은 하기 화학식(6)으로 표시되는 화합물인, 화합물, 염 또는 용매화물.

[화학식 3]



[식 중,

X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 각각 독립하여 -CR₂= 또는 -N=O]고,

R₂는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

R₁은 -S(=O)₂-NH-R₈ 또는 -S(=O)₂-R₈O]고,

R₈은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R₃은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R₅는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

R₆은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, R₄는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기이다.]

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R₂는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고,

R₈은, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R₃은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R₅는 할로젠 원자이고,

R₆은 수소 원자이고, R₄는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기인,

화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

R₂는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고,

R₈은, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단

환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고, R₃은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R₅는 할로젠 원자이고,

R₆은 수소 원자이고, R₄는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기인,

화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R₂는 수소 원자 또는 불소 원자이고,

R₈은, C1~4 알킬기(당해 C1~4 알킬기는 불소 원자 또는 C1~4 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 사이클로프로필기(당해 사이클로프로필기는 C1~4 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R₃은, 수소 원자, C1~4 알킬기, 사이클로프로필기 또는 C1~4 알콕시기(당해 C1~4 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R₅는 불소 원자이고,

R₆은 수소 원자이고, R₄는 아이오딘 원자 또는 사이클로프로필기인,

화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 6

제 2 항에 있어서,

R₂는 수소 원자 또는 불소 원자이고,

R₈은, C1~4 알킬기(당해 C1~4 알킬기는 불소 원자 또는 C1~4 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 사이클로프로필기(당해 사이클로프로필기는 C1~4 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R₃은, 수소 원자, C1~4 알킬기, 사이클로프로필기 또는 C1~4 알콕시기(당해 C1~4 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R₅는 불소 원자이고,

R₆은 수소 원자이고, R₄는 아이오딘 원자 또는 사이클로프로필기인,

화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

R₂는 불소 원자이고,

R₁은 $-S(=O)_2-NH-R_8$ 이고,

R₈은 C1~4 알킬기이고,

R₃은 수소 원자 또는 사이클로프로필기이고,

R₅는 불소 원자이고,

R_6 은 수소 원자이고, R_4 는 아이오딘 원자 또는 사이클로프로필기인, 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 8

제 2 항에 있어서,
 R_2 는 불소 원자이고,
 R_1 은 $-S(=O)_2-NH-R_8$ 이고,
 R_8 은 C1~4 알킬기이고,
 R_3 은 수소 원자 또는 사이클로프로필기이고,
 R_5 는 불소 원자이고,

R_6 은 수소 원자이고, R_4 는 아이오딘 원자 또는 사이클로프로필기인, 화합물, 염 또는 용매화물.

청구항 9

N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,
2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드,
2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,
N-사이클로프로필-5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드,
N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드,
3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드,
3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,
5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드,
3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로판-2-일설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,
3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,
3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메틸프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,
3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드,

5-[[3-(에틸설파모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드,

5-[[3-(에틸설파모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드,

4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-메틸설판일아닐리노)벤즈아마이드,

2-(4-에틴일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

2-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-(에틸설파모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-N-메톡시벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(옥산-4-일설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드,

2-[4-(다이플루오로메틸설판일)-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-[(4-플루오로-1-벤조싸이오펜-5-일)아미노]-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]옥시벤즈아마이드,

2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드,

2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드,

5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드,

5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-2-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]페리딘-4-카복사마이드,

5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-8-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복사마이드,

5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드,

5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드,

4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드, 및

1-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

로부터 선택되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.

청구항 10

N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드,

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

N-사이클로프로필-5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드,

N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로판-2-일설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메틸프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-((1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

틸]-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드,

5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드,

5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드,

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드,

4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드, 및

N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

로부터 선택되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.

청구항 11

N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드,

2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드, 및

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

로부터 선택되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.

청구항 12

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.

청구항 13

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드 혹은 그 나트륨염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.

청구항 14

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드 또는 그 약학상 허용될 수 있는 염.

청구항 15

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드 또는 그 나트륨염.

청구항 16

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 나트륨염.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는, RAF/MEK 복합체 안정화 활성 및/또는 MEK 저해 활성을 가져, 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용한 아릴 아마이드 유도체, 및 그와 같은 아릴 아마이드 유도체를 유효 성분으로서 함유하는 RAF/MEK 복합체 안정화제 또는 MEK 저해제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] MEK(마이토겐 활성화 프로틴 키나제)는 MAPK 시그널 경로의 세린·트레오닌 키나제이며, 세포 내에 시그널을 전달하여, 세포의 증식에 깊게 관여하고 있음이 알려져 있다(비특허문헌 1 참조). MEK 저해제로서는 PD0325901, CH4987655, 트라메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙 등이 보고되어 있고(특허문헌 1 및 비특허문헌 2 참조), 단체로 또는 RAF 저해제와의 병용에 의해, RAF 변이를 갖는 암, 예를 들어 BRAF 변이를 갖는 악성 흑색종에 대해서 임상상의 효과를 나타냄이 보고되어 있다(비특허문헌 3 및 4 참조).

[0003] 한편, MEK 저해제 중에는, RAS 변이를 갖는 암, 예를 들어 RAS 변이를 갖는 비소세포 폐암에 대한 임상상의 효과가 반드시 충분하지 않은 것이 있음이 알려져 있다. 실제, 셀루메티닙 및 트라메티닙은 KRAS 변이를 갖는 비소세포 폐암의 임상시험에 있어서 효과가 부족했던 경우가 보고되어 있다(비특허문헌 5 및 6 참조).

[0004] MEK 저해제로서뿐만 아니라 RAF/MEK 복합체의 안정화제로서도 알려져 있는 CH5126766(특허문헌 2 및 비특허문헌 7 및 8 참조)은, RAS 변이를 갖는 비소세포 폐암에 대해서 임상상의 효과를 나타냄이 보고되어 있다(비특허문헌 9 참조). 또한, CH5126766은 RAF/MEK 복합체를 안정화함과 함께, MEK 인산화의 항진(MAPK 시그널 경로의 피드백 활성화)(비특허문헌 10 참조)을 억제함도 보고되어 있다(비특허문헌 7 및 8 참조). 이 피드백 활성화는, RAS 변이를 갖는 암에 대한 MEK 저해제의 임상상의 효과가 반드시 충분하지 않은 이유의 하나라고도 생각되고 있다(비특허문헌 10 참조).

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2006/011466호

(특허문헌 0002) 국제 공개 제2007/091736호

비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) Nature. 2018, vol. 15, p. 709-720
- (비특허문헌 0002) Molecules. 2017, vol. 22, e1551
- (비특허문헌 0003) N. Engl. J. Med. 2012, vol. 367, p. 107-114
- (비특허문헌 0004) N. Engl. J. Med. 2012, vol. 367, p. 1694-1703
- (비특허문헌 0005) JAMA. 2017, vol. 317, no. 18, p. 1844-1853
- (비특허문헌 0006) Ann. Oncol. 2015, vol. 26, no. 5, p. 894-901
- (비특허문헌 0007) CancerRes. 2013, vol. 73, no. 13, p. 4050-4060

- (비)특허문현 0008) CancerCell. 2014, vol. 25, no. 5, p. 697-710
 (비)특허문현 0009) J. Clin. Oncol. 2017, vol. 35, no. 15, suppl., 2506
 (비)특허문현 0010) Nat. Rev. Clin. Oncol. 2014, vol. 11, p. 385-400

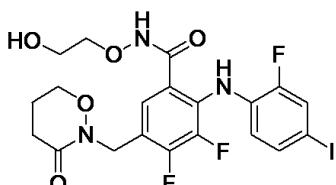
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용한 RAF/MEK 복합체 안정화제 또는 MEK 저해제는 몇 가지 알려져 있지만, 아직도, 소비자의 다양한 수요를 만족시키는 데 충분한 선택지가 존재한다고는 말할 수 없는 것이 실정이다.
- [0008] 그래서, 본 개시는, RAF/MEK 복합체 안정화 활성 및/또는 MEK 저해 활성을 가져, 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용한 신규 화합물, 또는 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용한 신규의 RAF/MEK 복합체 안정화제 또는 MEK 저해제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 발명자는, 상기와 같은 신규 화합물을 창생하기 위해서, 공지된 MEK 저해제인 하기 CH4987655와 공지된 RAF/MEK 복합체 안정화제인 하기 CH5126766에 주목했다.
- [0010] [화학식 1]

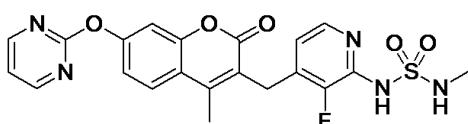


CH4987655

[0011]

[0012]

[화학식 2]



CH5126766

[0013]

[0014]

CH4987655는, 다른 MEK 저해제인 PD0325901과 비교하면, 비세포계에 있어서의 MEK 저해 활성은 동등하지만, MEK로부터의 보다 늦은 괴리를 나타낸다. 그리고, 필리핀원숭이 말초혈에서는 PD0325901보다 강한 MEK 저해 활성을 나타내고(IC_{50} 이 낮고), 보다 길게 지속되는 MEK 저해를 실현한다. 그들은, CH4987655의 벤즈아마이드 골격의 5' 위에 존재하는, 3-옥소-[1,2]옥사지네인환 구조를 포함하는 특징적인 치환기에 기인하는 것이라고 생각되고 있다(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, vol. 21, no. 6, p. 1795-1801 참조).

[0015]

CH5126766은 MEK와 특징적인 구조의 복합체를 형성한다. 즉, CH5126766가 MEK에 결합하면, MEK 활성화 세그먼트가 이동하고, 그에 따라, MEK의 Asn221 및 Ser222가, PD0325089(PD0325901의 거울상이성체)가 결합하는 경우와는 공간적으로 상이한 장소에 배치된다. 복합체에 있어서, CH5126766의 살파마이드기는 MEK의 Asn221과는 직접, Ser222와는 물을 개재시켜 수소 결합을 하고 있다. Ser222는 RAF에 의해 인산화되는 2개의 아미노산 중 하나이므로, CH5126766의 RAF/MEK 복합체 안정화 작용과 MEK 인산화의 항진(MAPK 시그널 경로의 피드백 활성화) 억제 작용은 그와 같은 복합체 구조에 기인하는 것이라고 생각되고 있다(CancerCell. 2014, vol. 25, no. 5, p. 697-710(비특허문현 8) 참조).

[0016]

CH4987655는, MEK에 결합하면, CH5126766과 유사한 Asn221 및 Ser222의 공간적 배치를 가져온다. 또한, Asn221과 상호작용하는 점에서도 CH5126766과 유사하다. CH4987655는 약하나마 MEK 인산화의 항진 억제 작용을

갖고 있지만, 이것은 그와 같은 복합체 구조에 기인하는 것이라고 생각되고 있다(CancerCell. 2014, vol. 25, no. 5, p. 697-710(비특허문현 8) 참조).

[0017] CH4987655는 Ser222와는 거리가 있어 상호작용하지 않고, 또한, Asn221과의 상호작용은 3-옥소-[1,2]옥사지네인 환 구조를 개재시킨 약한 것인 점에서 CH5126766과 상이하다. 다른 한편, CH5126766은, CH4987655나 PD0325901 등의 MEK 저해제와는 달리 Lys97과 상호작용하지 않는다.

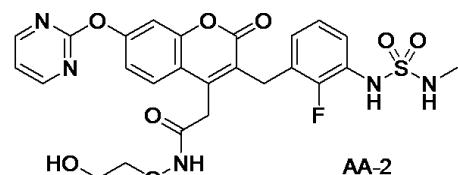
[0018] 본 발명자는, 이상과 같은 분석에 기초하여 다음의 2개의 가설을 세웠다.

[0019] (가설 1) Lys97과 수소 결합할 수 있는 화학 구조를 CH5126766에 도입하면, CH5126766가 가지는 RAF/MEK 복합체 안정화 활성과 MEK 인산화의 항진(MAPK 시그널 경로의 피드백 활성화) 억제 활성을 유지하면서, CH4987655와 동등의 MEK 저해 활성을 획득할 수 있다.

[0020] (가설 2) Asn221 및 Ser222와 강한 수소 결합을 형성할 수 있는 화학 구조를 CH4987655에 도입하면, CH4987655가 갖는 MEK 저해 활성을 유지하면서, CH5126766과 동등한 RAF/MEK 복합체 안정화 활성과 MEK 인산화의 항진(MAPK 시그널 경로의 피드백 활성화) 억제 활성을 획득할 수 있다.

[0021] CH4987655와 MEK의 복합체에서는, CH4987655의 하이드록사메이트 구조가 MEK의 Lys97과 상호작용하고 있다. 그래서, 가설 1에 기초하여, 하이드록사메이트 구조를 갖는 치환기를 CH5126766의 구조에 도입한 하기 화합물 AA-2를 제조했다.

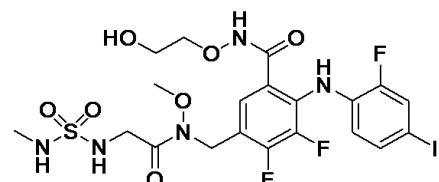
[0022] [화학식 3]



[0023]

[0024] CH5126766과 MEK의 복합체에서는, CH5126766의 설파마이드 구조가 MEK의 Asn221 및 Ser222와 상호작용하고 있다. 그래서, 가설 2에 기초하여, 설파마이드 구조를 CH4987655의 5' 위 측쇄 상당 구조의 말단 부위에 도입한 하기 화합물 AA-1을 제조했다.

[0025] [화학식 4]



[0026]

[0027] 화합물 AA-2 및 화합물 AA-1에 대해, MEK1 저해 활성(IC_{50}), BRAF 저해 활성(IC_{50}), HCT-116 종식 저해 활성(IC_{50}) 및/또는 Colo-205 종식 저해 활성(IC_{50})을 후술하는 시험에 3, 4 또는 5와 마찬가지로 하여 측정했다(HCT-116 및 Colo-205는 ATCC로부터 입수). 결과를 하기 표 1에 나타낸다. 한편, HCT-116 및 Colo-205는 각각 RAS 변이 및 BRAF 변이를 갖는 인간 암 세포이다.

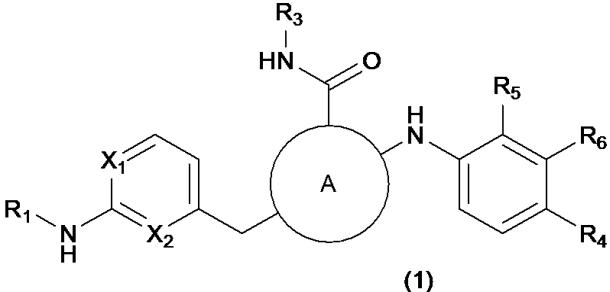
표 1

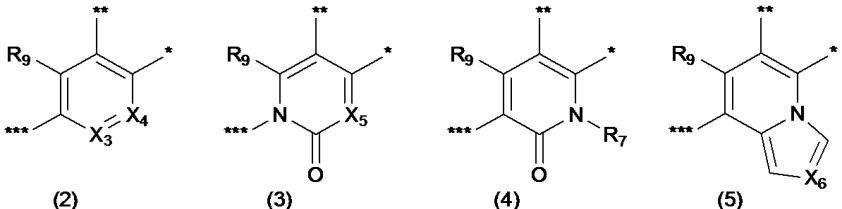
표 1

화합물 번호	MEK1 IC_{50} (nM)	BRAF IC_{50} (nM)	HCT-116 IC_{50} (nM)	Colo-205 IC_{50} (nM)
AA-2	>8000	2200	45000	ND
AA-1	21	3	2	0.4

[0028]

ND: 미측정

- [0029] 표 1로부터 분명한 바와 같이, 화합물 AA-2는 기대된 프로파일을 획득하지 않았다. 다른 한편, 화합물 AA-1은, 현저한 MEK1 저해 활성, BRAF 저해 활성, HCT-116 종식 저해 활성 및 Colo-205 종식 저해 활성을 나타냈다.
- [0030] 본 발명자는, 화합물 AA-1을 리드 화합물로 하여 예의 검토를 거듭한 결과, 특정의 아릴 아마이드 유도체가 RAF/MEK 복합체 안정화 활성 및/또는 MEK 저해 활성을 가져, 세포 종식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용함을 발견하기에 이르렀다.
- [0031] 본 개시는, 하기 (A1)~(A6)에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0032] (A1)
- [0033] 하기 화학식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.
- [0034] [화학식 5]
- 

(1)
- [0035]
- [0036] [식 중,
- [0037] 환 A는, 하기 화학식(2), (3), (4) 또는 (5)(여기에서, *, ** 및 ***가 붙은 결합순은 각각 -NH-, -CONH- 및 -CH₂-에 결합하고 있다.)로 표시되는 기이고,
- [0038] [화학식 6]
- 

(2) (3) (4) (5)
- [0039]
- [0040] X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ 및 X₆은 각각 독립하여 -CR₂= 또는 -N=이고,
- [0041] R₂는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,
- [0042] R₁은 -S(=O)₂-NH-R₈ 또는 -S(=O)₂-R₈O이고,
- [0043] R₈은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기, C1~6 알콕시기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C3~6 헤테로사이클로알킬기로 치환되어 있어도 된다.), 단환식 혹은 이환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식 혹은 이환식의 C3~6 헤테로사이클로알킬기이고,
- [0044] R₃은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.), C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,
- [0045] R₅는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,
- [0046] R₆은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, R₄는 수소 원자, 할로젠 원자, C1~6 알킬기, C2~7 알켄

일기, C2~7 알kin일기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알킬사이오기이거나, 또는 R₆ 및 R₄는, 그들이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 불포화 헤테로 5원환을 형성하고 있고,

[0047] R₇은 수소 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0048] R₉는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이다.]

[0049] (A2)

[0050] 환 A는 화학식(2) 또는 (4)로 표시되는 기이고,

[0051] R₈은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0052] R₃은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0053] R₆은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, R₄는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기이고,

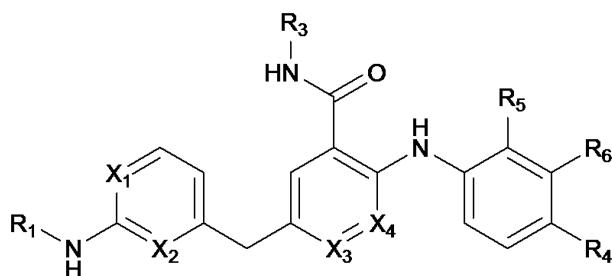
[0054] R₇은 수소 원자 또는 메틸기인,

[0055] (A1)에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물.

[0056] (A3)

[0057] 화학식(1)로 표시되는 화합물은 하기 화학식(6)으로 표시되는 화합물인, (A1)에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물.

[0058] [화학식 7]



[0059]

[식 중,

[0061] X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 각각 독립하여 -CR₂= 또는 -N=O]고,

[0062] R₂는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0063] R₁은 -S(=O)₂-NH-R₈ 또는 -S(=O)₂-R₈O]고,

[0064] R₈은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0065] R₃은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0066] R₅는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0067] R₆은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, R₄는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기이다.]

- [0068] (A4)
- [0069] R_2 는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고,
- [0070] R_8 은, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단 환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,
- [0071] R_3 은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,
- [0072] R_5 는 할로젠 원자이고,
- [0073] R_6 은 수소 원자이고, R_4 는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기인,
- [0074] (A1)~(A3) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물.
- [0075] (A5)
- [0076] R_2 는 수소 원자 또는 불소 원자이고,
- [0077] R_8 은, C1~4 알킬기(당해 C1~4 알킬기는 불소 원자 또는 C1~4 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 사이클로프로필기(당해 사이클로프로필기는 C1~4 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,
- [0078] R_3 은, 수소 원자, C1~4 알킬기, 사이클로프로필기 또는 C1~4 알콕시기(당해 C1~4 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,
- [0079] R_5 는 불소 원자이고,
- [0080] R_6 은 수소 원자이고, R_4 는 아이오딘 원자 또는 사이클로프로필기인,
- [0081] (A1)~(A3) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물.
- [0082] (A6)
- [0083] R_2 는 불소 원자이고,
- [0084] R_1 은 $-S(=O)_2-NH-R_8\circ$ 이고,
- [0085] R_8 은 C1~4 알킬기이고,
- [0086] R_3 은 수소 원자 또는 사이클로프로필기이고,
- [0087] R_5 는 불소 원자이고,
- [0088] R_6 은 수소 원자이고, R_4 는 아이오딘 원자 또는 사이클로프로필기인,
- [0089] (A1)~(A3) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물.
- [0090] 본 개시는 또한, 하기 (A7)~(A10)에 기재된 제를 제공한다. 한편, 하기 (A7)에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물은 (A1)~(A6)에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물을 포함한다.
- [0091] (A7)
- [0092] 하기 화학식(11)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 RAF/MEK 복합체의 안정화제.

[0111] X_7 은 $-\text{CH}_2-\text{O}$ 고,

[0112] R_8 은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0113] R_3 은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0114] R_5 는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0115] R_6 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, R_4 는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기이고,

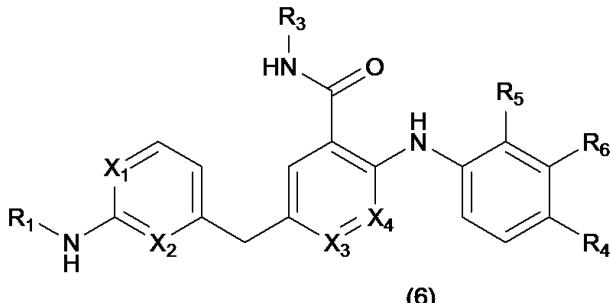
[0116] R_7 은 수소 원자 또는 메틸기인,

[0117] (A7)에 기재된 RAF/MEK 복합체의 안정화제.

[0118] (A9)

[0119] 화학식(11)로 표시되는 화합물은 하기 화학식(6)으로 표시되는 화합물인, (A7)에 기재된 RAF/MEK 복합체의 안정화제.

[0120] [화학식 10]



[0121]

[식 중,

[0123] X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 각각 독립하여 $-\text{CR}_2=$ 또는 $-\text{N}=\text{O}$ 고,

[0124] R_2 는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0125] R_1 은 $-\text{S}(\text{=O})_2-\text{NH}-R_8$ 또는 $-\text{S}(\text{=O})_2-\text{R}_8\text{O}$ 고,

[0126] R_8 은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0127] R_3 은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0128] R_5 는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0129] R_6 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, R_4 는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기이다.]

[0130] (A10)

[0131] R_2 는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고,

[0132] R_8 은, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

- [0133] R_3 은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,
- [0134] R_5 는 할로젠 원자이고,
- [0135] R_6 은 수소 원자이고, R_4 는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기인,
- [0136] (A7)~(A9) 중 어느 하나에 기재된 RAF/MEK 복합체의 안정화제.
- [0137] 본 개시는 또한, 하기 (A11)~(A15)에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물을 제공한다. 한편, (A7)에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물은 하기 (A11)~(A15)에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물을 포함한다.
- [0138] (A11)
- [0139] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-2),
- [0140] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-1),
- [0141] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1),
- [0142] N-사이클로프로필-5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-4),
- [0143] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-6),
- [0144] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드(화합물 A-8),
- [0145] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 A-13),
- [0146] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-25),
- [0147] 5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-30),
- [0148] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로판-2-일설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-31),
- [0149] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-33),
- [0150] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메틸프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-34),
- [0151] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-35),
- [0152] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-41),
- [0153] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드(화합물 B-1),
- [0154] 5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 D-4),
- [0155] 5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡

시벤즈아마이드(화합물 E-1),

[0156] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-7),

[0157] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설팜아마이도)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-13),

[0158] 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 I-1),

[0159] N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-5),

[0160] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 A-15),

[0161] 3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-메틸설판일아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-18),

[0162] 2-(4-에탄일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-20),

[0163] 2-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-27),

[0164] 2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-(에틸설팜일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 E-9),

[0165] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(옥산-4-일설팜일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-23),

[0166] 2-[4-(다이플루오로메틸설판일)-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 H-1),

[0167] 3,4-다이플루오로-2-[(4-플루오로-1-벤조싸이오펜-5-일)아미노]-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 H-3),

[0168] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]옥시벤즈아마이드(화합물 H-4),

[0169] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-8),

[0170] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-10),

[0171] 5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-14),

[0172] 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-2-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]페리딘-4-카복사마이드(화합물 L-1),

[0173] 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-8-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복사마이드(화합물 M-1),

[0174] 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 N-1),

[0175] 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 N-2),

[0176] 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-5-메틸-6-옥소

피리딘-3-카복사마이드(화합물 P-1), 및

[0177] 1-[2-(에틸설폰일아미노)-3-플루오로피리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소피리딘-3-카복사마이드(화합물 P-2)

[0178]로부터 선택되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.

[0179] (A12)

[0180] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-2),

[0181] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소피리딘-3-카복사마이드(화합물 J-1),

[0182] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1),

[0183] N-사이클로프로필-5-[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로피리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-4),

[0184] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-6),

[0185] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]-N-(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드(화합물 A-8),

[0186] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 A-13),

[0187] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-25),

[0188] 5-[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로피리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-30),

[0189] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(프로판-2-일설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-31),

[0190] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-33),

[0191] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(2-메틸프로필설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-34),

[0192] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-35),

[0193] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-41),

[0194] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드(화합물 B-1),

[0195] 5-[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 D-4),

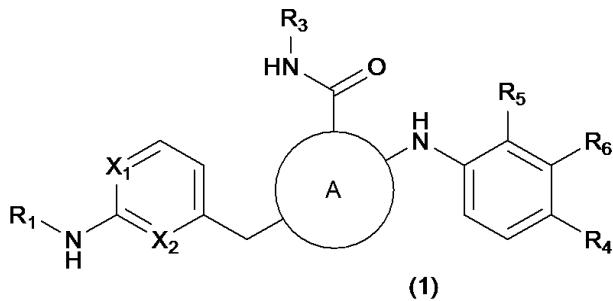
[0196] 5-[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 E-1),

[0197] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[2-플루오로-3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-7),

- [0198] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설폰아마이도)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-13),
- [0199] 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 I-1), 및
- [0200] N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-5)
- [0201]로부터 선택되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.
- [0202] (A13)
- [0203] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-2),
- [0204] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-1), 및
- [0205] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1)
- [0206]로부터 선택되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.
- [0207] (A14)
- [0208] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1) 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.
- [0209] (A15)
- [0210] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1) 혹은 그 나트륨염 혹은 칼륨염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.
- [0211] (A1)~(A15)에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물은 높은 RAF/MEK 복합체 안정화 활성을 가져, 세포 증식성 질환, 특히 암(보다 구체적으로는 예를 들어 RAS 변이를 갖는 암)의 치료 또는 예방제의 유효 성분으로서 이용할 수 있다. 즉, 본 개시에 의해 또한, (A1)~(A15) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물이 제공된다. 또한, (A1)~(A15) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방제가 제공된다.
- [0212] 본 개시는 또한, 하기 (B1)~(B3)에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물 및 하기 (B4)에 기재된 제를 제공한다.
- [0213] (B1)
- [0214] 하기 화학식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.

[0215]

[화학식 11]



[0216]

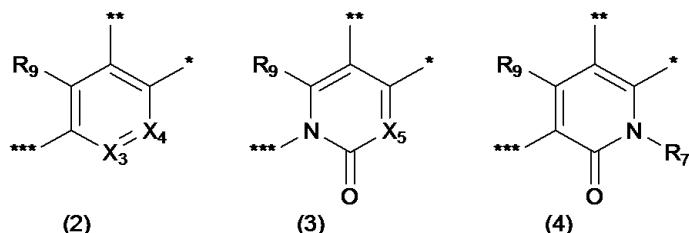
[식 중,

[0218]

환 A는, 하기 화학식(2), (3) 또는 (4)(여기에서, *, ** 및 ***가 붙은 결합순은 각각 -NH-, -CONH- 및 -CH₂-에 결합하고 있다.)로 표시되는 기이고,

[0219]

[화학식 12]



[0220]

X₁, X₂, X₃, X₄ 및 X₅는 각각 독립하여 -CR₂= 또는 -N=이고,

[0222]

R₂는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~4 알킬기이고,

[0223]

R₁은 -S(=O)₂-NH-R₈ 또는 -S(=O)₂-R₈이고,

[0224]

R₈은, C1~4 알킬기(당해 C1~4 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기, C1~4 알콕시기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C3~6 헤테로사이클로알킬기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~4 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0225]

R₃은, 수소 원자, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기이고,

[0226]

R₅는 할로젠 원자이고,

[0227]

R₆은 수소 원자이고, R₄는 할로젠 원자 또는 C3~6 사이클로알킬기이고,

[0228]

R₇은 C1~4 알킬기이고,

[0229]

R₉는 수소 원자이다.]

[0230]

(B2)

[0231]

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1),

[0232]

(+/-)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-하이드록시프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-17),

[0233]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(옥세탄-3-일메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-21),

[0234]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-25),

- [0235] 5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-30),
- [0236] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-33),
- [0237] 5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-40),
- [0238] 3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-42),
- [0239] 5-[[2-(에틸설풀일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 B-16),
- [0240] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 C-3),
- [0241] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-1-메틸-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]-6-옥소파리딘-3-카복사마이드(화합물 J-10),
- [0242] 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-2-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]파리딘-4-카복사마이드(화합물 L-1),
- [0243] 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-6-옥소파리딘-3-카복사마이드(화합물 N-1),
- [0244] 1-[[2-(에틸설풀일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드(화합물 P-2),
- [0245] 1-[[2-(에틸설풀일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시-5-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드(화합물 P-5), 및
- [0246] N-사이클로프로필-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-5-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드(화합물 P-6)
- [0247]로부터 선택되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.
- [0248] (B3)
- [0249] (+/-)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-하이드록시프로필설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-17),
- [0250] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(옥세탄-3-일메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-21),
- [0251] 5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-40),
- [0252] 3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-42),
- [0253] 5-[[2-(에틸설풀일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 B-16),
- [0254] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 C-3),
- [0255] 1-[[2-(에틸설풀일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시-5-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드(화합물 P-5), 및
- [0256] N-사이클로프로필-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메

틸]-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 P-6)

- [0257]로부터 선택되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물.
- [0258] (B4)
- [0259] (B1)~(B3) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 MEK 저해제.
- [0260] (B1)~(B3)에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물은 높은 MEK 저해 활성을 가져, 세포 증식성 질환, 특히 암(보다 구체적으로는 예를 들어 RAF 변이를 갖는 암)의 치료 또는 예방제의 유효 성분으로서 이용할 수 있다. 즉, 본 개시에 의해 또한, (B1)~(B3) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물이 제공된다. 또한, (B1)~(B3) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 염 또는 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방용 의약 조성물이 제공된다.

발명의 효과

[0261] 본 개시에 의해, RAF/MEK 복합체 안정화 활성 및/또는 MEK 저해 활성을 가져, 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용한 신규 화합물, 또는 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용한 신규의 RAF/MEK 복합체 안정화제 또는 MEK 저해제가 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0262] 도 1은, 샘플 A-1a(Form I)의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.
- 도 2는, 샘플 A-1b의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.
- 도 3은, 샘플 A-1c의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.
- 도 4는, RAF1이 고정화된 센서 칩 표면에 피험 화합물(ref-2, ref-3, ref-4, A-1, ref-1, ref-5 또는 B-1)과 함께 첨가된 MEK1의 결합량의 경시적 추이를 나타내는 센서그램이다.
- 도 5는, RAF1이 고정화된 센서 칩 표면에 피험 화합물(A-2, A-25, J-1, E-1, M-1, N-1 또는 H-3)과 함께 첨가된 MEK1의 결합량의 경시적 추이를 나타내는 센서그램이다.
- 도 6은, RAF1이 고정화된 센서 칩 표면에 피험 화합물(I-1, H-4, L-1, P-1, E-7 또는 A-27)과 함께 첨가된 MEK1의 결합량의 경시적 추이를 나타내는 센서그램이다.
- 도 7은, RAF1이 고정화된 센서 칩 표면에 피험 화합물(A-33, A-18, N-2, A-20, A-8, E-13 또는 H-1)과 함께 첨가된 MEK1의 결합량의 경시적 추이를 나타내는 센서그램이다.
- 도 8은, RAF1이 고정화된 센서 칩 표면에 피험 화합물(P-2, A-41, E-9, A-6, J-14, A-31 또는 A-34)과 함께 첨가된 MEK1의 결합량의 경시적 추이를 나타내는 센서그램이다.
- 도 9는, RAF1이 고정화된 센서 칩 표면에 피험 화합물(A-35, A-30, D-4, A-15, J-8, J-5 또는 A-4)과 함께 첨가된 MEK1의 결합량의 경시적 추이를 나타내는 센서그램이다.
- 도 10은, RAF1이 고정화된 센서 칩 표면에 피험 화합물(A-13, E-23 또는 J-10)과 함께 첨가된 MEK1의 결합량의 경시적 추이를 나타내는 센서그램이다.
- 도 11은, RAF1이 고정화된 센서 칩 표면에 피험 화합물(ref-4, A-1, P-2 또는 A-6)과 함께 첨가된 MEK1의 결합량의 경시적 추이를 나타내는 센서그램이다.
- 도 12는, 피험 화합물(ref-5 또는 화합물 A-1)의 존재하에서 배양된 A549 세포로부터 추출한 단백질(p-MEK, MEK, p-ERK, 및 ERK)의 웨스턴 블로팅의 결과를 나타내는 전기영동상이다.
- 도 13은, 인간 폐암 세포주 Calu-6을 피하 이식된 누드 마우스에 있어서의 종양 체적(평균±표준 편차)의 경시적 변화를 나타내는 그래프이다.

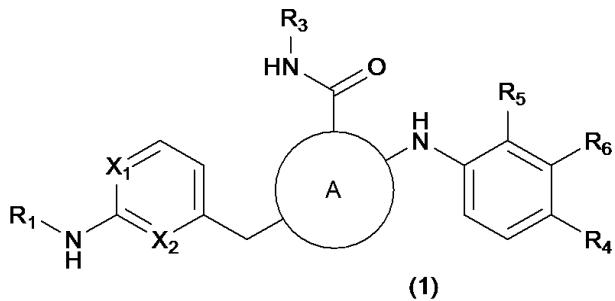
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0263] 이하, 본 개시의 예시적인 실시형태를 설명한다.

- [0264] 본 개시에 있어서, 할로젠 원자란 불소 원자, 염소 원자, 브로민 원자 또는 아이오딘 원자를 의미한다.
- [0265] 본 개시에 있어서, C1~6 알킬기란 탄소수 1~6의 직쇄상 및 분기쇄상의 알킬기를 의미한다. 예를 들어, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 아이소프로필기, n-뷰틸기, sec-뷰틸기, tert-뷰틸기, 1-메틸프로필기, n-펜틸기, 1-메틸뷰틸기, 2-메틸뷰틸기, 3-메틸뷰틸기, 1,1-다이메틸프로필기, 2,2-다이메틸프로필기, 1,2-다이메틸프로필기, 1-에틸프로필기, n-헥실기, 1-메틸펜틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기, 4-메틸펜틸기, 1,1-다이메틸뷰틸기, 1,2-다이메틸뷰틸기, 1,3-다이메틸뷰틸기, 2,2-다이메틸뷰틸기, 2,3-다이메틸뷰틸기, 3,3-다이메틸뷰틸기, 1-에틸뷰틸기 및 2-에틸뷰틸기를 들 수 있다.
- [0266] 본 개시에 있어서, C2~7 알켄일기란 탄소수 2~7의 직쇄상 및 분기쇄상의 알켄일기를 의미한다. 예를 들어, 바이닐기, 알릴기, 1-뷰텐일기, 2-뷰텐일기, 3-뷰텐일기, 펜텐일기, 펜타다이엔일기, 헥센일기, 헥사다이엔일기, 헵텐일기, 헵타다이엔일기 및 헵타트라이엔일기를 들 수 있다.
- [0267] 본 개시에 있어서, C2~7 알킨일기란 탄소수 2~7의 직쇄상 및 분기쇄상의 알킨일기를 의미한다. 예를 들어, 에틴일기, 1-프로핀일기, 2-프로핀일기, 1-뷰틴일기, 2-뷰틴일기, 3-뷰틴일기, 펜틴일기, 펜타다이인일기, 헥신일기, 헥사다이인일기, 헵틴일기, 헵타다이인일기 및 헵타트라이인일기를 들 수 있다.
- [0268] 본 개시에 있어서, C1~6 알콕시기란, 탄소수 1~6의 직쇄 또는 분기쇄상의 알킬기를 갖는 알킬옥시기를 의미한다. 예를 들어, 메톡시기, 에톡시기, n-프로포록시기, 아이소프로포록시기, n-뷰톡시기, sec-뷰톡시기, tert-뷰톡시기, n-펜톡시기 및 n-헥속시기를 들 수 있다.
- [0269] 본 개시에 있어서, C1~6 알킬싸이오기란, 탄소수 1~6의 직쇄 또는 분기쇄상의 알킬기를 갖는 알킬싸이오기를 의미한다. 예를 들어, 메틸싸이오기, 에틸싸이오기, n-프로필싸이오기, 아이소프로필싸이오기, n-뷰틸싸이오기, sec-뷰틸싸이오기, tert-뷰틸싸이오기, n-펜틸싸이오기 및 n-헥실싸이오기를 들 수 있다.
- [0270] 본 개시에 있어서, C3~6 사이클로알킬기란, 환을 구성하는 원자수가 3~6인 환상 알킬기를 의미한다. 단환식 또는 이환식일 수 있지만, 특별히 예고하지 않는 한 단환식의 것을 의미한다. 단환식의 것으로서는, 예를 들어, 사이클로프로필기, 사이클로뷰틸기, 사이클로펜틸기 및 사이클로헥실기를 들 수 있다. 이환식의 것으로서는, 예를 들어 바이사이클로[1.1.1]펜탄일기 및 바이사이클로[2.1.1]헥실기를 들 수 있다.
- [0271] 본 개시에 있어서, C3~6 헤테로사이클로알킬기란, 환을 구성하는 탄소 원자 중 적어도 1개가 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자로 치환되어 있는 C3~6 사이클로알킬기를 의미한다. 단환식 또는 이환식일 수 있지만, 특별히 예고하지 않는 한 단환식의 것을 의미한다. 단환식의 것으로서는, 예를 들어, 테트라하이드로퓨란일기, 테트라하이드로파란일기, 피롤리딘일기, 피페리딘일기, 피페라진일기 및 모폴린일기를 들 수 있다. 이환식의 것으로서는, 예를 들어 옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일기 및 아자바이사이클로[2.1.1]헥산일기를 들 수 있다.
- [0272] 본 개시에 있어서, 불포화 헤테로 5원환이란, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 불포화 5원환을 의미한다. 예를 들어, 퓨란, 싸이오펜, 피롤, 이미다졸 및 싸이아졸을 들 수 있다.
- [0273] 본 개시에 있어서, 약학상 허용될 수 있는 염으로서는, 예를 들어, 염산염, 브로민화 수소산염, 아이오딘화 수소산염, 황산염, 인산염 등의 무기산염; 메테인설휠산염, 벤젠설휠산, 틀루엔설휠산염 등의 설휠산염; 품산염, 아세트산염, 옥살산염, 말레산염, 푸마르산염, 시트르산염, 말산염, 석신산염, 말론산염, 글루콘산염, 만델산염, 벤조산염, 살리실산염, 플루오로아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 타르타르산염, 프로피온산염, 글루타르산염 등의 카복실산염; 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 세슘염, 루비듐염 등의 알칼리 금속 염; 마그네슘염, 칼슘염 등의 알칼리 토류 금속염; 및 암모늄염, 알킬암모늄염, 다이알킬암모늄염, 트라이알킬암모늄염, 테트라알킬암모늄염 등의 암모늄염을 들 수 있다. 그 중에서도, 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 세슘염, 루비듐염 등의 알칼리 금속염이 바람직하고, 나트륨염 및 칼륨염이 보다 바람직하다.
- [0274] 본 개시에 있어서, 약학상 허용될 수 있는 용매화물이란, 예를 들어, 물, 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올 또는 2-프로판올), 아세톤, 다이메틸폼아마이드 또는 다이메틸아세트아마이드와의 용매화물이다. 단독의 용매와의 용매화물이어도, 복수의 용매와의 용매화물이어도 된다. 바람직한 용매화물로서는 예를 들어 수화물을 들 수 있다.
- [0275] 본 개시의 제 1의 태양은, 하기 화학식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물을 제공한다.

1

[화학식 13]



[0277]

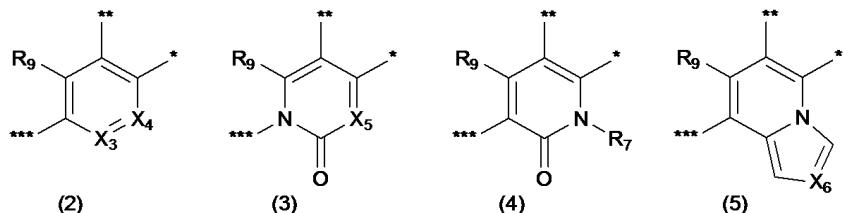
[0278]

[0279]

환 A는, 하기 화학식(2), (3), (4) 또는 (5)(여기에서, *, ** 및 ***가 붙은 결합손은 각각 $-\text{NH}-$, $-\text{CONH}-$ 및 $-\text{CH}_2-$ 에 결합하고 있다.)로 표시되는 기이고,

[0280]

[화학식 14]



[0281]

[0282] X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 및 X_6 은 각각 독립하여 $-CR_2 =$ 또는 $-N=0$ 이고,

[0283]

R_2 는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0284]

R_1 은 $-S(=O)_2-NH-R_8$ 또는 $-S(=O)_2-R_8$ 이 고,

[0285]

R_8 은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기, C1~6 알콕시기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C3~6 헤테로사이클로알킬기로 치환되어 있어도 된다.), 단환식 혹은 이환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식 혹은 이환식의 C3~6 헤�테로사이클로알킬기이고,

[0286]

R₃은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.), C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0287]

R_5 는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0288]

R_6 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, R_4 는 수소 원자, 할로젠 원자, C1~6 알킬기, C2~7 알켄일기, C2~7 알킨일기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알킬싸이오기거나, 또는 R_6 및 R_4 는, 그들이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 불포화 헤테로 5원환을 형성하고 있고,

[0289]

R₇은 수소 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0290]

R_0 는 수소 원자, 할로제 원자 또는 C1~6 알킬기이다.]

[0291]

제 1 태양의 화합물, 염 또는 용매화물은 높은 RAF/MEK 복합체 안정화 활성을 가져, 세포 증식성 질환, 특히 암(보다 구체적으로는 예를 들어 RAS 변이를 갖는 암)의 치료 또는 예방에 이용할 수 있다. 또한, 예를 들어 높은 MEK 저해 활성을 갖는 것도 많아, 그와 같은 화합물, 염 또는 용매화물은 예를 들어 RAF 변이를 갖는 암에도 효과적하다.

[0292] 환 A는, 바람직하게는 화학식(2) 또는 (4)로 표시되는 기이고, 보다 바람직하게는 화학식(2)로 표시되는 기이다.

[0293] R₂는, 바람직하게는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고, 보다 바람직하게는 수소 원자 또는 불소 원자이고, 더 바람직하게는 불소 원자이다.

[0294] R₁은, 바람직하게는 -S(=O)₂-NH-R₈이다.

[0295] R₈은, 바람직하게는 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고, 보다 바람직하게는 C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고, 더 바람직하게는 C1~4 알킬기(당해 C1~4 알킬기는 불소 원자 또는 C1~4 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 사이클로프로필기(당해 사이클로프로필기는 C1~4 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고, 더 바람직하게는 C1~4 알킬기이다.

[0296] R₃은, 바람직하게는 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고, 보다 바람직하게는 수소 원자, C1~4 알킬기, 사이클로프로필기 또는 C1~4 알콕시기(당해 C1~4 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고, 더 바람직하게는 수소 원자 또는 사이클로프로필기이다.

[0297] R₅는, 바람직하게는 할로젠 원자이고, 보다 바람직하게는 불소 원자이다.

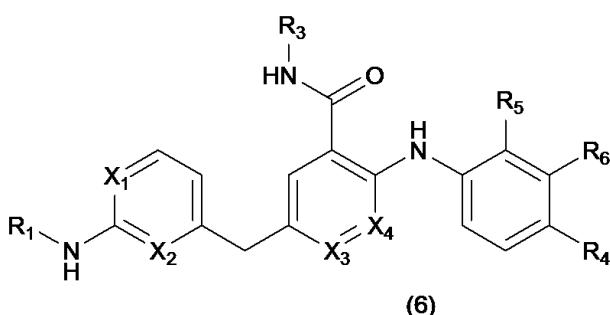
[0298] R₆은, 바람직하게는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, 보다 바람직하게는 수소 원자이다.

[0299] R₄는, 바람직하게는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기이고, 보다 바람직하게는 아이오딘 원자 또는 사이클로프로필기이다.

[0300] R₇은, 바람직하게는 수소 원자 또는 메틸기이다.

[0301] 화학식(1)로 표시되는 화합물은, 바람직하게는 예를 들어 하기 화학식(6)으로 표시되는 화합물이다.

[0302] [화학식 15]



[0303]

[식 중,

[0305] X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 각각 독립하여 -CR₂= 또는 -N=O고,

[0306] R₂는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0307] R₁은 -S(=O)₂-NH-R₈ 또는 -S(=O)₂-R₈O고,

[0308] R₈은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0309] R₃은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시

기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0310] R_5 는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0311] R_6 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, R_4 는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기이다.]

