



등록특허 10-2671612



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월31일
(11) 등록번호 10-2671612
(24) 등록일자 2024년05월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/76 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 213/73* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 213/76 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7036428
- (22) 출원일자(국제) 2022년07월20일
심사청구일자 2023년10월24일
- (85) 번역문제출일자 2023년10월24일
- (65) 공개번호 10-2023-0152797
- (43) 공개일자 2023년11월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2022/028187
- (87) 국제공개번호 WO 2023/003014
국제공개일자 2023년01월26일
- (30) 우선권주장
JP-P-2021-120977 2021년07월21일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문현
KR1020220020390 A
KR1020220012195 A
KR1020230003296 A

- (73) 특허권자
추가이 세이야쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1고
- (72) 발명자
구와타 가즈아키
일본 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1고 추가이
세이야쿠 가부시키가이샤 내
소메야 히데히사
일본 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1고 추가이
세이야쿠 가부시키가이샤 내
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 16 항

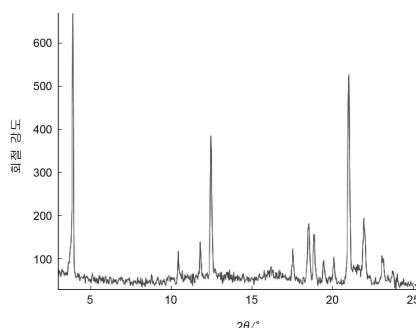
심사관 : 김윤정

(54) 발명의 명칭 아릴아마이드 유도체의 제조 방법

(57) 요약

본 개시는, 예를 들어, 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 용매화물을 제조하는 방법으로서, (2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메탄올을, 아세토나이트릴 중, 클로로폼산 메틸 및 N,N-다이메틸아미노페리딘과 반응시켜, (2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸메틸카보네이트를 얻는 공정을 포함하는 방법을 제공한다. 본 개시에 의해, RAF/MEK 복합체 안정화 활성 및/또는 MEK 저해 활성을 가진, 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용한 특정의 아릴아마이드 유도체의 제조 방법으로서, 아릴아마이드 유도체를 적은 공정수로 얻는 것이 가능한 방법이 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 213/73 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

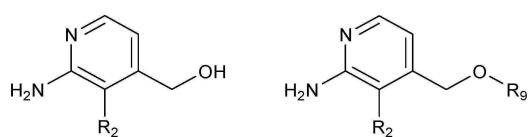
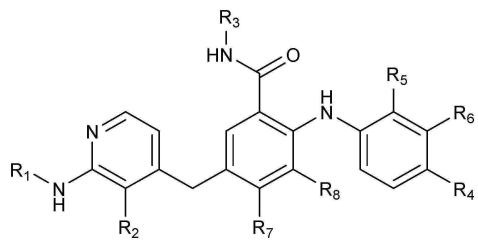
하기 일반식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물을 제조하는 방법으로서,

(I) 하기 일반식(2)로 표시되는 화합물을, 용매 중, X_1 - R_9 로 표시되는 화합물 및 염기와 반응시켜, 하기 일반식(4)로 표시되는 화합물을 얻는 공정,

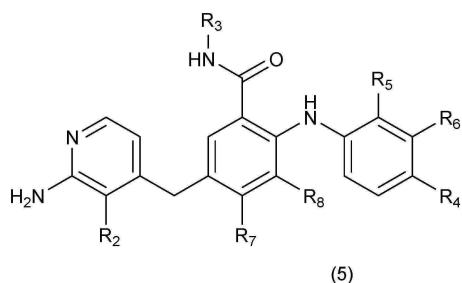
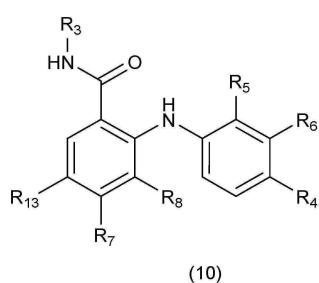
(II) 일반식(4)로 표시되는 화합물을, 용매 중, 촉매의 존재하, 하기 일반식(10)으로 표시되는 화합물과 반응시켜, 하기 일반식(5)로 표시되는 화합물을 얻는 공정, 및

(III) 일반식(5)로 표시되는 화합물을 X_2 - $S(=O)_2$ - NH - R_{11} 또는 X_2 - $S(=O)_2$ - R_{11} 로 표시되는 화합물과 반응시켜, 일반식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 용매화물을 얻는 공정

을 포함하는 방법.