[0312] 화학식(1)로 표시되는 화합물로서는, 예를 들어,

[0313] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-2),

[0314] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-1),

[0315] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1),

[0316] N-사이클로프로필-5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-4),

[0317] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-6),

[0318] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드(화합물 A-8),

[0319] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 A-13),

[0320] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-25),

[0321] 5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-30),

[0322] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로판-2-일설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-31),

[0323] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-33),

[0324] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메틸프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-34),

[0325] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-35),

[0326] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-41),

[0327] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드(화합물 B-1),

[0328] 5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 D-4),

[0329] 5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 E-1),

[0330] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-7),

[0331] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설폰아마이드)페닐]메틸]벤즈

아마이드(화합물 E-13),

[0332] 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 I-1),

[0333] N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-5),

[0334] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 A-15),

[0335] 3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-메틸설판일아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-18),

[0336] 2-(4-에틴일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-20),

[0337] 2-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-27),

[0338] 2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-(에틸설판일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 E-9),

[0339] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(옥산-4-일설판일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-23),

[0340] 2-[4-(다이플루오로메틸설판일)-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 H-1),

[0341] 3,4-다이플루오로-2-[(4-플루오로-1-벤조싸이오펜-5-일)아미노]-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 H-3),

[0342] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-8),

[0343] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-10),

[0344] 5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-14),

[0345] 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-2-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]페리딘-4-카복사마이드(화합물 L-1),

[0346] 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-8-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복사마이드(화합물 M-1),

[0347] 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 N-1),

[0348] 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 N-2),

[0349] 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 P-1), 및

[0350] 1-[[2-(에틸설판일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 P-2)

[0351] 를 들 수 있다.

[0352] 그들 화합물 중에서는, 예를 들어 MEK 저해 활성, RAF 저해 활성, 세포 증식 저해 활성 및/또는 대사 안정성의 점에서, 예를 들어,

- [0353] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-2),
- [0354] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-1),
- [0355] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1),
- [0356] N-사이클로프로필-5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-4),
- [0357] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-6),
- [0358] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드(화합물 A-8),
- [0359] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 A-13),
- [0360] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-25),
- [0361] 5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-30),
- [0362] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로판-2-일설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-31),
- [0363] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-33),
- [0364] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메틸프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-34),
- [0365] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-35),
- [0366] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-41),
- [0367] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드(화합물 B-1),
- [0368] 5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 D-4),
- [0369] 5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 E-1),
- [0370] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설폰아마이드)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-7),
- [0371] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설폰아마이드)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-13),
- [0372] 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 I-1), 및
- [0373] N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-5)

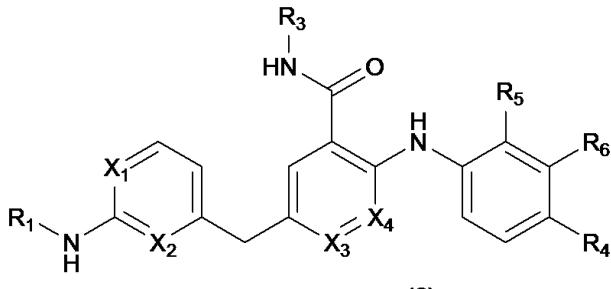
- [0374] 가 바람직하고,
- [0375] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-2),
- [0376] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-1), 및
- [0377] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1)
- [0378] 가 보다 바람직하고,
- [0379] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1)
- [0380] 가 특히 바람직하다.
- [0381] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1)의 약학상 허용될 수 있는 염으로서는 예를 들어 나트륨염 또는 칼륨염이 바람직하다.
- [0382] 본 개시의 제 2 태양은, 하기 화학식(11)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 RAF/MEK 복합체의 안정화제를 제공한다.
- [0383] [화학식 16]
- (11)
- [0384]
- [0385] [식 중,
- [0386] 환 A는, 하기 화학식(2), (3), (4) 또는 (5)(여기에서, *, ** 및 ***가 붙은 결합순은 각각 -NH-, -CONH- 및 -X7-에 결합하고 있다.)로 표시되는 기이고,
- [0387] [화학식 17]
- (2) (3) (4) (5)
- [0388]
- X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ 및 X₆은 각각 독립하여 -CR₂= 또는 -N=이이고,
- [0389] R₂는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,
- [0390] X₇은 -(CH₂)_m- 또는 -O-이고, m은 1, 2 또는 3이고,
- [0391] R₁은 -S(=O)₂-NH-R₈ 또는 -S(=O)₂-R₈이고,
- [0392] R₃은 -S(=O)₂-NH-R₈ 또는 -S(=O)₂-R₈이고,

- [0393] R_8 은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기, C1~6 알콕시기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C3~6 헤테로사이클로알킬기로 치환되어 있어도 된다.), 단환식 혹은 이환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식 혹은 이환식의 C3~6 헤�테로사이클로알킬기이고,
- [0394] R_3 은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.), C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,
- [0395] R_5 는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,
- [0396] R_6 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, R_4 는 수소 원자, 할로젠 원자, C1~6 알킬기, C2~7 알켄일기, C2~7 알킨일기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알킬싸이오기이거나, 또는 R_6 및 R_4 는, 그들이 결합하고 있는 탄소 원자와 하나로 되어 불포화 헤테로 5원환을 형성하고 있고,
- [0397] R_7 은 수소 원자 또는 C1~6 알킬기이고,
- [0398] R_9 는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이다.]
- [0399] 제 2 태양의 화합물, 염 또는 용매화물은 높은 RAF/MEK 복합체 안정화 활성을 가져, 세포 증식성 질환, 특히 암(보다 구체적으로는 예를 들어 RAS 변이를 갖는 암)의 치료 또는 예방에 이용할 수 있다. 또한, 예를 들어 높은 MEK 저해 활성을 갖는 것도 많아, 그와 같은 화합물, 염 또는 용매화물은 예를 들어 RAF 변이를 갖는 암에도 효과적하다.
- [0400] 환 A는, 바람직하게는 화학식(2) 또는 (4)로 표시되는 기이고, 보다 바람직하게는 화학식(2)로 표시되는 기이다.
- [0401] R_2 는, 바람직하게는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고, 보다 바람직하게는 수소 원자 또는 불소 원자이고, 더 바람직하게는 불소 원자이다.
- [0402] X_7 은 바람직하게는 $-\text{CH}_2-$ 이다.
- [0403] R_1 은, 바람직하게는 $-\text{S}(\text{=O})_2-\text{NH}-R_8$ 이다.
- [0404] R_8 은, 바람직하게는 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고, 보다 바람직하게는 C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고, 더 바람직하게는 C1~4 알킬기(당해 C1~4 알킬기는 불소 원자 또는 C1~4 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 사이클로프로필기(당해 사이클로프로필기는 C1~4 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고, 더 바람직하게는 C1~4 알킬기이다.
- [0405] R_3 은, 바람직하게는 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고, 보다 바람직하게는 수소 원자, C1~4 알킬기, 사이클로프로필기 또는 C1~4 알콕시기(당해 C1~4 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고, 더 바람직하게는 수소 원자 또는 사이클로프로필기이다.
- [0406] R_5 는, 바람직하게는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, 보다 바람직하게는 할로젠 원자이고, 더 바람직하게는 불소 원자이다.
- [0407] R_6 은, 바람직하게는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, 보다 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0408] R_4 는, 바람직하게는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기이고, 보다 바람직하게는 아이오딘 원자 또는 사이클로프로필기이다.

[0409] R_7 은, 바람직하게는 수소 원자 또는 메틸기이다.

[0410] 화학식(11)로 표시되는 화합물은, 바람직하게는 예를 들어 하기 화학식(6)으로 표시되는 화합물이다.

[0411] [화학식 18]



[0412]

[식 중,

[0414] X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 각각 독립하여 $-CR_2=$ 또는 $-N=N=$ 이고,

[0415] R_2 는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0416] R_1 은 $-S(=O)_2-NH-R_8$ 또는 $-S(=O)_2-R_8$ 이고,

[0417] R_8 은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 단환식의 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0418] R_3 은, 수소 원자, C1~6 알킬기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 하이드록시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0419] R_5 는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0420] R_6 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고, R_4 는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기이다.]

[0421] 화학식(11)로 표시되는 화합물로서는, 예를 들어,

[0422] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-2),

[0423] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-1),

[0424] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1),

[0425] N-사이클로프로필-5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-4),

[0426] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-6),

[0427] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드(화합물 A-8),

[0428] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 A-13),

[0429] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-25),

- [0430] 5-[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-30),
- [0431] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(프로판-2-일설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-31),
- [0432] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-33),
- [0433] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(2-메틸프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-34),
- [0434] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-35),
- [0435] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-41),
- [0436] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드(화합물 B-1),
- [0437] 5-[3-(에틸설판일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 D-4),
- [0438] 5-[3-(에틸설판일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 E-1),
- [0439] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[2-플루오로-3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-7),
- [0440] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[2-플루오로-3-(메테인설판아마이드)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-13),
- [0441] 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 I-1),
- [0442] N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-5),
- [0443] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 A-15),
- [0444] 3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-메틸설판일아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-18),
- [0445] 2-(4-에틴일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-20),
- [0446] 2-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-27),
- [0447] 2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-(에틸설판일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 E-9),
- [0448] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[2-플루오로-3-(옥산-4-일설판일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-23),
- [0449] 2-[4-(다이플루오로메틸설판일)-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 H-1),
- [0450] 3,4-다이플루오로-2-[(4-플루오로-1-벤조싸이오펜-5-일)아미노]-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 H-3),

- [0451] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]옥시 벤즈아마이드(화합물 H-4),
- [0452] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-8),
- [0453] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-N-[2-메틸프로판-2-일]옥시]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-10),
- [0454] 5-[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소 페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-14),
- [0455] 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-2-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]페리딘-4-카복사 마이드(화합물 L-1),
- [0456] 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-8-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복사마이드(화합물 M-1),
- [0457] 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-6- 옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 N-1),
- [0458] 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-6- 옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 N-2),
- [0459] 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-5-메틸-6-옥소 페리딘-3-카복사마이드(화합물 P-1), 및
- [0460] 1-[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소 페리딘-3-카복사마이드(화합물 P-2)
- [0461] 를 들 수 있다.
- [0462] 그들 화합물 중에서는, 예를 들어 MEK 저해 활성, RAF 저해 활성, 세포 증식 저해 활성 및/또는 대사 안정성의 점에서, 예를 들어,
- [0463] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미 노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-2),
- [0464] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소 페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-1),
- [0465] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘- 4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1),
- [0466] N-사이클로프로필-5-[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로- 4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-4),
- [0467] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2- (2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-6),
- [0468] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메 틸]-N-[2-메틸프로판-2-일]옥시]벤즈아마이드(화합물 A-8),
- [0469] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메 틸]-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 A-13),
- [0470] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메 틸]벤즈아마이드(화합물 A-25),
- [0471] 5-[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이 오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-30),
- [0472] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(프로판-2-일설파모일아미노)페리딘-

4-일] 벤즈아마이드(화합물 A-31),

[0473] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일] 벤즈아마이드(화합물 A-33),

[0474] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메틸프로필설파모일아미노)페리딘-4-일] 벤즈아마이드(화합물 A-34),

[0475] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일] 벤즈아마이드(화합물 A-35),

[0476] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일] 벤즈아마이드(화합물 A-41),

[0477] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일] 벤즈아마이드-4-일]-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드(화합물 B-1),

[0478] 5-[[3-(에틸설파모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 D-4),

[0479] 5-[[3-(에틸설파모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 E-1),

[0480] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-7),

[0481] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드(화합물 E-13),

[0482] 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 I-1), 및

[0483] N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-5)

[0484] 가 바람직하고,

[0485] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-2),

[0486] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-1), 및

[0487] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1)

[0488] 가 보다 바람직하고,

[0489] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1)

[0490] 가 특히 바람직하다.

[0491] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1)의 약학상 허용될 수 있는 염으로서는 예를 들어 나트륨염 또는 칼륨염이 바람직하다.

[0492] 본 개시의 제 3 태양은, 하기 화학식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물을 제공한다.

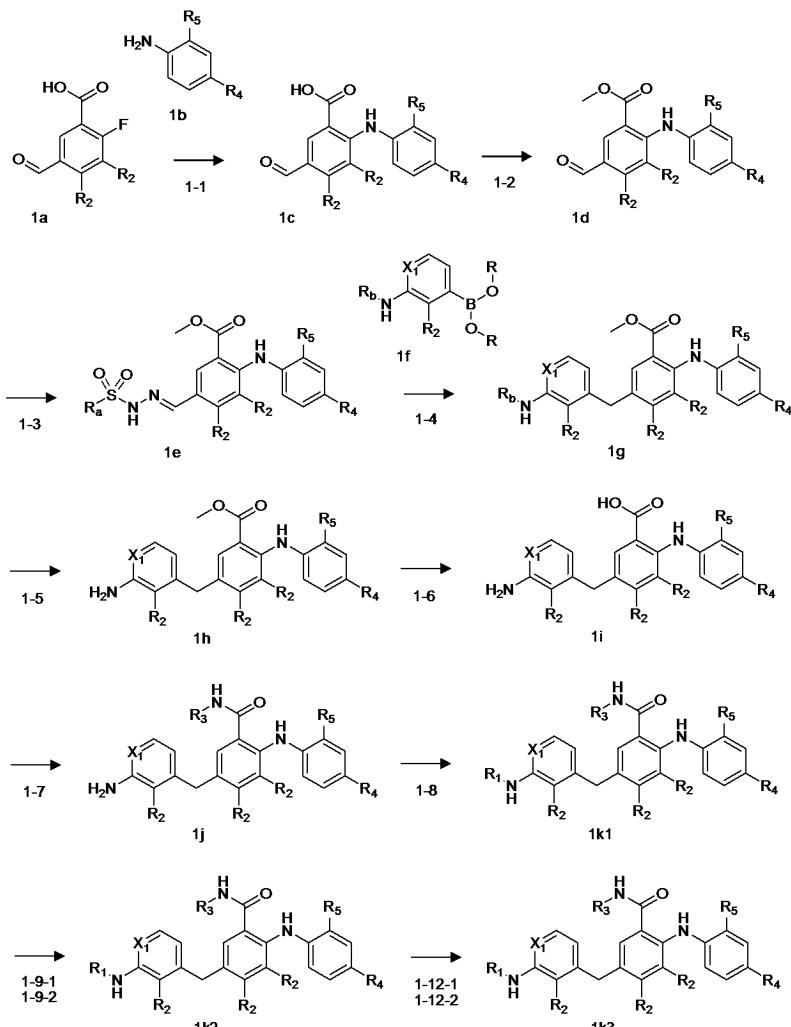
[0493] 본 개시의 제 4 태양은, 그와 같은 화합물, 염 또는 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 MEK 저해제를 제공한다.

- [0514] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-25),
- [0515] 5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-30),
- [0516] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-33),
- [0517] 5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-40),
- [0518] 3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 A-42),
- [0519] 5-[[2-(에틸설풀일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드(화합물 B-16),
- [0520] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 C-3),
- [0521] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 J-10),
- [0522] 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-2-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]페리딘-4-카복사마이드(화합물 L-1),
- [0523] 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 N-1),
- [0524] 1-[[2-(에틸설풀일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 P-2),
- [0525] 1-[[2-(에틸설풀일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 P-5), 및
- [0526] N-사이클로프로필-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 P-6)
- [0527] 가 바람직하다.
- [0528] 본 명세서에서 이용되는 약어의 예를 그 의미와 함께 이하에 든다.
- [0529] Boc: tert-뷰톡시카보닐
- [0530] COMU: (1-사이아노-2-에톡시)-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노모풀리노카베늄 혼사플루오로인산염
- [0531] DBU: 다이아자바이사이클로운데센
- [0532] DCC: N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드
- [0533] DCM: 다이클로로메테인
- [0534] DIPEA: N,N-다이아이소프로필에틸아민
- [0535] DMA: N,N-다이메틸아세트아마이드
- [0536] DMF: N,N-다이메틸폼아마이드
- [0537] DMSO: 다이메틸설폭사이드
- [0538] EDC: 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드
- [0539] EDC · HCl: 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염

- [0540] EtOH: 에탄올
- [0541] HATU: 0-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로인산
- [0542] HOAt: 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸
- [0543] HOOBt: 3,4-다이하이드로-3-하이드록시-4-옥소-1,2,3-벤조트라이아진
- [0544] LDA: 리튬 다이아이소프로필아마이드
- [0545] MeOH: 메탄올
- [0546] NMP: N-메틸-2-파롤리돈
- [0547] TBS: tert-부틸다이메틸실릴
- [0548] TFA: 트라이플루오로아세트산
- [0549] THF: 테트라하이드로퓨란
- [0550] Xantphos: 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐
- [0551] 다음에, 본 개시의 화합물의 바람직한 제조 방법의 예를 설명한다. 이하에 있어서, X_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 및 R_7 의 정의는, 문맥상 별달리 해석되지 않는 한 전술한 바와 같다. 또한, R_a 는 예를 들어 4-메틸페닐기 또는 2-나이트로페닐기를 나타내고, R_b 는 예를 들어 Boc기 또는 2,4-다이메톡시벤질기를 나타낸다.
- [0552] (일반 제법-1)
- [0553] 일반 제법-1은, 화학식(6)으로 표시되는 화합물 중, X_2 , X_3 및 X_4 (X_2 , X_3 및 X_4 는 동일해도 상이해도 된다.)가 $-CR_2=$ 이고, R_6 이 수소 원자인 화합물의 바람직한 제조 방법이다.

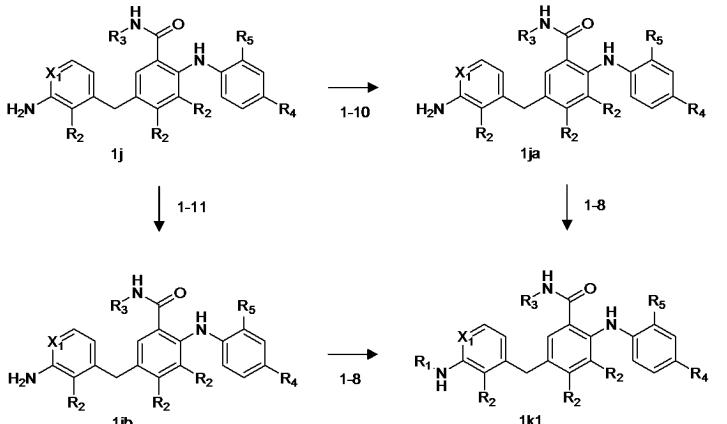
[0554]

[화학식 21]



[0555]

[0556] [화학식 22]



[0557]

[0558] 공정 1-1:

[0559] 아닐린 유도체 1b와 플루오로벤젠 유도체 1a의 S_NAr 반응

[0560]

염기의 존재하, 아닐린 유도체 1b를 플루오로벤젠 유도체 1a와 반응시킨다. 염기로서는, 예를 들어 유기 리튬 시약을 들 수 있고, 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 및 리튬 디아이소프로필아마이드가 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, THF, 1,4-다이옥시인, NMP 등의 극성 비양성자 용매를 들 수 있고, THF가 바람직하다.

- [0561] 공정 1-2:
- [0562] 벤조산 유도체 1c의 메틸화
- [0563] 벤조산 유도체 1c를 메틸화 시약과 반응시킨다. 메틸화 시약으로서는, 예를 들어 다이아조메테인 유도체를 들 수 있고, 다이아조메틸트라이메틸실레인이 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, 알코올, 비극성 용매 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있고, 툴루엔과 메탄올의 혼합 용매 및 THF와 메탄올의 혼합 용매가 바람직하다.
- [0564] 공정 1-3:
- [0565] 알데하이드 유도체 1d의 하이드라존화
- [0566] 알데하이드 유도체 1d를 아릴설폰일 하이드라자이드와 반응시킨다. 아릴설폰일 하이드라자이드로서는, 예를 들어 메틸벤젠설폰일 하이드라자이드 및 나이트로벤젠설폰일 하이드라자이드를 들 수 있고, 4-메틸벤젠설폰일 하이드라자이드 및 2-나이트로벤젠설폰일 하이드라자이드가 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, 알코올 등의 극성 용매를 들 수 있고, 메탄올 및 에탄올이 바람직하다.
- [0567] 공정 1-4:
- [0568] 하이드라존 유도체 1e와 아릴보론산 유도체 1f의 커플링
- [0569] 염기의 존재하, 하이드라존 유도체 1e를 아릴보론산 유도체 1f와 반응시킨다. 염기로서는, 예를 들어 탄산염 및 아민을 들 수 있고, 탄산 칼륨 및 DIPEA가 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, 1,4-다이옥세인, DMF, NMP, THF 등의 극성 용매를 들 수 있고, 1,4-다이옥세인이 바람직하다. 반응 온도는 바람직하게는 80°C 이상이다.
- [0570] 공정 1-5:
- [0571] 벤조산 메틸 유도체 1g의 탈보호
- [0572] 벤조산 메틸 유도체 1g를 산성 조건하에 두는 것에 의해 보호기 R_b 를 탈리 시킨다. 산으로서는, 예를 들어, 황산, 염산, 메테인설폰산 및 트라이플루오로아세트산을 들 수 있고, 트라이플루오로아세트산이 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, 알코올, 및 DCM 등의 비극성 용매를 들 수 있고, DCM이 바람직하다.
- [0573] 공정 1-6:
- [0574] 에스터 유도체 1h의 가수분해
- [0575] 에스터 유도체 1h를 수산화물과 반응시킨다. 수산화물로서는, 예를 들어, 수산화 리튬, 수산화 칼륨 및 수산화 나트륨을 들 수 있고, 수산화 리튬이 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, 알코올, THF 등의 극성 용매, 물, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있고, THF 수용액이 바람직하다.
- [0576] 공정 1-7:
- [0577] 벤조산 유도체 1i의 아마이드화
- [0578] 축합제의 존재하, 벤조산 유도체 1i를 대응하는 아민 또는 아민 염산염과 반응시킨다. 대응하는 아민 또는 아민 염산염은 Boc기를 갖고 있어도 된다. 축합제로서는, 예를 들어, DCC, EDC 혹은 EDC · HC1, HATU, COMU, 및 프로필포스폰산 무수물(환상 트라이머)을 들 수 있고, 또한, 적절히, 예를 들어 HOOt 또는 HOAt를 추가로 첨가해도 된다. 바람직하게는, 예를 들어, EDC 혹은 EDC · HC1와 HOOt의 조합, 또는 HATU가 이용된다. 또한, 경우에 따라, 축합제에 더하여, 예를 들어, DIPEA, 트라이에틸아민 등의 염기를 이용해도 되고, 염기로서는 DIPEA가 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, DMF, DMA, NMP, 메탄올, 에탄올 등의 극성 용매, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있고, DMF가 바람직하다.
- [0579] 공정 1-8:
- [0580] 아민 유도체 1j, 1ja 또는 1jb의 설파마이드화 또는 설플아마이드화
- [0581] 설파마이드화:
- [0582] 염기의 존재하, 아민 유도체 1j, 1ja 또는 1jb를 대응하는 설파모일 클로라이드 또는 설파산 4-나이트로페닐과 반응시킨다. 대응하는 설파모일 클로라이드 또는 설파산 4-나이트로페닐은 Boc기를 갖고 있어도 된다. 염기로서는, 예를 들어 아민을 들 수 있고, 피리딘, 트라이에틸아민, DIPEA 및 이미다졸이 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, DMF, DMA, NMP, THF, 1,4-다이옥세인, 아세토나이트릴, 피리딘 등의 극성 용매, 디아클로로메테인,

다이클로로에테인 등의 비극성 용매, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있고, DMF, DMA, THF 및 다이클로로메테인이나 바람직하다.

[0583] **설폰아마이드화:**

염기의 존재하, 아민 유도체 1j, 1ja 또는 1jb를 대응하는 설폰일 클로라이드와 반응시킨다. 염기로서는, 예를 들어 아민을 들 수 있고, 피리딘, 트라이에틸아민, DIPEA 및 이미다졸이 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, DMF, DMA, NMP, THF, 1,4-다이옥세인, 아세토나이트릴, 피리딘 등의 극성 용매, 다이클로로메테인, 다이클로로에테인 등의 비극성 용매, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있고, 다이클로로메테인 및 피리딘이 바람직하다.

[0585] 공정 1-9-1:

[0586] **설파마이드 또는 설폰아마이드 유도체 1k1의 탈Boc화**

설파마이드 또는 설폰아마이드 유도체 1k1의 R_1 또는 R_3 이 Boc기를 갖는 경우, 화합물 1k1을 산성 조건하에 두는 것에 의해 Boc기를 탈리시킨다. 산으로서는, 예를 들어, 황산, 염산, 메테인설폰산 및 트라이플루오로아세트산을 들 수 있다. 또한, 알코올 중, 예를 들어 클로로트라이메틸실레인(TMSCl)으로 산을 생성시켜 탈Boc화를 행해도 된다. 용매로서는, 예를 들어, 알코올, 및 DCM 등의 비극성 용매를 들 수 있다. 산과 용매의 조합으로서는, 예를 들어, TMSCl과 2,2,2-트라이플루오로에탄올의 조합 또는 트라이플루오로아세트산과 DCM의 조합이 바람직하다.

[0588] 공정 1-9-2:

[0589] **설파마이드 또는 설폰아마이드 유도체 1k1의 알킬화, 알켄일화, 알킨일화 또는 싸이오에터화**

[0590] **설파마이드 또는 설폰아마이드 유도체 1k1의 R_4 또는 R_5 가 할로젠인 경우, 예를 들어 다음의 방법으로 알킬화, 알켄일화, 알킨일화 또는 싸이오에터화를 행할 수 있다.**

[0591] **방법 1(스즈키 · 미야우라 크로스 커플링에 의한 알킬화 또는 알켄일화):**

[0592] Pd의 존재하, 화합물 1k1을 대응하는 보론산, 보론산 에스터 또는 보레이트와 반응시킨다. 예를 들어, Chem. Rev. 1995, vol. 95, no. 7, p. 2457 또는 ACC. Chem. Res., vol. 40, p. 275에 기재된 방법으로 실시 가능하다. 염기로서는, 예를 들어, 탄산염, 수산화물 등의 무기염, 및 트라이에틸아민, DIPEA 등의 아민을 들 수 있고, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨 및 트라이에틸아민이 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, THF, 1,4-다이옥세인, DMF, DMA, NMP, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 물 등의 극성 용매, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있고, THF와 2-프로판올의 혼합 용매 및 THF와 물의 혼합 용매가 바람직하다. Pd 및 리간드로서는, 예를 들어, Chem. Rev. 1995, vol. 95, no. 7, p. 2457, ACC. Chem. Res., vol. 40, p. 275, 및 ACC. Chem. Res., vol. 41, p. 1461에 기재되어 있는 것을 들 수 있고, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드가 바람직하다. 반응 온도는 바람직하게는 80°C 이상이다.

[0593] **방법 2(네기시 크로스 커플링에 의한 알킬화 또는 알켄일화):**

[0594] Pd 또는 Ni의 존재하, 화합물 1k1을 대응하는 유기 아연 시약과 반응시킨다. 예를 들어, Tetrahedron. 1992, vol. 48, no. 44, p. 9577 또는 Aldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71에 기재된 방법으로 실시 가능하다. 용매로서는, 예를 들어, THF, 1,4-다이옥세인, DMF, DMA, NMP 등의 극성 용매, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있고, THF가 바람직하다. Pd 및 Ni로서는, 예를 들어, Tetrahedron. 1992, vol. 48, no. 44, p. 9577 및 Aldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71에 기재되어 있는 것, 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드를 들 수 있고, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드가 바람직하다.

[0595] **방법 3(소노가시라 크로스 커플링에 의한 알킨일화):**

[0596] Pd 및 Cu의 존재하, 화합물 1k1을 대응하는 알킨과 반응시킨다. 예를 들어, Chem. Soc. Rev. 2011, vol. 40, p. 5048에 기재된 방법으로 실시 가능하다. 대응하는 알kin은 실릴기를 갖고 있어도 되고, 예를 들어 트라이에틸실릴아세틸렌일 수 있다. 염기로서는, 예를 들어, 트라이에틸아민, DIPEA, DBU, 피페리딘 등의 아민, 및 NaOAc 등의 무기 염기를 들 수 있고, 트라이에틸아민 및 DIPEA가 바람직하다. Pd 촉매로서는, 예를 들어, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드, $Pd(OAc)_2$, 및

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 을 들 수 있고, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드가 바람직하다. Cu로서는, 예를 들어, 아이오딘화 구리, 브로민화 구리 및 염화 구리를 들 수 있고, 아이오딘화 구리가 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, THF, 1,4-다이옥세인, DMF, DMA, NMP, DMSO, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 극성 용매, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있고, THF가 바람직하다.

[0597] 방법 4(싸이오에터화):

Pd의 존재하, 화합물 1k1을 대응하는 머캅탄 또는 머캅탄염과 반응시킨다. 염기로서는, 예를 들어, 트라이에틸아민, DIPEA, DBU, 피페리딘 등의 아민을 들 수 있고, 트라이에틸아민 및 DIPEA가 바람직하다. Pd 촉매로서는, 예를 들어, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 등의 0가의 Pd 착체를 들 수 있고, [(4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염이 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, THF, 1,4-다이옥세인, DMF, DMA, NMP, DMSO, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 극성 용매, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있고, 1,4-다이옥세인이 바람직하다.

[0599] 공정 1-10:

[0600] 아민 유도체 1j의 브로민화 또는 염소화

[0601] 아민 유도체 1j의 R_4 또는 R_5 가 할로젠인 경우, 화합물 1j를 브로민화 구리 또는 염화 구리와 반응시키는 것에 의해 브로민화 또는 염소화를 행할 수 있다. 용매로서는, 예를 들어, THF, 1,4-다이옥세인, DMF, DMA, NMP 등의 극성 용매를 들 수 있고, DMF가 바람직하다.

[0602] 공정 1-11:

[0603] 아민 유도체 1j의 TBS화

[0604] 아민 유도체 1j의 R_3 이 하이드록시기를 갖는 경우, 염기의 존재하, 화합물 1j를 tert-뷰틸다이메틸클로로실레인 (TBSCl)과 반응시키는 것에 의해 TBS화를 행할 수 있다. 염기로서는, 예를 들어, 트라이에틸아민, DIPEA, 이미 다졸 등의 염기를 들 수 있고, 트라이에틸아민이 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, THF, 1,4-다이옥세인, DMF, DMA, NMP 등의 극성 용매를 들 수 있고, DMF가 바람직하다.

[0605] 공정 1-12-1:

[0606] 설파마이드 또는 설품아마이드 유도체 1k2의 탈TBS화

[0607] 설파마이드 또는 설품아마이드 유도체 1k2의 R_3 이 TBS기를 갖는 경우, 화합물 1k2를 테트라뷰틸암모늄 플루오르화물과 반응시키는 것에 의해 TBS기를 탈리시킨다. 용매로서는, 예를 들어, THF, 1,4-다이옥세인, DMF 등의 극성 용매를 들 수 있고, THF가 바람직하다.

[0608] 공정 1-12-2:

[0609] 설파마이드 또는 설품아마이드 유도체 1k2의 탈실릴화

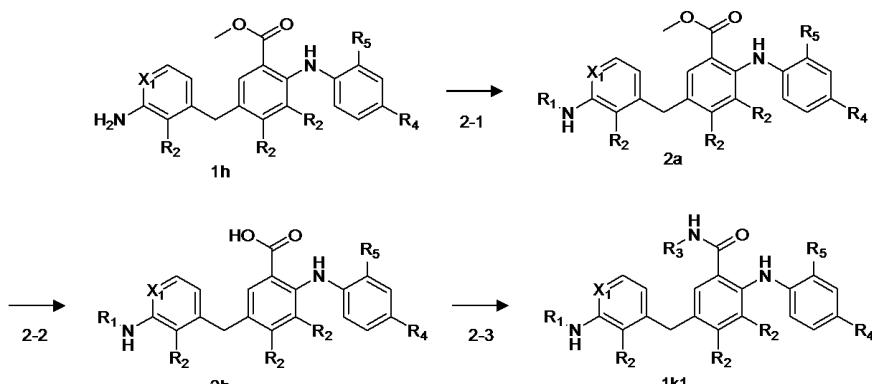
[0610] 설파마이드 또는 설품아마이드 유도체 1k2의 R_4 또는 R_5 가 실릴기를 갖는 경우, 화합물 1k2를 염기와 반응시키는 것에 의해 실릴기를 탈리시킨다. 염기로서는, 예를 들어 탄산염을 들 수 있고, 탄산 칼륨이 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, 메탄올, 에탄올 등의 알코올을 들 수 있고, 메탄올이 바람직하다.

[0611] (일반 제법-2)

[0612] 일반 제법-2는, 화합물 1k1을 제조하는 다른 바람직한 방법이다.

[0613]

[화학식 23]



[0614]

[0615] 공정 2-1:

[0616] 아민 유도체 1h의 설파마이드화 또는 설플아마이드화를 공정 1-8과 마찬가지로 하여 행한다.

[0617] 공정 2-2:

[0618] 에스터 유도체 2a의 가수분해를 공정 1-6과 마찬가지로 하여 행한다.

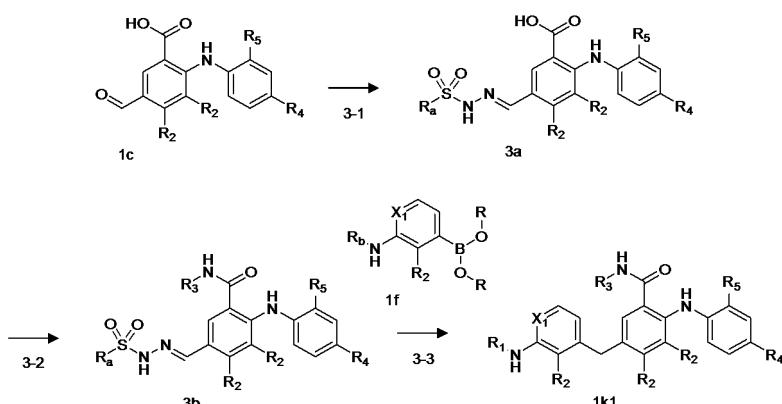
[0619] 공정 2-3:

[0620] 벤조산 유도체 2b의 아마이드화를 공정 1-7과 마찬가지로 하여 행한다. 아마이드화를 행하기 전에, 경우에 따라, 벤조산 유도체 2b의 탈Boc화, 알킬화, 알켄일화, 알킨일화, 싸이오에터화, 브로민화 또는 염소화를 공정 1-9-1, 1-9-2 또는 1-10과 마찬가지로 하여 행해도 된다.

[0621] (일반 제법-3)

[0622] 일반 제법-3은, 화합물 1k1을 제조하는 다른 바람직한 방법이다.

[0623] [화학식 24]



[0624]

[0625] 공정 3-1:

[0626] 알데하이드 유도체 1c의 하이드라존화를 공정 1-3과 마찬가지로 하여 행한다.

[0627] 공정 3-2:

[0628] 벤조산 유도체 3a의 아마이드화를 공정 1-7과 마찬가지로 하여 행한다.

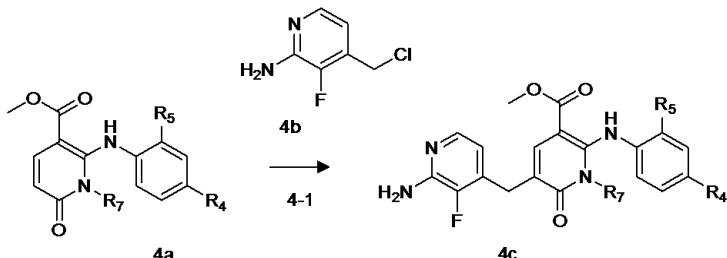
[0629] 공정 3-3:

[0630] 하이드라존 유도체 3b와 아릴보론산 유도체 1f의 커플링, 보호기 Rb의 탈리, 및 아민 유도체의 설파마이드화 혹은 설플아마이드화를, 이 순서로 각각 공정 1-4, 1-5 및 1-8과 마찬가지로 하여 행한다.

[0631] (일반 제법-4)

- [0632] 일반 제법-4는, 화학식(1)로 표시되는 화합물 중, 환 A가 화학식(4)로 표시되는 기이고, X_1 가 $-N=N-$ 이고, X_2 가 $-CF_3$ 이고, R_6 및 R_9 가 수소 원자인 화합물의 골격을 구축하는 바람직한 방법이다.

- [0633] [화학식 25]



- [0634]

- [0635] 공정 4-1:

- ### [0636] 화합물 4a의 알킬화

- [0637] 염기의 존재하, 화합물 4a를 화합물 4b와 반응시킨다. 염기로서는, 예를 들어, 인산염, 및 나트륨 tert-뷰톡사이드 등의 금속 알콕사이드를 들 수 있고, 인산 삼칼륨이 바람직하다. 또한, 반응을 가속시키기 위해서 예를 들어 아이오딘화 칼륨 또는 테트라뷰틸암모늄 아이오다이드를 첨가해도 되고, 그와 같은 첨가물로서는 테트라뷰틸암모늄 아이오다이드가 바람직하다. 용매로서는, 예를 들어, NMP, 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온 등의 극성 용매를 들 수 있고, 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온이 바람직하다. 반응 온도는 바람직하게는 40°C 이상이다.

- [0638] 본 개시의 화합물의 제조에 있어서, 원료 화합물 또는 시약은, 소망의 반응이 저해되지 않는 한 염 또는 용매화물을 형성하고 있어도 된다.

- [0639] 본 개시의 화합물이 프리체로서 얻어지는 경우, 약학상 허용될 수 있는 염 또는 용매화물의 형태로 통상적 방법에 따라 변환할 수 있다. 또한, 본 개시의 화합물이 약학상 허용될 수 있는 염 또는 용매화물의 형태로 얻어지는 경우, 프리체로 통상적 방법에 따라 변환할 수 있다.

- [0640] 본 개시의 화합물의 단리 또는 정제는, 예를 들어, 증류, 재결정 또는 크로마토그래피를 이용하여 행할 수 있다. 또한, 이성체(예를 들어, 거울상이성체, 다이아스테레오머 또는 배좌이성체)가 존재하는 경우, 그 단리 또는 정제는, 예를 들어, 재결정, 다이아스테레오머염법, 효소 분할법 또는 크로마토그래피(예를 들어, 박층 크로마토그래피, 컬럼 크로마토그래피, 고속 액체 크로마토그래피 또는 가스 크로마토그래피)를 이용하여 행할 수 있다.

- [0641] 일 태양에 있어서, 본 개시는, 제 1~제 4 중 어느 하나의 태양의 화합물, 염 또는 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을 제공한다.

- [0642] 또한, 다른 일 태양에 있어서, 본 개시는, 제 1~제 4 중 어느 하나의 태양의 화합물, 염 또는 용매화물을 유효 성분으로서 함유하는 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방제를 제공한다.

- [0643] 본 개시의 화합물, 염 또는 용매화물이 투여되는 대상은 동물이며, 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 개, 원숭이(예를 들어 필리핀원숭이) 또는 인간)이며, 특히 바람직하게는 인간이다. 인간은, 성인(18세 이상)이어도 되고, 소아(18세 미만)여도 된다. 소아는, 바람직하게는 예를 들어 생후 6개월 이상이다.

- [0644] 본 개시의 화합물, 염 또는 용매화물을 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방에 이용하는 경우, 투여량 및 투여 간격은, 증상의 정도, 투여 대상의 연령·체중, 병용 약물의 존부, 투여 방법 등에 따라서 적절히 결정할 수 있다. 예를 들어, 투여 대상이 인간인 경우, 통상, 체중 1kg당 0.00001~5000mg, 바람직하게는 0.01~100mg의 양이 1일~3주간에 1회 투여된다. 매일 투여되는 경우, 상기 양을 2~4회로 나누어 투여해도 된다.

- [0645] 대상으로의 투여 방법으로서는, 예를 들어, 경구 투여, 직장 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 조내 투여, 질내 투여, 복강내 투여, 방광내 투여, 흡입 투여 등의 전신 투여, 및 연고제, 젤제 또는 크림제에 의한 국소 투여를 들 수 있지만, 경구 투여가 바람직하다.

- [0646] 본 개시의 화합물, 염 또는 용매화물은, 통상, 일정한 제제(제형)에 제제화하여 이용된다. 그와 같은 제제로서는, 예를 들어, 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 세립제, 환제, 및 수성 또는 비수성의 용액 및 혼탁액을 들 수 있

다. 용액 및 혼탁액은, 개개의 용량으로 소분하는 데 적합한 용기에 충전하여 보관할 수 있다.

[0647] 상기의 각종 제제는, 본 개시의 화합물, 염 또는 용매화물과 약학상 허용될 수 있는 첨가제를 혼화하여 주지의 방법으로 제조할 수 있다. 그와 같은 첨가제로서는, 예를 들어, 부형제, 활택제(코팅제), 결합제, 봉괴제, 안정제, 교미교취제, 기제, 분산제, 희석제, 계면활성제, 및 유화제를 들 수 있다.

[0648] 부형제로서는, 예를 들어, 전분(전분, 감자 전분, 옥수수 전분 등), 유당, 결정 셀룰로스, 및 인산수소 칼슘을 들 수 있다.

[0649] 활택제(코팅제)로서는, 예를 들어, 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 셀락, 탤크, 카나우바 왁스, 및 파라핀을 들 수 있다.

[0650] 결합제로서는, 예를 들어, 폴리바이닐피롤리돈 및 마크로골 외에, 상기 부형제와 마찬가지의 화합물을 들 수 있다.

[0651] 봉괴제로서는, 예를 들어, 크로스카멜로스 나트륨, 카복시메틸스타치 나트륨, 가교 폴리바이닐피롤리돈 등, 화학 수식된 전분류 및 셀룰로스류 외에, 상기 부형제와 마찬가지의 화합물을 들 수 있다.

[0652] 안정제로서는, 예를 들어, 메틸파라벤, 프로필파라벤 등의 파라옥시벤조산 에스터류; 염화 벤잘코늄; 폐놀, 크레졸 등의 폐놀류; 티메로살; 데하이드로아세트산; 및 소빈산을 들 수 있다.

[0653] 교미교취제로서는, 예를 들어, 통상 사용되는 감미료, 산미료 및 향료를 들 수 있다.

[0654] 기제로서는, 예를 들어, 돈지 등의 지방류; 올리브유, 참기름 등의 식물유; 스테아릴 알코올, 세탄올 등의 고급 알코올류; 동물유; 라놀린산; 바셀린; 파라핀; 벤토나이트; 글리세린; 및 글라이콜유를 들 수 있다.

[0655] 분산제로서는, 예를 들어, 셀룰로스 유도체(예를 들어, 아라비아 고무, 트라간트, 및 메틸셀룰로스), 스테아르산 폴리에스터류, 세스퀴올레산 소비탄, 모노스테아르산 알루미늄, 알긴산 나트륨, 폴리소베이트류, 및 소비탄지방산 에스터류를 들 수 있다.

[0656] 액제에 있어서의 용매 또는 희석제로서는, 예를 들어, 폐놀, 클로로크레졸, 정제수, 및 증류수를 들 수 있다.

[0657] 계면활성제 또는 유화제로서는, 예를 들어, 폴리소베이트 80, 스테아르산 폴리옥실 40, 및 라우로마크로골을 들 수 있다.

[0658] 제제 중의 본 개시의 화합물, 염 또는 용매화물의 바람직한 함유 비율은 제형에 따라서 상이하지만, 통상, 제제의 전체 중량에 대해서 0.01~100중량%이다.

[0659] 본 개시의 화합물, 염 또는 용매화물을 이용하여 치료 또는 예방되는 세포 증식성 질환으로서는, 암, 류머티즘 및 염증을 들 수 있고, 바람직하게는 암이다.

[0660] 암으로서는, 예를 들어, 백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병 등), 악성 림프종(호지킨병, 비호지킨 림프종 등), 다발성 골수종, 골수 이형성 증후군 등의 혈액 및 림프의 암; 뇌종양, 신경교종 등의 중추 신경계의 암; 및 두경부암(인두암, 후두암, 설암 등), 식도암, 위암, 대장암(맹장암, 결장암, 직장암 등), 폐암(소세포암, 비소세포암 등), 갑상선암, 유방암, 담낭암, 췌암, 간암, 전립선암, 난소암, 자궁암(자궁 내막암, 자궁경암 등), 정소암, 신장 세포암, 방광암, 신우·수뇨관암, 악성 흑색종, 피부암(기저 세포암, 유극 세포암, 유방외 과제트병, 메르켈 세포암, 한선암(예를 들어 아포크린선암 또는 에크린선암), 지선암, 모낭 상피종 등) 등의 고형암을 들 수 있다.

[0661] 암은, 유전자 변이를 갖고 있어도, 유전자 변이를 갖지 않아도, 또는 그 어느 것인지도 불명해도 된다. 변이가 생기는 유전자로서는, 예를 들어, EGFR, FGFR, ALK, ROS1, PI3K, BRAF, HRAS, KRAS 및 NRAS를 들 수 있다.

[0662] 제 1 또는 제 2 태양의 화합물, 염 또는 용매화물을 이용하는 경우, 암으로서는, 예를 들어 RAS 변이를 갖는 암이 바람직하고, 예를 들어 KRAS 변이를 갖는 고형암(특히 비소세포 폐암)이 특히 바람직하다. 또한, 일 실시형태에서는, RAF 변이를 갖는 암, 특히 RAF 변이와 RAS 변이를 갖는 암에도 이용된다.