(4)



[식 중,

R_1 은 $-S(=O)_2$ - NH - R_{11} 또는 $-S(=O)_2$ - R_{11} 이고,

R_{11} 은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

R_2 는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

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,

R_4 는 수소 원자, 할로젠 원자, C1~6 알킬기, C2~7 알켄일기, C2~7 알킨일기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알킬싸이오기이고,

R_5 는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

R_6 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

R_7 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

R_8 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

X_1 은 할로젠 원자 또는 $-O-R_9$ 이고,

R_9 는 $-C(=O)-R_{12}$, $-C(=O)-O-R_{12}$ 또는 $-P(=O)(-O-R_{12})_2$ 이고,

R_{12} 는 C1~6 알킬기 또는 아릴기이고,

R_{13} 은 $-B(-OR_{14})(-OR_{15})$ 또는 $-BF_3K$ 이고,

R_{14} 및 R_{15} 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 C1~6 알콕시기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 된다.)이거나, 또는 R_{14} 및 R_{15} 는, 개재하는 산소 원자 및 붕소 원자와 하나로 되어 5~8원의 포화 또는 불포화 환(당해 환은, C1~6 알킬기, C1~6 알콕시기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되고, 또한, 벤젠환과 축합하고 있어도 된다.)을 형성하고 있고,

X_2 는 할로젠 원자이다.]

청구항 2

제 1 항에 있어서,

공정(I)에서 사용되는 상기 염기는, N,N-다이메틸아미노피리딘 및 1-메틸이미다졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

공정(I)에서 사용되는 상기 용매는, 아세토나이트릴, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로피란, 사이클로펜틸 메틸 에터, 및 tert-뷰틸 메틸 에터로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, 방법.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

공정(I)에서 사용되는 상기 용매는, 아세토나이트릴, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로피란, 사이클로펜틸 메틸 에터, 및 tert-뷰틸 메틸 에터로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도

1종인, 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

공정(II)에서 사용되는 상기 촉매는,

비스(알릴클로로팔라듐)과 2',6'-다이메톡시-2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐의 조합,

비스(알릴클로로팔라듐)과 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시바이페닐의 조합,

비스(알릴클로로팔라듐)과 2-다이사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐의 조합,

(2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이메톡시바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설휐산염,

2-다이사이클로헥실포스피노-2-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐(2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 메테인설휐산염, 및

(2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(I)
I) 메테인설휐산염

으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

공정(II)에서 사용되는 상기 용매는 C1~6 알코올을 포함하는, 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

R_9 는 $-C(=O)-O-R_{12}\circ$ 고,

R_{12} 는 C1~6 알킬기 또는 아릴기인,

방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

R_2 는 불소 원자이고,

R_1 은 $-S(=O)_2-NH-R_{11}\circ$ 고,

R_{11} 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 사이클로프로필기이고,

R_7 은 불소 원자이고,

R_8 은 불소 원자이고,

X_1 은 염소 원자인,

방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

일반식(1)로 표시되는 화합물은 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드인, 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

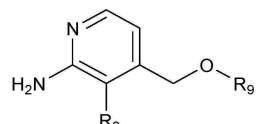
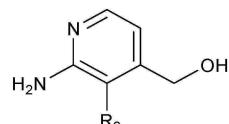
2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설피모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 나트륨염을 제조하는 방법인, 방법.

청구항 11

하기 일반식(4)로 표시되는 화합물을 제조하는 방법으로서,

(I) 하기 일반식(2)로 표시되는 화합물을, 용매 중, X_1-R_9 로 표시되는 화합물 및 염기와 반응시켜, 일반식(4)로 표시되는 화합물을 얻는 공정

을 포함하는 방법.



[시] 주

R는 숫자 원자 한글자 원자 또는 C1~6 악기기이고

Y. 은 홀로 제 위치 또는 -O-R-의 고

$$R_0 \Leftarrow \neg C(\equiv 0) \neg R_{10} \quad \neg C(\equiv 0) \neg 0 \neg R_{10} \quad \text{且} \Leftarrow \neg P(\equiv 0) (\neg 0 \neg R_{10}) \circ \phi \quad \square$$

B_{12} 는 $C1 \simeq 6$ 암 키기 또는 암 털기이다. 1

최구한 12

제 11 항에 있어서

공정(I)에서 사용되는 상기 염기는, N,N-다이메틸아미노피리딘 및 1-메틸이미다졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 절어도 1종이 방법

첨구학 13

제 11 학에 있어서

공정(I)에서 사용되는 상기 용매는, 아세토나이트릴, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로피란, 사이클로펜틸 메틸 에터, 및 *tert*-뷰틸 메틸 에터로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종이, 밤별.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

홍경(1)에서 사용되는 살기 용매는, 아세토나이트릴, 테트라하이드로포탄, 2-메틸 테트라하이드로포탄, 4-메틸 테

트라하이드로페란, 사이클로펜틸 메틸 에터, 및 tert-부틸 메틸 에터로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, 방법.

청구항 15

제 11 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_9 는 $-C(=O)-O-R_{12}O$ 고,

R_{12} 는 C1~6 알킬기 또는 아릴기인,

방법.