[0663] 제 3 또는 제 4 태양의 화합물, 염 또는 용매화물을 이용하는 경우, 암으로서는, 예를 들어 RAF 변이를 갖는 암이 바람직하고, 예를 들어 BRAF 변이를 갖는 고형암(특히 악성 흑색종)이 특히 바람직하다.

실시예

[0665] 이하, 본 개시를 실시예(제조예 및 시험예)에 기초하여 더 상세히 설명하지만, 본 개시는 이하의 실시예로 한정

되는 것은 아니다.

[0666] [제조예]

[0667] NMR 해석은, BRUKER사제 AVANCE III HD400(400MHz)을 이용하여 행했다. NMR 데이터는, ppm(parts per million)(δ)으로 나타내고, 샘플 용매로부터의 뉴테롬 록 신호를 참조했다.

[0668] 질량 스펙트럼 데이터는, 시마즈 제작소사제 초고속 액체 크로마토그래피(Nexera UC) 부가 싱글 사중극 질량 분석계(LCMS-2020) 또는 Waters사제 Acquity 초고속 액체 크로마토그래피(UPLC 또는 UPLCI-Class) 부가 싱글 사중극 질량 분석계(SQD 또는 SQD2)를 이용하여 얻었다.

[0669] 고속 액체 크로마토그래피는, 하기 표 2에 기재된 분석 조건 A~G 중 어느 하나를 이용하여 행했다. 하기 표 2에 있어서, "TFA"는 트라이플루오로아세트산, "FA"는 폼산, "AA"는 아세트산 암모늄을 의미한다.

[0670] [표 2-1]

표 2

분석 조건	장치	컬럼	컬럼 온도	검출 파장 (PDA)
A	Nexera UC LCMS-2020	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35°C	210-400 nm
B	Nexera UC LCMS-2020	XSelect CSH C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.5 μ m	35°C	210-400 nm
C	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35°C	210-400 nm
D	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35°C	210-400 nm
E	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 5 μ m	35°C	210-400 nm
F	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35°C	210-400 nm
G	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35°C	210-400 nm

[0671]

[표 2-2]

표 2(계속)

분석 조건	이동상	그래디언트		유속 (mL/분)
		주입 후의 A/B 시간(분)		
A	A) 0.05% TFA/ CH ₃ CN B) 0.05% TFA/ H ₂ O	0-1.5 1.5-2.0	5/95 → 100/0 100/0	1
B	A) 0.1% FA/ CH ₃ CN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.75 1.75-2.00	5/95 → 100/0 100/0	1
C	A) 0.1% FA/ CH ₃ CN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1
D	A) 0.1% FA/ CH ₃ CN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	40/60 → 100/0 100/0	1
E	A) MeOH B) 10 mM AA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	0.9
F	A) 0.05% TFA/ CH ₃ CN B) 0.05% TFA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1
G	A) 0.05% FA/ CH ₃ CN B) 0.05% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1

[0673]

[0674] 마이크로웨이브 반응은, Biotage사제 Initiator를 이용하여 실시했다. 또한, 마이크로웨이브 반응에는 스냅 캡 반응 바이알을 이용했다.

[0675] 시판되는 시약은 추가로 정제하지 않고 이용했다.

[0676] 모든 비수성 반응은 무수 용매 중에서 실시했다.

[0677] 감압 농축 또는 용매 증류제거는 로터리 이배퍼레이터를 이용하여 행했다.

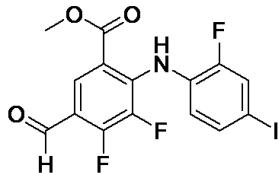
[0678] 본 명세서에 있어서 「실온」 이란 약 20°C ~ 약 25°C의 온도를 의미한다.

[0679] 이하의 제조예에 있어서, 「화합물 A-1의 제조예」란 제조예 A-1-1을 의미하고, 「화합물 a9의 제조예」란 제조예 a9-1을 의미한다.

[0680] 화합물 a1:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-폼일벤조산 메틸

[화학식 26]



[0683]

[0684] 3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-5-폼일벤조산(5.50g, 13.1mmol)의 툴루엔(44mL) 및 MeOH(11mL) 혼합 혼탁액을 0°C로 냉각하고, 10%다이아조메틸트라이메틸실레인 헥세인 용액(21.8mL, 13.1mmol)을 가하고, 실온에서 64시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산(0.748mL)을 가하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 트리큐레이션(헥세인/아세트산 에틸)으로 정제하여, 표제 화합물(5.01g, 88%)을 무색 고체로서 얻었다.

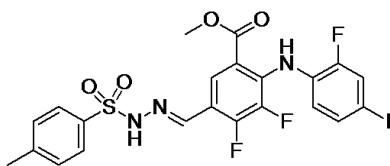
[0685] LCMS m/z: 436[M+H]⁺

[0686] HPLC 유지 시간: 1.00분 (분석 조건 D)

[0687] 화합물 a2:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리덴]메틸]벤조산 메틸

[화학식 27]



[0690]

[0691] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-폼일벤조산 메틸(화합물 a1, 5.00g, 11.5mmol)의 EtOH(100mL) 혼탁액에 4-메틸벤젠설폰일 하이드라자이드(2.14g, 11.5mmol)를 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 헥세인(150mL)을 가했다. 0°C로 냉각하고, 여과 후, 헥세인(30mL)으로 세정하여, 표제 화합물(7.05g, quant.)을 고체로서 얻었다.

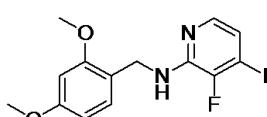
[0692] LCMS m/z: 604[M+H]⁺

[0693] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 D)

[0694] 화합물 a3:

N-(2,4-다이메톡시벤질)-3-플루오로-4-아이오도피리딘-2-아민

[화학식 28]



[0697]

[0698] 2,3-다이플루오로-4-아이오도파리딘(2.09g, 8.67mmol)의 NMP(32mL) 용액에 트라이에틸아민(3.63mL, 26.0mmol) 및 1-(2,4-다이메톡시페닐)메테인아민(3.26mL, 21.7mmol)을 가하고, 100°C에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 13% 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(3.20g, 95%)를 유상 물질로서 얻었다.

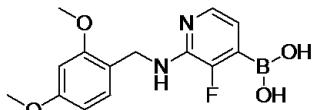
[0699] LCMS m/z: 389[M+H]⁺

[0700] HPLC 유지 시간: 0.94분 (분석 조건 C)

[0701] 화합물 a4:

[0702] 1-[2-[2,4-다이메톡시페닐]메틸아미노]-3-플루오로파리딘-4-일]보론산

[0703] [화학식 29]



[0704]

[0705] N-(2,4-다이메톡시벤질)-3-플루오로-4-아이오도파리딘-2-아민(화합물 a3, 2.70g, 6.96mmol), [1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 다이클로로메테인 부가물(568mg, 0.696mmol), 아세트산 칼륨(2.05g, 20.9mmol) 및 비스(피나콜레이토) 다이보론(2.65g, 10.4mmol)의 1,4-다이옥세인 용액(27mL)을 질소 분위기하, 90°C에서 5시간, 그 다음에 110°C에서 19시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(2.07g, 97%)를 유상 물질로서 얻었다.

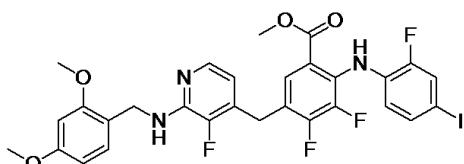
[0706] LCMS m/z: 307[M+H]⁺

[0707] HPLC 유지 시간: 0.44분 (분석 조건 C)

[0708] 화합물 a5:

[0709] 5-[1-[2-[2,4-다이메톡시페닐]메틸아미노]-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸

[0710] [화학식 30]



[0711]

[0712] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리텐]메틸]벤조산 메틸(화합물 a2, 1.30g, 2.16mmol), [2-[2,4-다이메톡시페닐]메틸아미노]-3-플루오로파리딘-4-일]보론산(화합물 a4, 1.98g, 6.46mmol) 및 탄산 칼륨(357mg, 2.59mmol)의 1,4-다이옥세인 혼탁액(59mL)을 질소 분위기하, 100°C에서 2.5시간, 그 다음에 110°C에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산 에틸을 가하고, 물 및 13% 식염수로 세정했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(524mg, 36%)을 포상(泡狀) 물질로서 얻었다.

[0713] LCMS m/z: 682[M+H]⁺

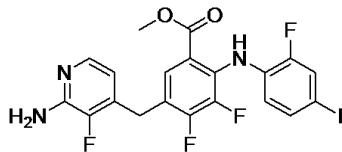
[0714] HPLC 유지 시간: 1.03분 (분석 조건 D)

[0715] 화합물 a6:

[0716] 5-[2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸

[0717]

[화학식 31]



[0718]

[0719]

5-[(2-(4-(2,4-difluorophenyl)amino)-3,4-difluorophenyl)methyl]-3-(4-(2,4-difluorophenyl)amino)-4-(4-fluorophenyl)benzene (화합물 a5, 523mg, 0.768mmol)의 DCM 용액(16mL)을 0°C로 냉각하고, 트라이플루오로아세트산(15.7mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.05% 트라이플루오로아세트산 수용액/0.05% 트라이플루오로아세트산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(321mg, 79%)을 유상 물질로서 얻었다.

[0720]

LCMS m/z: 532[M+H]⁺

[0721]

HPLC 유지 시간: 0.55분 (분석 조건 D)

[0722]

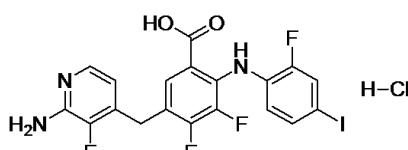
화합물 a7:

[0723]

5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤조산 염 산염

[0724]

[화학식 32]



[0725]

[0726]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤조산 메틸(화합물 a6, 4.00g, 7.53mmol)의 THF(64mL) 및 물(32mL) 혼합 용액을 0°C로 냉각하고, 수산화 리튬 일수화물(948mg, 22.6mmol)을 가하고, 실온에서 3.5시간 교반했다. 0°C로 냉각 후, 반응 혼합물에 5M 염산(15.1mL)을 가하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 물 및 TBME로 세정하여, 표제 화합물(4.20g, quant.)을 자색 고체로서 얻었다.

[0727]

LCMS m/z: 518[M+H]⁺

[0728]

HPLC 유지 시간: 0.68분 (분석 조건 C)

[0729]

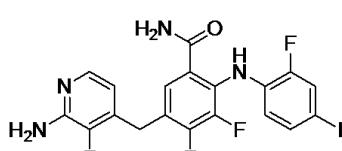
화합물 a8:

[0730]

5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드

[0731]

[화학식 33]



[0732]

[0733]

5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤조산 염 산염(화합물 a7, 200mg, 0.361mmol)의 무수 DMF 용액(3.6mL)을 0°C로 냉각하고, HOOBt(67.8mg, 0.415mmol) 및 EDC · HC1(80.0mg, 0.415mmol)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 추가로 HOOBt(8.8mg, 0.054mmol) 및 EDC · HC1(10.4mg, 0.054mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 0°C에서 7M 암모니아 MeOH 용액(0.103mL, 0.722mmol) 및 DIPEA(0.189mL, 1.08mmol)를 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 1:1로 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 아세트산 에틸(1mL)에 용해시키고, 헥세인

(10mL)을 가했다. 얻어진 고체를 여과하여 취하고, 헥세인으로 세정하여, 표제 화합물(162mg, 87%)을 무색 고체로서 얻었다.

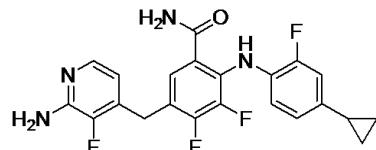
[0734] LCMS m/z: 517[M+H]⁺

[0735] HPLC 유지 시간: 0.64분 (분석 조건 C)

[0736] 화합물 a9:

[0737] 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-2-((4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)아미노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[0738] [화학식 34]



[0739] 제조례 a9-1:

[0741] 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드(화합물 a8, 100mg, 0.194mmol)의 무수 THF 용액(1.9mL)에 테트라카이스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)(11.2mg, 9.68 μmol) 및 0.5M 사이클로프로필 아연 브로마이드(1.94mL, 0.969mmol)를 가하고, 질소 분위기 하, 실온에서 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(5mL)을 가하고, 셀라이트 여과 후, 아세트산 에틸(3mL)로 세정했다. 여과액을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사에 디이클로로메테인/헥세인(1/10, 11mL)을 가하고, 고체를 여과하여 취하고, 헥세인(3mL)으로 세정하고, 화합물 a9(63.4mg, 76%)를 무색 고체로서 얻었다.

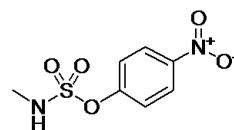
[0742] LCMS m/z: 431[M+H]⁺

[0743] HPLC 유지 시간: 0.61분 (분석 조건 C)

[0744] 화합물 r1:

[0745] 메틸설팜산 4-나이트로페닐

[0746] [화학식 35]



[0747] [0748] 4-나이트로페놀(5.00g, 35.9mmol) 및 트라이에틸아민(11.3mL, 81.0mmol)의 디이클로로메테인 용액(60mL)을 -78 °C로 냉각하고, 메틸설파모일 클로라이드(5.82g, 44.9mmol)의 디이클로로메테인 용액(15mL)을 가하고, -78 °C에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸) 및 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(5.51g, 66%)을 무색 고체로서 얻었다.

[0749] HPLC 유지 시간: 0.63분 (분석 조건 C)

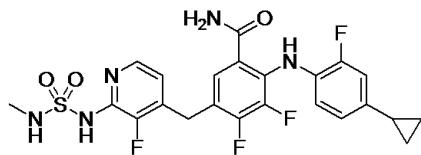
[0750] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.31(2H, m), 7.46(2H, m), 4.68(1H, m), 3.00(3H, d, J=5.4Hz).

[0751] 화합물 A-1:

[0752] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[0753]

[화학식 36]



[0754]

제조예 A-1-1:

[0755]

5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-2-((4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)아미노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 a9, 2.47g, 5.74mmol)를 무수 DMF(28.7mL)에 용해시키고, 페리딘(2.78mL, 34.4mmol) 및 메틸설팜산 4-나이트로페닐(화합물 r1, 4.00g, 17.2mmol)을 가하고, 40°C에서 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물(24.7mL)를 가했다. 아세토나이트릴(3mL) 및 물(19.8mL)을 가하고, 10분간 교반한 후, 고체를 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 물/아세토나이트릴(1/1, 49.4mL)로 세정하여, 화합물 A-1(2.56g, 85%)을 무색 고체로서 얻었다.

[0756]

LCMS m/z: 524[M+H]⁺

[0757]

HPLC 유지 시간: 1.13분 (분석 조건 A)

[0758]

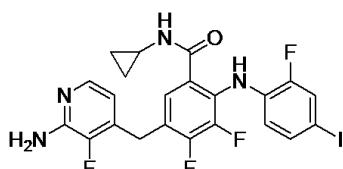
화합물 a10:

[0759]

5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드

[0760]

[화학식 37]



[0761]

5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤조산 염산염(화합물 a7, 100mg, 0.193mmol)을 무수 DMF(1mL)에 용해시키고, 실온에서 HOOBt(63.1mg, 0.387mmol) 및 EDC · HC1(74.1mg, 0.387mmol)을 가했다. 실온에서 3시간 교반한 후, 아미노사이클로프로페인(33.1mg, 0.580mmol) 및 DIPEA(0.101mL, 0.580mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(103mg, 96%)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0762]

LCMS m/z: 557[M+H]⁺

[0763]

HPLC 유지 시간: 0.73분 (분석 조건 C)

[0764]

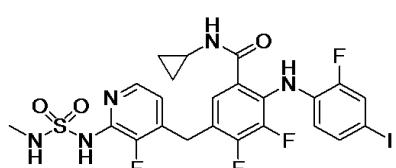
화합물 A-2:

[0765]

N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설팜모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[0766]

[화학식 38]



[0767]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드(화합물 a10)로부터 표제 화합물을 합성

했다.

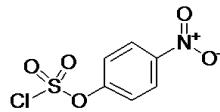
[0771] LCMS m/z: 650[M+H]⁺

[0772] HPLC 유지 시간: 1.65분 (분석 조건 B)

[0773] 화합물 r2:

[0774] 1-클로로설폰일옥시-4-나이트로벤젠

[0775] [화학식 39]



[0776] [0777] 4-나이트로페놀(12.0g, 86mmol) 및 피리딘(6.98mL, 86mmol)의 Et₂O 혼탁액(96mL)을 -78°C로 냉각하고, 염화 셀류릴(6.98mL, 86mmol)의 Et₂O 용액(96mL)을 10분에 걸쳐 가하고, 실온에서 6.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, Et₂O(15mL)로 세정한 후, 여과액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥세인/DCM)로 정제하여, 표제 화합물(19.8g, 97%)을 황색 유상 물질로서 얻었다.

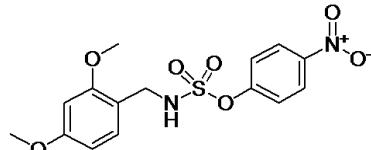
[0778] HPLC 유지 시간: 0.77분 (분석 조건 C)

[0779] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.41(2H, m), 7.61(2H, m).

[0780] 화합물 r3:

[0781] N-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]설팜산 4-나이트로페닐

[0782] [화학식 40]



[0783]

[0784] 1-클로로설폰일옥시-4-나이트로벤젠(화합물 r2, 1.78g, 7.48mmol)의 DCM 용액(36mL)을 -78°C로 냉각하고, 2,4-다이메톡시벤질아민(1.00g, 5.98mmol), 4-나이트로페놀(1.04g, 7.48mmol) 및 트라이에틸아민(5.00mL, 35.9mmol)의 DCM 용액(53mL)을 10분에 걸쳐 가하고, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액) 및 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(1.28g, 58%)을 무색 고체로서 얻었다.

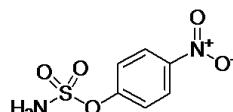
[0785] LCMS m/z: 367[M-H]⁻

[0786] HPLC 유지 시간: 0.81분 (분석 조건 C)

[0787] 화합물 r4:

[0788] 설팜산 4-나이트로페닐

[0789] [화학식 41]



[0790]

[0791] 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, N-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]설팜산 4-나이트로페닐(화합물 r3)로부터 표제 화합물을 합성했다.

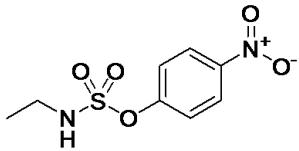
[0792] LCMS m/z : 217[M-H]⁻

[0793] HPLC 유지 시간: 0.53분 (분석 조건 C)

[0794] 화합물 r5:

[0795] N-에틸설팜산 4-나이트로페닐

[0796] [화학식 42]



[0797]

[0798] 화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설팜산 4-나이트로페닐(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

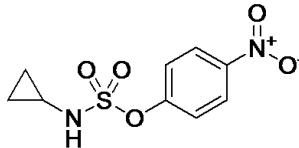
[0799] LCMS m/z : 245[M-H]⁻

[0800] HPLC 유지 시간: 0.68분 (분석 조건 C)

[0801] 화합물 r6:

[0802] N-사이클로프로필설팜산 4-나이트로페닐

[0803] [화학식 43]



[0804]

[0805] 화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설팜산 4-나이트로페닐(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

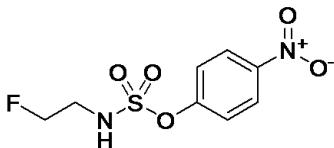
[0806] LCMS m/z : 257[M-H]⁻

[0807] HPLC 유지 시간: 0.70분 (분석 조건 C)

[0808] 화합물 r7:

[0809] N-(2-플루오로에틸)설팜산 4-나이트로페닐

[0810] [화학식 44]



[0811]

[0812] 화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설팜산 4-나이트로페닐(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

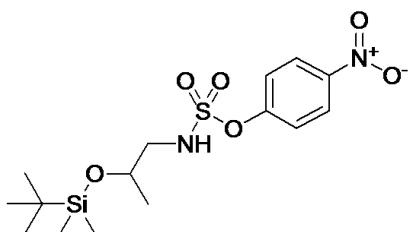
[0813] LCMS m/z : 263[M-H]⁻

[0814] HPLC 유지 시간: 0.65분 (분석 조건 C)

[0815] 화합물 r11:

[0816] N-[2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필]설팜산 4-나이트로페닐

[0817] [화학식 45]



[0818]

화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설폰일옥시-4-나이트로벤젠(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

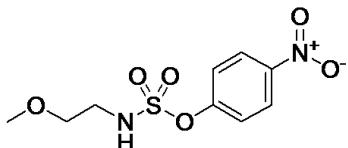
[0820] LCMS m/z: 389[M-H]⁻

[0821] HPLC 유지 시간: 1.03분 (분석 조건 C)

[0822] 화합물 r8:

[0823] N-(2-메톡시에틸)설팜산 4-나이트로페닐

[0824] [화학식 46]



[0825]

화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설폰일옥시-4-나이트로벤젠(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

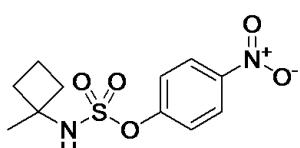
[0827] LCMS m/z: 277[M+H]⁺

[0828] HPLC 유지 시간: 0.64분 (분석 조건 C)

[0829] 화합물 r9:

[0830] N-(1-메틸사이클로뷰틸)설팜산 4-나이트로페닐

[0831] [화학식 47]



[0832]

화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설폰일옥시-4-나이트로벤젠(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

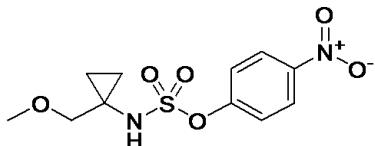
[0834] LCMS m/z: 287[M+H]⁺

[0835] HPLC 유지 시간: 0.78분 (분석 조건 C)

[0836] 화합물 r10:

[0837] N-[1-(메톡시메틸)사이클로프로필]설팜산 4-나이트로페닐

[0838] [화학식 48]



[0839]

화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설휴일옥시-4-나이트로벤젠(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

[0841]

LCMS m/z: 303[M+H]⁺

[0842]

HPLC 유지 시간: 0.67분 (분석 조건 C)

[0843]

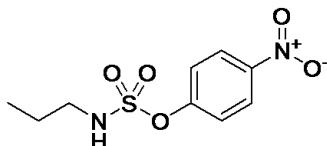
화합물 r12:

[0844]

N-프로필설휴산 4-나이트로페닐

[0845]

[화학식 49]



[0846]

화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설휴일옥시-4-나이트로벤젠(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

[0848]

LCMS m/z: 261[M+H]⁺

[0849]

HPLC 유지 시간: 0.72분 (분석 조건 C)

[0850]

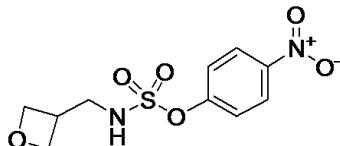
화합물 r13:

[0851]

N-(옥세탄-3-일메틸)설휴산 4-나이트로페닐

[0852]

[화학식 50]



[0853]

화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설휴일옥시-4-나이트로벤젠(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

[0855]

LCMS m/z: 289[M+H]⁺

[0856]

HPLC 유지 시간: 0.59분 (분석 조건 C)

[0857]

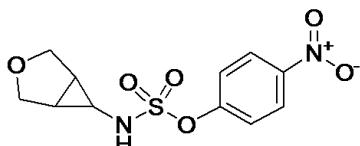
화합물 r14:

[0858]

N-(3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)설휴산 4-나이트로페닐

[0859]

[화학식 51]



[0860]

[0861] 화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설폰일옥시-4-나이트로벤젠(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

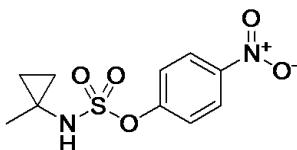
[0862] LCMS m/z: 301[M+H]⁺

[0863] HPLC 유지 시간: 0.63분 (분석 조건 C)

[0864] 화합물 r15:

[0865] N-(1-메틸사이클로프로필)설팜산 4-나이트로페닐

[0866] [화학식 52]



[0867]

[0868] 화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설폰일옥시-4-나이트로벤젠(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

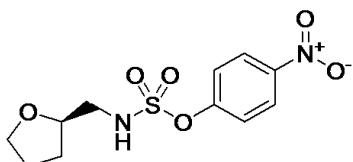
[0869] LCMS m/z: 273[M+H]⁺

[0870] HPLC 유지 시간: 0.73분 (분석 조건 C)

[0871] 화합물 r16:

[0872] N-[(2R)-옥솔란-2-일]메틸설팜산 4-나이트로페닐

[0873] [화학식 53]



[0874]

[0875] 화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설폰일옥시-4-나이트로벤젠(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

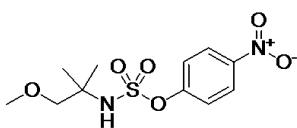
[0876] LCMS m/z: 303[M+H]⁺

[0877] HPLC 유지 시간: 0.67분 (분석 조건 C)

[0878] 화합물 r17:

[0879] N-(1-페록시)-2-메틸프로판-2-일)설팜산 4-나이트로페닐

[0880] [화학식 54]



[0881]

[0882] 화합물 r3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-클로로설폰일옥시-4-나이트로벤젠(화합물 r2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

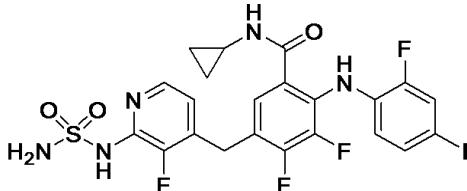
[0883] HPLC 유지 시간: 0.76분 (분석 조건 C)

[0884] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.59(1H, s), 8.34(2H, m), 7.58(2H, m), 3.30(2H, s), 3.27(3H, s), 1.28(6H, s).

[0885] 화합물 A-3:

N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸 벤즈아마이드

[0887] [화학식 55]



[0888]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드(화합물 a10) 및 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

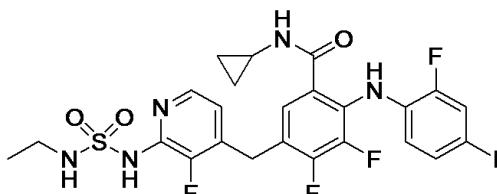
[0890] LCMS m/z: 636[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 1.58분 (분석 조건 B)

화합물 A-4:

N-사이클로프로필-5-[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[0894] [화학식 56]



[0895]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드(화합물 a10) 및 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

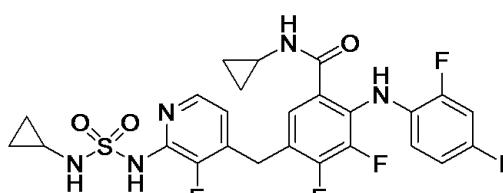
[0897] LCMS m/z: 664[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 1.70분 (분석 조건 B)

화합물 A-5:

N-사이클로프로필-5-[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[0901] [화학식 57]



[0902]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드(화합물 a10) 및 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

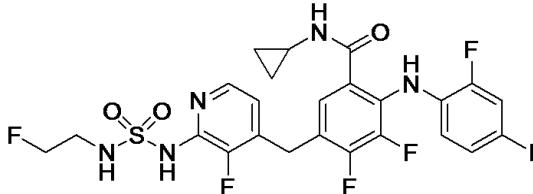
[0904] LCMS m/z : 676[M+H]⁺

[0905] HPLC 유지 시간: 1.70분 (분석 조건 B)

[0906] 화합물 A-6:

[0907] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설플로일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[0908] [화학식 58]



[0909]

[0910] 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드(화합물 a10) 및 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

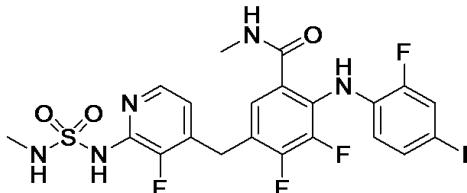
[0911] LCMS m/z : 682[M+H]⁺

[0912] HPLC 유지 시간: 1.66분 (분석 조건 B)

[0913] 화합물 A-7:

[0914] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설플로일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메틸벤즈아마이드

[0915] [화학식 59]



[0916]

[0917] 화합물 a10 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a10의 제조예에서 이용한 아미노사이클로프로페인 대신에 2M 메틸아민 THF 용액을 이용했다.

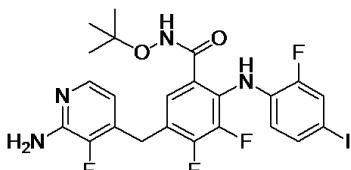
[0918] LCMS m/z : 624[M+H]⁺

[0919] HPLC 유지 시간: 1.62분 (분석 조건 B)

[0920] 화합물 a12:

[0921] 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-N-(tert-뷰톡시)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드

[0922] [화학식 60]



[0923]

[0924] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염 (화합물 a7, 100mg, 0.181mmol)을 무수 DMF(0.9mL)에 용해시키고, HOOBt(58.9mg, 0.361mmol) 및 EDC·HCl(69.2mg, 0.361mmol)을 가하고, 실온에서 3.5시간 교반했다. 그 후, tert-뷰톡시아민 염산염(68.1mg, 0.542mmol) 및 DIPEA(0.95mL, 0.542mmol)를 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(89mg, 84%)을 무색 고체로서 얻었다.

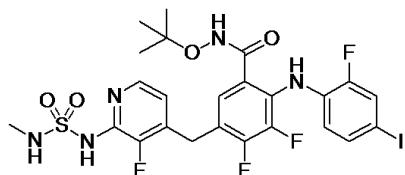
[0925] LCMS m/z: 589[M+H]⁺

[0926] HPLC 유지 시간: 0.77분 (분석 조건 C)

[0927] 화합물 A-8:

[0928] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드

[0929] [화학식 61]



[0930]

[0931] 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-N-(tert-뷰톡시)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드(화합물 a12)로부터 표제 화합물을 합성했다.

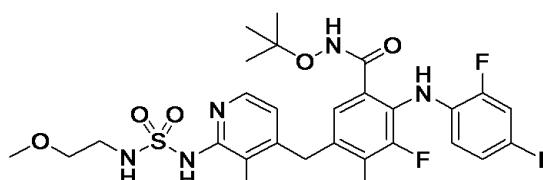
[0932] LCMS m/z: 682[M+H]⁺

[0933] HPLC 유지 시간: 1.69분 (분석 조건 B)

[0934] 화합물 A-9:

[0935] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드

[0936] [화학식 62]



[0937]

[0938] 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-N-(tert-뷰톡시)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드(화합물 a12) 및 대응하는 설파산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

[0939] LCMS m/z: 726[M+H]⁺

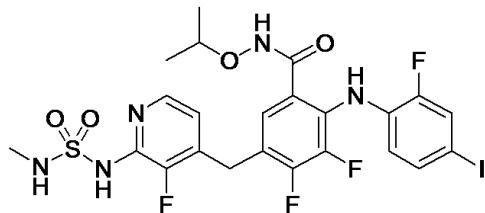
[0940] HPLC 유지 시간: 1.71분 (분석 조건 B)

[0941] 화합물 A-10:

[0942] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-프로판-2-일옥시벤즈아마이드

[0943]

[화학식 63]



[0944]

[0945]

화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

[0946]

LCMS m/z: 668[M+H]⁺

[0947]

HPLC 유지 시간: 1.24분 (분석 조건 A)

[0948]

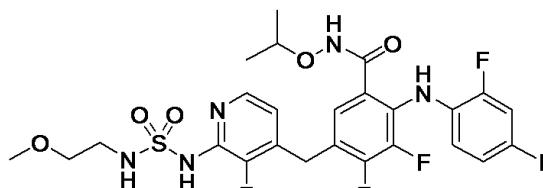
화합물 A-11:

[0949]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-프로판-2-일옥시벤즈아마이드

[0950]

[화학식 64]



[0951]

화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설파산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설파산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[0953]

LCMS m/z: 712[M+H]⁺

[0954]

HPLC 유지 시간: 1.26분 (분석 조건 A)

[0955]

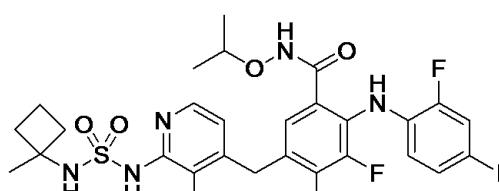
화합물 A-12:

[0956]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]-N-프로판-2-일옥시벤즈아마이드

[0957]

[화학식 65]



[0958]

화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설파산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설파산 4-나이트로페닐을 이용했다.

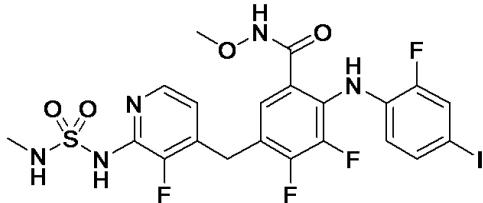
[0960] LCMS m/z : 722[M+H]⁺

[0961] HPLC 유지 시간: 1.81분 (분석 조건 B)

[0962] 화합물 A-13:

[0963] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설팜모일아미노)피리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[0964] [화학식 66]



[0965]

[0966] 화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

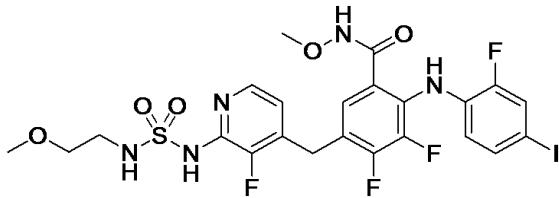
[0967] LCMS m/z : 640[M+H]⁺

[0968] HPLC 유지 시간: 1.16분 (분석 조건 A)

[0969] 화합물 A-14:

[0970] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설팜모일아미노)피리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[0971] [화학식 67]



[0972]

[0973] 화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

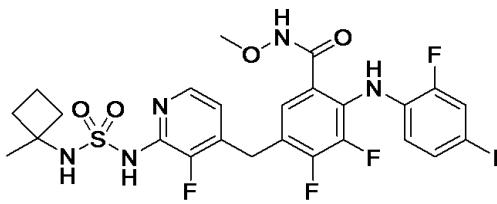
[0974] LCMS m/z : 684[M+H]⁺

[0975] HPLC 유지 시간: 1.18분 (분석 조건 A)

[0976] 화합물 A-15:

[0977] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설팜모일아미노]피리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[0978] [화학식 68]



[0979]

[0980]

화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[0981]

LCMS m/z: 694[M+H]⁺

[0982]

HPLC 유지 시간: 1.72분 (분석 조건 B)

[0983]

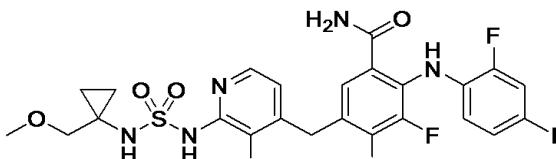
화합물 A-16:

[0984]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[[1-(메톡시메틸)사이클로프로필]설팜파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[0985]

[화학식 69]



[0986]

화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[0988]

LCMS m/z: 680[M+H]⁺

[0989]

HPLC 유지 시간: 1.20분 (분석 조건 A)

[0990]

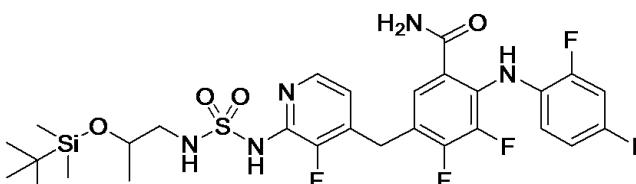
화합물 a15:

[0991]

5-[[2-[2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필설팜파모일아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[0992]

[화학식 70]



[0993]

화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[0995]

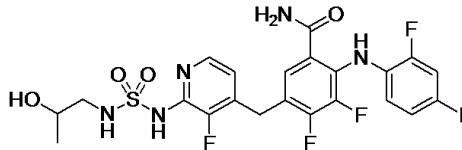
LCMS m/z: 768[M+H]⁺

- [0996] HPLC 유지 시간: 1.12분 (분석 조건 C)

[0997] 화합물 A-17:

[0998] (+/-)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-하이드록시프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(라세미)

[0999] [화학식 71]



- [1000] 5-[[2-[2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로필설파모일아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a15, 60.0mg, 0.78mmol)를 MeOH(0.4mL)에 용해시키고, (-)-10-캄파설플산(27.2mg, 0.117mmol)을 가지고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(38mg, 74%)을 무색 고체로서 얻었다.

- [1002] LCMS m/z: 654[M+H]⁺

- [1003] HPLC 유지 시간: 1.10분 (분석 조건 A)

- [1004] 화합물 a16:

- [1005] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-메틸설판일아닐리노)벤즈아마이드

- [1006] [화학식 72]



- [1008] 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드 (화합물 a8, 30.0mg, 0.058mmol)를 무수 1,4-다이옥세인(0.3mL)에 용해시키고, 메틸머캅탄 나트륨(12.2mg, 0.174mmol), DIPEA(30.4 μ L, 0.174mmol) 및 [(4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔テン)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)메테인설폰산염(11.2mg, 0.012mmol)을 가하고, 질소 분위기하, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(15mg, 59%)을 무색 고체로서 얻었다.

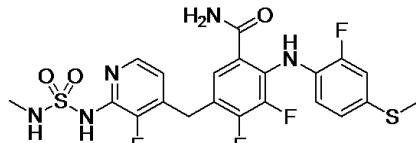
- [1009] LCMS m/z: 437[M+H]⁺

- [1010] HPLC 유지 시간: 0.60분 (분석 조건 C)

- [1011] 화합물 A-18:

- [1012] 3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-메틸설판일아닐리노)벤즈아마이드

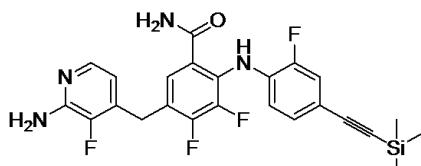
- [1013] [화학식 73]



- [1015] 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-메틸설판일아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a16)로부터 표제 화합물을 합성했다.
- [1016] LCMS m/z: 530[M+H]⁺
- [1017] HPLC 유지 시간: 1.09분 (분석 조건 A)
- [1018] 화합물 a17:
- [1019] 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-바이닐페닐)아미노)벤즈아마이드
- [1020] [화학식 74]
-
- [1021]
- [1022] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8, 500mg, 0.969mmol)를 탈기한 2-프로판올(12mL) 및 무수 THF(2mL)에 용해시키고, 칼륨 바이닐 트라이플루오로보레이트(143mg, 1.07mmol), 트라이에틸아민(0.405mL, 2.91mmol) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 디이클로라이드 디이클로로메테인 부가물(79.0mg, 0.097mmol)을 가하고, 질소 분위기하, 80°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 고형물을 아세트산 에틸 및 MeOH로 세정했다. 여과액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(343mg, 85%)을 무색 고체로서 얻었다.
- [1023] LCMS m/z: 417[M+H]⁺
- [1024] HPLC 유지 시간: 0.60분 (분석 조건 C)
- [1025] 화합물 A-19:
- [1026] 2-(4-에텐일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설판일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드
- [1027] [화학식 75]
-
- [1028]
- [1029] 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-바이닐페닐)아미노)벤즈아마이드(화합물 a17)로부터 표제 화합물을 합성했다.
- [1030] LCMS m/z: 510[M+H]⁺
- [1031] HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 A)
- [1032] 화합물 a18:
- [1033] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-[2-플루오로-4-(2-트라이메틸실릴에텐일)아닐리노]벤즈아마이드

[1034]

[화학식 76]



[1035]

[1036]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드 (화합물 a8, 2.67g, 5.17mmol)의 무수 THF 용액(26mL)에 트라이에틸아민(31.7mL, 228mmol), 트라이메틸실릴아세틸렌(1.43mL, 10.3mmol), 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 디이클로라이드(363mg, 0.517mmol) 및 아이오딘화 구리(I)(296mg, 1.55mmol)를 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(2.57g, 83%)을 무색 고체로서 얻었다.

[1037]

LCMS m/z: 487[M+H]⁺

[1038]

HPLC 유지 시간: 0.84분 (분석 조건 G)

[1039]

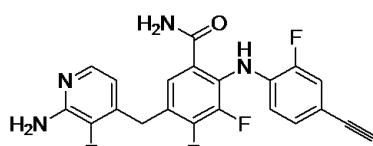
화합물 a19:

[1040]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(4-에탄일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[1041]

[화학식 77]



[1042]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-[2-플루오로-4-(2-트라이메틸실릴에탄일)아닐리노]벤즈아마이드(화합물 a18, 20.0mg, 0.041mmol)의 MeOH 용액(0.411mL)에 탄산 칼륨(17.0mg, 0.123mmol)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(14mg, 82%)을 무색 고체로서 얻었다.

[1044]

LCMS m/z: 415[M+H]⁺

[1045]

HPLC 유지 시간: 0.60분 (분석 조건 G)

[1046]

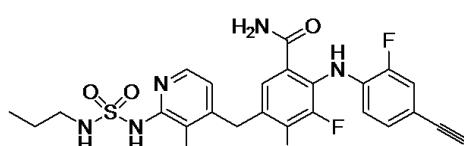
화합물 A-20:

[1047]

2-(4-에탄일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1048]

[화학식 78]



[1049]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(4-에탄일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 a19) 및 대응하는 세파민 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1051]

LCMS m/z: 536[M+H]⁺

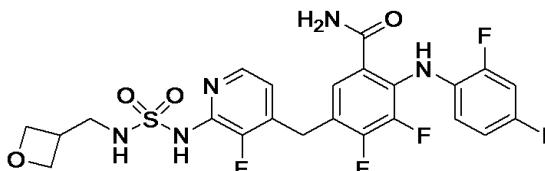
[1052]

HPLC 유지 시간: 1.18분 (분석 조건 A)

화합물 A-21:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(옥세탄-3-일메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸벤즈아마이드

[화학식 79]



화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[2-(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 피리딘 대신에 이미다졸을 이용했다.

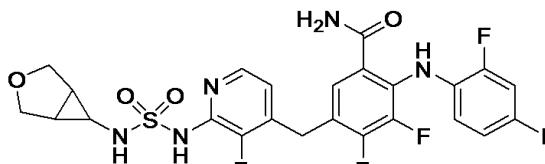
LCMS m/z: 666[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 A)

화합물 A-22:

3.4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]베즈아마이드

[화학식 80]



화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 페리딘 대신에 이미다졸을 이용했다.

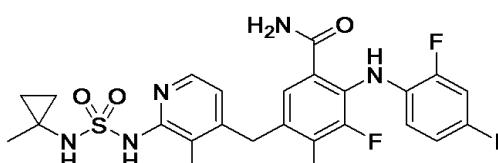
LCMS m/z: 678[M+H]⁺

HPLC 융진 시각: 1.16분 (불선 조건 A)

한학문 A-23

3.4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로프로필)설파모일아미노]페리디-4-일]페티]페리아마이드

[화학식 81]



화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다. 다른 고급 대신에 아미드조우, 무슨 DMF 대신에 무슨 THF를 이용했다.

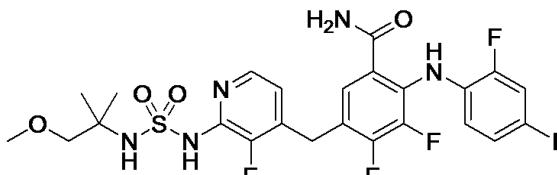
LCMS: $\lambda = 265\text{nm}$ [M+H]⁺

[1073] HPLC 유지 시간: 1.25분 (분석 조건 A)

[1074] 화합물 A-24:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메톡시)-2-메틸프로판-2-일)설팜모일아미노]피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1076] [화학식 82]



[1077]

[1078] 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 피리딘 대신에 이미다졸을, 무수 DMF 대신에 무수 THF를 이용했다.

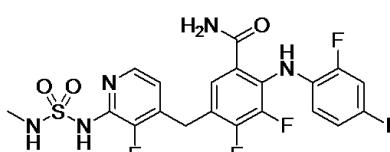
[1079] LCMS m/z: 682[M+H]⁺

[1080] HPLC 유지 시간: 1.27분 (분석 조건 A)

[1081] 화합물 A-25:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설팜모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1083] [화학식 83]



[1084]

[1085] 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8, 10.0mg, 0.019mmol)를 무수 DMA(0.1mL)에 용해시키고, 0°C에서 피리딘(2.3 μL, 0.029mmol) 및 메틸설팜모일 클로라이드(2.5 μL, 0.029mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 걸럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(10.2mg, 86%)을 무색 고체로서 얻었다.

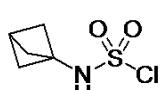
[1086] LCMS m/z: 610[M+H]⁺

[1087] HPLC 유지 시간: 1.15분 (분석 조건 A)

[1088] 화합물 s2:

N-(1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일)설팜모일 클로라이드

[1090] [화학식 84]



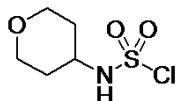
[1091]

[1092] 설피릴 클로라이드(0.102mL, 1.25mmol)를 무수 아세토나이트릴(1.5mL)에 용해시키고, 0°C에서 바이사이클로[1.1.1]펜테인-1-아민 염산염(50.0mg, 0.418mmol)을 가하고, 질소 분위기하, 80°C에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

[1093] 화합물 s3:

[1094] N-(옥산-4-일)설파모일 클로라이드

[1095] [화학식 85]



[1096]

화합물 S2의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 트라이에틸 아민도 첨가했다.