청구항 16

(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸메틸 카보네이트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는, 아릴아마이드 유도체의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 본 개시는, 아릴아마이드 유도체의 제조에 사용 가능한 화합물 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

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

[0003] 다른 한편, MEK 저해제 중에는, RAS 변이를 갖는 암, 예를 들어 RAS 변이를 갖는 비소세포 폐암에 대한 임상상의 효과가 반드시 충분하지 않은 경우가 있음이 알려져 있다. 실제, 셀루메티니브 및 트라메티니브는 KRAS 변이를 갖는 비소세포 폐암의 임상 시험에 있어서 효과가 부족했음이 보고되어 있다(비특허문현 5 및 6 참조).

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

선행기술문현

특허문현

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

(특허문현 0002) 국제 공개 제2007/091736호

비특허문현

[0006] (비특허문현 0001) Nat. Rev. Clin. Oncol. 2018, vol. 15, p. 709-720

(비특허문현 0002) Molecules. 2017, vol. 22, e1551

- (비)특허문현 0003) N. Engl. J. Med. 2012, vol. 367, p. 107-114
- (비)특허문현 0004) N. Engl. J. Med. 2012, vol. 367, p. 1694-1703
- (비)특허문현 0005) JAMA. 2017, vol. 317, no. 18, p. 1844-1853
- (비)특허문현 0006) Ann. Oncol. 2015, vol. 26, no. 5, p. 894-901
- (비)특허문현 0007) Cancer Res. 2013, vol. 73, no. 13, p. 4050-4060
- (비)특허문현 0008) Cancer Cell. 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

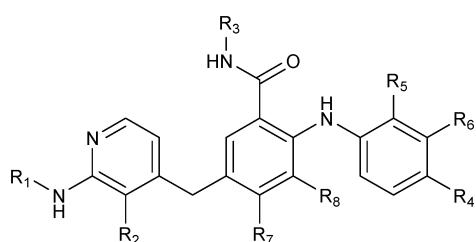
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용한 RAF/MEK 복합체 안정화제 또는 MEK 저해제는 몇몇 알려져 있지만, 아직도, 소비자의 다양한 수요를 만족시키는 데 충분한 선택지가 존재한다고는 말할 수 없는 것이 실정이다.
- [0008] 이러한 상황 아래, 어떤 특정의 아릴아마이드 유도체(후술하는 일반식(1)로 표시되는 화합물)가 RAF/MEK 복합체 안정화 활성 및/또는 MEK 저해 활성을 가져, 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용하다는 것이 새롭게 발견되었다.
- [0009] 본 개시는, 그와 같은 아릴아마이드 유도체의 제조 방법으로서, 아릴아마이드 유도체를 적은 공정수로 얻는 것이 가능한 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 개시는, 하기 (A1)~(A31)에 기재된 방법을 제공한다.
- [0011] (A1)
- [0012] 하기 일반식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물을 제조하는 방법으로서,
- [0013] (I) 하기 일반식(2)로 표시되는 화합물을, 용매 중, X_1 - R_9 로 표시되는 화합물 및 염기와 반응시켜, 하기 일반식(4)로 표시되는 화합물을 얻는 공정
- [0014] 을 포함하는 방법.
- [0015] [화학식 1]

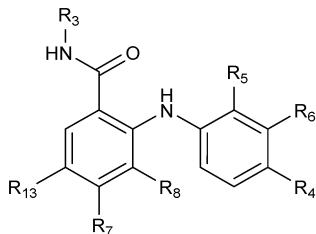


- [0016]

[0041] (II) 일반식(4)로 표시되는 화합물을, 용매 중, 촉매의 존재하, 하기 일반식(10)으로 표시되는 화합물과 반응시켜, 하기 일반식(5)로 표시되는 화합물을 얻는 공정

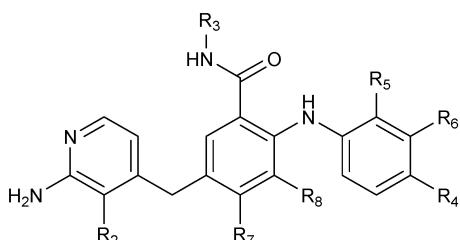
[0042] 을 추가로 포함하는, (A1)~(A5) 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0043] [화학식 3]



[0044] (10)

[0045] [화학식 4]



[0046] (5)

[0047] [식 중,

[0048] R₁₃은 $-\text{B}(-\text{OR}_{14})(-\text{OR}_{15})$ 또는 $-\text{BF}_3\text{K}^\ominus$ 이고,

[0049] R₁₄ 및 R₁₅는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 C1~6 알콕시기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 된다.)이거나, 또는 R₁₄ 및 R₁₅는, 개재하는 산소 원자 및 붕소 원자와 하나로 되어 5~8원의 포화 또는 불포화 환(당해 환은, C1~6 알킬기, C1~6 알콕시기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되고, 또한, 벤젠환과 축합하고 있어도 된다.)을 형성하고 있고,

[0050] R₂~R₉는 상기와 동의이다.]

[0051] (A7)

[0052] 공정(II)에서 사용되는 상기 촉매는 팔라듐 촉매 또는 니켈 촉매인, (A6)에 기재된 방법.