[1098]

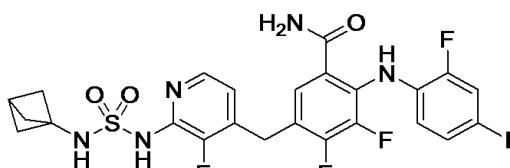
화합물 A-28:

[1099]

5-[[2-(1-바이사이클로[1.1.1]펜坦일설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1100]

[화학식 86]



[1101]

화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1103]

LCMS m/z: 662[M+H]⁺

[1104]

HPLC 유지 시간: 1.27분 (분석 조건 A)

[1105]

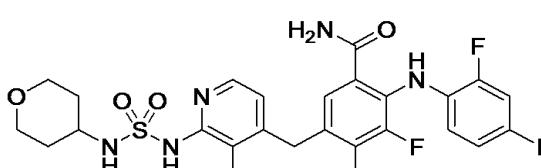
화합물 A-29:

[1106]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(옥산-4-일설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1107]

[화학식 87]



[1108]

화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1110]

LCMS m/z: 680[M+H]⁺

[1111]

HPLC 유지 시간: 1.16분 (분석 조건 A)

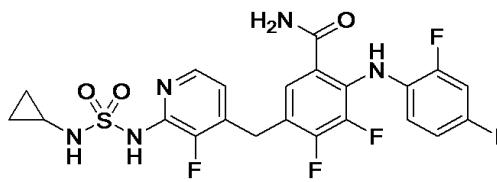
[1112]

화합물 A-30:

[1113]

5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1114] [화학식 88]



[1115]

화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1117]

LCMS m/z: 636[M+H]⁺

[1118]

HPLC 유지 시간: 1.21분 (분석 조건 A)

[1119]

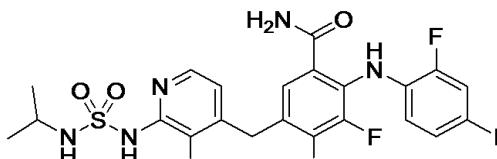
화합물 A-31:

[1120]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로판-2-일설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1121]

[화학식 89]



[1122]

화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1124]

LCMS m/z: 638[M+H]⁺

[1125]

HPLC 유지 시간: 1.24분 (분석 조건 A)

[1126]

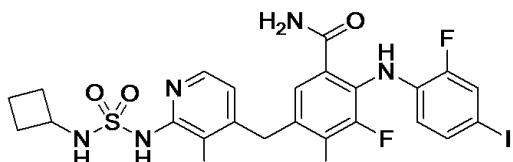
화합물 A-32:

[1127]

5-[[2-(사이클로뷰틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1128]

[화학식 90]



[1129]

화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1131]

LCMS m/z: 650[M+H]⁺

[1132]

HPLC 유지 시간: 1.26분 (분석 조건 A)

[1133]

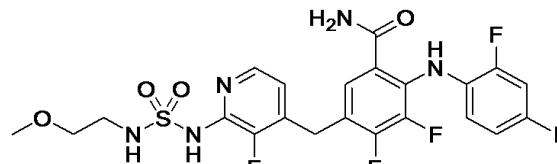
화합물 A-33:

[1134]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

4-일]메틸]벤즈아마이드

[1135] [화학식 91]



[1136]

화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

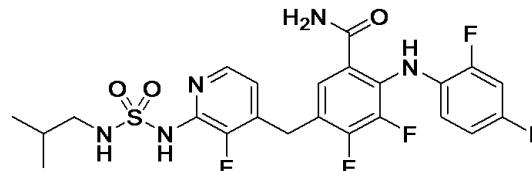
[1138] LCMS m/z: 654[M+H]⁺

[1139] HPLC 유지 시간: 1.17분 (분석 조건 A)

[1140] 화합물 A-34:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메틸프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1142] [화학식 92]



[1143]

화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

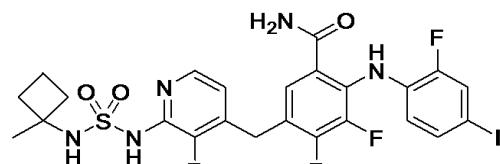
[1145] LCMS m/z: 652[M+H]⁺

[1146] HPLC 유지 시간: 1.31분 (분석 조건 A)

[1147] 화합물 A-35:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1149] [화학식 93]



[1150]

화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 반응은 0°C에서 행했다.

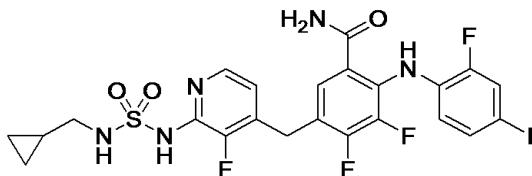
[1152] LCMS m/z: 664[M+H]⁺

[1153] HPLC 유지 시간: 1.30분 (분석 조건 A)

[1154] 화합물 A-36:

[1155] 5-[(2-(사이클로프로필메틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1156] [화학식 94]



[1157]

[1158] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 반응은 0°C에서 행했다.

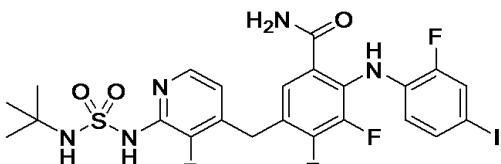
[1159] LCMS m/z: 650[M+H]⁺

[1160] HPLC 유지 시간: 1.26분 (분석 조건 A)

[1161] 화합물 A-37:

[1162] 5-[(2-(tert-부틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1163] [화학식 95]



[1164]

[1165] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 반응은 0°C에서 행했다.

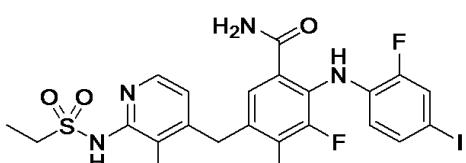
[1166] LCMS m/z: 652[M+H]⁺

[1167] HPLC 유지 시간: 1.28분 (분석 조건 A)

[1168] 화합물 A-38:

[1169] 5-[(2-(에틸설폰일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1170] [화학식 96]



[1171]

[1172] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 용매로서 페리딘을 이용했다.

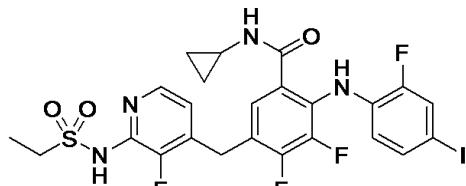
[1173] LCMS m/z: 609[M+H]⁺

[1174] HPLC 유지 시간: 1.20분 (분석 조건 A)

[1175] 화합물 A-39:

[1176] N-사이클로프로필-5-[[2-(에틸설폰일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1177] [화학식 97]



[1178]

[1179] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a10) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 용매로서 피리딘을 이용했다.

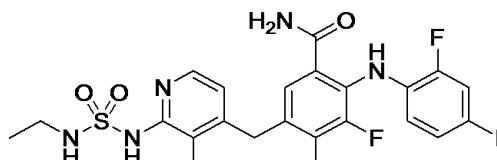
[1180] LCMS m/z: 649[M+H]⁺

[1181] HPLC 유지 시간: 1.68분 (분석 조건 B)

[1182] 화합물 A-40:

[1183] 5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1184] [화학식 98]



[1185]

[1186] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

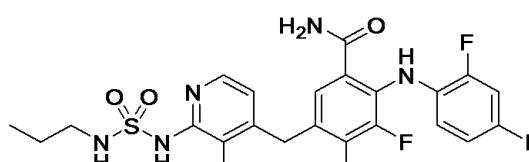
[1187] LCMS m/z: 624[M+H]⁺

[1188] HPLC 유지 시간: 1.20분 (분석 조건 A)

[1189] 화합물 A-41:

[1190] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1191] [화학식 99]



[1192]

[1193] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물

을 합성했다.

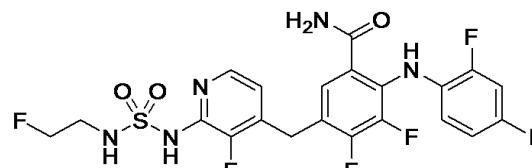
[1194] LCMS m/z: 638[M+H]⁺

[1195] HPLC 유지 시간: 1.25분 (분석 조건 A)

[1196] 화합물 A-42:

[1197] 3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(2-플루오로에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1198] [화학식 100]



[1199]

[1200] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

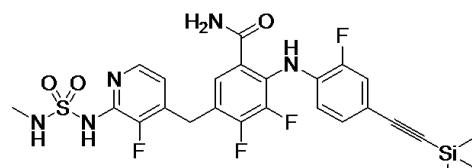
[1201] LCMS m/z: 642[M+H]⁺

[1202] HPLC 유지 시간: 1.17분 (분석 조건 A)

[1203] 화합물 a20:

[1204] 3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-[2-플루오로-4-(2-트라이메틸실릴에틴일)아닐리노]벤즈아마이드

[1205] [화학식 101]



[1206]

[1207] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-25, 10.0mg, 0.016mmol)를 무수 THF(0.1mL)에 용해시키고, 트라이에틸아민(0.100mL, 0.717mmol), 트라이메틸실릴아세틸렌(4.1 μL, 0.033mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스파노)페로센]팔라듐(II) 디아클로라이드 디아클로로메테인 부가물(1.2mg, 1.6 μmol) 및 아이오딘화 구리(I)(0.9mg, 5 μmol)를 가하고, 실온에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(12.4mg)을 유상 물질로서 얻었다.

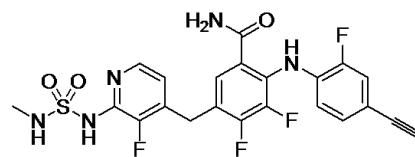
[1208] LCMS m/z: 580[M+H]⁺

[1209] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 C)

[1210] 화합물 A-26:

[1211] 2-(4-에틴일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[화학식 102]



31

3,4-나이클로소노-5-[13-클로소노-2-(메틸질파도일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-[2-클로소노-4-(2-드타이메틸질릴에틴일)아닐리노]벤즈아마이드(화합물 a20, 11.0mg, 0.019mmol)를 MeOH(0.2mL)에 용해시키고, 탄산 칼륨(7.9mg, 0.057mmol)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(5.0mg, 52%)을 고체로서 얻었다.

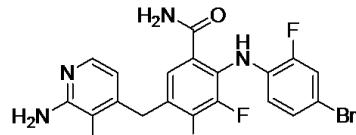
LCMS m/z: 508[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 1.05분 (분석 조건 A)

화합물 a21:

5-[(2-아미노-3-풀루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(4-브로모-2-풀루오로아닐리노)-3,4-다이풀루오로벤즈아마이드

[화학식 103]



5-[$(2\text{-아미노}-3\text{-플루오로페리딘}-4\text{-일)}\text{-메틸}]$ -3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8, 60.0mg, 0.116mmol)를 무수 DMF(1.2mL)에 용해시키고, 브로민화 구리(I)(83.0mg, 0.581mmol)를 가지고, 100°C에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물을 분취 HPLC(TSK-ge10DS80TS5 μm, 20×250mm column(TOSOH), 0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(35.6mg)을 고체로서 얻었다.

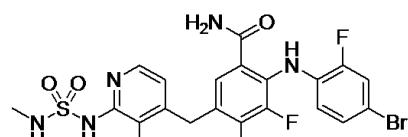
LCMS m/z: 469[M+H]⁺

HPLC 유효 시간: 0~61분 (분석 조건 C)

화합물 A-27:

2-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설피모일아미노)페리딘-4-일]메틸] 베즈아마이드

[화학식 104]



화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 a21)로부터 표제 화합물을 합성했다.

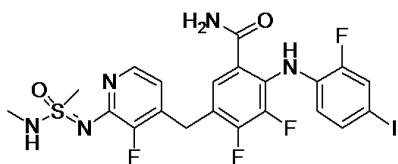
LCMS m/z: 562[M+H]⁺

HPLC 유통 시간: 1 13분 (분석 조건 A)

한학문 A-13

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[[메틸-(메틸아미노)-옥소-λ6-설판일리데]아미노]페리디-4-일]메틸]베즈아마이드

[1233] [화학식 105]



[1234]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드 (화합물 a8, 102mg, 0.198mmol)를 무수 THF(2mL)에 용해시키고, 질소 분위기하, 0°C에서 페리딘(0.160mL, 1.98mmol) 및 메테인설펜산 클로라이드(0.100mL, 0.717mmol)를 가했다. 이 용액에 0°C에서 차아염소산 tert-뷰틸(44.6 μ L, 0.395mmol)을 가하고, 1분간 교반한 후, 추가로 차아염소산 tert-뷰틸(44.6 μ L, 0.395mmol)을 가했다. 2M 메틸아민 THF 용액(1.98mL, 3.95mmol)을 가하고, 교반한 후, 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(45.9mg, 38%)을 무색 고체로서 얻었다.

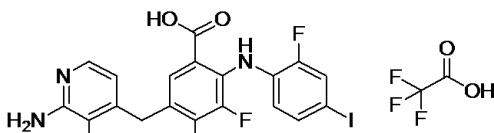
[1236] LCMS m/z: 608[M+H]⁺

[1237] HPLC 유지 시간: 1.00분 (분석 조건 A)

[1238] 화합물 a22:

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 트라이플루오로아세트산염

[1240] [화학식 106]



[1241]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸 (화합물 a6, 1.05g, 1.97mmol)을 THF(16.8mL) 및 물(8.4mL)에 용해시키고, 0°C에서 수산화 리튬 일수화물(415mg, 9.88mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 트라이플루오로아세트산(305mL)을 가하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 물로 세정하여, 표제 화합물(1.06g, 85%)을 무색 고체로서 얻었다.

[1243] LCMS m/z: 518[M+H]⁺

[1244] HPLC 유지 시간: 0.68분 (분석 조건 C)

[1245] 화합물 a23:

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드

[1247] [화학식 107]



[1248]

화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 트라이플루오로아세트산염(화합물 a22) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

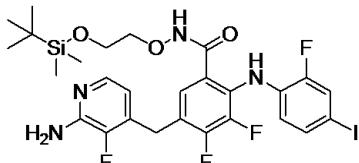
[1250] LCMS m/z: 577[M+H]⁺

[1251] HPLC 유지 시간: 0.58분 (분석 조건 C)

[1252] 화합물 a24:

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-N-[2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시에톡시]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1254] [화학식 108]



[1255]

[1256] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드(화합물 a23, 320mg, 0.555mmol)를 무수 DMF(3mL)에 용해시키고, 0°C에서 트라이에틸아민(0.116mL, 0.833mmol) 및 tert-부틸다이메틸클로로실레인(0.100mL, 0.717mmol)을 가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 그 후, 추가로 트라이에틸아민(0.116mL, 0.833mmol) 및 tert-부틸다이메틸클로로실레인(0.100mL, 0.717mmol)을 가하고, 7시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(10mM 아세트산 암모늄 수용액/메탄올)로 정제하여, 표제 화합물(302mg, 79%)을 황색 고체로서 얻었다.

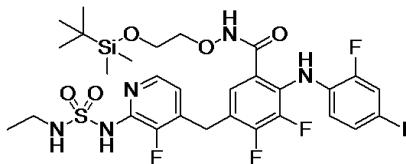
[1257] LCMS m/z: 691[M+H]⁺

[1258] HPLC 유지 시간: 0.98분 (분석 조건 C)

[1259] 화합물 a25:

N-[2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시에톡시]-5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1261] [화학식 109]



[1262]

[1263] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-N-[2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시에톡시]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a24) 및 대응하는설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

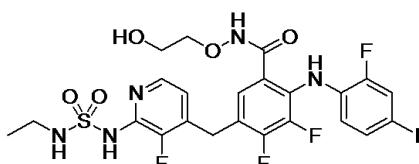
[1264] LCMS m/z: 798[M+H]⁺

[1265] HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 C)

[1266] 화합물 A-44:

5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드

[1268] [화학식 110]



[1269]

[1270] N-[2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시에톡시]-5-[[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다

이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a25, 18mg, 0.023mmol)를 무수 THF(0.2mL)에 용해시키고, 0°C에서 1M 테트라뷰틸암모늄 플루오르화물 THF 용액(27 μ L, 0.27mmol)을 가하고, 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(14mg, 91%)을 황색 고체로서 얻었다.

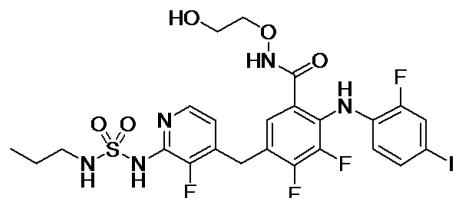
LCMS m/z: 684 [M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 0.79분 (분석 조건 C)

화합물 A-45:

3.4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드

[화학식 111]



화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[2-(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-N-[2-[tert-뷰틸(다이메틸)실릴]옥시에톡시]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a24) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

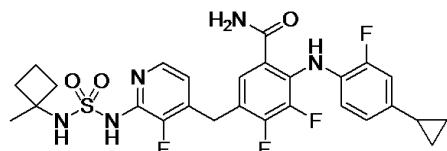
LCMS m/z: 698[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 0.83분 (분석 조건 C)

화합물 A-46:

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[화학식 112]



화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 a9) 및 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐로부터 표제화합물을 합성했다.

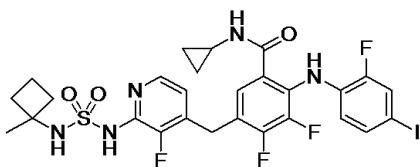
LCMS m/z: 578[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 C)

화합물 A-47:

N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1289] [화학식 113]



[1290]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a10) 및 대응하는 세륨산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

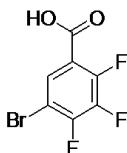
[1292] LCMS m/z: 704[M+H]⁺

[1293] HPLC 유지 시간: 0.97분 (분석 조건 C)

[1294] 화합물 a26:

[1295] 5-브로모-2,3,4-트라이플루오로벤조산

[1296] [화학식 114]



[1297]

물(81mL)을 넣은 반응 용기를 외온 0°C로 냉각하고, 진한 황산(162mL)을 가했다. 계속해서 2,3,4-트라이플루오로벤조산(27.0g, 153mmol) 및 황산 칼륨(401mg, 2.30mmol)을 가하고, 외온 55°C로 가온했다. 브로민산 나트륨(25.4g, 169 mmol) 및 물(108mL)로부터 조제한 수용액을 2.5시간에 걸쳐 적하하고, 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각한 후, 아황산 나트륨(24.3g, 161mmol) 및 물(324mL)로부터 조제한 수용액을 가했다. 결정을 여과하여 취하고, 물(162mL)로 세정하고, 통풍 건조하여, 표제 화합물(27.9g, 71%)을 무색 고체로서 얻었다.

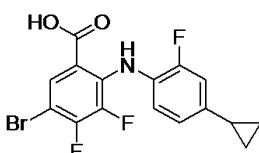
[1299] LCMS m/z: 253[M-H]⁻

[1300] HPLC 유지 시간: 0.66분 (분석 조건 C)

[1301] 화합물 a27:

[1302] 5-브로모-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산

[1303] [화학식 115]



[1304]

1M 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 THF 용액(206mL, 206mmol)을 넣은 반응 용기를 외온 -15°C로 냉각하고, 4-사이클로프로필-2-플루오로아닐린(11.6g, 76.5mmol)의 THF(30mL) 용액을 적하했다. 추가로 5-브로모-2,3,4-트라이플루오로벤조산(화합물 a26, 15.0g, 58.8mmol)의 THF(120mL) 용액을 30분에 걸쳐 적하하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 5M 염산(118mL)을 가하고, 실온으로 승온하고, 아세트산 아이소프로필(75mL)로 추출했다. 유기층을 물(75mL)로 2회, 15% 염화 나트륨 수용액(75mL)으로 1회 순차적으로 세정하고, 감압 농축했다. 얻어진 농축 잔사에 아세톤(120mL)을 가하고, 가열 용해한 후, 물(45mL) 및 종정(種晶)(150mg)을 가하여, 결정을 석출시켰다. 얻어진 슬러리에 물(45mL)을 가하고, 결정을 여과하여 취했다. 아세톤/물(1/2)의 혼합액으로 세정하고, 감압하 외온 40°C에서 건조시켜 표제 화합물(19.4g, 85%)을 얻었다.

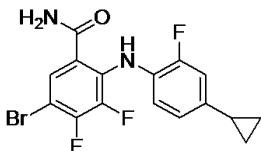
[1306] LCMS m/z: 386[M+H]⁺

[1307] HPLC 유지 시간: 0.62분 (분석 조건 C)

[1308] 화합물 a28:

5-브로모-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[1310] [화학식 116]



[1311]

[1312] 5-브로모-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산(화합물 a27, 13.0g, 33.7mmol)을 넣은 반응 용기에 아세토나이트릴(104mL), THF(26mL) 및 1,1'-카보닐다이이미다졸(8.2g, 50.5mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 28% 암모니아수(13mL)를 가하고, 실온에서 30분간 교반한 후, 물(117mL)을 1시간에 걸쳐加했다. 결정을 여과하여 취하고, 물로 세정하고, 감압하 외온 40°C에서 건조시켜 표제 화합물(12.0g, 93%)을 얻었다.

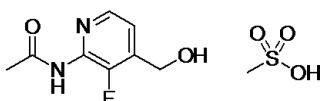
[1313] LCMS m/z: 385[M+H]⁺

[1314] HPLC 유지 시간: 0.52분 (분석 조건 C)

[1315] 화합물 a30:

N-[3-플루오로-4-(하이드록시메틸)파리딘-2-일]아세트아마이드 메테인설폰산염

[1317] [화학식 117]



[1318]

[1319] (1) N-[4-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-플루오로파리딘-2-일]아세트아마이드의 합성

[1320] 반응 용기에 tert-부틸-[(2-클로로-3-플루오로파리딘-4-일)메톡시]-다이메틸 실레인(180g, 653mmol), Xantphos(22.7g, 39.2mmol), 탄산 칼륨(135g, 979mmol), 아세트아마이드(77.1g, 1.31 mol) 및 2-메틸-2-부탄올(540mL)을 가하고, 감압 탈기하고, 질소로 치환했다. 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0)(14.9g, 16.3mmol) 및 툴루엔(540mL)을 가하고, 추가로 감압 탈기하고, 질소로 치환했다. 질소 분위기하, 혼합물을 외온 120°C로 가온하고, 7시간 교반했다. 외온을 실온으로 냉각하고, 반응 혼합물을 여과하고, 툴루엔(450mL)으로 세정했다. 여과액에 활성탄(9.00g, 749mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 툴루엔(1회째는 270mL, 2회째는 180mL)으로 2회 세정하고, N-[4-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-플루오로파리딘-2-일]아세트아마이드의 조생성물을 툴루엔 용액으로서 얻었다.

[1321] LCMS m/z: 299[M+H]⁺

[1322] HPLC 유지 시간: 0.81분 (분석 조건 C)

[1323] (2) 화합물 a30의 합성

[1324] 반응 용기에, 얻어진 N-[4-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-플루오로파리딘-2-일]아세트아마이드의 툴루엔 용액, 툴루엔(175mL) 및 메탄올(195mL)을 가하고, 감압 탈기하고, 질소로 치환했다. 메테인설폰산(188g, 1.96mol)을 외온 10°C에서 적하하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 외온 0°C로 냉각하고, 3시간 교반했다. 석출물을 여과하여 취하고, 냉각한 툴루엔(312mL) 및 메탄올(78mL)의 혼합액으로 세정했다. 반응 용기에, 여과하여 취한 고체 및 툴루엔(1.1L) 및 에탄올(492mL)의 혼합액을 가하고, 외온 0°C에서 1시간 교반했다. 고체를 여과하여 취하고, 툴루엔(281mL) 및 에탄올(117mL)의 혼합액으로 세정하고, 감압하 외온 40°C에서 건조시켜 화합물 a30(149g, 81%)을 얻었다.

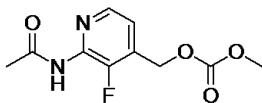
[1325] LCMS m/z: 185[M+H]⁺

[1326] HPLC 유지 시간: 0.30분 (분석 조건 E)

[1327] 화합물 a31:

[1328] (2-아세트아마이도-3-플루오로피리딘-4-일)메틸 메틸 카보네이트

[1329] [화학식 118]



[1330]

[1331] N-[3-플루오로-4-(하이드록시메틸)피리딘-2-일]아세트아마이드 메테인설폰산염(화합물 a30, 50.0g, 178mmol) 및 2-메틸테트라하이드로퓨란(750mL)을 넣은 반응 용기에 4-다이메틸아미노피리딘(52.3g, 428mmol)을 실온에서 가했다. 외온을 0°C로 냉각하고, 클로로폼산 메틸(21.9g, 232mmol)을 가하고, 실온으로 승온하고, 교반했다. 석출된 고체를 여과분별하고, 여과액을 외온 40°C에서 감압 농축했다. 농축 잔사에 아세트산 에틸(300mL)을 가하고, 실온에서 용해시킨 후, DIPEA(31.2mL, 178mmol), 헬페인(150mL) 및 종정을 가했다. 결정의 석출을 확인한 후, 헬페인(1L)을 가했다. 슬러리를 외온 0°C로 냉각한 후, 결정을 여과하여 취하고, 아세트산 에틸/헬페인(2/7)의 혼합액으로 세정했다. 감압하 외온 40°C에서 건조시켜, 표제 화합물(31.3g, 72%)을 무색 고체로서 얻었다.

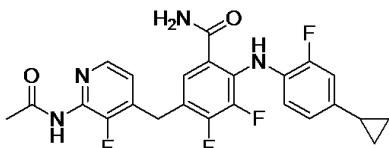
[1332] LCMS m/z: 243[M+H]⁺

[1333] HPLC 유지 시간: 0.37분 (분석 조건 C)

[1334] 화합물 a32:

[1335] 5-[(2-아세트아마이도-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[1336] [화학식 119]



[1337]

[1338] 반응 용기에 5-브로모-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 a28, 10.0g, 26.0mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(7.3g, 28.6mmol), 아세트산 칼륨(7.6g, 77.9mmol) 및 2-메틸테트라하이드로퓨란(150mL)을 가하고, 감압 탈기하고, 질소로 치환했다. (2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염(440mg, 0.52mmol)을 가하고, 추가로 감압 탈기하고, 질소로 치환했다. 질소 분위기하, 혼합물을 외온 80°C로 가온하고, 6시간 교반했다. 외온을 실온으로 냉각하고, 탄산 칼륨(10.8g, 77.9mmol)을 가하고, 감압 탈기하고, 질소 치환했다. (2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염(1.1g, 1.3mmol)을 가하고, 추가로 감압 탈기하고, 질소 치환한 후, (2-아세트아마이도-3-플루오로피리딘-4-일)메틸 메틸 카보네이트(화합물 a31, 12.6g, 51.9mmol)의 2-메틸테트라하이드로퓨란(150mL) 용액을 가했다. 질소 분위기하, 혼합물을 외온 70°C로 가온하고, 물(935 μL, 51.9mmol)을 20분마다 3회 가한 후, 20분간 교반했다. 추가로 물(7.0mL)을 적하하고, 2시간 교반하고, N-아세틸시스테인(847mg, 5.2mmol) 및 물(150mL)로부터 조제한 용액을 가하고, 1시간 교반했다. 외온 40°C로 냉각한 후, 수중을 배출했다. 유기층을 15% 염화 나트륨 수용액(150mL)으로 세정하고, 불용물을 여과하고, 감압 농축했다. 얻어진 농축 잔사에 아세토나이트릴(500mL)을 가하고, 외온 100°C에 가열해, 용해시킨 후, 실온으로 냉각했다. 결정을 여과하여 취하고, 아세토나이트릴(200mL)로 세정하고, 감압하 외온 40°C에서 건조시켜 표제 화합물(8.34g, 68%)을 얻었다.

[1339] LCMS m/z: 471[M-H]⁻

[1340] HPLC 유지 시간: 0.74분 (분석 조건 C)

[1341] 화합물 a9:

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[1343] [화학식 120]



[1344]

제조례 a9-2:

[1346] 5-[(2-아세트아마이도-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 a32, 100mg, 0.21mmol)를 넣은 반응 용기에 메탄올(3mL) 및 5M 염산(0.42mL, 2.1mmol)을 가하고, 외온 50°C에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 2M 수산화 나트륨 수용액(1.1mL, 2.1mmol)을 가했다. 얻어진 슬러리에 물(0.5mL)을 가하고, 결정을 여과하여 취했다. 메탄올/물(3/2)의 혼합액으로 세정하고, 감압하 외온 40°C에서 건조시켜, 화합물 a9(77.7mg, 85%)를 무색 고체로서 얻었다.

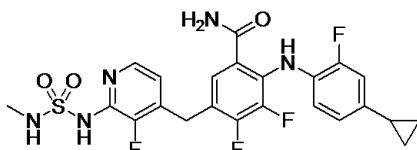
[1347] LCMS m/z: 431[M+H]⁺

[1348] HPLC 유지 시간: 0.61분 (분석 조건 C)

[1349] 화합물 A-1:

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1351] [화학식 121]



[1352]

제조례 A-1-2:

[1354] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 a9, 100mg, 0.232mmol)를 무수 DMA(1mL)에 용해시키고, 페리딘(56.4 μL, 0.697mmol)을 가했다. 0°C로 냉각한 후, 메틸설파모일 클로라이드(30.2 μL, 0.349mmol)를 가하고, 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세토나이트릴(0.6mL), 물(0.3mL) 및 종정(1mg)을 가하고, 실온으로 승온하고, 물(0.7mL) 및 아세토나이트릴(0.4mL)을 가하고, 20시간 교반했다. 석출물을 여과하여 취하고, 아세토나이트릴/물(1/1)의 혼합액으로 세정하여, 화합물 A-1(93.1mg, 77%)를 무색 고체로서 얻었다.

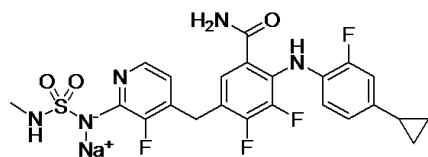
[1355] LCMS m/z: 524[M+H]⁺

[1356] HPLC 유지 시간: 1.13분 (분석 조건 A)

[1357] 화합물 A-1의 나트륨염:

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드 나트륨염

[1359] [화학식 122]



[1360]

[1361] (1) 샘플 A-1a(Form I)의 조제

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 A-1, 3.03g)에 아세톤(10.6mL) 및 DMSO(1.51mL)를 가하고, 실온에서 용해시켰다. 이 용액에 20% 나트륨 에톡사이드 에탄올 용액(3.03mL) 및 화합물 A-1의 나트륨염의 종정(후술의 샘플 A-1b)을 가하고, 실온에서 1시간 교반하고, 그 다음에 에탄올(15.1mL)을 가하고, 실온에서 4시간 교반했다. 그 후, 추가로 에탄올(15.1mL)을 가하고, 실온에서 4시간 교반하여, 화합물 A-1의 나트륨염(2.74g)을 분말상 결정으로서 얻었다(샘플 A-1a(Form I)).

[1363]

[1362] (2) 샘플 A-1b의 조제

화합물 A-1(53.6mg)에 20% 나트륨 에톡사이드 에탄올 용액(0.054mL) 및 메틸 아이소뷰틸 케톤(0.161mL)을 가하고, 실온에서 30분간 교반하고, 그 다음에 메틸 아이소뷰틸 케톤(0.161mL)을 가하고, 60°C에서 4일간 교반했다. 그 후, DMSO(0.054mL)를 가하고, 60°C에서 5시간 교반하여, 화합물 A-1의 나트륨염(25.6mg)를 분말상 결정으로서 얻었다(샘플 A-1b).

[1365]

[1364] (3) 샘플 A-1c의 조제

화합물 A-1(1.02g)에 DMSO(4.26mL) 및 2M 수산화 나트륨 수용액(1.07mL)을 가했다. 이 용액을 -20°C에서 4일간 동결건조하고, 그 다음에 실온에서 3일간 감압 건조했다. 얻어진 고체에 1-펜탄올(10.0mL)을 가하고, 80°C에서 10분간 교반했다. 그 후, 실온에서 6시간 교반하여, 화합물 A-1의 나트륨염(0.966g)을 분말상 결정으로서 얻었다(샘플 A-1c).

[1367]

[1366] (4) 분말 X선 회절 측정

샘플 A-1a(Form I), 샘플 A-1b 및 샘플 A-1c를 하기 조건에서 분말 X선 회절 측정에 제공했다.

[1369]

측정 장치: SmartLab, D/Tex Ultra detector(리가쿠사제)

[1370]

찌 음극: Cu

[1371]

관 전압: 45kV

[1372]

관 전류: 200mA

[1373]

샘플링 폭: 0.02°

분말 X선 회절 측정의 결과를 도 1~도 3에 나타낸다. 도 1은, 샘플 A-1a(Form I)의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 2는, 샘플 A-1b의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 3은, 샘플 A-1c의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 1~도 3에 있어서, 가로축(X축)은 회절각 $2\theta(^{\circ})$ 를 나타내고, 세로축(Y축)은 회절 강도를 나타낸다.

[1375]

[1374] (5) 이온 크로마토그래피

샘플 A-1a(Form I)에 대해 결정 중의 나트륨 이온의 비율을 이온 크로마토그래피에 의해 측정한 바, 화합물 A-1에 대한 나트륨 이온의 몰비는 0.99였다. 이것으로부터, 샘플 A-1a는 일나트륨염임이 확인되었다. 이온 크로마토그래피는 하기 조건에서 행했다.

[1377]

측정 장치: Dionex ICS-1600, AS-AP(Thermo Fisher Scientific사제)

[1378]

컬럼: Dionex IonPac CG16(5×50mm)/CS16(5×250mm)(Thermo Fisher Scientific사제)

[1379]

용리액: 30mmol/L 메테인설판산 용액

[1380]

서프레서: Dionex CERS-500 4mm, 88mA(Thermo Fisher Scientific사제)

[1381] 컬럼 온도: 40°C

[1382] 용리액 유량: 1.00mL/분

[1383] 샘플 주입량: 10 μL

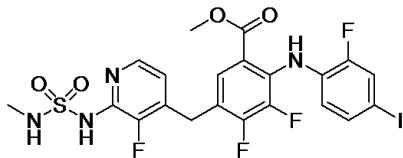
[1384] 검출기: 전기 전도도 검출기

[1385] 샘플 처리: 샘플 A-1a를 20mmol/L 메테인설폰산 용액에 0.5mg/mL의 농도로 혼탁하고, 17시간 진탕 교반하여 나트륨 이온을 추출하고, 상청을 측정했다.

[1386] 화합물 b1:

[1387] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤조산 메틸

[1388] [화학식 123]



[1389]

[1390] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 무수 DMA 대신에 무수 NMP를 이용했다.

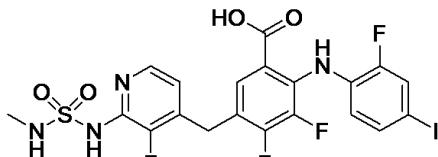
[1391] LCMS m/z: 436[M+H]⁺

[1392] HPLC 유지 시간: 1.00분 (분석 조건 D)

[1393] 화합물 b2:

[1394] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤조산

[1395] [화학식 124]



[1396]

[1397] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤조산 메틸(화합물 b1, 158mg, 0.253mmol)의 THF(4.8mL) 및 물(2.4mL) 혼합 용액을 0°C로 냉각하고, 수산화 리튬 일수화물(60.6mg, 2.53mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 2M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하여, 표제 화합물(161mg)을 포상 물질로서 얻었다.

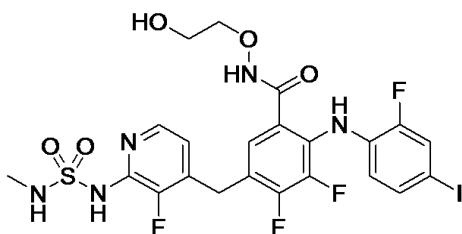
[1398] LCMS m/z: 611[M+H]⁺

[1399] HPLC 유지 시간: 0.67분 (분석 조건 D)

[1400] 화합물 B-1:

[1401] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드

[1402] [화학식 125]



[1403]

화합물 a8의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤조산(화합물 b2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

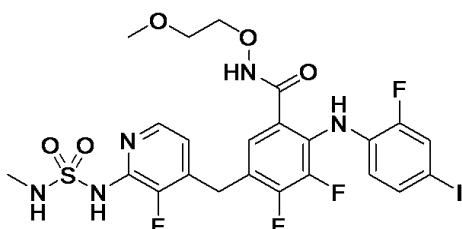
[1405] LCMS m/z: 670[M+H]⁺

[1406] HPLC 유지 시간: 1.07분 (분석 조건 A)

[1407] 화합물 B-2:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-N-(2-메톡시에톡시)벤즈아마이드

[1409] [화학식 126]



[1410]

화합물 a8의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤조산(화합물 b2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

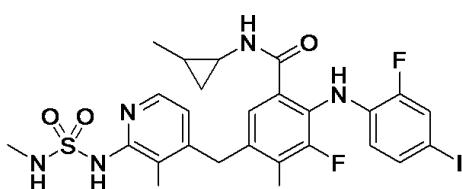
[1412] LCMS m/z: 684[M+H]⁺

[1413] HPLC 유지 시간: 1.56분 (분석 조건 B)

[1414] 화합물 B-3:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-N-(2-메틸사이클로프로필)벤즈아마이드(4 이성체 혼합물)

[1416] [화학식 127]



[1417]

화합물 a8의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤조산(화합물 b2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

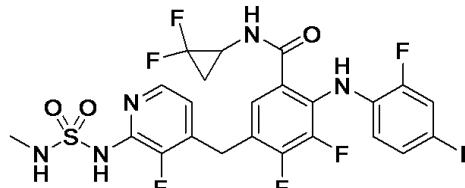
[1419] LCMS m/z: 664[M+H]⁺

[1420] HPLC 유지 시간: 1.70분 및 1.72분 (분석 조건 B)

[1421] 화합물 B-6:

(+/-)-N-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(라세미체)

[1423] [화학식 128]



[1424]

[1425] 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤조산(화합물 b2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

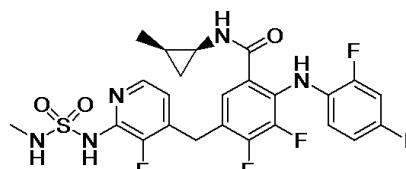
[1426] LCMS m/z: 686[M+H]⁺

[1427] HPLC 유지 시간: 1.69분 (분석 조건 B)

[1428] 화합물 B-4:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-[(1S,2R)-(+/-)-2-메틸사이클로프로필]벤즈아마이드(라세미체)

[1430] [화학식 129]

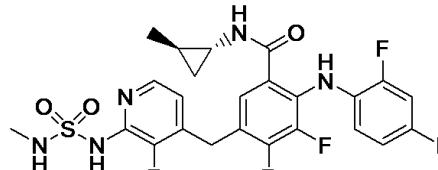


[1431]

[1432] 화합물 B-5:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-[(1R,2R)-(+/-)-2-메틸사이클로프로필]벤즈아마이드(라세미체)

[1434] [화학식 130]



[1435]

[1436] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-(2-메틸사이클로프로필)벤즈아마이드(4 이성체 혼합물, 화합물 B-3, 57mg)를 분취 HPLC(YMC Triart C18 plus 5 μm, 4.6×150mm column, 0.1% TFA 수용액/0.1% TFA 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 화합물 B-4(14.7mg) 및 화합물 B-5(41mg)를 각각 고체로서 얻었다.

[1437] 화합물 B-4

[1438] LCMS m/z: 664[M+H]⁺

[1439] HPLC 유지 시간: 1.70분 (분석 조건 B)

[1440] 화합물 B-5

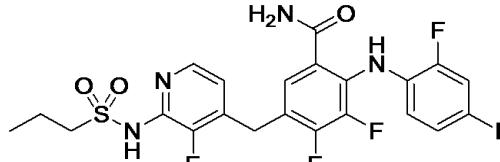
[1441] LCMS m/z: 664[M+H]⁺

[1442] HPLC 유지 시간: 1.72분 (분석 조건 B)

[1443] 화합물 B-8:

[1444] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(프로필설폰일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1445] [화학식 131]



[1446]

[1447] 화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a8의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 페리딘 및 무수 DMA 대신에 각각 트라이에틸아민 및 무수 DCM을 이용했다.

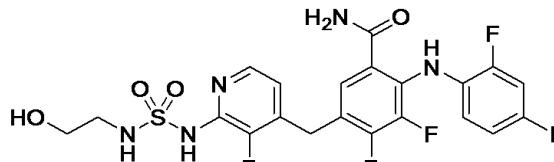
[1448] LCMS m/z: 623[M+H]⁺

[1449] HPLC 유지 시간: 1.63분 (분석 조건 B)

[1450] 화합물 B-9:

[1451] 3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(2-하이드록시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1452] [화학식 132]



[1453]

[1454] 화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a8의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 페리딘 및 무수 DMA 대신에 각각 트라이에틸아민 및 무수 DCM을 이용했다.

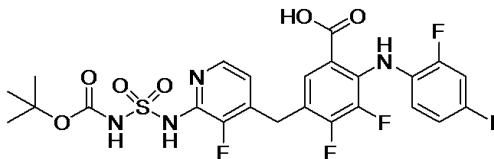
[1455] LCMS m/z: 640[M+H]⁺

[1456] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 A)

[1457] 화합물 b8:

[1458] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]벤조산

[1459] [화학식 133]



[1460]

화합물 A-25 및 화합물 b2의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 무수 DMA 대신에 무수 NMP를 이용했다.

[1462]

LCMS m/z: 697[M+H]⁺

[1463]

HPLC 유지 시간: 0.71분 (분석 조건 D)

[1464]

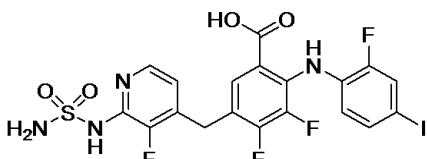
화합물 b9:

[1465]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤조산

[1466]

[화학식 134]



[1467]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐설파모일아미노]피리딘-4-일]메틸]벤조산(화합물 b8, 131mg, 0.188mmol)의 2,2,2-트라이플루오로에탄을 용액(2.6mL)에 클로로트라이메틸실레인(71.5 μL, 0.564mmol)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(75.0mg, 67%)을 포상 물질로서 얻었다.

[1469]

LCMS m/z: 597[M+H]⁺

[1470]

HPLC 유지 시간: 0.60분 (분석 조건 D)

[1471]

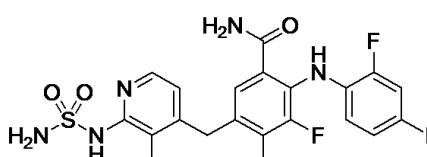
화합물 B-10:

[1472]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1473]

[화학식 135]



[1474]

화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤조산(화합물 b9) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1476]

LCMS m/z: 596[M+H]⁺

[1477]

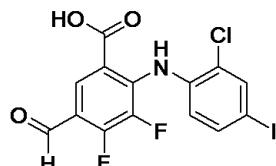
HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 A)

[1478]

화합물 b10:

[1479] 2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-폼일벤조산

[화학식 136]



[1481]

2M LDA THF 용액(6.53mL, 13.1mmol)을 -78°C 로 냉각하고, 질소 분위기하, 2,3,4-트라이플루오로벤조산(1.00g, 5.68mmol)의 THF 용액(6mL)을 천천히 가했다. -78°C 에서 50분간 교반한 후, DMF(0.484mL, 6.25mmol)를 천천히 가하고, -10°C 에서 2시간 교반했다. 다른 플라스크 중에서, 2-클로로-4-아이오도아닐린(1.44g, 5.68mmol)의 THF 용액(15mL)을 -78°C 로 냉각하고, 1M 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 THF 용액(13.6mL, 13.6mmol)을 적하하고, 30분간 교반했다. 교반 후, 앞의 반응 혼합물을 가하고, 실온에서 20시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 2M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 김암 농축하여 표제 화합물의 조생성물(1.2g)을 얻었다.

[1483]

LCMS m/z: 438[M+H]⁺

[1484]

HPLC 유지 시간: 0.91분 (분석 조건 G)

[1485]

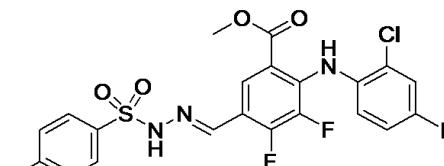
화합물 b12:

[1486]

2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리덴]메틸]벤조산 메틸

[1487]

[화학식 137]



[1488]

화합물 a1 및 화합물 a2의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-폼일벤조산(화합물 b10)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1490]

LCMS m/z: 620[M+H]⁺

[1491]

HPLC 유지 시간: 1.09분 (분석 조건 G)

[1492]

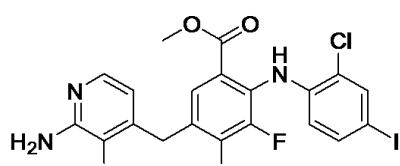
화합물 b14:

[1493]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산 메틸

[1494]

[화학식 138]



[1495]

화합물 a5 및 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리덴]메틸]벤조산 메틸(화합물 b12)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a5의 제조예에서 이용한 탄산 칼륨 대신에 DIPEA를 이용했다.