[0053] (A8)

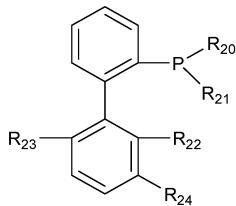
[0054] 공정(II)에서 사용되는 상기 촉매는 팔라듐 촉매인, (A7)에 기재된 방법.

[0055] (A9)

[0056] 상기 팔라듐 촉매는, 비스(알릴클로로팔라듐), 테트라카스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐, 및 아세트산 팔라듐(II)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종과, 하기 일반식(L1)로 표시되는 화합물의 조합인, (A8)에 기재된 방법.

[0057]

[화학식 5]



(L1)

[0058]

[식 중,

[0060]

R₂₀ 및 R₂₁은 각각 독립적으로 C3~6 사이클로알킬기이고,

[0061]

R₂₂는 C1~6 알콕시기 또는 아미노기(당해 아미노기는 C1~6 알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0062]

R₂₃은 수소 원자 또는 C1~6 알콕시기이고,

[0063]

R₂₄는 수소 원자 또는 -S(=O)₂-O-Na이다.]

[0064]

(A10)

[0065]

R₂₀ 및 R₂₁은 사이클로헥실기이고,

[0066]

R₂₂는 메톡시기, 아이소프로록시기 또는 N,N-다이메틸아미노기이고,

[0067]

R₂₃은 수소 원자, 메톡시기 또는 아이소프로록시기이고,

[0068]

R₂₄는 수소 원자인,

[0069]

(A9)에 기재된 방법.

[0070]

(A11)

[0071]

상기 팔라듐 촉매는, 비스(알릴클로로팔라듐), 테트라카스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐, 및 아세트산 팔라듐(II)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종과, 2',6'-다이메톡시-2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐, 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시바이페닐, 및 2-다이사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 조합인, (A10)에 기재된 방법.

[0072]

(A12)

[0073]

상기 팔라듐 촉매는, 비스(알릴클로로팔라듐)과, 2',6'-다이메톡시-2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐, 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시바이페닐, 및 2-다이사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 조합인, (A11)에 기재된 방법.

[0074]

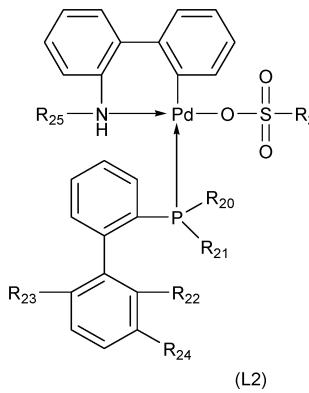
(A13)

[0075]

상기 팔라듐 촉매는 하기 일반식(L2)로 표시되는 화합물인, (A8)에 기재된 방법.

[0076]

[화학식 6]



[0077]

[식 중,

[0079]

R₂₀ 및 R₂₁은 각각 독립적으로 C3~6 사이클로알킬기이고,

[0080]

R₂₂는 C1~6 알콕시기 또는 아미노기(당해 아미노기는 C1~6 알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0081]

R₂₃은 수소 원자 또는 C1~6 알콕시기이고,

[0082]

R₂₄는 수소 원자이고,

[0083]

R₂₅는 수소 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0084]

R₂₆은 C1~6 알킬기이고,

[0085]

화살표는 배위 결합을 나타낸다.]

[0086]

(A14)

[0087]

R₂₀ 및 R₂₁은 사이클로헥실기이고,

[0088]

R₂₂는 메톡시기, 아이소프로록시기 또는 N,N-다이메틸아미노기이고,

[0089]

R₂₃은 수소 원자, 메톡시기 또는 아이소프로록시기이고,

[0090]

R₂₅는 수소 원자 또는 메틸기이고,

[0091]

R₂₆은 메틸기인,

[0092]

(A13)에 기재된 방법.

[0093]

(A15)

[0094]

상기 팔라듐 촉매는,

[0095]

(2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이메톡시바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설풀산염,

[0096]

2-다이사이클로헥실포스피노-2-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐(2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 메테인설풀산염, 및

[0097]

(2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(I) 메테인설풀산염

[0098]

으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, (A14)에 기재된 방법.

[0099]

(A16)

[0100]

상기 팔라듐 촉매는 (2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-

1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염인, (A15)에 기재된 방법.

[0101] (A17)

공정(II)에서 사용되는 상기 촉매는 니켈 촉매인, (A7)에 기재된 방법.

[0103] (A18)

상기 니켈 촉매는, 비스(1,5-사이클로옥타다이엔)니켈 및 염화 니켈(II)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종과, 트라이사이클로헥실포스핀, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센, 및 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로페인으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 조합인, (A17)에 기재된 방법.

[0105] (A19)

상기 니켈 촉매는,

다이클로로비스(트라이사이클로헥실포스핀)니켈(II),

다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]니켈(II), 및

다이클로로[1,3-비스(다이페닐포스피노)프로페인]니켈(II)

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, (A17)에 기재된 방법.

[0111] (A20)

공정(II)에서 사용되는 상기 촉매는,

비스(알릴클로로팔라듐)과 2',6'-다이메톡시-2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐의 조합,

비스(알릴클로로팔라듐)과 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로포시바이페닐의 조합,

비스(알릴클로로팔라듐)과 2-다이사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐의 조합,

(2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이메톡시바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염,

2-다이사이클로헥실포스피노-2-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐(2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 메테인설폰산염, 및

(2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로포시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(I) 메테인설폰산염

으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, (A6)에 기재된 방법.

[0120] (A21)

공정(II)에서 사용되는 상기 촉매는 (2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로포시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염인, (A20)에 기재된 방법.

[0122] (A22)

공정(II)에서 사용되는 상기 용매는 C1~6 알코올을 포함하는, (A6)~(A21) 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0124] (A23)

공정(II)에서 사용되는 상기 용매는 C2~3 알코올을 포함하는, (A22)에 기재된 방법.

[0126] (A24)

공정(II)에서 사용되는 상기 용매는 에탄올을 포함하는, (A23)에 기재된 방법.

[0128] (A25)

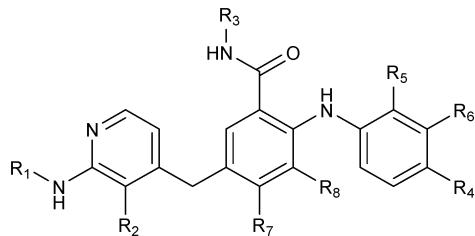
[0129] (III) 일반식(5)로 표시되는 화합물을 $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 또는 $X_2-S(=O)_2-R_{11}$ 로 표시되는 화합물과 반응시켜, 일반식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 용매화물을 얻는 공정
을 추가로 포함하는, (A6)~(A24) 중 어느 하나에 기재된 방법.

- [0131] [식 중, X_2 는 할로젠 원자이고, R_{11} 은 상기와 동의이다.]
- [0132] (A26)
- [0133] R_9 는 $-C(=O)-O-R_{12}$ 이고,
- [0134] R_{12} 는 C1~6 알킬기 또는 아릴기인,
- [0135] (A1)~(A25) 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0136] (A27)
- [0137] R_2 는 할로젠 원자인, (A26)에 기재된 방법.
- [0138] (A28)
- [0139] R_2 는 불소 원자이고,
- [0140] R_9 는 $-C(=O)-O-CH_3$ 이고,
- [0141] X_1 은 염소 원자인,
- [0142] (A27)에 기재된 방법.
- [0143] (A29)
- [0144] R_2 는 불소 원자이고,
- [0145] R_1 은 $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 이고,
- [0146] R_{11} 은 C1~4 알킬기이고,
- [0147] R_3 은 수소 원자 또는 사이클로프로필기이고,
- [0148] R_5 는 불소 원자이고,
- [0149] R_6 은 수소 원자이고,
- [0150] R_4 는 아이오딘 원자 또는 사이클로프로필기이고,
- [0151] R_7 은 불소 원자이고,
- [0152] R_8 은 불소 원자이고,
- [0153] X_1 은 염소 원자인,
- [0154] (A1)~(A28) 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0155] (A30)
- [0156] 일반식(1)로 표시되는 화합물은 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설피모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드인, (A1)~(A29) 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0157] (A31)
- [0158] 일반식(1)로 표시되는 화합물의 나트륨염을 제조하는 방법인, (A1)~(A30) 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0159] 본 개시는, 하기 (B1)~(B26)에 기재된 방법을 제공한다.
- [0160] (B1)
- [0161] 하기 일반식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물을 제조하는 방법으로서,

[0162] (II) 하기 일반식(4)로 표시되는 화합물을, 용매 중, 촉매의 존재하, 하기 일반식(10)으로 표시되는 화합물과 반응시켜, 하기 일반식(5)로 표시되는 화합물을 얻는 공정

[0163] 을 포함하는 방법.

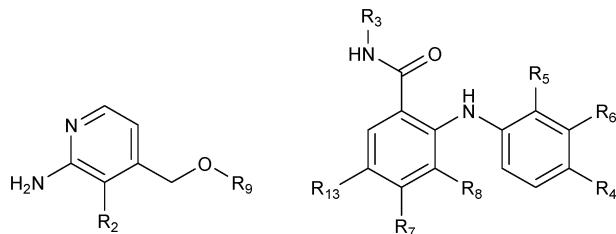
[화학식 7]



(1)

[0165]

[화학식 8]

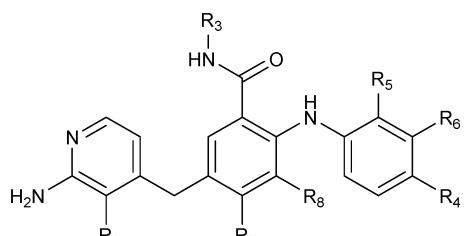


(4)