[1497]

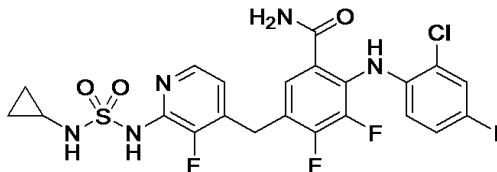
LCMS m/z: 548[M+H]⁺

[1498] HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 C)

[1499] 화합물 B-11:

2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[1501] [화학식 139]



[1502]

[1503] 화합물 A-1, 화합물 b2 및 화합물 a8의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산 메틸(화합물 b14) 및 대응하는 세파산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

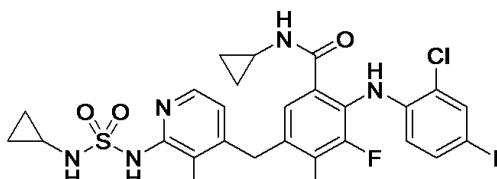
[1504] LCMS m/z: 652[M+H]⁺

[1505] HPLC 유지 시간: 1.67분 (분석 조건 B)

[1506] 화합물 B-12:

2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-N-사이클로프로필-5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[1508] [화학식 140]



[1509]

[1510] 화합물 A-1, 화합물 b2 및 화합물 a8의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산 메틸(화합물 b14) 및 대응하는 세파산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a8의 제조예에서 이용한 7M 암모니아 MeOH 용액 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

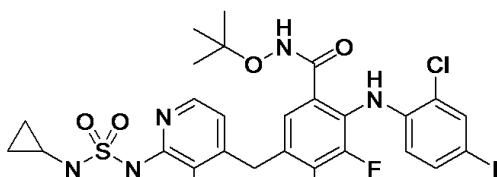
[1511] LCMS m/z: 692[M+H]⁺

[1512] HPLC 유지 시간: 1.78분 (분석 조건 B)

[1513] 화합물 B-13:

2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드

[1515] [화학식 141]



[1516]

[1517] 화합물 A-1, 화합물 b2 및 화합물 a8의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메

틸]-2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산 메틸(화합물 b14) 및 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a8의 제조예에서 이용한 7M 암모니아 MeOH 용액 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

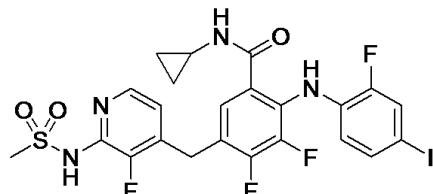
[1518] LCMS m/z : 724[M+H]⁺

[1519] HPLC 유지 시간: 1.81분 (분석 조건 B)

[1520] 화합물 B-14:

[1521] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메테인설휐아마이도)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1522] [화학식 142]



[1523]

[1524] 화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6) 및 대응하는 설휐일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 페리딘 및 무수 DMA 대신에 각각 트라이에틸아민 및 무수 DCM을, 화합물 b2의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

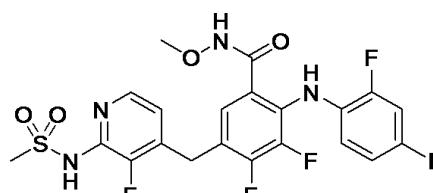
[1525] LCMS m/z : 635[M+H]⁺

[1526] HPLC 유지 시간: 0.87분 (분석 조건 C)

[1527] 화합물 B-15:

[1528] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메테인설휐아마이도)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[1529] [화학식 143]



[1530]

[1531] 화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6) 및 대응하는 설휐일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 페리딘 및 무수 DMA 대신에 각각 트라이에틸아민 및 무수 DCM을, 화합물 b2의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

[1532]

LCMS m/z : 625[M+H]⁺

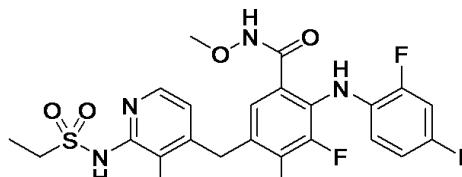
[1533] HPLC 유지 시간: 0.80분 (분석 조건 C)

[1534] 화합물 B-16:

[1535] 5-[2-(에틸설휐아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드

[1536]

[화학식 144]



[1537]

[1538]

화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 피리딘 및 무수 DMA 대신에 각각 트라이에틸아민 및 무수 DCM을, 화합물 b2의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

[1539]

LCMS m/z: 639[M+H]⁺

[1540]

HPLC 유지 시간: 0.83분 (분석 조건 C)

[1541]

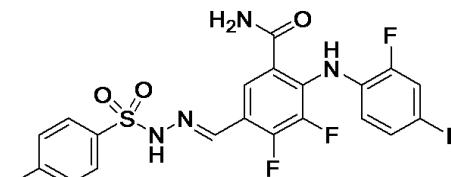
화합물 c1:

[1542]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리덴]메틸]벤즈아마이드

[1543]

[화학식 145]



[1544]

3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-5-폼일벤조산(5.00g, 11.9mmol)의 무수 DMF 용액(59mL)에 4-메틸벤젠설폰일 하이드라자이드(2.21g, 11.9mmol)를 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 그 다음에, HOOBt(1.94g, 11.9mmol) 및 EDC · HCl(2.28g, 11.9mmol)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 7M 암모니아 MeOH 용액(3.39mL, 23.8mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반한 후, 고체를 여과제거하고, DMF(30mL)로 세정했다. 여과액에 아세토나이트릴(90mL) 및 0.1M 염산(90mL)을 가하고, 얻어진 고체를 아세토나이트릴/물의 혼합액으로 세정하여, 표제 화합물(6.27g, 90%)을 무색 고체로서 얻었다.

[1546]

LCMS m/z: 589[M+H]⁺

[1547]

HPLC 유지 시간: 0.90분 (분석 조건 C)

[1548]

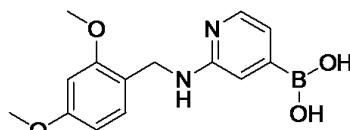
화합물 c2:

[1549]

[2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]피리딘-4-일]보론산

[1550]

[화학식 146]



[1551]

화합물 a3 및 화합물 a4의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 4-브로모-2-플루오로피리딘으로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1553]

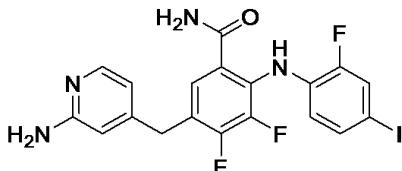
LCMS m/z: 289[M+H]⁺

[1554] HPLC 유지 시간: 0.38분 (분석 조건 C)

[1555] 화합물 c4:

5-[(2-아미노페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1557] [화학식 147]



[1558]

[1559] 화합물 a5 및 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리텐]메틸]벤즈아마이드(화합물 c1)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a5의 제조예에서 이용한 [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]보론산(화합물 a4) 대신에 [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]페리딘-4-일]보론산(화합물 c2)을 이용했다.

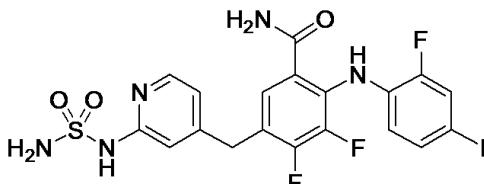
[1560] LCMS m/z: 649[M+H]⁺

[1561] HPLC 유지 시간: 0.71분 (분석 조건 C)

[1562] 화합물 C-1:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-(설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1564] [화학식 148]



[1565]

[1566] 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 c4) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

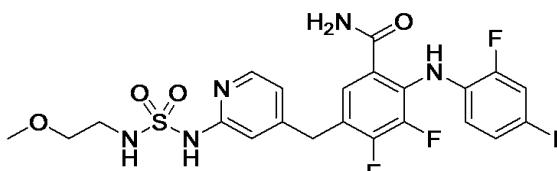
[1567] LCMS m/z: 578[M+H]⁺

[1568] HPLC 유지 시간: 1.42분 (분석 조건 B)

[1569] 화합물 C-2:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1571] [화학식 149]



[1572]

[1573] 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 c4) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 페리딘 대신에 이미다졸을 이용했다.

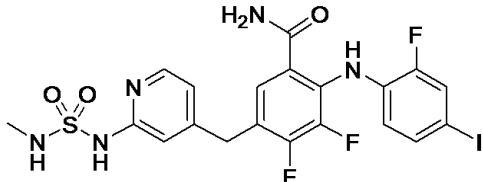
[1574] LCMS m/z : 636[M+H]⁺

[1575] HPLC 유지 시간: 1.10분 (분석 조건 A)

[1576] 화합물 C-3:

[1577] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1578] [화학식 150]



[1579]

[1580] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 c4) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

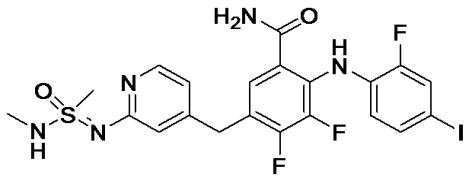
[1581] LCMS m/z : 592[M+H]⁺

[1582] HPLC 유지 시간: 1.08분 (분석 조건 A)

[1583] 화합물 C-4:

[1584] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-[[메틸-(메틸아미노)-옥소-λ6-설판일리덴]아미노]페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1585] [화학식 151]



[1586]

[1587] 화합물 A-43의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 c4) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

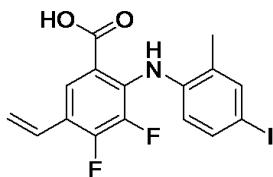
[1588] LCMS m/z : 590[M+H]⁺

[1589] HPLC 유지 시간: 0.92분 (분석 조건 A)

[1590] 화합물 c5:

[1591] 5-에텐일-3,4-다이플루오로-2-(4-아이오도-2-메틸아닐리노)벤조산

[1592] [화학식 152]



[1593]

[1594] 4-아이오도-2-메틸아닐린(636mg, 2.73mmol)의 무수 THF 용액(1.8 mL)을 -78°C로 냉각하고, 1.3M 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 THF 용액(5.08mL, 6.60mmol)을 1시간에 걸쳐 가하고, 1시간 교반했다. 그 다음에,

2,3,4-트라이플루오로-5-바이닐벤조산(460mg, 2.28mmol)의 무수 THF 용액(3.9mL)을 가하고, 0°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 2M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 DCM으로 혼탁 세정하여, 표제 화합물(631mg, 67%)을 갈색 고체로서 얻었다.

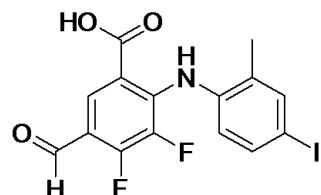
[1595] LCMS m/z : 416[M+H]⁺

[1596] HPLC 유지 시간: 0.99분 (분석 조건 E)

[1597] 화합물 c6:

[1598] 3,4-다이플루오로-5-폼일-2-(4-아이오도-2-메틸아닐리노)벤조산

[1599] [화학식 153]



[1600]

5-에텐일-3,4-다이플루오로-2-(4-아이오도-2-메틸아닐리노)벤조산(화합물 c5, 626mg, 1.51mmol)의 무수 THF 용액(6.3mL)에 1M 탄산수소 나트륨 수용액(3.02mL, 3.02mmol), 과아이오딘산 나트륨(1.29g, 6.03mmol) 및 산화オス뮴(VIII), 마이크로 캡슐화(38.3mg, 0.015mmol)를 가하고, 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산 에틸을 가하고, 1M 염산 및 0.2M 싸이오황산 나트륨 수용액으로 세정했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 아세트산 에틸/헥세인(1/25, 42mL)으로 혼탁 세정하고, 고체를 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 헥세인으로 세정하여, 표제 화합물(558mg, 89%)을 무색 고체로서 얻었다.

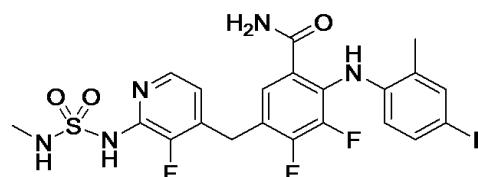
[1602] LCMS m/z : 418[M+H]⁺

[1603] HPLC 유지 시간: 0.86분 (분석 조건 C)

[1604] 화합물 C-5:

[1605] 3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(4-아이오도-2-메틸아닐리노)벤즈아마이드

[1606] [화학식 154]



[1607]

[1608] 화합물 c1, 화합물 a5, 화합물 a6 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-5-폼일-2-(4-아이오도-2-메틸아닐리노)벤조산(화합물 c6)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

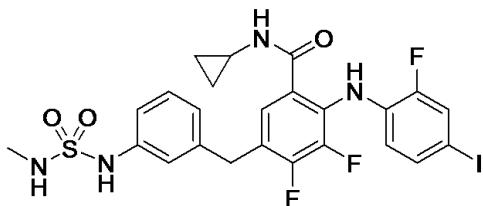
[1609] LCMS m/z : 606[M+H]⁺

[1610] HPLC 유지 시간: 1.20분 (분석 조건 A)

[1611] 화합물 C-6:

[1612] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1613] [화학식 155]



[1614]

화합물 a2, 화합물 a10, 화합물 a5 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-5-폼일벤조산으로부터 표제 화합물을 합성했다.

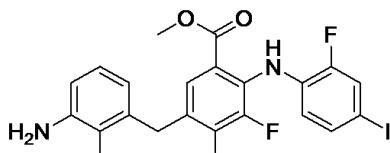
[1616] LCMS m/z: 631[M+H]⁺

[1617] HPLC 유지 시간: 1.70분 (분석 조건 B)

[1618] 화합물 d1:

[1619] 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸

[1620] [화학식 156]



[1621]

화합물 a5의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리덴]메틸]벤조산 메틸(화합물 a2)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로피리딘-4-일]보론산(화합물 a4) 대신에 (3-아미노-2-플루오로페닐)보론산 염산염을 이용했다.

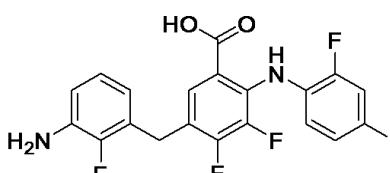
[1623] LCMS m/z: 531[M+H]⁺

[1624] HPLC 유지 시간: 0.96분 (분석 조건 D)

[1625] 화합물 d2:

[1626] 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산

[1627] [화학식 157]



[1628]

화합물 a7의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1)로부터 표제 화합물을 합성했다.

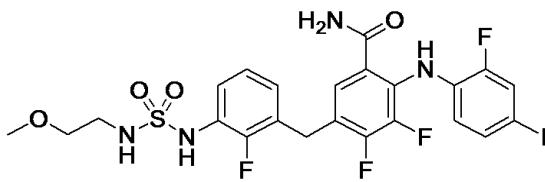
[1630] LCMS m/z: 517[M+H]⁺

[1631] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 C)

[1632] 화합물 D-1:

[1633] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(2-메톡시에틸설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1634] [화학식 158]



[1635]

화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

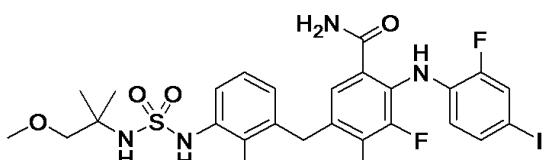
[1637] LCMS m/z: 653[M+H]⁺

[1638] HPLC 유지 시간: 1.24분 (분석 조건 A)

[1639] 화합물 D-2:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)설팜모일아미노]페닐]메틸]벤즈아마이드

[1641] [화학식 159]



[1642]

화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

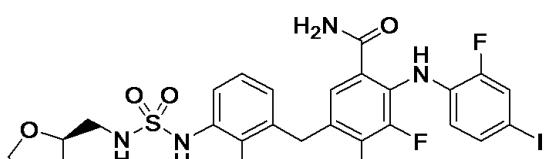
[1644] LCMS m/z: 681[M+H]⁺

[1645] HPLC 유지 시간: 1.35분 (분석 조건 A)

[1646] 화합물 D-3:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(2-R)-옥솔란-2-일]메틸설팜모일아미노]페닐]메틸]벤즈아마이드

[1648] [화학식 160]



[1649]

화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[1651] LCMS m/z: 679[M+H]⁺

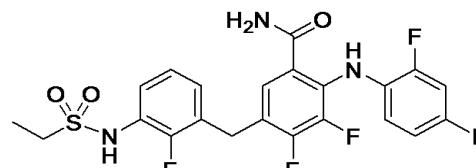
[1652] HPLC 유지 시간: 1.27분 (분석 조건 A)

[1653] 화합물 D-4:

5-[[3-(에틸설퐁일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아

마이드

[1655] [화학식 161]



[1656]

화합물 a8 및 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 메틸설파모일 클로라이드 대신에 대응하는 셀폰일 클로라이드를 이용했다. 또한, 셀폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

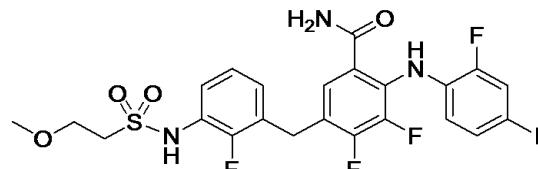
[1658] LCMS m/z: 608[M+H]⁺

[1659] HPLC 유지 시간: 1.26분 (분석 조건 A)

[1660] 화합물 D-5:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(2-메톡시에틸셀폰일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1662] [화학식 162]



[1663]

화합물 a8 및 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 메틸설파모일 클로라이드 대신에 대응하는 셀폰일 클로라이드를 이용했다. 또한, 셀폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

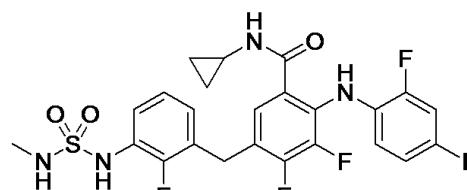
[1665] LCMS m/z: 638[M+H]⁺

[1666] HPLC 유지 시간: 1.67분 (분석 조건 B)

[1667] 화합물 D-6:

N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1669] [화학식 163]



[1670]

화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

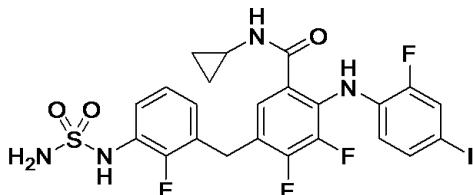
[1672] LCMS m/z: 649[M+H]⁺

[1673] HPLC 유지 시간: 1.71분 (분석 조건 B)

[1674] 화합물 D-7:

[1675] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1676] [화학식 164]



[1677]

[1678] 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

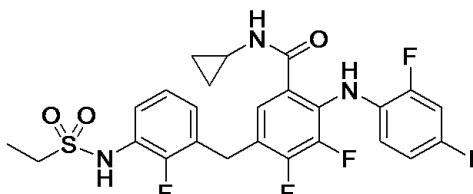
[1679] LCMS m/z: 635[M+H]⁺

[1680] HPLC 유지 시간: 1.65분 (분석 조건 B)

[1681] 화합물 D-8:

[1682] N-사이클로프로필-5-[[3-(에틸설퐁일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1683] [화학식 165]



[1684]

[1685] 화합물 a8 및 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 메틸설팜모일 클로라이드 대신에 대응하는 설퐁모일 클로라이드를 이용했다. 또한, 설퐁아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

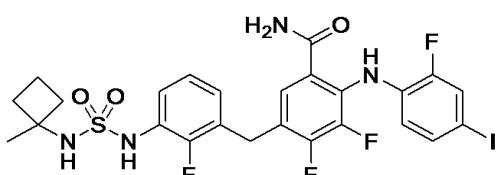
[1686] LCMS m/z: 648[M+H]⁺

[1687] HPLC 유지 시간: 1.77분 (분석 조건 B)

[1688] 화합물 D-9:

[1689] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(1-메틸사이클로뷰틸)설팜모일아미노]페닐]메틸]벤즈아마이드

[1690] [화학식 166]



[1691]

- [1692] 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[1693] LCMS m/z : 663[M+H]⁺

[1694] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 C)

[1695] 화합물 D-10:

[1696] N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(1-메틸사이클로뷰틸)설팜모일아미노]페닐]메틸]벤즈아마이드

[1697] [화학식 167]

[1698]

[1699] 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[1700] LCMS m/z : 703[M+H]⁺

[1701] HPLC 유지 시간: 1.01분 (분석 조건 C)

[1702] 화합물 D-11:

[1703] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메틸설팜모일아미노)페닐]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[1704] [화학식 168]

[1705]

[1706] 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a8의 제조예에서 이용한 DIPEA 대신에 트라이에틸아민을 이용했다.

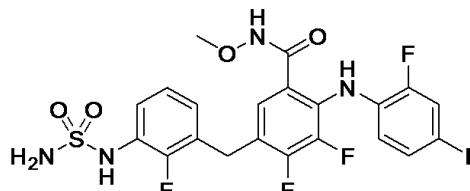
[1707] LCMS m/z : 639[M+H]⁺

[1708] HPLC 유지 시간: 1.62분 (분석 조건 B)

[1709] 화합물 D-12:

[1710] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(설팜모일아미노)페닐]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[1711] [화학식 169]



[1712]

화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a8의 제조예에서 이용한 DIPEA 대신에 트라이에틸아민을, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[1714]

LCMS m/z: 625[M+H]⁺

[1715]

HPLC 유지 시간: 0.81분 (분석 조건 C)

[1716]

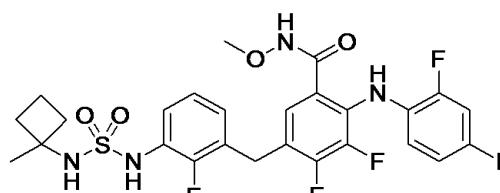
화합물 D-13:

[1717]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(1-메틸사이클로뷰틸)설팜모일아미노]페닐]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[1718]

[화학식 170]



[1719]

화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 d2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a8의 제조예에서 이용한 DIPEA 대신에 트라이에틸아민을, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[1721]

LCMS m/z: 693[M+H]⁺

[1722]

HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 C)

[1723]

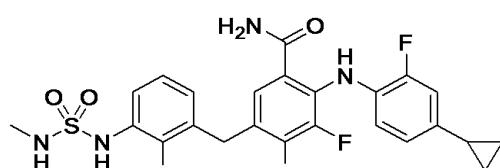
화합물 D-14:

[1724]

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[2-플루오로-3-(메틸설팜모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1725]

[화학식 171]



[1726]

화합물 a9, 화합물 a7, 화합물 a8 및 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a7의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을 이용했다.

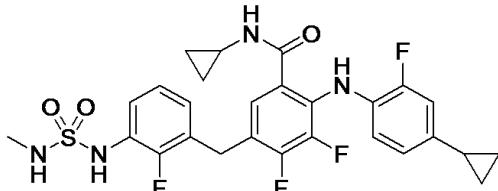
[1728] LCMS m/z : 523[M+H]⁺

[1729] HPLC 유지 시간: 1.58분 (분석 조건 B)

[1730] 화합물 D-15:

[1731] N-사이클로프로필-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[2-플루오로-3-(메틸설플포모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1732] [화학식 172]



[1733]

[1734] 화합물 a9, 화합물 a7, 화합물 a8 및 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a7의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을, 화합물 a8의 제조예에서 이용한 7M 암모니아 MeOH 용액 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

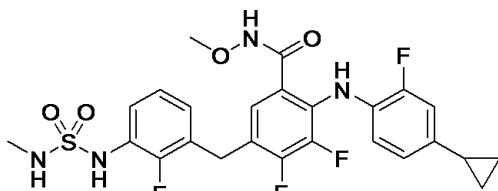
[1735] LCMS m/z : 563[M+H]⁺

[1736] HPLC 유지 시간: 1.68분 (분석 조건 B)

[1737] 화합물 D-16:

[1738] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[2-플루오로-3-(메틸설플포모일아미노)페닐]메틸]_N-메톡시벤즈아마이드

[1739] [화학식 173]



[1740]

[1741] 화합물 a9, 화합물 a7, 화합물 a8 및 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a7의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을, 화합물 a8의 제조예에서 이용한 7M 암모니아 MeOH 용액 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

[1742] LCMS m/z : 551[M-H]⁻

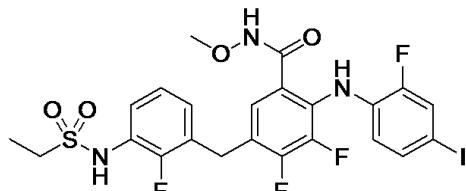
[1743] HPLC 유지 시간: 0.85분 (분석 조건 C)

[1744] 화합물 E-1:

[1745] 5-[[3-(에틸설플포일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시벤즈아마이드

[1746]

[화학식 174]



[1747]

[1748]

화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 업삼업 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

[1749]

LCMS m/z: 638[M+H]⁺

[1750]

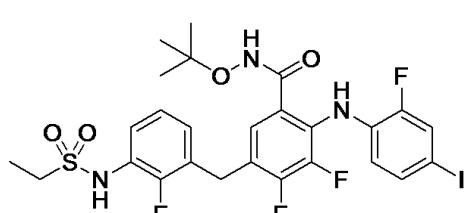
HPLC 유효 기간: 1~68분 (분석 조건 B)

[1751]

화합물 E-2:
5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-

517523

[卷之三]



[1754]

화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 푸제 화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

[1756]

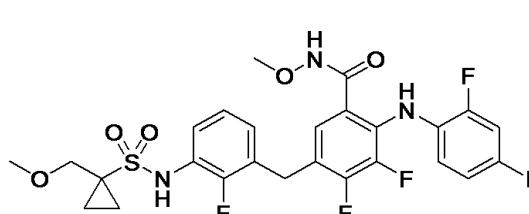
LCMS m/z: 680[M+H]⁺

[1757]

HPLC 유효 기간: 1~80분 (분석 조건 B)

[1758]

화합물 E-3:
3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[1-(메톡시메틸)사이클로프로필]설폰



[1761]

화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 셀폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 셀폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-부통시아미 연사연 대시에 대응하는 아미을 이용했다.

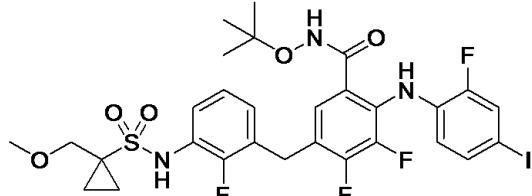
[1763] LCMS m/z: 694[M+H]⁺

[1764] HPLC 유지 시간: 1.74분 (분석 조건 B)

[1765] 화합물 E-4:

[1766] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(1-(메톡시메틸)사이클로프로필]설폰일아미노]페닐]메틸]-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드

[1767] [화학식 177]



[1768]

[1769] 화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

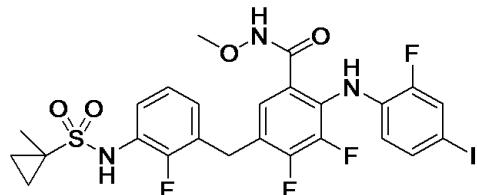
[1770] LCMS m/z: 736[M+H]⁺

[1771] HPLC 유지 시간: 1.87분 (분석 조건 B)

[1772] 화합물 E-5:

[1773] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(1-메틸사이클로프로필)설폰일아미노]페닐]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[1774] [화학식 178]



[1775]

[1776] 화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

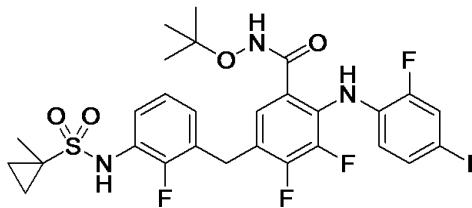
[1777] LCMS m/z: 664[M+H]⁺

[1778] HPLC 유지 시간: 1.73분 (분석 조건 B)

[1779] 화합물 E-6:

[1780] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(1-메틸사이클로프로필)설폰일아미노]페닐]메틸]-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드

[1781] [화학식 179]



[1782]

화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 살폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 살폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

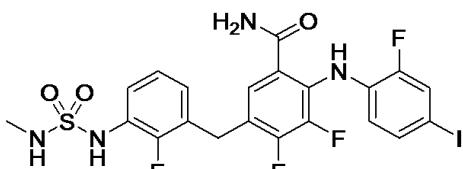
[1784] LCMS m/z: 706[M+H]⁺

[1785] HPLC 유지 시간: 1.86분 (분석 조건 B)

[1786] 화합물 E-7:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1788] [화학식 180]



[1789]

화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 살파마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

[1791] LCMS m/z: 609[M+H]⁺

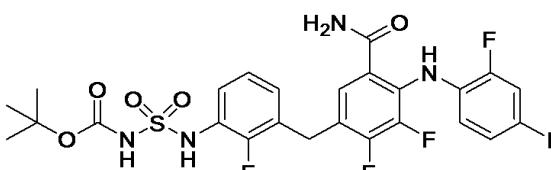
[1792] HPLC 유지 시간: 1.23분 (분석 조건 A)

[1793] 화합물 e11:

[1794] tert-뷰틸

N-[[3-[[5-카바모일-2,3-다이플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페닐]메틸]-2-플루오로페닐]설파모일]카바메이트

[1795] [화학식 181]



[1796]

화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 살파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 살파마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

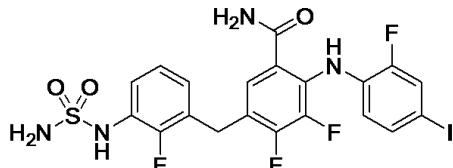
[1798] LCMS m/z: 695[M+H]⁺

[1799] HPLC 유지 시간: 0.74분 (분석 조건 D)

[1800] 화합물 E-8:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(설파모일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1802] [화학식 182]



[1803]

[1804] 화합물 b9의 제조예와 마찬가지의 조건에서, tert-부틸 N-[[3-[[5-카바모일-2,3-다이플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페닐]메틸]-2-플루오로페닐]설파모일]카바메이트(화합물 e11)로부터 표제 화합물을 합성했다.

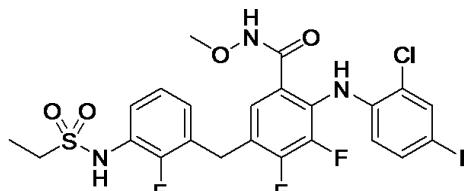
[1805] LCMS m/z: 595[M+H]⁺

[1806] HPLC 유지 시간: 1.17분 (분석 조건 A)

[1807] 화합물 E-9:

2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-(에틸설파모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-N-메톡시벤즈아마이드

[1809] [화학식 183]



[1810]

[1811] 화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산 메틸(화합물 b14) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설파모아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-부톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

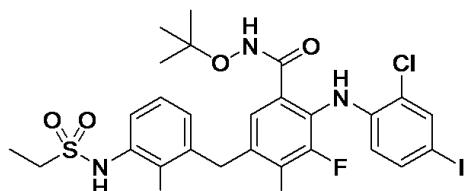
[1812] LCMS m/z: 654[M+H]⁺

[1813] HPLC 유지 시간: 1.75분 (분석 조건 B)

[1814] 화합물 E-10:

2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-(에틸설파모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드

[1816] [화학식 184]



[1817]

[1818] 화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산 메틸(화합물 b14) 및 대응하는 설파모일 클로

라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 셀폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-부록시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

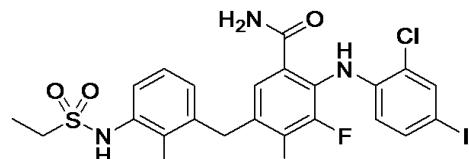
[1819] LCMS m/z: 696[M+H]⁺

[1820] HPLC 유지 시간: 1.87분 (분석 조건 B)

[1821] 화합물 E-11:

[1822] 2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-(에틸셀폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[1823] [화학식 185]



[1824]

[1825] 화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산 메틸(화합물 b14) 및 대응하는 셀폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 셀폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-부록시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

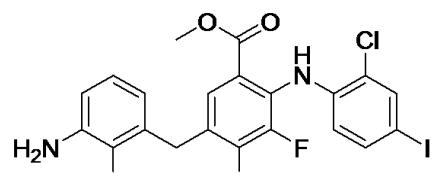
[1826] LCMS m/z: 624[M+H]⁺

[1827] HPLC 유지 시간: 1.73분 (분석 조건 B)

[1828] 화합물 e17:

[1829] 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산 메틸

[1830] [화학식 186]



[1831]

[1832] 화합물 a5의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[(E)-[(4-메틸페닐)셀폰일하이드라진일리덴]메틸]벤조산 메틸(화합물 b12)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로피리딘-4-일]보론산(화합물 a4) 대신에 (3-아미노-2-플루오로페닐) 보론산 염산염을, 탄산 칼륨 대신에 DIPEA를 이용했다.

[1833] LCMS m/z: 547[M+H]⁺

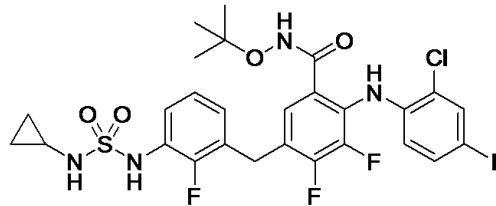
[1834] HPLC 유지 시간: 1.13분 (분석 조건 C)

[1835] 화합물 E-12:

[1836] 2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-(사이클로프로필설파모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드

[1837]

[화학식 187]



[1838]

[1839]

화합물 A-1, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-클로로-4-아이오도아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산 메틸(화합물 e17) 및 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1840]

LCMS m/z: 723[M+H]⁺

[1841]

HPLC 유지 시간: 1.87분 (분석 조건 B)

[1842]

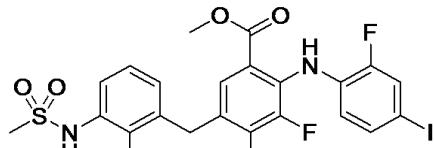
화합물 e20:

[1843]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설휐아마이도)페닐]메틸]벤조산 메틸

[1844]

[화학식 188]



[1845]

화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설휐일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 용매로서 피리딘을 이용했다.

[1846]

LCMS m/z: 609[M+H]⁺

[1847]

HPLC 유지 시간: 1.01분 (분석 조건 C)

[1848]

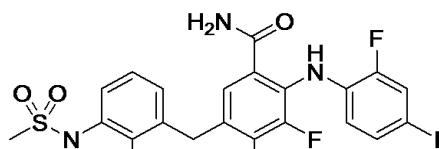
화합물 E-13:

[1849]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설휐아마이도)페닐]메틸]벤조아마이드

[1850]

[화학식 189]



[1851]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설휐아마이도)페닐]메틸]벤조산 메틸(화합물 e20, 23.0mg, 0.038mmol)의 THF(0.7mL) 및 물(0.3mL) 혼합 용액에 수산화 리튬 일수화물(7.9mg, 0.19mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 1M 염산(0.76mL)을 가하고, 추가로 감압 농축했다. 얻어진 혼합물의 무수 DMF 용액(0.3mL)에 HOOBt(9.3mg, 0.057mmol) 및 EDC · HC1(10.9mg, 0.057mmol)을 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 그 다음에, 0°C에서 7M 암모니아 MeOH 용액(22 μL, 0.15mmol)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 10% 트라이플루오로아세트산 수용액(1mL)을 가하고, 역상 걸럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(19.7mg, 97%)을 무색 고체로서 얻었다.

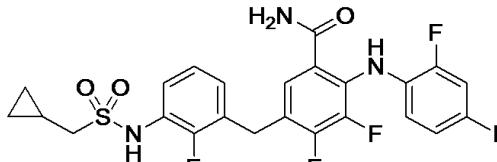
[1854] LCMS m/z: 594[M+H]⁺

[1855] HPLC 유지 시간: 1.61분 (분석 조건 B)

[1856] 화합물 E-14:

[1857] 5-[[(3-(사이클로프로필 메틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1858] [화학식 190]



[1859]

[1860] 화합물 A-25 및 화합물 E-13의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

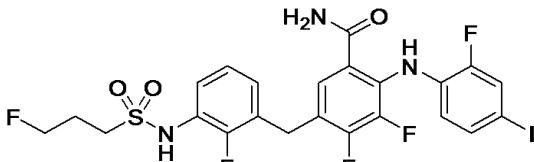
[1861] LCMS m/z: 634[M+H]⁺

[1862] HPLC 유지 시간: 1.72분 (분석 조건 B)

[1863] 화합물 E-15:

[1864] 3,4-다이플루오로-5-[[(2-플루오로-3-(3-플루오로프로필설폰일아미노)페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1865] [화학식 191]



[1866]

[1867] 화합물 A-25 및 화합물 E-13의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 무수 DMA 대신에 무수 DCM을 이용했다.

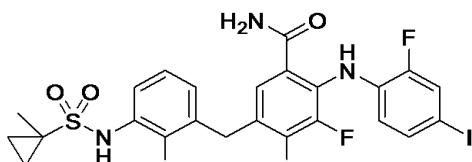
[1868] LCMS m/z: 640[M+H]⁺

[1869] HPLC 유지 시간: 1.67분 (분석 조건 B)

[1870] 화합물 E-16:

[1871] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[(2-플루오로-3-[(1-메틸사이클로프로필)설폰일아미노]페닐]메틸]벤즈아마이드

[1872] [화학식 192]



[1873]

[1874] 화합물 A-25 및 화합물 E-13의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제

화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

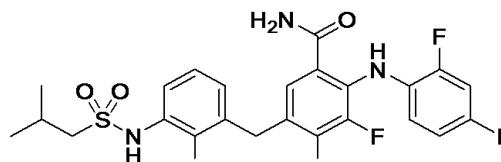
[1875] LCMS m/z: 634[M+H]⁺

[1876] HPLC 유지 시간: 1.72분 (분석 조건 B)

[1877] 화합물 E-17:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(2-메틸프로필설폰일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1879] [화학식 193]



[1880]

화합물 A-25 및 화합물 E-13의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

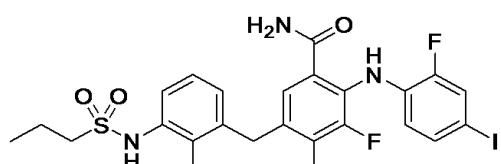
[1882] LCMS m/z: 636[M+H]⁺

[1883] HPLC 유지 시간: 1.77분 (분석 조건 B)

[1884] 화합물 E-18:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(프로필설폰일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1886] [화학식 194]



[1887]

화합물 A-25 및 화합물 E-13의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

[1889]

LCMS m/z: 622[M+H]⁺

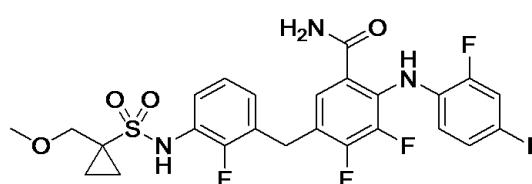
[1890] HPLC 유지 시간: 1.72분 (분석 조건 B)

[1891] 화합물 E-19:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[[1-(메톡시메틸)사이클로프로필]설폰일아미노]페닐]메틸]벤즈아마이드

[1893]

[화학식 195]



[1894]

[1895] 화합물 A-25 및 화합물 E-13의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

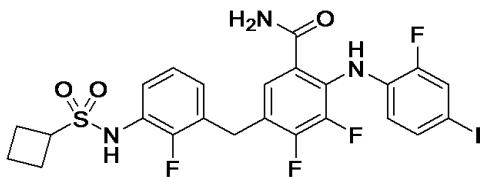
[1896] LCMS m/z: 664[M+H]⁺

[1897] HPLC 유지 시간: 1.73분 (분석 조건 B)

[1898] 화합물 E-20:

5-[[3-(사이클로뷰틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1900] [화학식 196]



[1901]

[1902] 화합물 A-25 및 화합물 E-13의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

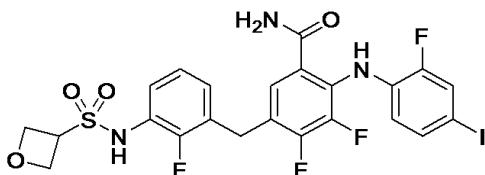
[1903] LCMS m/z: 634[M+H]⁺

[1904] HPLC 유지 시간: 1.73분 (분석 조건 B)

[1905] 화합물 E-21:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(옥세탄-3-일설폰일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1907] [화학식 197]



[1908]

[1909] 화합물 A-25 및 화합물 E-13의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

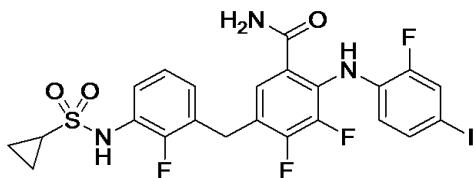
[1910] LCMS m/z: 636[M+H]⁺

[1911] HPLC 유지 시간: 1.61분 (분석 조건 B)

[1912] 화합물 E-22:

5-[[3-(사이클로프로필설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[1914] [화학식 198]



[1915]

화합물 A-25 및 화합물 E-13의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 셀폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 셀폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

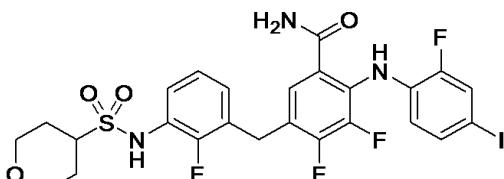
[1917] LCMS m/z: 620[M+H]⁺

[1918] HPLC 유지 시간: 1.68분 (분석 조건 B)

[1919] 화합물 E-23:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(옥산-4-일셀폰일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1921] [화학식 199]



[1922]

화합물 A-25 및 화합물 E-13의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 셀폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 피리딘 및 무수 DMA 대신에 각각 트라이에틸아민 및 무수 DCM을 이용했다.

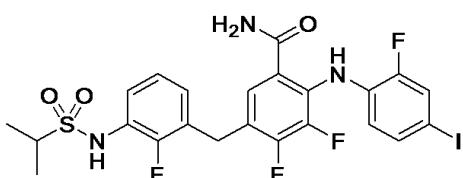
[1924] LCMS m/z: 664[M+H]⁺

[1925] HPLC 유지 시간: 1.65분 (분석 조건 B)

[1926] 화합물 E-24:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(프로판-2-일셀폰일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1928] [화학식 200]



[1929]

화합물 A-25 및 화합물 E-13의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 d1) 및 대응하는 셀폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 셀폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

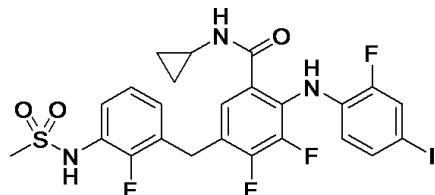
[1931] LCMS m/z: 622[M+H]⁺

[1932] HPLC 유지 시간: 1.71분 (분석 조건 B)

[1933] 화합물 E-25:

N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설폰아마이도)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1935] [화학식 201]



[1936]

화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설폰아마이도)페닐]메틸]벤조산 메틸(화합물 e20)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

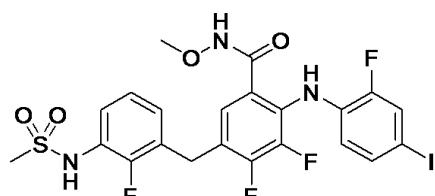
[1938] LCMS m/z: 634[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 0.92분 (분석 조건 C)

[1940] 화합물 E-26:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설폰아마이도)페닐]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[1942] [화학식 202]



[1943]

화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인설폰아마이도)페닐]메틸]벤조산 메틸(화합물 e20)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

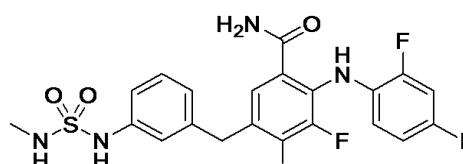
[1945] LCMS m/z: 624[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 0.86분 (분석 조건 C)

[1947] 화합물 F-1:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-(메틸설플로일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1949] [화학식 203]



[1950]

화합물 a5 및 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설플로일하이드라진일리덴]메틸]벤즈아마이드(화합물 c1)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a5의 제조예에서 이용한 [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로파리딘-4-일]보론산(화합물 a4) 대신에 3-아미노페닐보론산을 이용했다.

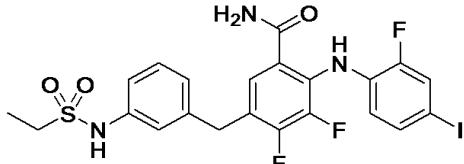
[1952] LCMS m/z: 591[M+H]⁺

[1953] HPLC 유지 시간: 0.84분 (분석 조건 C)

[1954] 화합물 F-2:

5-[3-(에틸설폰일아미노)페닐]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[화학식 204]



[1957]

화합물 a5 및 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[E-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리덴]메틸]벤즈아마이드(화합물 c1) 및 대응하는설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a5의 제조예에서 이용한 [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]보론산(화합물 a4) 대신에 3-아미노페닐보론산을 이용했다. 또한,설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

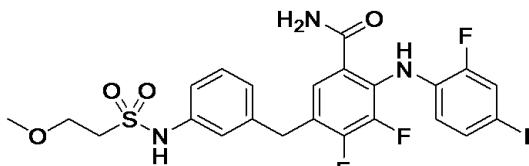
[1959] LCMS m/z: 590[M+H]⁺

[1960] HPLC 유지 시간: 1.26분 (분석 조건 A)

[1961] 화합물 F-3:

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-(2-메톡시에틸설폰일아미노)페닐]메틸]벤즈아마이드

[1963] [화학식 205]



[1964]

화합물 a5 및 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[E-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리덴]메틸]벤즈아마이드(화합물 c1) 및 대응하는설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a5의 제조예에서 이용한 [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]보론산(화합물 a4) 대신에 3-아미노페닐보론산을 이용했다. 또한,설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

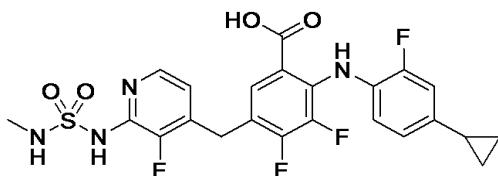
[1966] LCMS m/z: 620[M+H]⁺

[1967] HPLC 유지 시간: 1.65분 (분석 조건 B)

[1968] 화합물 g2:

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤조산

[1970] [화학식 206]



[1971]

[1972] 화합물 a9 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

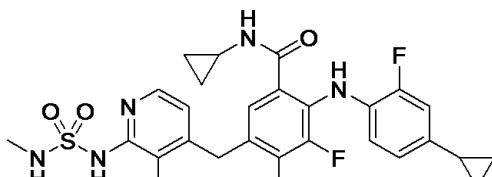
[1973] LCMS m/z: 525[M+H]⁺

[1974] HPLC 유지 시간: 0.83분 (분석 조건 C)

[1975] 화합물 G-1:

[1976] N-사이클로프로필-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[1977] [화학식 207]



[1978]

[1979] 화합물 a10의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤조산(화합물 g2)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

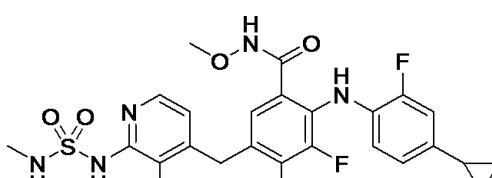
[1980] LCMS m/z: 564[M+H]⁺

[1981] HPLC 유지 시간: 1.61분 (분석 조건 B)

[1982] 화합물 G-2:

[1983] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[1984] [화학식 208]



[1985]

[1986] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤조산(화합물 g2, 20mg, 0.038mmol)의 무수 DMF 용액(0.2mL)에 0-메틸 하이드록시아민 염산염(6.4mg, 0.076mmol), 프로필 포스폰 산 무수물(환상 트라이이머)(56 μL, 0.095mmol) 및 트라이에틸아민(27 μL, 0.19mmol)을 가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(14mg, 66%)을 무색 고체로서 얻었다.