(10)

[0167]

[화학식 9]



(5)

[0169]

[식 중,

[0171]

R₁은 $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 또는 $-S(=O)_2-R_{11}O$ 이고,

[0172]

R₁₁은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0173]

R₂는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0174]

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,

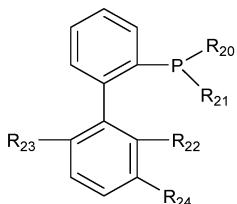
[0175]

R₄는 수소 원자, 할로젠 원자, C1~6 알킬기, C2~7 알켄일기, C2~7 알케인일기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알킬싸이오기이고,

[0176]

R₅는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

- [0177] R_6 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,
- [0178] R_7 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,
- [0179] R_8 은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,
- [0180] R_9 는 $-C(=O)-R_{12}$, $-C(=O)-O-R_{12}$ 또는 $-P(=O)(-O-R_{12})_2$ 이고,
- [0181] R_{12} 는 C1~6 알킬기 또는 아릴기이고,
- [0182] R_{13} 은 $-B(-OR_{14})(-OR_{15})$ 또는 $-BF_3K$ 이고,
- [0183] R_{14} 및 R_{15} 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 C1~6 알콕시기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 된다.)이거나, 또는 R_{14} 및 R_{15} 는, 개재하는 산소 원자 및 붕소 원자와 하나로 되어 5~8원의 포화 또는 불포화 환(당해 환은, C1~6 알킬기, C1~6 알콕시기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되고, 또한, 벤젠환과 축합하고 있어도 된다.)을 형성하고 있다.]
- [0184] (B2)
- [0185] 공정(II)에서 사용되는 상기 촉매는 팔라듐 촉매 또는 니켈 촉매인, (B1)에 기재된 방법.
- [0186] (B3)
- [0187] 공정(II)에서 사용되는 상기 촉매는 팔라듐 촉매인, (B2)에 기재된 방법.
- [0188] (B4)
- [0189] 상기 팔라듐 촉매는, 비스(알릴클로로팔라듐), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐, 및 아세트산 팔라듐(II)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종과, 하기 일반식(L1)로 표시되는 화합물의 조합인, (B3)에 기재된 방법.
- [0190] [화학식 10]



(L1)

- [0191] [식 중,
- [0192] R_{20} 및 R_{21} 은 각각 독립적으로 C3~6 사이클로알킬기이고,
- [0193] R_{22} 는 C1~6 알콕시기 또는 아미노기(당해 아미노기는 C1~6 알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 된다.)이고,
- [0194] R_{23} 은 수소 원자 또는 C1~6 알콕시기이고,
- [0195] R_{24} 는 수소 원자 또는 $-S(=O)_2-O-Na$ 이다.]
- [0196] (B5)
- [0197] R_{20} 및 R_{21} 은 사이클로헥실기이고,
- [0198] R_{22} 는 메톡시기, 아이소프로록시기 또는 N,N-다이메틸아미노기이고,
- [0199] R_{23} 은 수소 원자, 메톡시기 또는 아이소프로록시기이고,
- [0200] R_{24} 는 수소 원자인,

[0202] (B4)에 기재된 방법.

[0203] (B6)

[0204] 상기 팔라듐 촉매는, 비스(알릴클로로팔라듐), 테트라카스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐, 및 아세트산 팔라듐(II)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종과, 2',6'-다이메톡시-2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐, 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시바이페닐, 및 2-다이사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 조합인, (B5)에 기재된 방법.

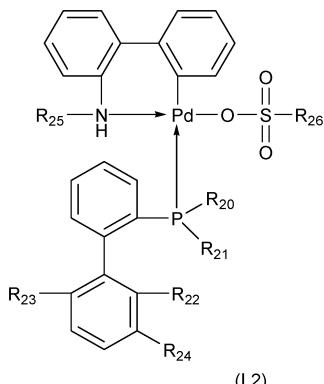
[0205] (B7)

[0206] 상기 팔라듐 촉매는, 비스(알릴클로로팔라듐)과, 2',6'-다이메톡시-2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐, 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시바이페닐, 및 2-다이사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 조합인, (B6)에 기재된 방법.

[0207] (B8)

[0208] 상기 팔라듐 촉매는 하기 일반식(L2)로 표시되는 화합물인, (B3)에 기재된 방법.

[0209] [화학식 11]



(L2)

[0210] [식 중,

[0211] R₂₀ 및 R₂₁은 각각 독립적으로 C3~6 사이클로알킬기이고,

[0212] R₂₂는 C1~6 알콕시기 또는 아미노기(당해 아미노기는 C1~6 알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0213] R₂₃은 수소 원자 또는 C1~6 알콕시기이고,

[0214] R₂₄는 수소 원자이고,

[0215] R₂₅는 수소 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0216] R₂₆은 C1~6 알킬기이고,

[0217] R₂₇은 C1~6 알킬기이고,

[0218] 화살표는 배위 결합을 나타낸다.]

[0219] (B9)

[0220] R₂₀ 및 R₂₁은 사이클로헥실기이고,

[0221] R₂₂는 메톡시기, 아이소프로록시기 또는 N,N-다이메틸아미노기이고,

[0222] R₂₃은 수소 원자, 메톡시기 또는 아이소프로록시기이고,

[0223] R₂₅는 수소 원자 또는 메틸기이고,

- [0224] R_{26} 은 메틸기인,
- [0225] (B8)에 기재된 방법.
- [0226] (B10)
- [0227] 상기 팔라듐 촉매는,
- [0228] (2-다이사이클로헥실포스피노-2', 6'-다이메톡시바이페닐)[2-(2'-아미노-1, 1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염,
- [0229] 2-다이사이클로헥실포스피노-2-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐(2'-아미노-1, 1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 메테인설폰산염, 및
- [0230] (2-다이사이클로헥실포스피노-2', 6'-다이아이소프로록시-1, 1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1, 1'-바이페닐)]팔라듐(I)
I) 메테인설폰산염
- [0231] 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, (B9)에 기재된 방법.
- [0232] (B11)
- [0233] 상기 팔라듐 촉매는 (2-다이사이클로헥실포스피노-2', 6'-다이아이소프로록시-1, 1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1, 1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염인, (B10)에 기재된 방법.
- [0234] (B12)
- [0235] 공정(II)에서 사용되는 상기 촉매는 니켈 촉매인, (B2)에 기재된 방법.
- [0236] (B13)
- [0237] 상기 니켈 촉매는, 비스(1,5-사이클로옥타다이엔)니켈 및 염화 니켈(II)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종과, 트라이사이클로헥실포스핀, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센, 및 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로페인으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 조합인, (B12)에 기재된 방법.
- [0238] (B14)
- [0239] 상기 니켈 촉매는,
- [0240] 다이클로로비스(트라이사이클로헥실포스핀)니켈(II),
- [0241] 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]니켈(II), 및
- [0242] 다이클로로[1,3-비스(다이페닐포스피노)프로페인]니켈(II)
- [0243] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, (B12)에 기재된 방법.
- [0244] (B15)
- [0245] 공정(II)에서 사용되는 상기 촉매는,
- [0246] 비스(알릴클로로팔라듐)과 2', 6'-다이메톡시-2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐의 조합,
- [0247] 비스(알릴클로로팔라듐)과 2-다이사이클로헥실포스피노-2', 6'-다이아이소프로록시바이페닐의 조합,
- [0248] 비스(알릴클로로팔라듐)과 2-다이사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐의 조합,
- [0249] (2-다이사이클로헥실포스피노-2', 6'-다이메톡시바이페닐)[2-(2'-아미노-1, 1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염,
- [0250] 2-다이사이클로헥실포스피노-2-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐(2'-아미노-1, 1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 메테인설폰산염, 및
- [0251] (2-다이사이클로헥실포스피노-2', 6'-다이아이소프로록시-1, 1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1, 1'-바이페닐)]팔라듐(I)
I) 메테인설폰산염
- [0252] 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, (B1)에 기재된 방법.

- [0253] (B16)
- [0254] 공정(II)에서 사용되는 상기 촉매는 (2-다이사이클로헥실포스파노-2', 6'-다이아이소프로포시-1, 1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1, 1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염인, (B15)에 기재된 방법.
- [0255] (B17)
- [0256] 공정(II)에서 사용되는 상기 용매는 C1~6 알코올을 포함하는, (B1)~(B16) 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0257] (B18)
- [0258] 공정(II)에서 사용되는 상기 용매는 C2~3 알코올을 포함하는, (B17)에 기재된 방법.
- [0259] (B19)
- [0260] 공정(II)에서 사용되는 상기 용매는 에탄올을 포함하는, (B18)에 기재된 방법.
- [0261] (B20)
- [0262] (III) 일반식(5)로 표시되는 화합물을 $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 또는 $X_2-S(=O)_2-R_{11}$ 로 표시되는 화합물과 반응시켜, 일반식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 용매화물을 얻는 공정을 추가로 포함하는, (B1)~(B19) 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0263] [식 중, X_2 는 할로젠 원자이고, R_{11} 은 상기와 동의이다.]
- [0264] (B21)
- [0265] R_9 는 $-C(=O)-O-R_{12}$ 이고,
- [0266] R_{12} 는 C1~6 알킬기 또는 아릴기인,
- [0267] (B1)~(B20) 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0268] (B22)
- [0269] R_2 는 할로젠 원자인, (B21)에 기재된 방법.
- [0270] (B23)
- [0271] R_2 는 불소 원자이고,
- [0272] R_9 는 $-C(=O)-O-CH_3$ 인,
- [0273] (B22)에 기재된 방법.
- [0274] (B24)
- [0275] R_2 는 불소 원자이고,
- [0276] R_1 은 $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 이고,
- [0277] R_{11} 은 C1~4 알킬기이고,
- [0278] R_3 은 수소 원자 또는 사이클로프로필기이고,
- [0279] R_5 는 불소 원자이고,
- [0280] R_6 은 수소 원자이고,
- [0281] R_4 는 아이오딘 원자 또는 사이클로프로필기이고,
- [0282] R_7 은 불소 원자이고,