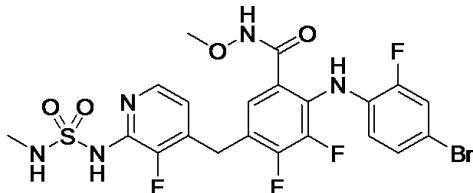
[1987] LCMS m/z: 554[M+H]⁺

[1988] HPLC 유지 시간: 1.53분 (분석 조건 B)

[1989] 화합물 G-3:

[1990] 2-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[1991] [화학식 209]



[1992]

[1993] 화합물 a21, 화합물 A-1 및 화합물 G-2의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

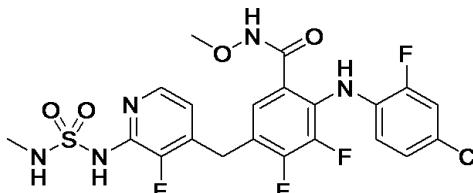
[1994] LCMS m/z: 592[M+H]⁺

[1995] HPLC 유지 시간: 1.52분 (분석 조건 B)

[1996] 화합물 G-4:

[1997] 2-(4-클로로-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[1998] [화학식 210]



[1999]

[2000] 화합물 a21, 화합물 A-1 및 화합물 G-2의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 염산염(화합물 a7)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a21의 제조예에서 이용한 브로민화 구리(I) 대신에 염화 구리(I)를 이용했다.

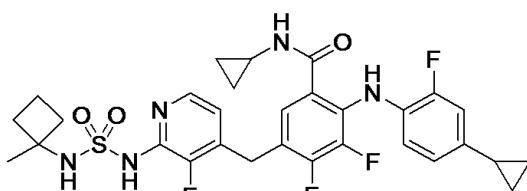
[2001] LCMS m/z: 548[M+H]⁺

[2002] HPLC 유지 시간: 1.50분 (분석 조건 B)

[2003] 화합물 G-5:

[2004] N-사이클로프로필-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-[1-메틸사이클로뷰틸]설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[2005] [화학식 211]



[2006]

[2007] 화합물 a9, 화합물 a7, 화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a7의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을,

화합물 a12의 제조예에서 이용한 DIPEA 대신에 트라이에틸아민을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-부록시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

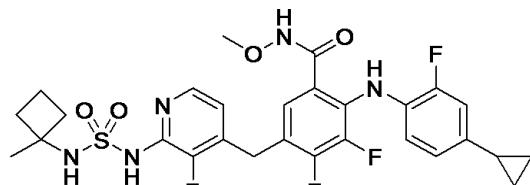
[2008] LCMS m/z : 618[M+H]⁺

[2009] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 C)

[2010] 화합물 G-6:

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설팜모일아미노]페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[2012] [화학식 212]



[2013]

화합물 a9, 화합물 a7, 화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a7의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 DIPEA 대신에 트라이에틸아민을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-부록시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

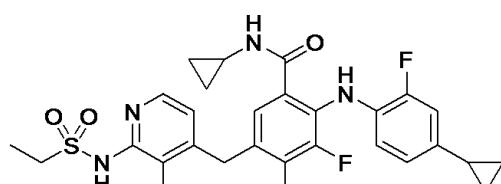
[2015] LCMS m/z : 608[M+H]⁺

[2016] HPLC 유지 시간: 0.90분 (분석 조건 C)

[2017] 화합물 G-7:

N-사이클로프로필-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-5-[[2-(에틸설팜모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[2019] [화학식 213]



[2020]

화합물 A-25, 화합물 a9, 화합물 a7 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6) 및 대응하는 설팜모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 피리딘 및 무수 DMA 대신에 각각 트라이에틸아민 및 무수 DCM을, 화합물 a7의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-부록시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

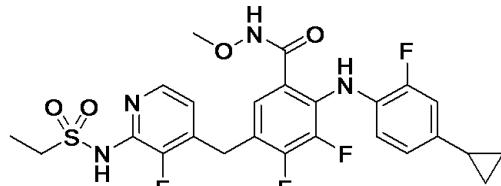
[2022] LCMS m/z : 563[M+H]⁺

[2023] HPLC 유지 시간: 0.88분 (분석 조건 C)

[2024] 화합물 G-8:

[2025] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-5-[2-(에틸설폰일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-N-메톡시벤즈아마이드

[2026] [화학식 214]



[2027]

[2028] 화합물 A-25, 화합물 a9, 화합물 a7 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 페리딘 및 무수 DMA 대신에 각각 트라이에틸아민 및 무수 DCM을, 화합물 a7의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

[2029]

LCMS m/z: 553[M+H]⁺

[2030]

HPLC 유지 시간: 0.82분 (분석 조건 C)

[2031]

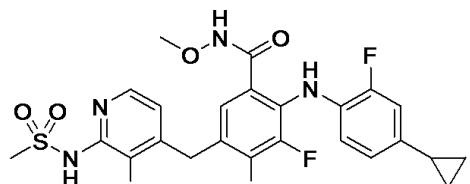
화합물 G-9:

[2032]

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메테인설폰아마이드)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시벤즈아마이드

[2033]

[화학식 215]



[2034]

[2035] 화합물 A-25, 화합물 a9, 화합물 a7 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a6) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 페리딘 및 무수 DMA 대신에 각각 트라이에틸아민 및 무수 DCM을, 화합물 a7의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

[2036]

LCMS m/z: 539[M+H]⁺

[2037]

HPLC 유지 시간: 0.79분 (분석 조건 C)

[2038]

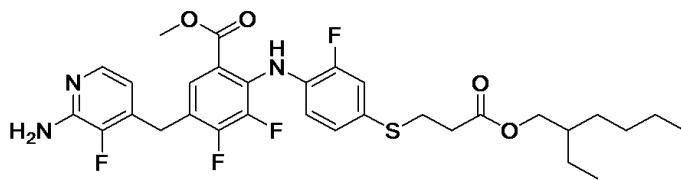
화합물 h1:

[2039]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-[4-[3-(2-에틸헥사옥시)-3-옥소프로필]설판일-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로벤조산 메틸

[2040]

[화학식 216]



[2041]

[2042]

5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤조산 메틸(화합물 a6, 500mg, 0.941mmol), 3-머캅토 프로피온산 2-에틸헥실(226mg, 1.04mmol), Xantphos(109mg, 0.188mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(86mg, 0.094mmol) 및 DIPEA(0.492mL, 2.82mmol)의 1,4-다이옥세인 혼탁액(17mL)을 110°C에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세토나이트릴을 가하고, 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(584mg, quant.)을 황색 점성 유상 물질로서 얻었다.

[2043]

LCMS m/z: 622[M+H]⁺

[2044]

HPLC 유지 시간: 1.14분 (분석 조건 G)

[2045]

화합물 h2:

[2046]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-[4-(다이플루오로메틸설판일)-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로벤조산 메틸

[2047]

[화학식 217]



[2048]

5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-2-[4-[3-(2-에틸헥사옥시)-3-옥소프로필]설판일-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로벤조산 메틸(화합물 h1, 584mg, 0.939mmol)의 메탄올 용액(9mL)을 0°C로 냉각하고, 25% 나트륨 메톡사이드 메탄올 용액(1.29mL, 5.64mmol)을 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 그 다음에, 0°C에서 (브로모다이플루오로메틸)포스폰산 디이에틸(1.00g, 3.76mmol)을 가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 25% 나트륨 메톡사이드 메탄올 용액(1.29mL, 5.64mmol) 및 (브로모다이플루오로메틸)포스폰산 디이에틸(1.51g, 5.64mmol)을 가하고, 실온에서 20분간 교반했다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 품산(0.213mL, 5.64mmol)을 가하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(195mg, 43%)을 무색 고체로서 얻었다.

[2050]

LCMS m/z: 488[M+H]⁺

[2051]

HPLC 유지 시간: 0.81분 (분석 조건 G)

[2052]

화합물 h3:

[2053]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-[4-(다이플루오로메틸설판일)-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[2054]

[화학식 218]



[2055]

5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-2-[4-(다이플루오로메틸설판일)-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루

오로벤조산 메틸(화합물 h2, 60.0mg, 0.123mmol) 및 7M 암모니아 MeOH 용액(1.80mL, 12.6mmol)의 혼합물을, 마이크로웨이브 반응 장치를 이용하여 봉관 중 85°C에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.05% 트라이플루오로아세트산 수용액/0.05% 트라이플루오로아세트산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(53.2g, 91%)을 황색 유상 물질로서 얻었다.

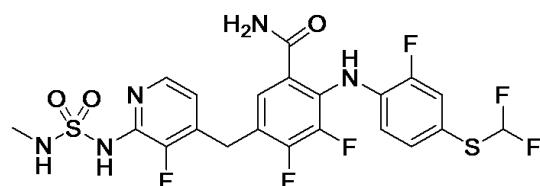
[2057] LCMS m/z: 473[M+H]⁺

[2058] HPLC 유지 시간: 0.63분 (분석 조건 C)

[2059] 화합물 H-1:

2-[4-(다이플루오로메틸설판일)-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설판파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[2061] [화학식 219]



[2062]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-[4-(다이플루오로메틸설판일)-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 h3)로부터 표제 화합물을 합성했다.

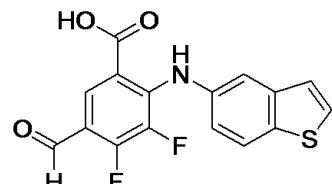
[2064] LCMS m/z: 566[M+H]⁺

[2065] HPLC 유지 시간: 1.49분 (분석 조건 B)

[2066] 화합물 h4:

2-(1-벤조싸이오페-5-일아미노)-3,4-다이플루오로-5-폼일벤조산

[2068] [화학식 220]



[2069]

2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(2.53g, 17.9mmol)의 무수 THF 용액(30mL)을 -78°C로 냉각하고, 질소 분위기하, 1.6M n-부틸리튬 헥세인 용액(11.2mL, 17.9mmol)을 가하고, 5분간 교반했다. 반응 혼합물을 2,3,4-트라이플루오로벤조산(1.50g, 8.52mmol)의 THF 용액(9.0mL)에 -78°C에서 가하고, 10분간 교반하고, 그 다음에 무수 DMF(0.759mL, 9.80mmol)를 가하고, 0°C에서 2시간 교반했다. 다른 플라스크 중에서, 벤조[b]싸이오페논-5-아민(1.65g, 11.1mmol)의 THF 용액(30mL)을 -78°C로 냉각하고, 1.3M 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 THF 용액(15.1mL, 19.6mmol) 및 앞의 반응 혼합물을 가하고, 실온에서 24시간 교반했다. 반응 혼합물에 2M 염산을 가하고, 24시간 교반한 후, 물 및 2M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(609mg, 21%)을 회색 고체로서 얻었다.

[2071] LCMS m/z: 334[M+H]⁺

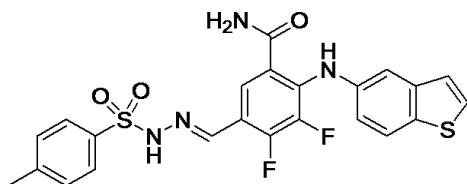
[2072] HPLC 유지 시간: 0.80분 (분석 조건 C)

[2073] 화합물 h5:

2-(1-벤조싸이오페-5-일아미노)-3,4-다이플루오로-5-[E)-[(4-메틸페닐)설휠일하이드라진일리텐]메틸]벤즈아마

이드

[2075] [화학식 221]



[2076]

[2077] 2-(1-벤조싸이오펜-5-일아미노)-3,4-다이플루오로-5-폼일벤조산(화합물 h4, 608mg, 1.82mmol)의 무수 DMF 혼탁 액(9.1mL)에 HOOBt(595mg, 3.65mmol) 및 EDC · HC1(699mg, 3.65mmol)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 그 다음에, 0°C에서 7M 암모니아 MeOH 용액(0.912mL, 6.38mmol)을 가하고, 30분간 교반하고, 추가로 0°C에서 4-메틸벤젠설휠일 하이드라자이드(340mg, 1.82mmol)를 가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 여과한 후, 여과액에 아세토나이트릴(14mL) 및 0.1M 염산(100mL)을 가했다. 고체를 여과 후, 물로 세정하여, 표제 화합물(412mg, 45%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

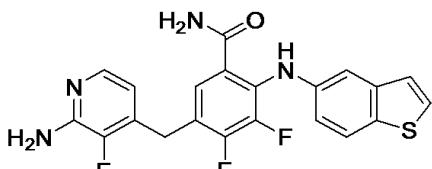
[2078] LCMS m/z: 501[M+H]⁺

[2079] HPLC 유지 시간: 0.83분 (분석 조건 C)

[2080] 화합물 h7:

[2081] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(1-벤조싸이오펜-5-일아미노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[2082] [화학식 222]



[2083]

[2084] 화합물 a5 및 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2-(1-벤조싸이오펜-5-일아미노)-3,4-다이플루오로-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설휠일하이드라진일리텐]메틸]벤즈아마이드(화합물 h5)로부터 표제 화합물을 합성했다.

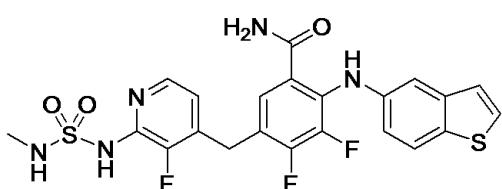
[2085] LCMS m/z: 429[M+H]⁺

[2086] HPLC 유지 시간: 0.57분 (분석 조건 C)

[2087] 화합물 H-2:

[2088] 2-(1-벤조싸이오펜-5-일아미노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설플라모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[2089] [화학식 223]



[2090]

[2091] 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(1-벤조싸이오펜-5-일아미노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 h7)로부터 표제 화합물을 합성했다.

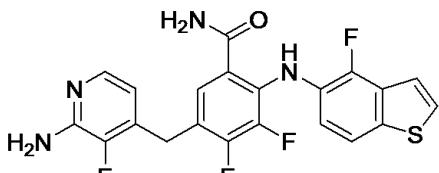
[2092] LCMS m/z: 522[M+H]⁺

[2093] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 A)

[2094] 화합물 h8:

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-[(4-플루오로-1-벤조싸이오펜-5-일)아미노]벤즈아마이드

[2096] [화학식 224]



[2097]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(1-벤조싸이오펜-5-일아미노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 h7, 22mg, 0.051mmol)의 무수 아세토나이트릴 용액(0.3mL)을 0°C로 냉각하고, N-플루오로-N'-(클로로메틸)트라이에틸렌다이아민비스(테트라플루오로보레이트)(9.5mg, 0.027mmol)를 가하고, 2.5시간 교반했다. 그 다음에, 추가로 N-플루오로-N'-(클로로메틸)트라이에틸렌다이아민비스(테트라플루오로보레이트)(8.0mg, 0.023mmol)를 가하고, 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.05% 트라이플루오로아세트산 수용액/0.05% 트라이플루오로아세트산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(8.0mg, 35%)을 갈색 고체로서 얻었다.

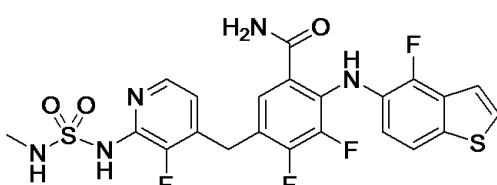
[2099] LCMS m/z: 447[M+H]⁺

[2100] HPLC 유지 시간: 0.61분 (분석 조건 C)

[2101] 화합물 H-3:

3,4-다이플루오로-2-[(4-플루오로-1-벤조싸이오펜-5-일)아미노]-5-[[3-플루오로-2-(메틸설플로일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[2103] [화학식 225]



[2104]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-[(4-플루오로-1-벤조싸이오펜-5-일)아미노]벤즈아마이드(화합물 h8)로부터 표제 화합물을 합성했다.

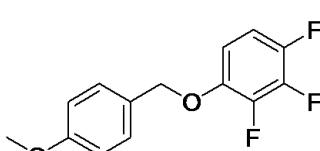
[2106] LCMS m/z: 540[M+H]⁺

[2107] HPLC 유지 시간: 1.10분 (분석 조건 A)

[2108] 화합물 h9:

1,2,3-트라이플루오로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]벤젠

[2110] [화학식 226]



[2111]

2,3,4-트라이플루오로페놀(5.05g, 34.1mmol)의 무수 아세톤 용액(101mL)에 탄산 칼륨(9.90g, 71.6mmol) 및 4-메톡시벤질 클로라이드(5.55mL, 40.9mmol)를 가하고, 70°C에서 8시간 교반했다. 반응 혼합물에 물(150mL)을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농

축했다. 얻어진 잔사에 DMSO(15mL) 및 물(100mL)을 가하고, 얻어진 고체를 세정하여, 표제 화합물(8.72g, 95 %)을 회색 고체로서 얻었다.

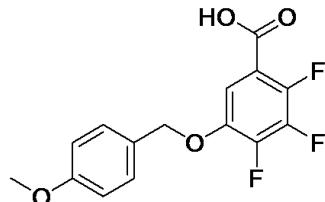
[2113] LCMS m/z: 267[M-H]⁻

[2114] HPLC 유지 시간: 0.92분 (분석 조건 C)

[2115] 화합물 h10:

[2116] 2,3,4-트라이플루오로-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]벤조산

[2117] [화학식 227]



[2118]

[2119] 2,2,6,6-테트라메틸페리딘(4.15mL, 24.6mmol)의 무수 THF용액(15mL)을 -78°C로 냉각하고, 질소 분위기하, 1.6M 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 헥세인 용액(15.4mL, 24.6mmol)을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 1,2,3-트라이플루오로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]벤젠(화합물 h9, 3.00g, 11.2mmol)의 무수 THF 용액(15mL)에 -78°C에서 가하고, 3시간 교반하고, 그 다음에 이산화탄소 가스를 주입하면서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 1M 염산(60mL)을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(1.32g, 34%)을 회색 고체로서 얻었다.

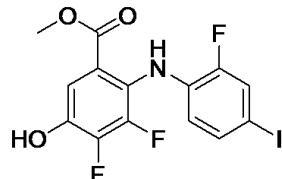
[2120] LCMS m/z: 311[M-H]⁻

[2121] HPLC 유지 시간: 0.80분 (분석 조건 C)

[2122] 화합물 h13:

[2123] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-하이드록시벤조산 메틸

[2124] [화학식 228]



[2125]

[2126] 화합물 c5, 화합물 a1 및 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2,3,4-트라이플루오로-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]벤조산(화합물 h10)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 c5의 제조예에서 이용한 4-아이오도-2-메틸아닐린 대신에 2-플루오로-4-아이오도아닐린을, 화합물 a1의 제조예에서 이용한 톨루엔 대신에 무수 THF를 이용했다.

[2127] LCMS m/z: 424[M+H]⁺

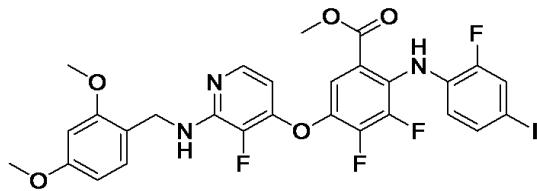
[2128] HPLC 유지 시간: 0.91분 (분석 조건 C)

[2129] 화합물 h14:

[2130] 5-[2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]옥시-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸

[2131]

[화학식 229]



[2132]

[2133]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-하이드록시벤조산 메틸(화합물 h13, 375mg, 0.886mmol)의 DCM 용액(15mL)에 [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]보론산(화합물 a4, 814mg, 2.66mmol), 몰리큘러 시브스 4A(375mg), 테트라카이스(아세토나이트릴)구리(I) 헥사플루오로포스페이트(495mg, 1.33mmol) 및 페리딘(0.287mL, 3.55mmol)을 가하고, 실온에서 2.5시간 교반했다. 그 다음에, 추가로 [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]보론산(화합물 a4, 231mg, 0.753mmol)을 가하고, 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 N-아세틸시스테인(434mg, 2.66mmol)을 가하고, 3시간 교반했다. 고형물을 여과하고, DCM(10mL)으로 세정하고, 여과액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(168mg, 28%)을 포상 물질로서 얻었다.

[2134]

LCMS m/z: 684[M+H]⁺

[2135]

HPLC 유지 시간: 1.07분 (분석 조건 C)

[2136]

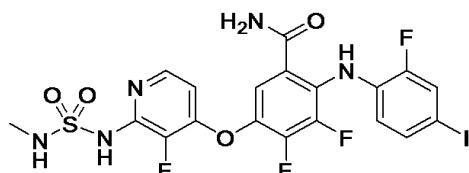
화합물 H-4:

[2137]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]옥시벤즈아마이드

[2138]

[화학식 230]



[2139]

[2140]

화합물 a6, 화합물 E-13 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]옥시-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 h14)로부터 표제 화합물을 합성했다.

[2141]

LCMS m/z: 612[M+H]⁺

[2142]

HPLC 유지 시간: 1.55분 (분석 조건 B)

[2143]

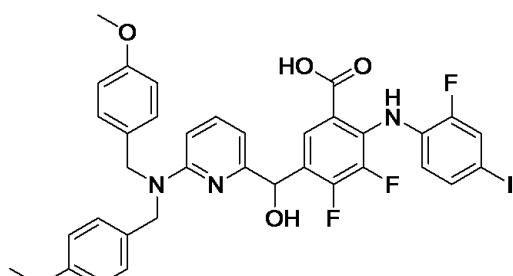
화합물 h17:

[2144]

5-[[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]페리딘-2-일]-하이드록시메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산

[2145]

[화학식 231]



[2146]

[2147] 6-브로모-N,N-비스(4-메톡시벤질)파리딘-2-아민(1.22g, 2.95mmol)의 무수 THF 용액(12mL)을 -40°C로 냉각하고, 질소 분위기하, 1.6M 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 THF 용액(1.85mL, 2.95mmol)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-5-폼일벤조산(414mg, 0.984mmol)의 무수 THF 용액(2.4mL)에 -78°C에서 가하고, 20분간 교반했다. 반응 혼합물에 1M 염산(2mL)을 가하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(10mM 아세트산 암모늄 수용액/메탄올)로 정제하여, 표제 화합물(192mg, 26%)을 황색 고체로서 얻었다.

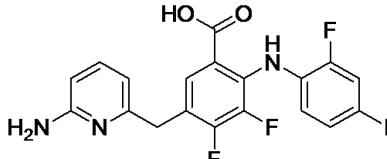
[2148] LCMS m/z: 756[M+H]⁺

[2149] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 E)

[2150] 화합물 h18:

[2151] 5-[(6-아미노파리딘-2-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산

[2152] [화학식 232]



[2153]

[2154] 5-[[6-[비스[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]파리딘-2-일]-하이드록시메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 h17, 130mg, 0.162mmol)의 DCM 용액(0.8mL)에 트라이에틸실레인(0.129mL, 0.810mmol), 트라이플루오로아세트산(0.520mL, 6.75mmol) 및 트라이플루오로메테인설폰산(14 μL, 0.162mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 그 다음에, 추가로 트라이에틸실레인(0.129mL, 0.810mmol) 및 트라이플루오로메테인설폰산(14 μL, 0.162mmol)을 가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(72.7mg, 90%)을 복숭아색 고체로서 얻었다.

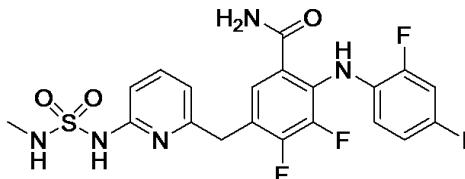
[2155] LCMS m/z: 500[M+H]⁺

[2156] HPLC 유지 시간: 0.61분 (분석 조건 C)

[2157] 화합물 H-5:

[2158] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[6-(메틸설파모일아미노)파리딘-2-일]메틸]벤즈아마이드

[2159] [화학식 233]



[2160]

[2161] 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(6-아미노파리딘-2-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산(화합물 h18)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

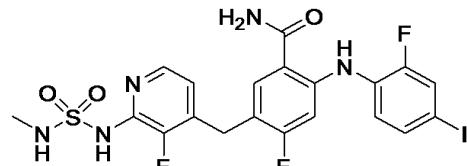
[2162] LCMS m/z: 592[M+H]⁺

[2163] HPLC 유지 시간: 1.19분 (분석 조건 A)

[2164] 화합물 I-1:

[2165] 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[2166] [화학식 234]



[2167]

화합물 c5, 화합물 c6, 화합물 c1, 화합물 a5, 화합물 a6 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2,4-다이플루오로-5-바이닐벤조산으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 c5의 제조예에서 이용한 4-아이오도-2-메틸아닐린 대신에 2-플루오로-4-아이오도아닐린을 이용했다.

[2169]

LCMS m/z: 592[M+H]⁺

[2170]

HPLC 유지 시간: 1.17분 (분석 조건 A)

[2171]

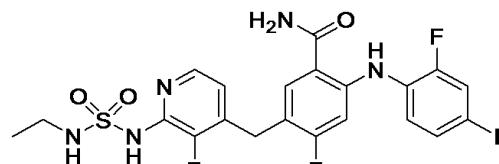
화합물 I-2:

[2172]

5-[2-(에틸설파모일아미노)-3-플루오로피리딘-4-일]메틸]-4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[2173]

[화학식 235]



[2174]

화합물 c5, 화합물 c6, 화합물 c1, 화합물 a5, 화합물 a6 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2,4-다이플루오로-5-바이닐벤조산으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 c5의 제조예에서 이용한 4-아이오도-2-메틸아닐린 대신에 2-플루오로-4-아이오도아닐린을, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설파산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설파산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[2176]

LCMS m/z: 606[M+H]⁺

[2177]

HPLC 유지 시간: 1.62분 (분석 조건 B)

[2178]

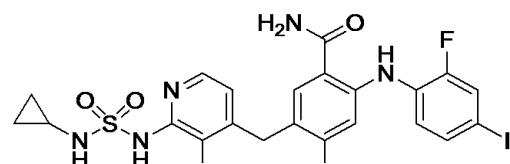
화합물 I-3:

[2179]

5-[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로피리딘-4-일]메틸]-4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드

[2180]

[화학식 236]



[2181]

화합물 c5, 화합물 c6, 화합물 c1, 화합물 a5, 화합물 a6 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2,4-다이플루오로-5-바이닐벤조산으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 c5의 제조예에서 이용한 4-아이오도-2-메틸아닐린 대신에 2-플루오로-4-아이오도아닐린을, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설파산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설파산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[2183]

LCMS m/z: 618[M+H]⁺

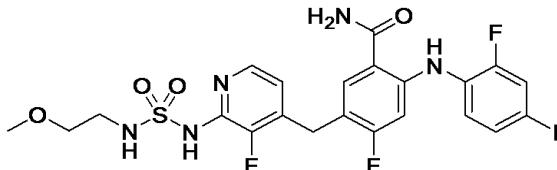
[2184]

HPLC 유지 시간: 1.64분 (분석 조건 B)

[2185] 화합물 I-4:

[2186] 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설판모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[2187] [화학식 237]



[2188]

[2189] 화합물 c5, 화합물 c6, 화합물 c1, 화합물 a5, 화합물 a6 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2,4-다이플루오로-5-바이닐벤조산으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 c5의 제조예에서 이용한 4-아이오도-2-메틸아닐린 대신에 2-플루오로-4-아이오도아닐린을, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설판산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설판산 4-나이트로페닐을 이용했다.

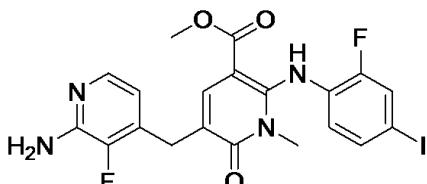
[2190] LCMS m/z: 636[M+H]⁺

[2191] HPLC 유지 시간: 1.19분 (분석 조건 A)

[2192] 화합물 j1:

[2193] 메틸 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소피리딘-3-카복실레이트

[2194] [화학식 238]



[2195]

[2196] (2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메탄올(10.3g, 72.7mmol)의 DCM 혼탁액(91mL)에 염화 짜이온일(10.6mL, 145mmol)을 10분에 걸쳐 가하고, 실온에서 65분간 교반했다. 반응 혼합물을 여과한 후, 얻어진 고체를 아세트산 에틸에 용해시키고, 탄산수소 나트륨 수용액으로 세정했다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하여 2-아미노-4-(클로로메틸)-3-플루오로피리딘의 조생성물(10.3g)을 얻었다.

[2197] 2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-카복실산 메틸(7.90g, 19.7mmol) 및 테트라뷰틸암모늄 아이오다이드(0.726g, 1.97mmol)의 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온 용액(39mL)에 2-아미노-4-(클로로메틸)-3-플루오로피리딘의 조생성물(3.47g) 및 인산 삼칼륨(5.00g, 23.6mmol)을 가하고, 50°C에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 얻어진 고체를 여과하여 츄하고, 아세토나이트릴/물의 혼합액으로 세정하여 표제 화합물(10.3g, 60%)을 얻었다.

[2198] LCMS m/z: 527[M+H]⁺

[2199] HPLC 유지 시간: 0.63분 (분석 조건 C)

[2200] 화합물 j2:

[2201] 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소피리딘-3-카복실산 염산염

[2202] [화학식 239]



[2203]

[2204] 화합물 a7의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소파리딘-3-카복실레이트(화합물 j1)로부터 표제 화합물을 합성했다.

[2205] LCMS m/z: 513[M+H]⁺

[2206] HPLC 유지 시간: 0.76분 (분석 조건 E)

[2207] 화합물 j3:

[2208] 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2209] [화학식 240]



[2210]

[2211] 화합물 a8의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소파리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

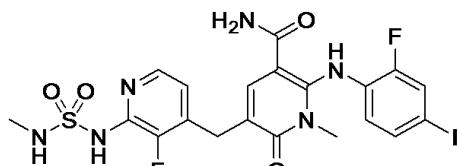
[2212] LCMS m/z: 512[M+H]⁺

[2213] HPLC 유지 시간: 0.84분 (분석 조건 E)

[2214] 화합물 J-1:

[2215] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2216] [화학식 241]



[2217]

[2218] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드(화합물 j3)로부터 표제 화합물을 합성했다.

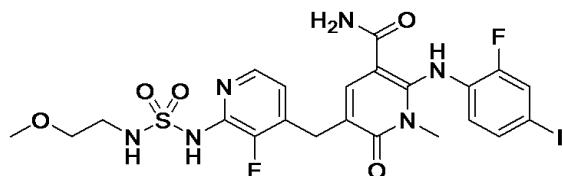
[2219] LCMS m/z: 605[M+H]⁺

[2220] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 A)

[2221] 화합물 J-2:

[2222] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2223] [화학식 242]



[2224]

화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소파리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

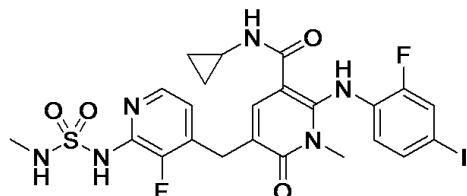
[2226] LCMS m/z : 649[M+H]⁺

[2227] HPLC 유지 시간: 0.97분 (분석 조건 A)

화합물 J-5:

N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설팜모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2230] [화학식 243]



[2231]

화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소파리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

[2233]

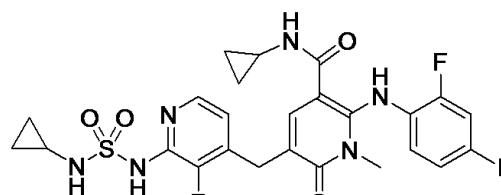
LCMS m/z : 645[M+H]⁺

[2234] HPLC 유지 시간: 1.40분 (분석 조건 B)

화합물 J-6:

N-사이클로프로필-5-[[2-(사이클로프로필설팜모일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2237] [화학식 244]



[2238]

화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소파리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[2240]

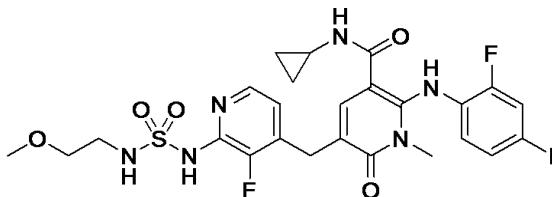
LCMS m/z : 671[M+H]⁺

[2241] HPLC 유지 시간: 1.47분 (분석 조건 B)

[2242] 화합물 J-7:

[2243] N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설팜모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2244] [화학식 245]



[2245]

[2246] 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

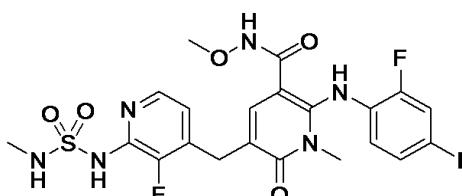
[2247] LCMS m/z: 689[M+H]⁺

[2248] HPLC 유지 시간: 1.43분 (분석 조건 B)

[2249] 화합물 J-8:

[2250] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설팜모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2251] [화학식 246]



[2252]

[2253] 화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다.

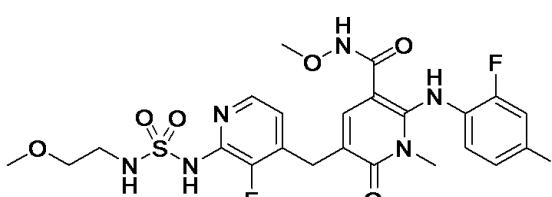
[2254] LCMS m/z: 635[M+H]⁺

[2255] HPLC 유지 시간: 1.29분 (분석 조건 B)

[2256] 화합물 J-9:

[2257] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설팜모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2258] [화학식 247]



[2259]

[2260] 화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2) 및 대응하는 아민으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

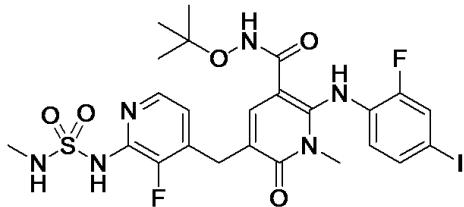
[2261] LCMS m/z : 679[M+H]⁺

[2262] HPLC 유지 시간: 1.31분 (분석 조건 B)

[2263] 화합물 J-10:

[2264] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설팜산 4-나이트로페닐)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2265] [화학식 248]



[2266]

[2267] 화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

[2268] LCMS m/z : 677[M+H]⁺

[2269] HPLC 유지 시간: 1.46분 (분석 조건 B)

[2270] 화합물 J-11:

[2271] 5-[[2-(사이클로프로필설팜산 4-나이트로페닐)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2272] [화학식 249]



[2273]

[2274] 화합물 a12 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

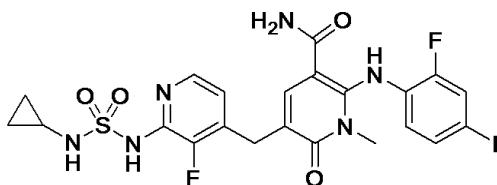
[2275] LCMS m/z : 703[M+H]⁺

[2276] HPLC 유지 시간: 1.52분 (분석 조건 B)

[2277] 화합물 J-13:

[2278] 5-[[2-(사이클로프로필설팜산 4-나이트로페닐)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2279] [화학식 250]



[2280]

[2281] 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

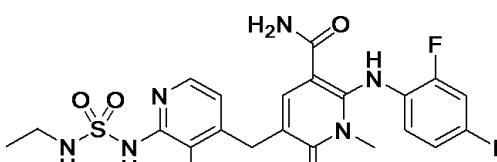
[2282] LCMS m/z: 631[M+H]⁺

[2283] HPLC 유지 시간: 1.37분 (분석 조건 B)

[2284] 화합물 [-14:]

[2285] 5-[[2-(에틸설피모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리디-3-카복사마이드

[2286] [화학식 251]



[2287]

[2288] 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[2-(아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

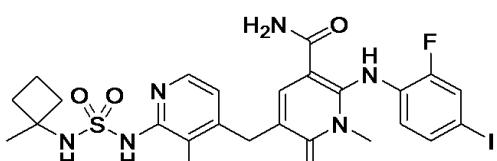
[2289] LCMS m/z : 619[M+H]⁺

[2290] HPLC 융진 시가: 1 35분 (분석 조건 B)

[229] 한한물 [15]

[2292] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]피리딘-4-일]메틸]-1-메티-6-옥수피리디-3-카복사마이드

[2293] [화학식 252]



[2294]

[2295] 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산 염산염(화합물 j2)으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

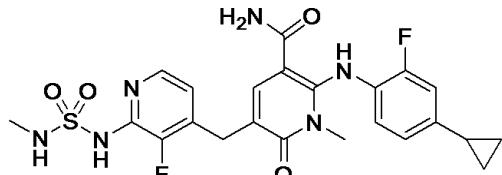
[2296] LCMS m/z: 659[M+H]⁺

[2297] HPLC 유지 시간: 0.77분 (분석 조건 C)

[2298] 화합물 J-3:

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2300] [화학식 253]



[2301]

[2302] 화합물 a9 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 j3)로부터 표제 화합물을 합성했다.

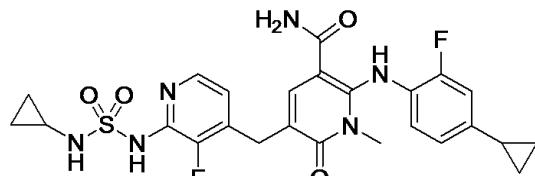
[2303] LCMS m/z: 519[M+H]⁺

[2304] HPLC 유지 시간: 1.31분 (분석 조건 B)

[2305] 화합물 J-4:

2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-5-[[2-(사이클로프로필설파모일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2307] [화학식 254]



[2308]

[2309] 화합물 a9 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드(화합물 j3)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설파산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설파산 4-나이트로페닐을 이용했다.

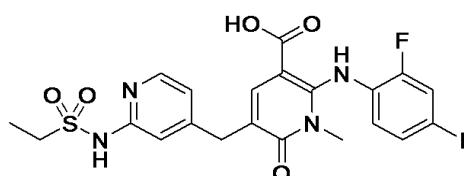
[2310] LCMS m/z: 545[M+H]⁺

[2311] HPLC 유지 시간: 1.37분 (분석 조건 B)

[2312] 화합물 j12:

5-[[2-(에틸설플론일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산

[2314] [화학식 255]



[2315]

[2316] 화합물 j1, 화합물 A-25 및 화합물 a7의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2-아미노-4-(하이드록시메틸)페리딘으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-25의 제조예에서 이용한 메틸설파모일 클로라이드 대신에 대응하는 설플론일 클로라이드를 이용했다. 또한, 설플론아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

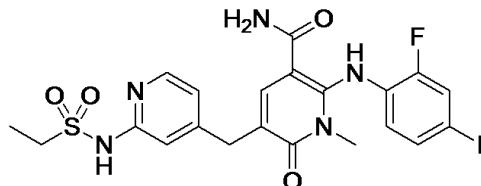
[2317] LCMS m/z: 587[M+H]⁺

[2318] HPLC 유지 시간: 0.64분 (분석 조건 C)

[2319] 화합물 J-12:

5-[2-(에틸설폰일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2321] [화학식 256]



[2322]

5-[2-(에틸설폰일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산(화합물 j12, 10mg, 0.017mmol) 및 염화 암모늄(2.74mg, 0.051mmol)의 DMF 용액(85 μL)을 0°C로 냉각하고, HATU(13.0mg, 0.034mmol) 및 DIPEA(17.9 μL, 0.102mmol)를 가하고, 실온에서 철야 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(7.2mg, 29%)을 무색 고체로서 얻었다.

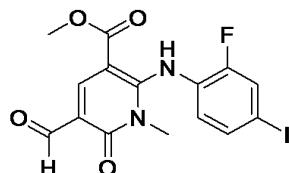
[2324] LCMS m/z: 586[M+H]⁺

[2325] HPLC 유지 시간: 1.24분 (분석 조건 B)

[2326] 화합물 k1:

메틸 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-폼일-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트

[2328] [화학식 257]



[2329]

2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로페리딘-3-카복실산 메틸(132mg, 0.328mmol)의 아세토나이트릴 용액(2.7mL)에 (클로로메틸렌)다이메틸이미늄 클로라이드(168mg, 1.31mmol)를 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고 30분간 교반한 후, 고체를 여과하여 쥐하여 표제 화합물(108mg, 76%)을 얻었다.

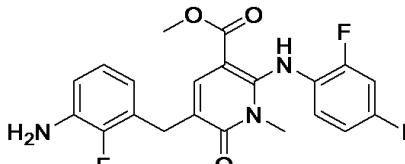
[2331] LCMS m/z: 431[M+H]⁺

[2332] HPLC 유지 시간: 0.80분 (분석 조건 C)

[2333] 화합물 k4:

메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트

[2335] [화학식 258]



[2336]

[2337] 화합물 a2, 화합물 a5 및 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-폼일-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 k1)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a2의 제조예에서 이용한 4-메틸벤젠설론일 하이드라자이드 대신에 2-나이트로벤젠-1-설포노하이드라자이드를 이용했다. 또한, 화합물 a5의 제조예에서 이용한 [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]보론산(화합물 a4) 및 탄산 칼륨 대신에 각각 [2-플루오로-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐아미노]페닐]보론산 및 DIPEA를 이용했다.

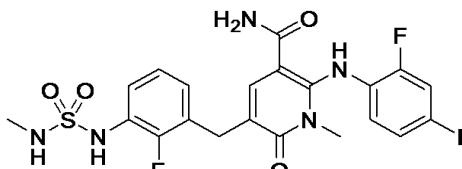
[2338] LCMS m/z: 526[M+H]⁺

[2339] HPLC 유지 시간: 0.90분 (분석 조건 C)

[2340] 화합물 K-1:

[2341] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메틸설플로일아미노)페닐]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2342] [화학식 259]



[2343]

[2344] 화합물 b2, 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트 (화합물 k4)로부터 표제 화합물을 합성했다.

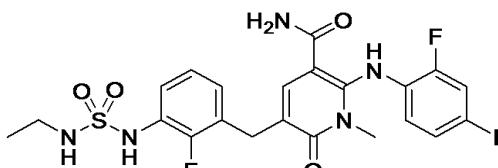
[2345] LCMS m/z: 604 [M+H]⁺

[2346] HPLC 유지 시간: 1.37분 (분석 조건 B)

[2347] 화합물 K-2:

[2348] 5-[[3-(에틸설파모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2349] [화학식 260]



[2350]

[2351] 화합물 b2, 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트 (화합물 k4)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

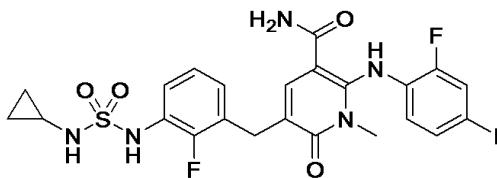
[2352] LCMS m/z: 618[M+H]⁺

[2353] HPLC 유지 시간: 1.41분 (분석 조건 B)

[2354] 화합물 K-3:

5-[[3-(사이클로프로필설파모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2356] [화학식 261]



[2357]

화합물 b2, 화합물 a8 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 k4)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설파모일아미노페닐 대신에 대응하는 설파모산 4-나이트로페닐을 이용했다.

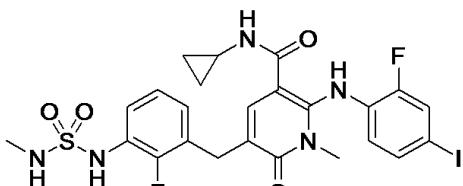
[2359] LCMS m/z: 630[M+H]⁺

[2360] HPLC 유지 시간: 1.43분 (분석 조건 B)

[2361] 화합물 K-4:

N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2363] [화학식 262]



[2364]

화합물 b2, 화합물 a10 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 k4)로부터 표제 화합물을 합성했다.

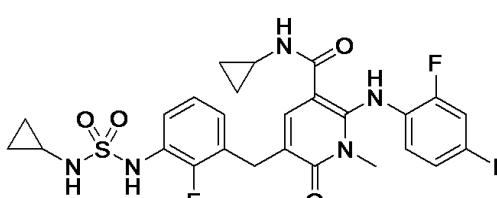
[2366] LCMS m/z: 644[M+H]⁺

[2367] HPLC 유지 시간: 1.48분 (분석 조건 B)

[2368] 화합물 K-5:

N-사이클로프로필-5-[[3-(사이클로프로필설파모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2370] [화학식 263]



[2371]

화합물 b2, 화합물 a10 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메

틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 k4)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

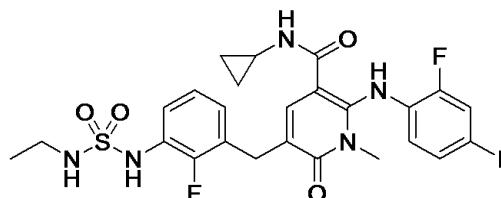
[2373] LCMS m/z: 670[M+H]⁺

[2374] HPLC 유지 시간: 1.53분 (분석 조건 B)

[2375] 화합물 K-13:

N-사이클로프로필-5-[[3-(에틸설팜모일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2377] [화학식 264]



[2378]

화합물 b2, 화합물 a10 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 k4)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

[2380] LCMS m/z: 658[M+H]⁺

[2381] HPLC 유지 시간: 1.52분 (분석 조건 B)

[2382] 화합물 K-6:

2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(1-메틸사이클로프로필)설팜모일아미노]페닐]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2384] [화학식 265]



[2385]

화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a8의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 k4) 및 대응하는 설팜모일클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설팜아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

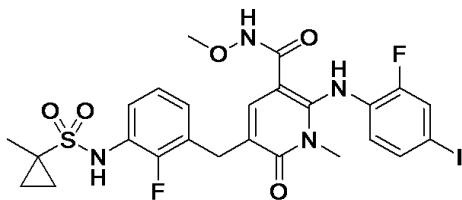
[2387] LCMS m/z: 629[M+H]⁺

[2388] HPLC 유지 시간: 1.48분 (분석 조건 B)

[2389] 화합물 K-7:

2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(1-메틸사이클로프로필)설팜모일아미노]페닐]메틸]-N-메톡시-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2391] [화학식 266]



[2392]

[2393]

화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 k4) 및 대응하는 셀폰일클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 셀폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

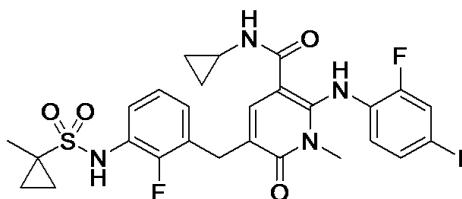
[2394] LCMS m/z: 659[M+H]⁺

[2395] HPLC 유지 시간: 1.47분 (분석 조건 B)

[2396] 화합물 K-11:

[2397] N-사이클로프로필-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(1-메틸사이클로프로필)셀폰일아미노]페닐]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2398] [화학식 267]



[2399]

[2400]

화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a8의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 k4) 및 대응하는 셀폰일클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 셀폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다. 또한, 화합물 a8의 제조예에서 이용한 7M 암모니아 MeOH 용액 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

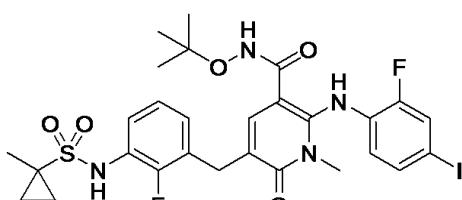
[2401] LCMS m/z: 669[M+H]⁺

[2402] HPLC 유지 시간: 1.59분 (분석 조건 B)

[2403] 화합물 K-12:

[2404] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-[(1-메틸사이클로프로필)셀폰일아미노]페닐]메틸]-1-메틸-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2405] [화학식 268]



[2406]

[2407]

화합물 A-25, 화합물 b2 및 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 k4) 및 대응하는 셀폰일클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 셀폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

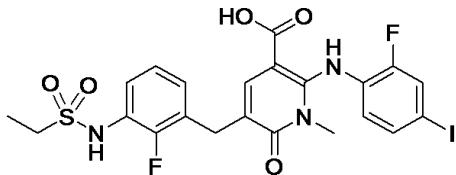
[2408] LCMS m/z: 701[M+H]⁺

[2409] HPLC 유지 시간: 1.62분 (분석 조건 B)

[2410] 화합물 k11:

5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산

[2412] [화학식 269]



[2413]

[2414] 화합물 A-25 및 화합물 b2의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 k4) 및 대응하는 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 퍼리딘을 이용했다.

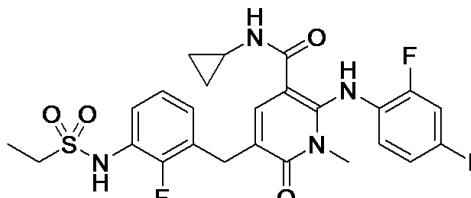
[2415] LCMS m/z: 604[M+H]⁺

[2416] HPLC 유지 시간: 0.77분 (분석 조건 C)

[2417] 화합물 K-8:

N-사이클로프로필-5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2419] [화학식 270]



[2420]

[2421] 화합물 a10의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산(화합물 k11)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

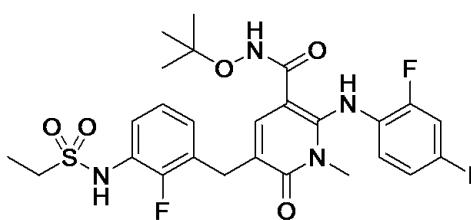
[2422] LCMS m/z: 643[M+H]⁺

[2423] HPLC 유지 시간: 1.53분 (분석 조건 B)

[2424] 화합물 K-9:

5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2426] [화학식 271]



[2427]

[2428] 화합물 a12의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-

4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산(화합물 k11)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

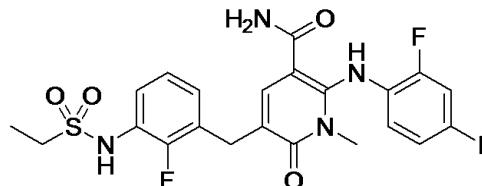
[2429] LCMS m/z: 675[M+H]⁺

[2430] HPLC 유지 시간: 1.57분 (분석 조건 B)

[2431] 화합물 K-10:

[2432] 5-[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2433] [화학식 272]



[2434]

[2435] 5-[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산(화합물 k11, 22.0mg, 0.036mmol)의 무수 DMF 용액(0.264mL)에 HOOBt(8.92mg, 0.055mmol) 및 EDC · HC1(10.5mg, 0.055mmol)을 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 그 다음에, 0℃에서 7M 암모니아 MeOH 용액(20.8 μL, 0.146mmol)을 가하고, 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(15.8mg, 72%)을 무색 고체로서 얻었다.

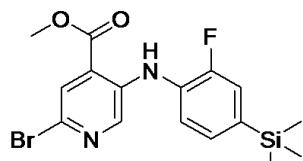
[2436] LCMS m/z: 603[M+H]⁺

[2437] HPLC 유지 시간: 1.42분 (분석 조건 B)

[2438] 화합물 12:

[2439] 메틸 2-브로모-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)페리딘-4-카복실레이트

[2440] [화학식 273]



[2441]

[2442] 화합물 c5 및 화합물 a1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2-브로모-5-플루오로페리딘-4-카복실산으로부터 표제 화합물을 얻었다. 단, 화합물 c5의 제조예에서 이용한 4-아이오도-2-메틸아닐린 대신에 2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐린을 이용했다.

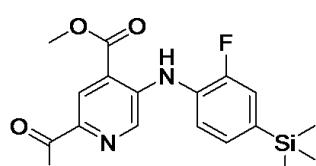
[2443] LCMS m/z: 397[M+H]⁺

[2444] HPLC 유지 시간: 1.17분 (분석 조건 G)

[2445] 화합물 13a:

[2446] 메틸 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-2-폼일페리딘-4-카복실레이트

[2447] [화학식 274]

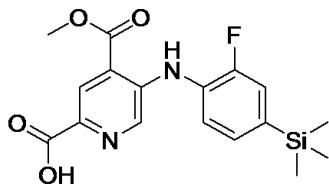


[2448]

[2449] 화합물 13b:

5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-4-메톡시카보닐피리딘-2-카복실산

[2451] [화학식 275]



[2452]

메틸 2-브로모-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)피리딘-4-카복실레이트(화합물 12, 2.5g, 6.29mmol), 1,1,3-트라이옥소-1,2-벤조싸이아졸-2-카발데하이드(2.66g, 612.6mmol), Xantphos(728mg, 1.26mmol), 아세트산 팔라듐(141mg, 0.629mmol) 및 탄산 나트륨(1.67g, 15.7mmol)의 무수 DMF 혼탁액(63mL)에 트라이에틸실레인(2.01mL, 12.6mmol)의 무수 DMF 용액(63mL)을 가하고, 실온에서 10분간, 그 다음에 75°C에서 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 화합물 13a(0.4g, 18%) 및 화합물 13b(1.4g, 61%)를 각각 황색 고체로서 얻었다.

[2454] 화합물 13a

LCMS m/z: 347[M+H]⁺

[2456] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 G)

[2457] 화합물 13b

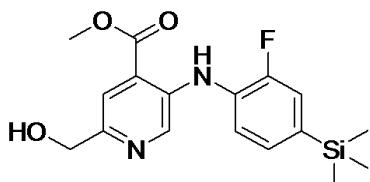
LCMS m/z: 363[M+H]⁺

[2459] HPLC 유지 시간: 0.92분 (분석 조건 G)

[2460] 화합물 14:

메틸 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-2-(하이드록시메틸)피리딘-4-카복실레이트

[2462] [화학식 276]



[2463]

메틸 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-2-폼일피리딘-4-카복실레이트(화합물 13a, 500mg, 1.44mmol)의 무수 THF 용액(14mL)에 1M 보레인 테트라하이드로퓨란 컴플렉스 THF 용액(4.33mL, 4.33mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산(0.496mL, 8.66mmol)을 가하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(360mg, 72%)을 담황색 고체로서 얻었다.

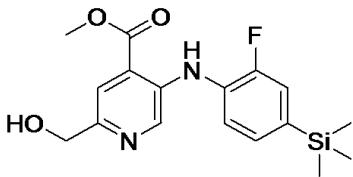
LCMS m/z: 349[M+H]⁺

[2466] HPLC 유지 시간: 0.91분 (분석 조건 G)

[2467] 화합물 14:

메틸 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-2-(하이드록시메틸)피리딘-4-카복실레이트

[2469] [화학식 277]



[2470]

[2471] 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-4-메톡시카보닐피리딘-2-카복실산(화합물 13b, 570mg, 1.57mmol)의 무수 THF 용액(16mL)에 보레인 다이메틸설파이드 컴플렉스(0.747mL, 7.86mmol)를 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산(1.58mL, 27.6mmol)을 가하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(350mg, 64%)을 담황색 고체로서 얻었다.

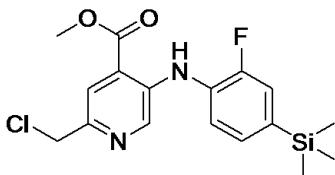
[2472] LCMS m/z: 349[M+H]⁺

[2473] HPLC 유지 시간: 0.91분 (분석 조건 G)

[2474] 화합물 15:

[2475] 메틸 2-(클로로메틸)-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)피리딘-4-카복실레이트

[2476] [화학식 278]



[2477]

[2478] 메틸 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-2-(하이드록시메틸)피리딘-4-카복실레이트(화합물 14, 400mg, 1.15mmol)의 DCM 용액(12mL)에 염화 싸이온일(0.168mL, 2.30mmol)을 가하고, 실온에서 50분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 표제 화합물의 조생성물(400mg)을 얻었다.

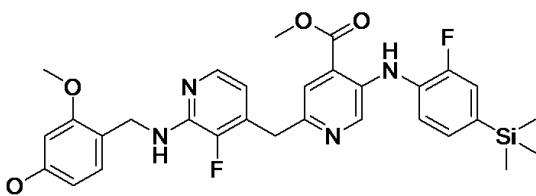
[2479] LCMS m/z: 367[M+H]⁺

[2480] HPLC 유지 시간: 1.11분 (분석 조건 G)

[2481] 화합물 16:

[2482] 메틸 2-[(2-(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로피리딘-4-일]메틸]-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)피리딘-4-카복실레이트

[2483] [화학식 279]



[2484]

[2485] 메틸 2-(클로로메틸)-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)피리딘-4-카복실레이트(화합물 15, 584mg, 1.59mmol), [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로피리딘-4-일]보론산(화합물 a4, 731mg, 2.39mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀팔라듐(184mg, 0.159mmol) 및 탄산 칼륨(660mg, 4.78mmol)의 1,4-다이옥시인 혼탁액(17mL)을 110°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(583mg, 62%)을 황색 고체

로서 얻었다.

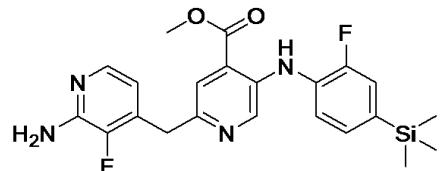
[2486] LCMS m/z: 593[M+H]⁺

[2487] HPLC 유지 시간: 1.13분 (분석 조건 G)

[2488] 화합물 17:

메틸 2-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)파리딘-4-카복실레이트

[2490] [화학식 280]



[2491]

[2492] 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)파리딘-4-카복실레이트(화합물 16)로부터 표제 화합물을 합성했다.

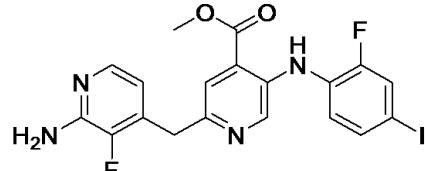
[2493] LCMS m/z: 443[M+H]⁺

[2494] HPLC 유지 시간: 0.83분 (분석 조건 G)

[2495] 화합물 18:

메틸 2-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)파리딘-4-카복실레이트

[2497] [화학식 281]



[2498]

[2499] 메틸 2-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)파리딘-4-카복실레이트(화합물 17, 300mg, 0.678mmol)의 무수 DCM 용액(14mL)을 0°C로 냉각하고, 일염화 아이오딘(220mg, 1.36mmol)을 가하고, 0°C에서 30분간, 그 다음에 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(320mg, 95%)을 황색 고체로서 얻었다.

[2500]

LCMS m/z: 497[M+H]⁺

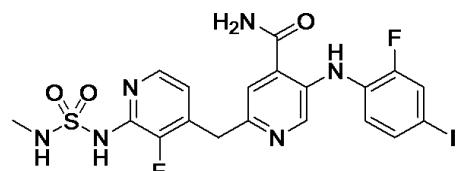
[2501] HPLC 유지 시간: 0.69분 (분석 조건 G)

[2502] 화합물 L-1:

5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-2-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]파리딘-4-카복사마이드

[2504]

[화학식 282]



[2505]

[2506] 화합물 a7, 화합물 K-10 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 2-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페리딘-4-카복실레이트(화합물 18)로부터 표제 화합물을 합성했다.

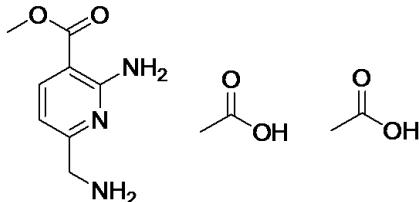
[2507] LCMS m/z : 575[M+H]⁺

[2508] HPLC 유지 시간: 1.36분 (분석 조건 B)

[2509] 화합물 m1:

[2510] 메틸 2-아미노-6-(아미노메틸)페리딘-3-카복실레이트 이아세트산염

[2511] [화학식 283]



[2512]

[2513] 메틸 2-아미노-6-사이아노페리딘-3-카복실레이트(9.14g, 51.6mmol)의 아세트산(100mL) 및 메탄올(100mL) 혼합 용액에 팔라듐 담지 활성탄 분말 촉매(10% 팔라듐)(933mg, 0.877mmol)를 가하고, 수소 분위기하, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압 농축하여 표제 화합물의 조생성물(15.3g)을 얻었다.

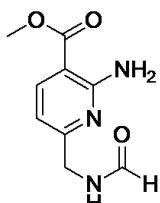
[2514] LCMS m/z : 182[M+H]⁺

[2515] HPLC 유지 시간: 0.26분 (분석 조건 G)

[2516] 화합물 m2:

[2517] 메틸 2-아미노-6-(폼아마이도메틸)페리딘-3-카복실레이트

[2518] [화학식 284]



[2519]

[2520] 메틸 2-아미노-6-(아미노메틸)페리딘-3-카복실레이트 이아세트산염(화합물 m1, 14.7g, 48.8mmol)의 폼산 용액(230mL)에 무수 아세트산(115mL, 1.22 mol)을 30분에 걸쳐 가하고, 70°C에서 철야 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(8.16g, 80%)을 황색 고체로서 얻었다.

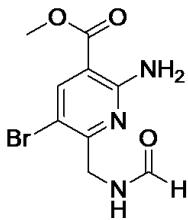
[2521] LCMS m/z : 210[M+H]⁺

[2522] HPLC 유지 시간: 0.29분 (분석 조건 G)

[2523] 화합물 m3:

[2524] 메틸 2-아미노-5-브로모-6-(폼아마이도메틸)페리딘-3-카복실레이트

[2525] [화학식 285]



[2526]

메틸 2-아미노-6-(폼아마이도메틸)페리딘-3-카복실레이트(화합물 m2, 9.25g, 44.2mmol)의 무수 아세토나이트릴 용액(400mL)에 N-브로모석신이미드(7.87g, 44.2mmol)를 수회에 나누어 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 물을 가했다. 얻어진 고체를 물로 세정하여, 표제 화합물(12.0g, 94 %)을 황색 고체로서 얻었다.

[2528] LCMS m/z: 288[M+H]⁺

[2529] HPLC 유지 시간: 0.52분 (분석 조건 G)

[2530] 화합물 m4:

[2531] 메틸 5-아미노-8-브로모이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[2532] [화학식 286]



[2533]

메틸 2-아미노-5-브로모-6-(폼아마이도메틸)페리딘-3-카복실레이트(화합물 m3, 12.0g, 41.7mmol)의 무수 톨루엔 혼탁액(200mL)에 염화 포스포릴(17.5mL, 187mmol)을 가하고, 95°C에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 물을 가했다. 얻어진 고체를 물로 세정하고, DCM에 용해시키고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 건조체를 여과제거 후, 감압 농축하여, 표제 화합물(10.5g, 93%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

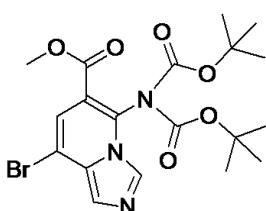
[2535] LCMS m/z: 270[M+H]⁺

[2536] HPLC 유지 시간: 0.65분 (분석 조건 G)

[2537] 화합물 m5:

[2538] 메틸 5-[비스[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]-8-브로모이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[2539] [화학식 287]



[2540]

메틸 5-아미노-8-브로모이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트(화합물 m4, 1.58g, 5.85mmol) 및 이탄산 디아이-tert-뷰틸(3.19g, 14.6mmol)의 무수 DCM 용액(50mL)에 4-다이메틸아미노페리딘(143mg, 1.17mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(2.5g, 91%)을 황색 고체로서 얻었다.

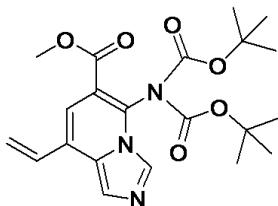
[2542] LCMS m/z : 470[M+H]⁺

[2543] HPLC 유지 시간: 0.95분 (분석 조건 G)

[2544] 화합물 m6:

[2545] 메틸 5-[비스[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]-8-에텐일이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[2546] [화학식 288]



[2547]

[2548] 메틸 5-[비스[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]-8-브로모이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트(화합물 m5, 2.5g, 5.32mmol), 칼륨 바이닐 트라이플루오로보레이트(1.07g, 7.97mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀팔라듐(614mg, 0.532mmol) 및 탄산 세슘(5.20g, 16.0mmol)의 1,4-다이옥세인(40mL) 및 물(10mL) 혼합 혼탁액을 100 °C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(1.68g, 76%)을 황색 고체로서 얻었다.

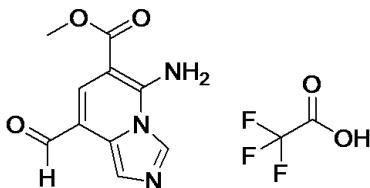
[2549] LCMS m/z : 418[M+H]⁺

[2550] HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 G)

[2551] 화합물 m8:

[2552] 메틸 5-아미노-8-폼일이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트 트라이플루오로아세트산염

[2553] [화학식 289]



[2554]

[2555] 화합물 c6 및 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-[비스[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]-8-에텐일이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트(화합물 m6)로부터 표제 화합물을 합성했다.

[2556] LCMS m/z : 220[M+H]⁺

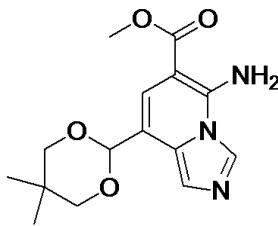
[2557] HPLC 유지 시간: 0.48분 (분석 조건 G)

[2558] 화합물 m9:

[2559] 메틸 5-아미노-8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[2560]

[화학식 290]



[2561]

[2562]

메틸 5-아미노-8-폼일이미다조[1,5-a]피리딘-6-카복실레이트 트라이플루오로아세트산염(화합물 m8, 475mg, 1.43mmol), p-톨루엔설�onium 일수화물(54.2mg, 0.285mmol) 및 2,2-다이메틸-1,3-프로페인다이올(742mg, 7.13mmol)의 톨루엔 혼탁액(30mL)을 110°C에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 DIPEA(1mL)를 가하고, 감압 농축 했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(340mg, 78%)을 적색 고체로서 얻었다.

[2563]

LCMS m/z : 306[M+H]⁺

[2564]

HPLC 유지 시간: 0.66분 (분석 조건 G)

[2565]

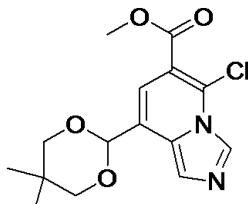
화합물 m10:

[2566]

메틸 5-클로로-8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)이미다조[1,5-a]피리딘-6-카복실레이트

[2567]

[화학식 291]



[2568]

메틸 5-아미노-8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)이미다조[1,5-a]피리딘-6-카복실레이트(화합물 m9, 340mg, 1.11mmol)의 아세토나이트릴 혼탁액(15mL)을 0°C로 냉각하고, 염화 구리(I)(165mg, 1.67mmol) 및 염화 구리(II)(225mg, 1.67mmol)를 가했다. 그 다음에, 아질산 tert-부틸(172mg, 1.67mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(237mg, 66%)을 적색 고체로서 얻었다.

[2570]

LCMS m/z : 325[M+H]⁺

[2571]

HPLC 유지 시간: 0.77분 (분석 조건 G)

[2572]

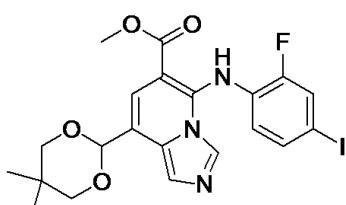
화합물 m11:

[2573]

메틸 8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]피리딘-6-카복실레이트

[2574]

[화학식 292]



[2575]

메틸 5-클로로-8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)이미다조[1,5-a]피리딘-6-카복실레이트(화합물 m10, 237mg, 0.730mmol), 탄산 세슘(713mg, 2.19mmol) 및 2-플루오로-4-아이오도아닐린(346mg, 1.46mmol)의 DMA 혼탁액(4mL)을 50°C에서 철야 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식

염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(210mg, 55%)을 황색 고체로서 얻었다.

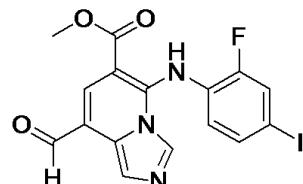
[2577] LCMS m/z : 526[M+H]⁺

[2578] HPLC 유지 시간: 1.02분 (분석 조건 G)

[2579] 화합물 $m12$:

[2580] 메틸 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-8-폼일이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[2581] [화학식 293]



[2582] [2583] 메틸 8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트(화합물 $m11$, 210mg, 0.400mmol)의 물(2mL) 및 TFA(2mL) 혼합 혼탁액을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(168mg, 96%)을 황색 고체로서 얻었다.

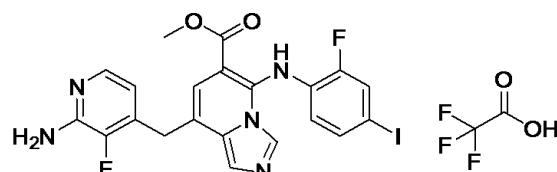
[2584] LCMS m/z : 440[M+H]⁺

[2585] HPLC 유지 시간: 0.84분 (분석 조건 G)

[2586] 화합물 $m15$:

[2587] 메틸 8-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트 트라이플루오로아세트산염

[2588] [화학식 294]



[2589] [2590] 화합물 a2, 화합물 a5 및 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-8-폼일이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트(화합물 $m12$)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a2의 제조예에서 이용한 EtOH 대신에 MeOH를 이용했다.

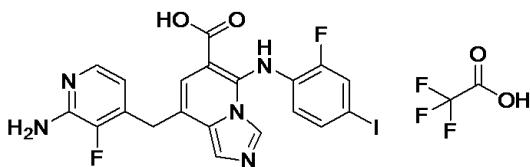
[2591] LCMS m/z : 536[M+H]⁺

[2592] HPLC 유지 시간: 0.54분 (분석 조건 F)

[2593] 화합물 $m16$:

[2594] 8-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실산 트라이플루오로아세트산염

[2595] [화학식 295]



[2596]

메틸 8-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트 트라이플루오로아세트산염(화합물 m15, 60mg, 0.092mmol) 및 수산화 리튬 일수화물(78mg, 1.85mmol)의 THF(3mL) 및 물(2mL) 혼합 혼탁액을 50°C에서 철야 교반했다. 반응 혼합물을, 품산을 가하고, 산성으로 한 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1%TFA 수용액/0.1%TFA 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(42mg, 72%)을 황색 고체로서 얻었다.

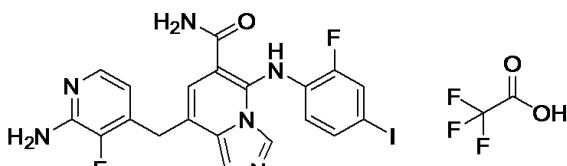
[2598] LCMS m/z: 522[M+H]⁺

[2599] HPLC 유지 시간: 0.45분 (분석 조건 F)

[2600] 화합물 m17:

8-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복사마이드 트라이플루오로아세트산염

[2602] [화학식 296]



[2603]

8-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실산 트라이플루오로아세트산염(화합물 m16, 42mg, 0.066mmol)의 DMF 용액(1.6mL)을 0°C로 냉각하고, HATU(390mg, 1.03mmol), 염화 암모늄(67.2mg, 1.26mmol) 및 DIPEA(0.253mL, 1.45mmol)를 가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% TFA 수용액/0.1% TFA 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(25mg, 60%)을 황색 고체로서 얻었다.

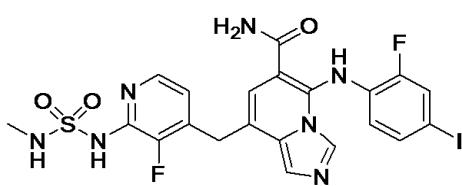
[2605] LCMS m/z: 521[M+H]⁺

[2606] HPLC 유지 시간: 0.41분 (분석 조건 F)

[2607] 화합물 M-1:

5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-8-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복사마이드

[2609] [화학식 297]



[2610]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 8-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복사마이드 트라이플루오로아세트산염(화합물 m17)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

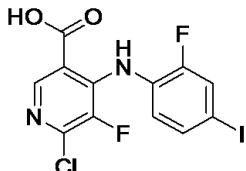
[2612] LCMS m/z: 614[M+H]⁺

[2613] HPLC 유지 시간: 1.18분 (분석 조건 B)

[2614] 화합물 n1:

6-클로로-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페리딘-3-카복실산

[2616] [화학식 298]



[2617]

[2618] 2-플루오로-4-아이오도아닐린(2.26g, 9.52mmol)의 무수 THF 용액(8mL)을 -78°C로 냉각하고, 2M LDA THF/헵테인/에틸벤젠 용액(7.14mL, 14.3mmol)을 가하고, 30분간 교반했다. 그 다음에, 4,6-다이클로로-5-플루오로페리딘-3-카복실산(1.00g, 4.76mmol)의 무수 THF 용액(8mL)을 가하고, -78°C에서 30분간 교반했다. 그 후, 반응 혼합물에 물 및 6M 염산을 가하여 pH를 1로부터 2로 하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사로부터 재결정(DCM)을 행하여, 표제 화합물(850mg, 44%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

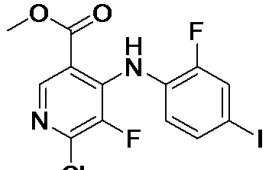
[2619] LCMS m/z: 411[M+H]⁺

[2620] HPLC 유지 시간: 0.85분 (분석 조건 G)

[2621] 화합물 n2:

메틸 6-클로로-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페리딘-3-카복실레이트

[2623] [화학식 299]



[2624]

[2625] 화합물 a1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 6-클로로-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페리딘-3-카복실산(화합물 n1)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

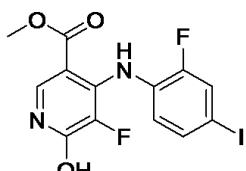
[2626] LCMS m/z: 425[M+H]⁺

[2627] HPLC 유지 시간: 1.04분 (분석 조건 G)

[2628] 화합물 n3:

메틸 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시페리딘-3-카복실레이트

[2630] [화학식 300]



[2631]

[2632] 메틸 6-클로로-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페리딘-3-카복실레이트(화합물 n2, 350mg, 0.824mmol)의 DMSO 용액(2.75mL)에 탄산 칼륨(570mg, 4.12mmol) 및 N-하이드록시아세트아마이드(186mg, 2.47mmol)를 가하고, 100°C에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고 얻어진 고체를 물 및 DCM으로 세정하여, 표제 화합물(281mg, 84%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

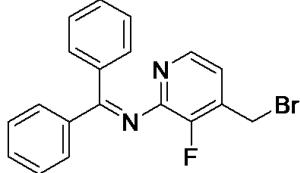
[2633] LCMS m/z: 407[M+H]⁺

[2634] HPLC 유지 시간: 0.72분 (분석 조건 G)

[2635] 화합물 n4:

[2636] N-[4-(브로모메틸)-3-플루오로피리딘-2-일]-1,1-다이페닐메테인이민

[2637] [화학식 301]



[2638]

[2639] [2-(벤즈하이드릴리텐아미노)-3-플루오로피리딘-4-일]메탄올(2.30g, 7.51mmol)의 무수 DCM 용액(37.5mL)에 DIPEA(3.93mL, 22.5mmol) 및 메테인설폰산 무수물(2.07g, 11.3mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 그 다음에, 브로민화 리튬(3.26g, 37.5mmol)의 무수 THF 용액(0.5mL)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(990mg, 34%)을 황색 반고체로서 얻었다.

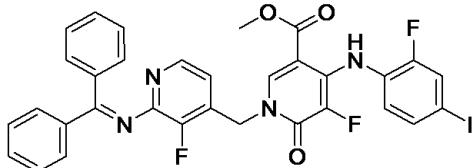
[2640] LCMS m/z: 369[M+H]⁺

[2641] HPLC 유지 시간: 0.94분 (분석 조건 G)

[2642] 화합물 n5:

[2643] 메틸 1-[[2-(벤즈하이드릴리텐아미노)-3-플루오로피리딘-4-일]메틸]-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-옥소피리딘-3-카복실레이트

[2644] [화학식 302]



[2645]

[2646] 메틸 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시피리딘-3-카복실레이트(화합물 n3, 30mg, 0.074mmol)의 무수 DMF 용액(0.739mL)에 수소화 리튬(1.85mg, 0.222mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 그 다음에, N-[4-(브로모메틸)-3-플루오로피리딘-2-일]-1,1-다이페닐메테인(화합물 n4, 82mg, 0.222mmol)의 무수 THF 용액(0.5mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 그 후, 수소화 리튬(1mg, 0.126mmol)과 화합물 n4(25mg, 0.068mmol)의 무수 THF 용액(0.5mL)을 추가로 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 아세트산(21.1 μL) 및 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(19mg, 37%)을 무색 고체로서 얻었다.

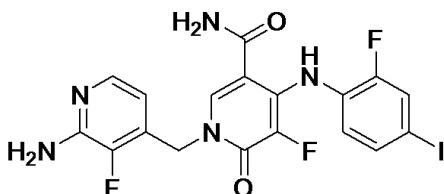
[2647] LCMS m/z: 695[M+H]⁺

[2648] HPLC 유지 시간: 1.05분 (분석 조건 G)

[2649] 화합물 n8:

[2650] 1-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-옥소피리딘-3-카복사마이드

[2651] [화학식 303]



[2652]

화합물 a6, 화합물 a7 및 화합물 K-10의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 1-[[2-(벤즈하이드릴리텐아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-옥소파리딘-3-카복실레이트(화합물 n5)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서 반응을 행하는 최초의 공정에서는 4M 염산을 첨가했다.

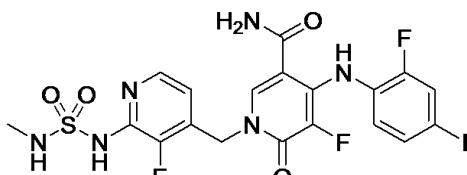
[2654] LCMS m/z: 516[M+H]⁺

[2655] HPLC 유지 시간: 0.52분 (분석 조건 C)

[2656] 화합물 N-1:

5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2658] [화학식 304]



[2659]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-옥소파리딘-3-카복사마이드(화합물 n8)로부터 표제 화합물을 합성했다.

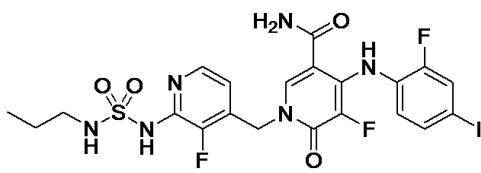
[2661] LCMS m/z: 609[M+H]⁺

[2662] HPLC 유지 시간: 0.94분 (분석 조건 A)

[2663] 화합물 N-2:

5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(프로필설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2665] [화학식 305]



[2666]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-옥소파리딘-3-카복사마이드(화합물 n8) 및 대응하는 설파산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

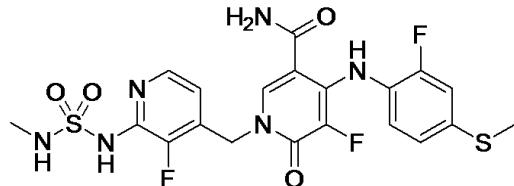
[2668] LCMS m/z: 637[M+H]⁺

[2669] HPLC 유지 시간: 1.04분 (분석 조건 A)

[2670] 화합물 N-3:

[2671] 5-플루오로-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-메틸설판일아닐리노)-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2672] [화학식 306]



[2673]

[2674] 화합물 a16 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-옥소파리딘-3-카복사마이드(화합물 n8)로부터 표제 화합물을 합성했다.

[2675]

LCMS m/z: 529[M+H]⁺

[2676]

HPLC 유지 시간: 0.88분 (분석 조건 A)

[2677]

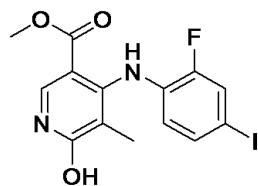
화합물 p3:

[2678]

메틸 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시-5-메틸파리딘-3-카복실레이트

[2679]

[화학식 307]



[2680]

[2681] 화합물 c5, 화합물 a1 및 화합물 n3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 4,6-다이클로로-5-메틸파리딘-3-카복실산으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 c5의 제조예에서 이용한 4-아이오도-2-메틸아닐린 대신에 2-플루오로-4-아이오도아닐린을 이용했다.

[2682]

LCMS m/z: 403[M+H]⁺

[2683]

HPLC 유지 시간: 0.76분 (분석 조건 G)

[2684]

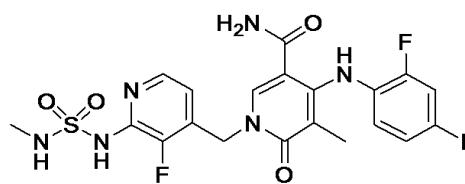
화합물 P-1:

[2685]

4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-5-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2686]

[화학식 308]



[2687]

[2688] 화합물 n4, 화합물 b2, 화합물 m17, 화합물 a6 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시-5-메틸파리딘-3-카복실레이트(화합물 p3)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 b2의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 2M 수산화 나트륨 수용액을, 화합물 a6의 제조예에서 이용한 트라이플루오로아세트산 대신에 4M 염화 수소 1,4-다이옥세인 용액을 이용했다.

[2689]

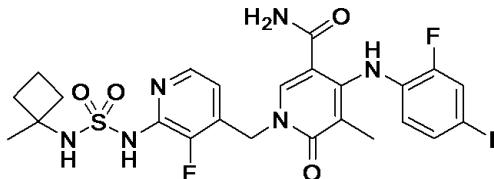
LCMS m/z: 605[M+H]⁺

[2690] HPLC 유지 시간: 0.66분 (분석 조건 C)

[2691] 화합물 P-3:

[2692] 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-[(1-메틸사이클로뷰틸)설파모일아미노]페리딘-4-일]메틸]-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2693] [화학식 309]



[2694]

[2695] 화합물 n4, 화합물 b2, 화합물 m17, 화합물 a6 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시-5-메틸페리딘-3-카복실레이트(화합물 p3)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 b2의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 2M 수산화 나트륨 수용액을, 화합물 a6의 제조예에서 이용한 트라이플루오로아세트산 대신에 4M 염화 수소 1,4-다이옥세인 용액을, 화합물 A-1의 제조예에서 이용한 메틸설팜산 4-나이트로페닐 대신에 대응하는 설팜산 4-나이트로페닐을 이용했다.

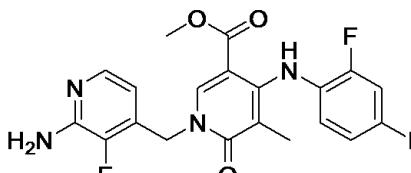
[2696] LCMS m/z: 659[M+H]⁺

[2697] HPLC 유지 시간: 0.76분 (분석 조건 C)

[2698] 화합물 p9:

[2699] 메틸 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시-5-메틸페리딘-3-카복실레이트

[2700] [화학식 310]



[2701]

[2702] 화합물 n4 및 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시-5-메틸페리딘-3-카복실레이트(화합물 p3)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 n4의 제조예에서 이용한 N-[4-(브로모메틸)-3-플루오로페리딘-2-일]-1,1-다이페닐메테인이민 대신에 다이-tert-뷰틸2-[4-(브로모메틸)-3-플루오로페리딘-2-일]이미노프로페인 다이오에이트를, 화합물 a6의 제조예에서 이용한 트라이플루오로아세트산 대신에 4M 염화 수소 1,4-다이옥세인 용액을 이용했다.

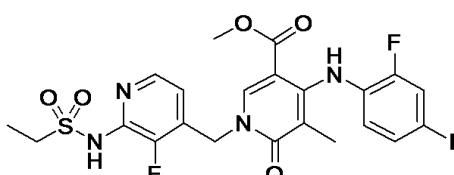
[2703] LCMS m/z: 527[M+H]⁺

[2704] HPLC 유지 시간: 0.72분 (분석 조건 G)

[2705] 화합물 p10:

[2706] 메틸 1-[[2-(에틸설팜일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트

[2707] [화학식 311]



[2708]

[2709] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시-5-메틸파리딘-3-카복실레이트(화합물 p9) 및 에틸설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 피리딘 대신에 DIPEA를, 무수 DMA 대신에 무수 DCM을 이용했다.

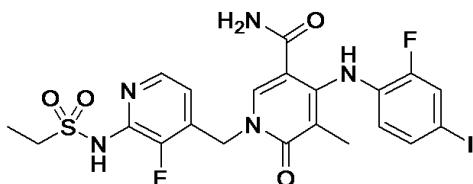
[2710] LCMS m/z : 619 $[M+H]^+$

[2711] HPLC 유지 시간: 0.87분 (분석 조건 G)

[2712] 화합물 P-2:

[2713] 1-[[2-(에틸설폰일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2714] [화학식 312]



[2715]

[2716] 화합물 b2 및 화합물 K-10의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 1-[[2-(에틸설폰일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소파리딘-3-카복실레이트(화합물 p10)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 b2의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을 이용했다.

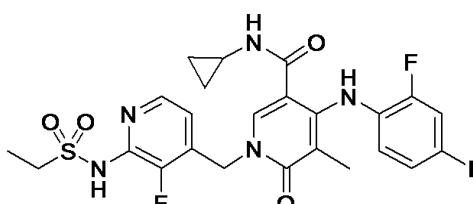
[2717] LCMS m/z : 604 $[M+H]^+$

[2718] HPLC 유지 시간: 0.67분 (분석 조건 C)

[2719] 화합물 P-4:

[2720] N-사이클로프로필-1-[[2-(에틸설폰일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2721] [화학식 313]



[2722]

[2723] 화합물 b2 및 화합물 K-10의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 1-[[2-(에틸설폰일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소파리딘-3-카복실레이트(화합물 p10)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 b2의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을, 화합물 K-10의 제조예에서 이용한 7M 암모니아 MeOH 용액 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

[2724] LCMS m/z : 644 $[M+H]^+$

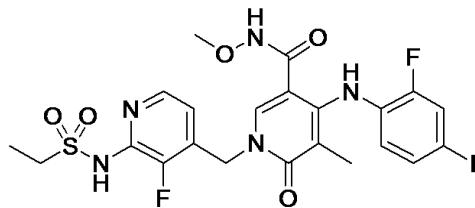
[2725] HPLC 유지 시간: 0.74분 (분석 조건 C)

[2726] 화합물 P-5:

[2727] 1-[[2-(에틸설폰일아미노)-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-메톡시-5-메틸-6-옥소파리딘-3-카복사마이드

[2728]

[화학식 314]



[2729]

[2730]

화합물 b2 및 화합물 K-10의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 1-[[2-(에틸설폰일아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 p10)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 b2의 제조예에서 이용한 수산화 리튬 일수화물 대신에 1M 수산화 나트륨 수용액을, 화합물 K-10의 제조예에서 이용한 7M 암모니아 MeOH 용액 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

[2731]

LCMS m/z: 634[M+H]⁺

[2732]

HPLC 유지 시간: 0.67분 (분석 조건 C)

[2733]

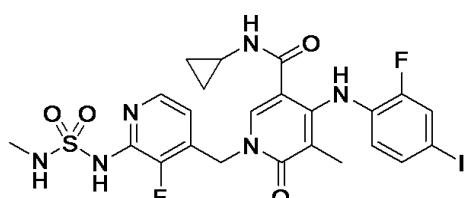
화합물 P-6:

[2734]

N-사이클로프로필-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설플로모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2735]

[화학식 315]



[2736]

화합물 b2, 화합물 a12 및 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 1-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 p9)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

[2738]

LCMS m/z: 645[M+H]⁺

[2739]

HPLC 유지 시간: 0.73분 (분석 조건 C)

[2740]

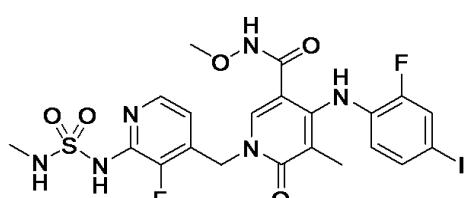
화합물 P-7:

[2741]

4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[[3-플루오로-2-(메틸설플로모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-메톡시-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[2742]

[화학식 316]



[2743]

화합물 b2, 화합물 a12 및 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 1-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 p9)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

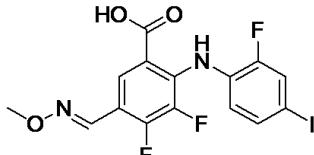
[2745] LCMS m/z: 635[M+H]⁺

[2746] HPLC 유지 시간: 0.65분 (분석 조건 C)

[2747] 화합물 aa01:

[2748] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-메톡시이미노메틸]벤조산

[2749] [화학식 317]



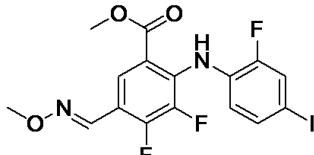
[2750]

[2751] 3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-5-폼일벤조산(20.0g, 47.5mmol)을 틀루엔(200mL)에 혼탁하고, 메틸하이드록실아민 염산염(4.73g, 56.6mmol) 및 트라이에틸아민(5.75g, 56.8mmol)을 가하고, 100°C에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 물(200mL)을 가하고, 1M 염산으로 pH 5로 조정하고, 아세트산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하여, 표제 화합물(20g, 94%)을 녹색 고체로서 얻었다.

[2752] 화합물 aa02:

[2753] 메틸 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-메톡시이미노메틸]벤조에이트

[2754] [화학식 318]



[2755]

[2756] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-메톡시이미노메틸]벤조산(화합물 aa01, 6.00g, 13.3mmol)의 THF(100mL) 및 MeOH(50mL) 혼합 혼탁액을 0°C로 냉각하고, 2M 다이아조메틸트라이메틸실레인 헥세인 용액(10mL, 20mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고 아세트산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 2회 세정하고, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하여, 표제 화합물(5.10g, 82%)을 회백색 고체로서 얻었다.

[2757] 화합물 aa03:

[2758] 메틸 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(메톡시아미노)메틸]벤조에이트

[2759] [화학식 319]



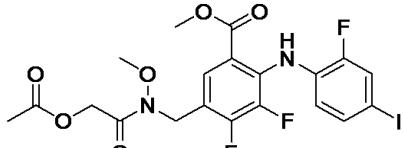
[2760]

[2761] 메틸 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-메톡시이미노메틸]벤조에이트(화합물 aa02, 5.00g, 10.8mmol)의 다이클로로메테인(200mL) 용액을 0°C로 냉각하고, 다이클로로아세트산(11.0g, 86.2mmol) 및 보레인 피리딘 촉매(7.93g, 86.2mmol)를 가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 탄산수소 나트륨 수용액을 가하고, 다이클로로메테인으로 2회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 2회 세정하고, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(아세트산 에틸/석유 에터)로 정제하여, 표제 화합물(3.00g, 60%)을 백색 고체로서 얻었다.

[2762] 화합물 aa04:

[2763] 메틸 5-[[2-아세틸옥시아세틸)-메톡시아미노]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조에이트

[2764] [화학식 320]



[2765]

[2766] 메틸 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(메톡시아미노)메틸]벤조에이트(화합물 aa03, 3.00g, 6.44mmol)를 다이클로로메테인(100mL)에 용해시키고, 트라이에틸아민(975mg, 9.65mmol)을 가했다. 추가로 -10°C에서 2-클로로-2-(하이드록시미노)아세트산 에틸(923mg, 6.76mmol)을 적하하고, 동온도에서 20분간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 다이클로로메테인으로 2회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 2회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 여과액을 감압 농축하여, 표제 화합물(1.1g, 70%)을 백색 고체로서 얻었다.

[2767]

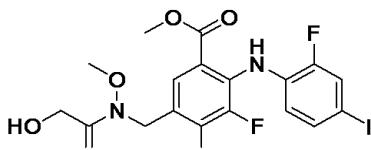
화합물 aa05:

[2768]

메틸 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(2-하이드록시아세틸)-메톡시아미노]메틸]벤조에이트

[2769]

[화학식 321]



[2770]

[2771] 메틸 5-[[2-아세틸옥시아세틸)-메톡시아미노]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조에이트(화합물 aa04, 2.20g, 3.89mmol)를 메탄올(100mL)에 용해시키고, 탄산 칼륨(536mg, 3.88mmol)을 0°C에서 가하고, 동온도에서 20분간 교반했다. 반응 혼합물에 염화 암모늄 수용액을 가하고, 다이클로로메테인으로 2회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 2회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하여, 표제 화합물(1.80g, 88%)을 백색 고체로서 얻었다.

[2772]

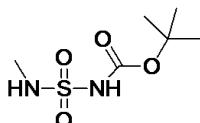
화합물 aa06:

[2773]

tert-뷰틸 N-(메틸설파모일)카바메이트

[2774]

[화학식 322]



[2775]

[2776] 2-메틸-프로판-2-올(4.3g, 58.1mmol)를 다이클로로메테인(100mL)에 용해시키고, -5°C에서 아이소사이안산클로로설파모일(8.15g, 58.5mmol)을 가하고, 동온도에서 30분간 교반했다. 추가로 트라이에틸아민(17.4g, 172mmol) 및 2M 메틸아민 다이클로로메테인 용액(30mL)을 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 1M 염산 및 포화 식염수로 세정하고, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 여과액을 감압 농축하여, 표제 화합물(4.0g, 33%)을 백색 고체로서 얻었다.

[2777]

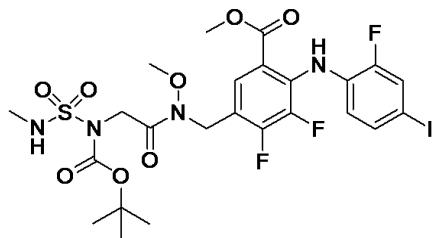
화합물 aa07:

[2778]

메틸 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[[메톡시-[2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-(메틸설파모일)아미노]아세틸]아미노]메틸]벤조에이트

[2779]

[화학식 323]



[2780]

[2781]

메틸 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[[(2-하이드록시아세틸)-메톡시아미노]메틸]벤조에이트(화합물 aa05, 1.80g, 3.43mmol)를 무수 THF(50mL)에 용해시키고, 트라이페닐포스핀(1.35g, 5.15mmol) 및 tert-부틸 N-(메틸설파모일)카바메이트(화합물 aa06, 865mg, 4.11mmol)를 가했다. 추가로 0°C에서 아조다이 카복실산 다이아이소프로필(1.04g, 5.15mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 3회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 3회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트 산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(1.50g, 61%)을 백색 고체로서 얻었다.

[2782]

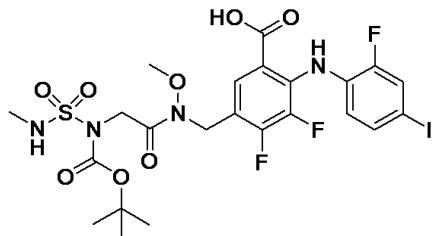
화합물 aa08:

[2783]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[[메톡시-[2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-(메틸설 파모일)아미노]아세틸]아미노]메틸]벤조산

[2784]

[화학식 324]



[2785]

[2786]

메틸 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[[메톡시-[2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-(메 틸설파모일)아미노]아세틸]아미노]메틸]벤조에이트(화합물 aa07, 1.50g, 2.09mmol)의 THF(50mL) 용액을 0°C로 냉각하고, 1M 수산화 리튬 수용액(20.9mL, 20.9mmol)을 가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 1M 염산을 가하여, pH 4로 조정하고, 아세트산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 2회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피(0.5% 트라이플루오로아세트산 수용액/0.5% 트라이플루오로아세트산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(0.80g, 54%)을 백색 고체로서 얻었다.

[2787]

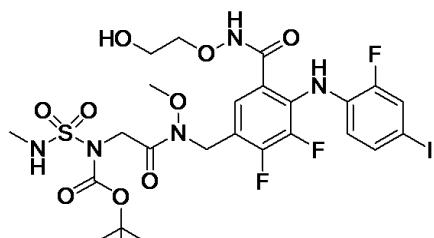
화합물 aa09:

[2788]

tert-부틸 N-[2-[[2,3-다이플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-(2-하이드록시에톡시카바모일)페닐]메틸-메톡시아미노]-2-옥소에틸]-N-(메틸설파모일)카바메이트

[2789]

[화학식 325]



[2790]

[2791]

3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[[메톡시-[2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-(메틸설 파모일)아미노]아세틸]아미노]메틸]벤조산(화합물 aa08, 80mg, 0.114mmol)의 무수 DMF 용액(0.6mL)에 EDC ·

HC1(33mg), 3,4-다이하이드로-3-하이드록시-4-옥소-1,2,3-벤조트라이아진(28mg), 2-아미노옥시에탄올(25 μ L) 및 DIPEA(0.10mL)를 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(49mg, 56%)을 무색 액체로서 얻었다.

[2792] LCMS m/z: 762[M+H]⁺

[2793] HPLC 유지 시간: 0.89분 (분석 조건 C)

[2794] 화합물 AA-1:

[2795] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-N-(2-하이드록시에톡시)-5-[[메톡시-[2-(메틸설파모일아미노)아세틸]아미노]메틸]벤즈아마이드

[2796] [화학식 326]



[2797]

[2798] tert-뷰틸 N-[2-[[2,3-다이플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-(2-하이드록시에톡시카바모일)페닐]메틸-메톡시아미노]-2-옥소에틸]-N-(메틸설파모일)카바메이트(화합물 aa09, 84.9mg, 1.11mmol)를 4M 염화 수소 1,4-다이옥세인 용액(1.7mL)에 용해시키고, 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 농축한 후, 역상 컬럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(49mg, 66%)을 백색 고체로서 얻었다.

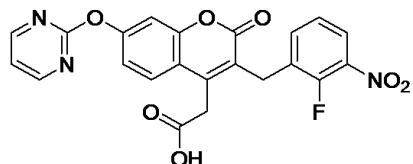
[2799] LCMS m/z: 662[M+H]⁺

[2800] HPLC 유지 시간: 1.00분 (분석 조건 A)

[2801] 화합물 aa19:

[2802] 2-[3-[(2-플루오로-3-나이트로페닐)메틸]-2-옥소-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-4-일]아세트산

[2803] [화학식 327]



[2804]

[2805] 3-[(2-플루오로-3-나이트로페닐)메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-2-온(2.50g, 5.84mmol)의 무수 THF(80mL) 용액에 질소 분위기하, -78°C에서 1M 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드의 THF 용액(61.4mL)을 가하고, 0°C에서 3시간 교반했다. 이산화탄소를 반응 용기 내에 가하고, 반응 혼합물을 이산화탄소 분위기하, -20°C~0°C에서 추가로 60분간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 3회 추출하고, 유기층을 무수 칭산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메테인/메탄올)로 정제하여, 표제 화합물(2.0g, 74%)을 황색 고체로서 얻었다.

[2806] 화합물 aa20:

[2807] 2-[3-[(2-플루오로-3-나이트로페닐)메틸]-2-옥소-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-4-일]-N-(2-하이드록시에톡시)아세트아마이드

[2808]

[화학식 328]



[2809]

[2810]

2-[3-[(2-플루오로-3-나이트로페닐)메틸]-2-옥소-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-4-일]아세트산(화합물 aa19, 100mg, 0.21mmol)를 다이클로로메테인(10mL) 및 무수 DMF(1mL)에 용해시키고, HATU(91.2mg, 0.24mmol) 및 DIPEA(56.8mg, 0.44mmol)를 가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 2-아미노옥시에탄올의 다이클로로메테인 용액을 가하고, 추가로 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 다이클로로메테인으로 3회 추출하고, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메테인/메탄올)로 정제하여, 표제 화합물(70mg, 59%)을 황색 고체로서 얻었다.

[2811]

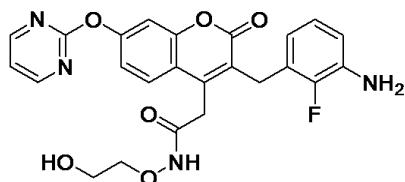
화합물 aa21:

[2812]

2-[3-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-4-일]-N-(2-하이드록시에톡시)아세트아마이드

[2813]

[화학식 329]



[2814]

2-[3-[(2-플루오로-3-나이트로페닐)메틸]-2-옥소-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-4-일]-N-(2-하이드록시에톡시)아세트아마이드(화합물 aa20, 20mg, 0.04mmol)를 2,2,2-트라이플루오로에탄올(5mL)에 용해시키고, 팔라듐/탄소(5mg)를 가하고, 수소 분위기하, 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하여, 표제 화합물을 고체로서 얻었다.

[2816]

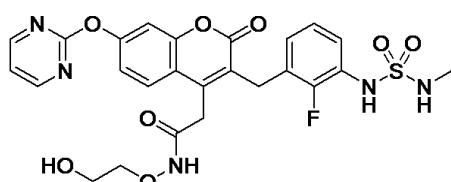
화합물 AA-2:

[2817]

2-[3-[[2-플루오로-3-(메틸설파모일아미노)페닐]메틸]-2-옥소-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-4-일]-N-(2-하이드록시에톡시)아세트아마이드

[2818]

[화학식 330]



[2819]

2-[3-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-4-일]-N-(2-하이드록시에톡시)아세트아마이드(화합물 aa12, 95mg, 0.20mmol)를 무수 DMF(10mL)에 용해시키고, 피리딘(32mg, 0.40mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(2.4mg, 0.02mmol)을 가했다. 추가로 메틸설파모일 클로라이드(52mg, 0.32mmol)의 무수 DMF(5mL) 용액을 -40°C에서 10분에 걸쳐 가하고, 0°C에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 1M 염산을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 탄산수소 나트륨 수용액 및 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과제거 후, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 박층 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(10mg, 9%)을 백색 고체로서 얻었다.

[2821]

LCMS m/z: 574[M+H]⁺

[2822] HPLC 유지 시간: 1.06분 (분석 조건 A)

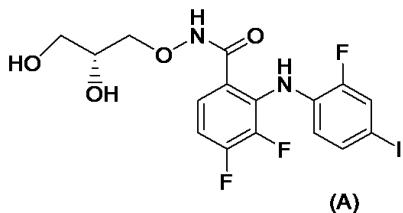
[2823] [시험예]

[2824] 이하의 시험예에 있어서, 상기 제조예에 기재된 화합물은 상기 제조예에서 이용한 화합물 번호로 나타낸다. 또한, ref-1은, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, vol. 18, no. 24, p. 6501-6504의 화합물 34, 즉 하기 식(A)로 표시되는 화합물을 나타낸다. 또한, ref-2는, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, vol. 23, no. 8, p. 2384-2390의 화합물 27, 즉 하기 식(B)로 표시되는 화합물을 나타낸다. 또한, ref-3 및 ref-4는, 각각, ChemMedChem. 2015, vol. 10, no. 12, p. 2004-2013의 화합물 9 및 화합물 10, 즉 하기 식(C) 및 (D)로 표시되는 화합물을 나타낸다. 또한, ref-5는, ACS Medchem. Lett. 2014, vol. 5, no. 4, p. 309-314의 화합물 1, 즉 하기 식(E)로 표시되는 화합물을 나타낸다.

[2825] ref-1:

[2826] N-[(2R)-2,3-다이하이드록시프로록시]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(PD032 5901)

[2827] [화학식 331]

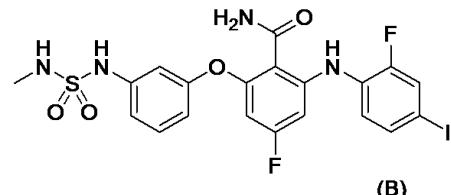


[2828]

ref-2:

[2830] 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-[3-(메틸설파모일아미노)페녹시]벤즈아마이드

[2831] [화학식 332]

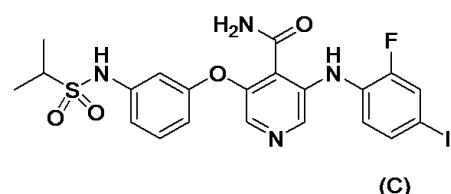


[2832]

ref-3:

[2834] 3-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-(프로판-2-일설폰일아미노)페녹시]페리딘-4-카복사마이드

[2835] [화학식 333]



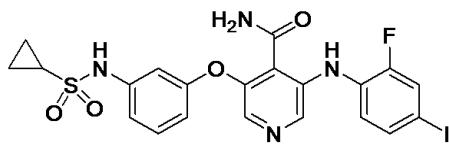
[2836]

ref-4:

[2838] 3-[3-(사이클로프로필설폰일아미노)페녹시]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페리딘-4-카복사마이드

[2839]

[화학식 334]



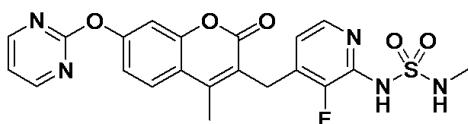
[2840]

ref-5:

3-[[3-플루오로-2-(메틸설플로일아미노)페리딘-4-일]메틸]-4-메틸-7-페리미딘-2-일옥시크로멘-2-온(CH5126766)

[2843]

[화학식 335]



[2844]

(시험 예 1)

RAF1과 MEK1의 상호작용에 대한 영향

[2847]

도 4~11에 기재된 화합물이 RAF1과 MEK1의 상호작용에 어떠한 영향을 주는지를, Biacore 8K(GE Healthcare)를 이용하여 이하와 같이 조사했다.

[2848]

GST 태그가 융합된 RAF1(Carna Biosciences)을, Anti-GST Antibody(GE Healthcare)를 이용하여 Sensor Chip CM5(GE Healthcare)의 표면에 고정화했다. 그 후, 센서 칩의 표면에 러닝 버퍼(블랭크), 40nM MEK1 용액, 또는 40nM MEK1과 3 μ M 피험 화합물의 혼합 용액을 120초간 흘리고, 그 다음에 러닝 버퍼를 흘렸다. MEK1로서는, MEK1 Recombinant Human protein, Inactive(Thermo Fisher Scientific)를 이용했다. 러닝 버퍼로서는, 1mM DTT(Wako), 10mM MgCl₂(Wako), 500 μ M ATP(Wako), 0.01% Tween20(Junsei-Kagaku) 및 1% DMSO(Sigma-Aldrich)가 첨가된 PBS(Sigma-Aldrich)를 이용하고, 샘플 용액의 조제에도 러닝 버퍼를 이용했다. 측정은 15°C에서 행했다. RAF1 및 MEK1의 어느 것에 대해서도, 사용 전에 Lambda Protein Phosphatase(New England Biolabs)에 의한 탈인산화 처리를 실시하고, MEK1에 대해서는 사이즈 배제 크로마토그래피에 의한 정제를 행했다.

[2849]

얻어진 센서그램(고정화 RAF1에 결합하고 있는 MEK1의 양의 경시적 추이를 나타내는 그래프)에 Biacore Insight Evaluation Software로 더블 레퍼런스(double-referencing)를 행하고, 추가로 TIBCO Spotfire를 이용하여 RAF1의 고정화량에 의한 센서그램의 정규화를 행했다. 정규화된 센서그램을 도 4~11에 나타낸다. 각 센서그램 상에는, 실험 ID, Biacore 내 채널 번호, 및 화합물 번호가 순차로 기재되어 있다(단, “no compound”는 피험 화합물이 존재하지 않음을 나타낸다.). 각 센서그램에 있어서, 가로축(X축)은 샘플 용액의 첨가 개시 후의 시간(초)을 나타내고, 세로축(Y축)은 정규화된 MEK1의 결합량을 나타낸다.

[2850]

(시험 예 2)

MEK 및 ERK의 인산화에 대한 영향

[2852]

도 12에 기재된 화합물(ref-5 및 화합물 A-1)이 세포 내에 있어서의 MEK 및 ERK의 인산화에 어떠한 영향을 주는지를 이하와 같이 웨스턴 블로트법에 의해 조사했다.

[2853]

A549 세포를 1웰당 400000세포가 되도록 12웰 플레이트에 퍼종하고, 37°C의 5% 탄산 가스 인큐베이터 중, 10% 소태아 혈청(시그마사제)이 첨가된 덜베코 개별 이글 배지를 이용하여 배양했다. 다음날, 배지 중에 피험 화합물(0.3 μ M ref-5 또는 0.05 μ M 화합물 A-1) 또는 DMSO를 첨가하고, 30분간 또는 2시간 배양 후, 세포를 셀 스크레이퍼로 회수하고, 가용화했다. 추출한 단백질을 SDS-PAGE에 의해 분리하고, PVDF 멤브레인에 전사했다. 블로킹 후, PVDF 멤브레인을 Phospho-MEK1/2(Ser217/221) 항체, MEK1/2 항체, Phospho-ERK1/2(Thr202/Tyr204) 항체, 또는 ERK1/2 항체(모두 셀 시그널링 테크놀로지사제)로 처리했다. 1차 항체를 세정 후, HRP 표지 2차 항체(셀 시그널링 테크놀로지사제)로 처리하고, 세정 후, Chemi-Lumi One Super(나카라이사제)를 이용한 화학 빛광

법에 의해 시그널을 검출했다. 도 12는, 웨스턴 블로팅의 결과를 나타내는 전기영동상이다. 도 12에 있어서, 「p-MEK」 및 「p-ERK」는 각각 인산화된 MEK 및 인산화된 ERK를 나타낸다.

[2854] (시험 예 3)

MEK1 저해 활성

[2856] 하기 표 3에 기재된 화합물의 MEK1 저해 활성을 이하와 같이 형광 편광법에 의해 평가했다.

[2857] 피험 화합물, CRAF(서모 피셔사제), MEK1(서모 피셔사제) 및 ERK2(카르나 바이오사이언스사제)를 ATP를 포함하는 완충액 중에서 혼합하고, 30°C에서 60분간 반응시켰다. 그 다음에, FAM 표지 Erktide(몰리큘러 디바이스사제)를 첨가하고, 30°C에서 45분간 반응시켰다. 추가로 IMAP(등록상표) Progressive Binding Reagent(몰리큘러 디바이스사제)를 첨가하고, 실온에서 15분간 반응시켰다. 반응 후, 형광 플레이트 리더로 형광 편광을 측정하고, 피험 화합물을 포함하지 않는 대조군에 대한 저해율에 기초하여 50% 저해 농도(IC_{50})를 산출했다. 결과를 표 3에 나타낸다.

[2858] (시험 예 4)

BRAF 저해 활성

[2860] 하기 표 3에 기재된 화합물의 BRAF 저해 활성을 이하와 같이 시간 분해 형광-형광 공명 에너지 전이법에 의해 평가했다.

[2861] 피험 화합물, BRAF(유로핀사제) 및 MEK1(서모 피셔사제)을 ATP를 포함하는 완충액 중에서 혼합하고, 30°C에서 90분간 반응시켰다. 그 다음에, LANCE(등록상표) Eu-Phospho-MEK1/2(Ser217/221) 항체(퍼킨엘머사제)를 첨가하고, 실온에서 60분간 반응시켰다. 반응 후, 형광 플레이트 리더로 형광 공명 에너지 이동을 측정하고, 피험 화합물을 포함하지 않는 대조군에 대한 저해율에 기초하여 50% 저해 농도(IC_{50})를 산출했다. 결과를 표 3에 나타낸다.

[2862] (시험 예 5)

세포 증식 저해 활성

[2864] 하기 표 3에 기재된 화합물의 세포 증식 저해 활성을, 이하와 같이 생존 세포의 ATP량을 측정하는 것에 의해 평가했다.

[2865] 피험 화합물을 DMSO로 계열 희석 후, Ca^{2+} , Mg^{2+} 불함인산 완충 생리 식염수로 25배 희석하고, 이것을 96웰 플레이트에 1웰당 5 μ L 분주했다. 인간 폐암 세포주 A549, Calu-6 또는 NCI-H2122(모두 ATCC로부터 입수)의 세포 혼탁액을, 10% 소태아 혈청(시그마사제)을 첨가한 하기 배지를 이용하여 하기 세포수가 되도록 조제했다. 이 세포 혼탁액을 피험 화합물이 첨가된 플레이트에 1웰당 95 μ L 분주하고, 37°C의 5% 탄산 가스 인큐베이터로 배양했다. 4일 후, 80 μ L의 CellTiter-Glo(등록상표)(프로메가사제)를 각 웰에 첨가하고, 형광 플레이트 리더로 생물 발광을 측정했다. 피험 화합물을 포함하지 않는 대조군에 대한 저해율에 기초하여 50% 저해 농도(IC_{50})를 산출했다. 결과를 표 3에 나타낸다.

[2866] A549: 덜베코 개변 이글 배지(시그마사제); 2000세포/95 μ L

[2867] Calu-6: 이글 최소 필수 배지(시그마사제); 4000세포/95 μ L

[2868] NCI-H2122: RPMI-1640 배지(시그마사제); 2000세포/95 μ L

[2869] (시험 예 6)

인간 간 마이크로솜 대사 안정성

[2871] 하기 표 3에 기재된 화합물에 대해, 인간 간 마이크로솜 중에서의 대사 안정성 시험을 Biomek3000(Beckman Coulter)을 이용하여 이하와 같이 행했다.

[2872] 1mg/mL 인간 간 마이크로솜(XENOTECH)/0.1M 인산 칼륨 완충액(pH 7.4)을 96웰 플레이트에 1웰당 400 μ L 분주했다. 그 다음에, 200 μ M 피험 화합물의 DMSO 용액(4 μ L)을 가하고, 37°C에 도달할 때까지 인큐베이션했다. 이 반응 용액(200 μ L)에, 2mM NADPH(ORIENTAL YEAST)/0.1M 인산 칼륨 완충액(pH 7.4)을 37°C에서 인큐베이션한 용액(200 μ L)을 첨가했다. 첨가 0분, 5분, 15분 또는 30분 후에 반응 용액(50 μ L)을 아세토나이트릴(100 μ L)에

첨가하여, 대사 반응을 정지시켰다. 대사 반응을 정지시킨 각 반응 용액에 내부 표준으로서 $1\text{ }\mu\text{M}$ 와르파린 수용액($50\text{ }\mu\text{L}$)을 첨가했다. 반응 용액을 여과하고, LC/MS/MS(LC: SHIMADZU제 NEXERA; MS: ABSciex제 4000Qtrap; 컬럼: Ascentis Express C18 HPLC 컬럼($5\text{cm} \times 2.1\text{mm}$, $2.7\text{ }\mu\text{m}$); 이온화법: 일렉트로스프레이 이온화법)에 의해 분석을 행했다. 얻어진 피험 화합물/내부 표준의 피크 면적비로부터 0분 시의 피험 화합물량에 대한 잔존율을 산출했다. 일차 소실 과정의 속도식을 이용하여 인큐베이션 시간 및 잔존율로부터 소실 속도 상수(k_e)를 산출하고, 하기 식을 이용하여 간 고유 클리어런스(CLint)를 산출했다. 결과를 표 3에 나타낸다.

[2873] $\text{CLint}(\text{ }\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}) = k_e(\text{분}^{-1})/\text{인간 간 마이크로솜 농도}(\text{mg} \text{단백질}/\text{L})$

[표 3-1]

표 3

화합물 번호	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/분/mg)
A-1	17	1	26	64	5	1
A-2	5	3	1	2	0.1	25
A-3	31	5	25	28	13	10
A-4	17	2	5	7	1	21
A-5	10	5	5	12	1	36
A-6	12	10	17	19	3	20
A-7	18	5	2	18	1	28
A-8	3	4	0.4	2	0.1	33
A-9	4	4	2	7	0.4	56
A-10	5	7	0.1	ND	0.2	89
A-11	7	9	1	ND	1	128
A-12	13	6	6	18	5	121
A-13	1	3	1	3	0.3	31
A-14	2	3	11	27	1	39
A-15	8	4	2	5	1	57
A-16	8	3	14	ND	3	47
A-17	6	4	53	ND	15	6
A-18	8	4	5	7	2	53
A-19	30	3	6	ND	5	35
A-20	23	2	7	ND	6	14
A-21	5	4	31	ND	14	4
A-22	6	2	31	ND	10	47
A-23	35	5	5	ND	1	<1
A-24	129	3	11	51	4	48
A-25	5	2	0.5	2	0.2	7
A-26	5	9	7	ND	2	13
A-27	32	7	24	ND	10	4
A-28	13	9	5	ND	2	11
A-29	14	11	28	ND	6	18
A-30	9	8	3	8	1	10

[2875]

[2876]

[표 3-2]

표 3(계속)

화합물 번호	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/분/mg)
A-31	49	6	20	31	7	9
A-32	25	6	7	ND	5	19
A-33	10	2	27	68	8	6
A-34	81	3	27	79	12	17
A-35	66	28	21	34	4	15
A-36	74	5	26	61	17	18
A-37	50	7	21	26	7	10
A-38	16	3	66	122	15	17
A-39	41	14	30	79	7	ND
A-40	19	2	4	12	2	2
A-41	29	7	12	8	2	5
A-42	18	6	9	68	7	6
A-43	41	10	2	ND	13	37
A-44	2	19	ND	ND	1	ND
A-45	2	6	5	ND	1	ND
A-46	811	30	ND	367	31	23
A-47	39	21	ND	104	17	38
B-1	2	5	6	11	2	15
B-2	4	3	1	7	1	53
B-3	82	4	2	14	1	22
B-4	19	5	2	6	1	28
B-5	93	6	7	29	5	22
B-6	97	15	2	16	1	20
B-8	47	7	95	233	14	24
B-9	2	4	10	ND	7	11
B-10	22	11	72	33	8	3
B-11	19	3	18	43	16	26
B-12	61	8	14	30	8	39
B-13	13	10	26	34	14	66
B-14	104	13	ND	74	11	4

[2877]

[2878]

[표 3-3]

표 3(계속)

화합물 번호	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/분/mg)
B-15	8	4	ND	60	6	13
B-16	4	12	ND	9	1	10
C-1	72	4	7	16	4	10
C-2	104	2	16	ND	7	17
C-3	12	3	1	ND	0.4	9
C-4	224	23	7	ND	43	40
C-5	56	3	22	ND	4	29
C-6	268	9	6	31	4	74
D-1	96	1	9	ND	5	25
D-2	242	3	9	ND	5	103
D-3	130	1	26	ND	12	68
D-4	196	3	16	67	5	9
D-5	169	7	10	71	5	28
D-6	55	8	8	24	2	34
D-7	282	4	3	9	2	11
D-8	161	21	66	112	8	20
D-9	252	24	ND	28	3	53
D-10	261	34	ND	307	28	107
D-11	6	3	ND	2	0.3	24
D-12	15	14	ND	6	0.4	18
D-13	29	18	ND	6	1	88
D-14	1596	7	ND	117	10	15
D-15	1242	17	ND	118	11	91
D-16	48	6	ND	17	1	51
E-1	40	12	2	6	0.4	17
E-2	86	22	6	19	2	42
E-3	33	5	4	7	2	149
E-4	131	11	6	26	5	168
E-5	19	8	5	17	3	78
E-6	34	17	8	28	6	105

[2879]

[2880]

[표 3-4]

표 3(계속)

화합물 번호	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/분/mg)
E-7	334	6	1	8	0.4	5
E-8	137	2	3	ND	2	1
E-9	95	11	7	57	6	13
E-10	84	23	4	27	3	51
E-11	454	5	6	73	6	11
E-12	260	17	3	8	2	160
E-13	290	1	30	84	6	25
E-14	343	17	13	71	7	22
E-15	287	4	20	152	7	21
E-16	352	12	33	87	7	<1
E-17	199	6	31	110	7	24
E-18	366	5	7	122	8	29
E-19	332	34	9	87	9	115
E-20	467	13	37	103	11	18
E-21	189	24	30	109	14	13
E-22	302	4	6	87	3	18
E-23	61	6	31	47	4	98
E-24	189	20	26	63	5	10
E-25	284	11	ND	28	7	8
E-26	13	6	ND	5	0.6	13
F-1	246	5	7	ND	3	10
F-2	383	5	8	66	8	15
F-3	380	5	8	118	24	28
G-1	222	12	21	65	6	32
G-2	6	3	2	13	0.4	31
G-3	15	5	7	47	2	29
G-4	53	4	28	259	12	26
G-5	751	78	ND	374	57	86
G-6	32	15	ND	23	2	57
G-7	2468	46	ND	443	75	21

[2881]

[2882]

[표 3-5]

표 3(계속)

화합물 번호	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/분/mg)
G-8	53	7	ND	232	25	26
G-9	230	13	ND	444	67	22
H-1	7	2	9	21	5	39
H-2	49	2	31	ND	16	77
H-3	2	4	5	ND	1	149
H-4	8	12	9	6	1	11
H-5	115	2	6	ND	4	26
I-1	25	3	5	15	3	19
I-2	47	3	25	103	11	12
I-3	55	2	32	120	21	16
I-4	275	4	444	ND	83	25
J-1	58	4	38	29	8	11
J-2	495	11	351	ND	130	16
J-3	308	11	854	972	123	23
J-4	877	14	>2000	>2000	1061	67
J-5	117	8	7	29	4	20
J-6	86	7	14	27	7	45
J-7	627	12	101	380	29	30
J-8	15	2	24	77	5	3
J-9	64	3	167	232	17	23
J-10	42	10	8	13	2	28
J-11	48	17	13	27	6	47
J-12	2287	ND	226	471	180	19
J-13	29	4	196	281	80	39
J-14	22	3	121	123	37	34
J-15	56	12	ND	284	46	225
K-1	55	3	3	14	4	97
K-2	73	4	6	27	6	234
K-3	84	5	9	31	10	247
K-4	106	11	6	25	5	129

[2883]

[2884]

[표 3-6]

표 3(계속)

화합물 번호	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/분/mg)
K-5	139	9	25	110	23	245
K-6	227	15	25	83	21	499
K-7	31	14	9	27	7	357
K-8	209	14	68	122	29	103
K-9	23	8	17	34	8	185
K-10	128	8	25	81	16	69
K-11	278	15	93	230	85	437
K-12	10	14	7	27	6	546
K-13	115	9	18	53	13	321
L-1	6	2	21	41	17	10
M-1	5	4	27	28	13	59
N-1	1	2	20	ND	28	8
N-2	1	1	193	ND	60	11
N-3	4	5	475	ND	311	19
P-1	2	ND	ND	22	6	15
P-2	8	ND	ND	337	109	3
P-3	3	10	ND	223	96	37
P-4	34	16	ND	45	24	1
P-5	11	11	ND	447	31	2
P-6	13	9	ND	8	4	4
P-7	7	7	ND	72	7	12
ref-1	7	17	7	91	7	20
ref-2	364	12	8	35	3	12
ref-3	5	12	2	10	1	11
ref-4	11	9	2	18	2	32
ref-5	292	11	113	418	27	<1

[2885]

ND: 미측정

[2886]

(시험 예 7)

[2887]

in vivo 항종양 효과

[2888]

KRAS 변이를 갖는 암 세포에 대한 화합물 A-1의 효과를 담암(擔癌) 마우스를 이용하여 이하와 같이 평가했다.

[2889]

KRAS 변이를 갖는 인간 폐암 세포주 Calu-6을, 세포 혼탁액을 26G 주사바늘로 누드 마우스(CAnN. Cg-Foxn1nu/CrlCr1j, 암컷, 5주령, 찰스·리버사)의 복측부에 피하 주입하는 것에 의해 마우스에게 이식했다. 종양 체적이 대략 200mm³에 도달한 이식 후 17일의 시점에서 피험 화합물의 투여량에 의해 마우스를 5군(각 군 8마리)으로 나누어, 피험 화합물의 투여를 개시했다. 4군(A-1 투여군)의 마우스에는, 매회, 10% DMSO/10% Cremophor EL/15% PEG400/15% HPCD를 용매(vehicle)로서 이용하여, 0.0625mg/kg, 0.25mg/kg, 1mg/kg 또는 4mg/kg의 화합물 A-1을 경구 투여했다. 나머지의 1군(용매 대조군)의 마우스에는 상기 용매만을 경구 투여했다. 피험 화합물 또는 용매의 투여는 1일 1회, 10일간 행했다.

[2890]

이식 후 20일, 24일 및 27일의 시점에서 종양 체적을 측정했다. 종양 체적은, 노기스를 이용하여 종양의 장경 및 단경을 측정한 후, 하기의 계산식에 따라 산출했다. 결과를 도 13에 나타낸다. 도 13은, 종양 체적(평균土 표준 편차)의 경시적 변화를 나타내는 그래프이다. 가로축(X축)은 이식 후의 날짜를 나타내고, 세로축(Y축)은 종양 체적을 나타낸다.

[2891]

종양 체적(mm³) = 1/2 × 장경(mm) × 단경(mm) × 단경(mm)

산업상 이용가능성

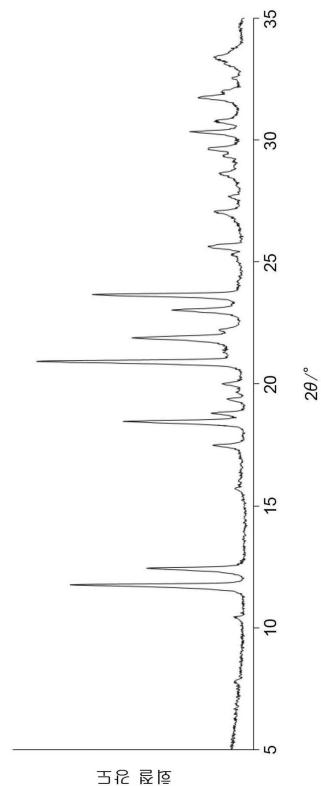
[2892]

본 개시의 화합물, 염 또는 용매화물, RAF/MEK 복합체 안정화제, MEK 저해제, 의약 조성물, 및 세포 증식성 질

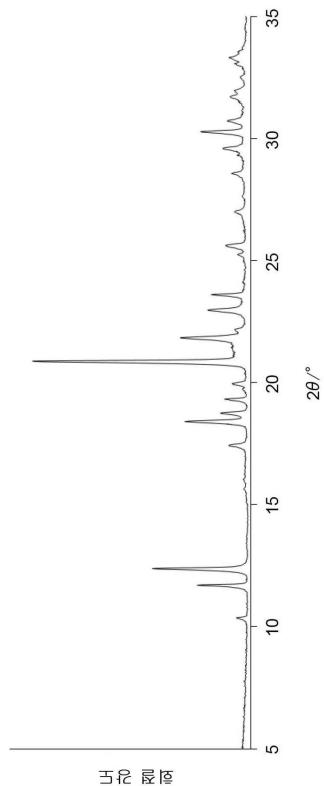
환의 치료 혹은 예방제는, 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 이용할 수 있다.

도면

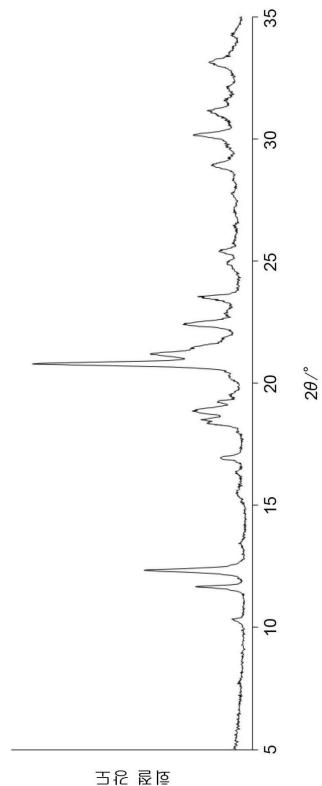
도면1



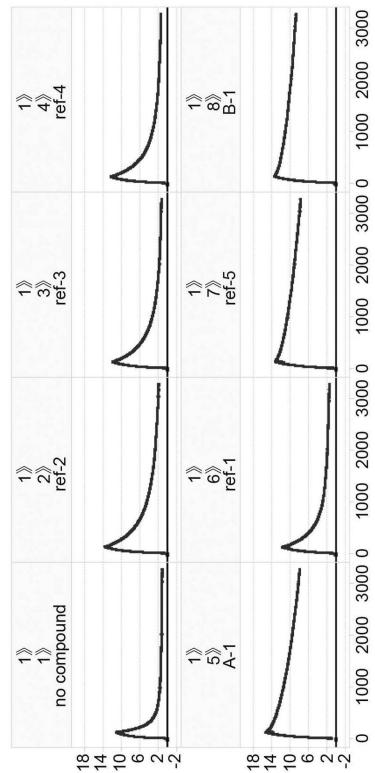
도면2



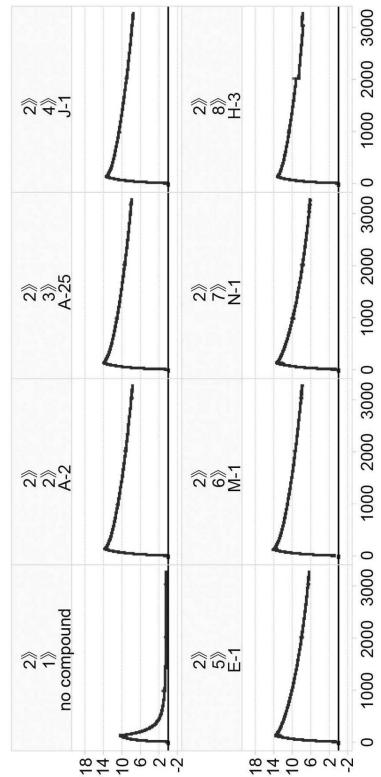
도면3



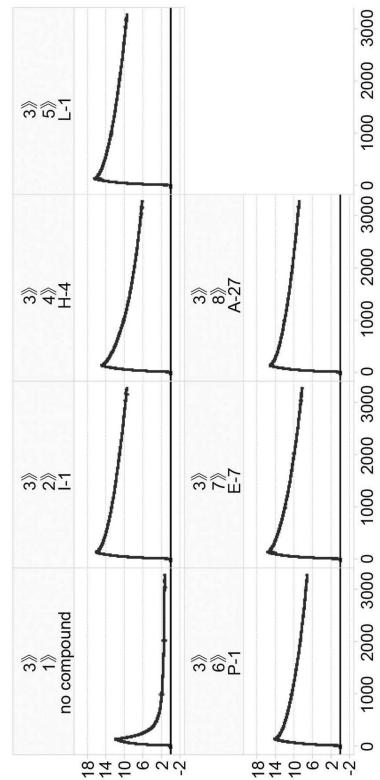
도면4



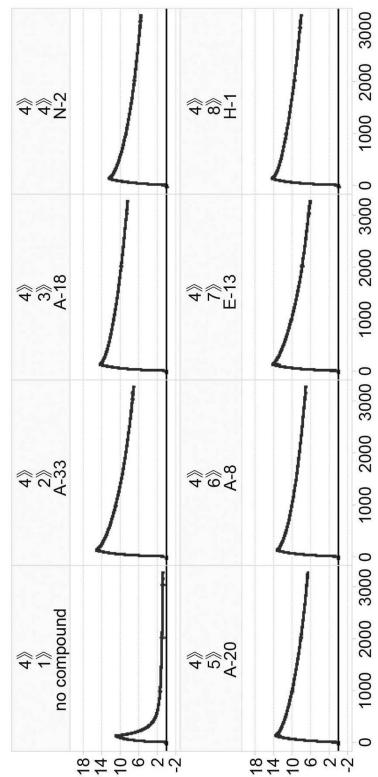
도면5



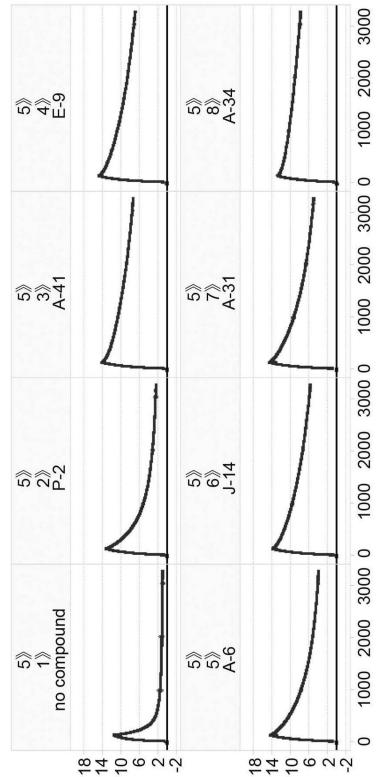
도면6



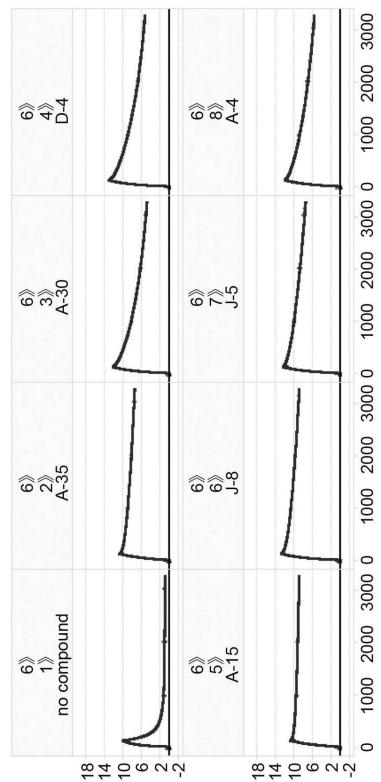
도면7



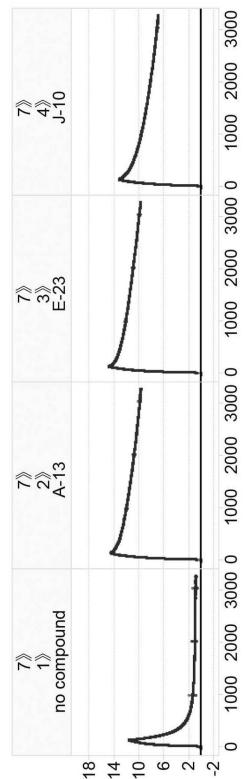
도면8



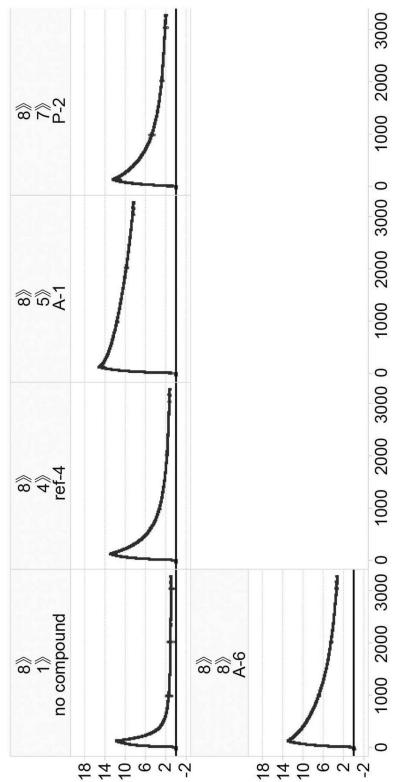
도면9



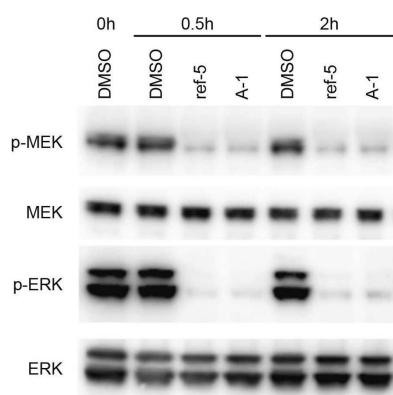
도면10



도면11



도면 12



도면 13