[0284] R_8 은 불소 원자인,

[0285] (B1)~(B23) 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0286] (B25)

[0287] 일반식(1)로 표시되는 화합물은 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드인, (B1)~(B24) 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0288] (B26)

[0289] 일반식(1)로 표시되는 화합물의 나트륨염을 제조하는 방법인, (B1)~(B25) 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0290] 일반식(5)의 화합물은, 예를 들어 후술하는 합성예 4(4-2)에 기재된 바와 같이, 아미노기가 보호된 화합물을 이용하여 얻는 것이 가능하지만, 그와 같은 방법에서는 아미노기의 탈보호가 필요해진다. 이에 반해서, 상기 (A1)~(A31) 및 (B1)~(B26)에 기재된 방법에서는, 아미노기가 보호되어 있지 않은 화합물을 무보호인 채로 이용하여 일반식(5)의 화합물을 얻는 것이 가능해져, 그만큼 적은 공정수로 일반식(1)의 아릴아마이드 유도체를 얻는 것이 가능해진다.

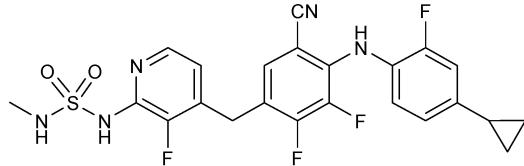
[0291] 본 개시에 의해 제공되는 발명은, 예를 들어 하기 (C1)에 기재된 방법을 포함한다.

[0292] (C1)

[0293] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 나트륨염을 제조하는 방법인, (A31) 또는 (B26)에 기재된 방법으로서,

[0294] 상기 방법에 있어서 하기 식(X)으로 표시되는 화합물 또는 그 나트륨염이 생성되고, 생성되는 식(X)의 화합물 또는 그 나트륨염의 양이, 생성되는 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 나트륨염의 중량에 대해서 3.0w/w% 이하, 2.0w/w% 이하, 1.0w/w% 이하, 0.8w/w% 이하, 0.5w/w% 이하, 또는 0.3w/w% 이하인 방법.

[0295] [화학식 12]



(X)

[0296]

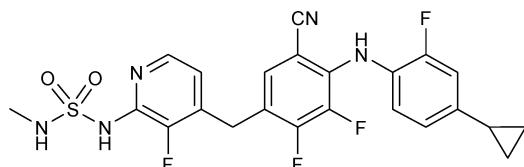
[0297] 본 개시에 의해 제공되는 발명은 또한, 예를 들어 하기 (D1)에 기재된 조성물을 포함한다.

[0298] (D1)

[0299] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 나트륨염과 하기 식(X)로 표시되는 화합물 또는 그 나트륨염을 포함하는 조성물로서, 조성물에 포함되는 식(X)의 화합물 또는 그 나트륨염의 양이, 조성물에 포함되는 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 나트륨염의 중량에 대해서 3.0w/w% 이하, 2.0w/w% 이하, 1.0w/w% 이하, 0.8w/w% 이하, 0.5w/w% 이하, 또는 0.3w/w% 이하인 조성물.

[0300]

[화학식 13]



(X)

[0301]

[0302] 본 개시에 의해 제공되는 발명은 또한, 예를 들어 하기 (E1)~(E7)에 기재된 방법을 포함한다.

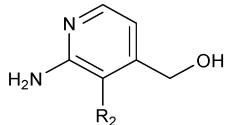
[0303] (E1)

[0304] 하기 일반식(4)로 표시되는 화합물을 제조하는 방법으로서,

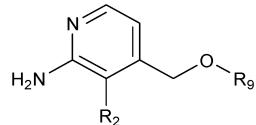
[0305] (I) 하기 일반식(2)로 표시되는 화합물을, 용매 중, X_1 - R_9 로 표시되는 화합물 및 염기와 반응시켜, 일반식(4)로 표시되는 화합물을 얻는 공정

[0306] 을 포함하는 방법.

[0307] [화학식 14]



(2)



(4)

[0308]

[식 중,

[0310] R₂는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,[0311] X₁은 할로젠 원자 또는 -O-R₉이고,[0312] R₉는 -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-O-R₁₂ 또는 -P(=O)(-O-R₁₂)₂이고,[0313] R₁₂는 C1~6 알킬기 또는 아릴기이다.]

[0314] (E2)

[0315] 공정(I)에서 사용되는 상기 염기는, N,N-다이메틸아미노피리딘 및 1-메틸이미다졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, (E1)에 기재된 방법.

[0316] (E3)

[0317] 공정(I)에서 사용되는 상기 염기는 N,N-다이메틸아미노피리딘인, (E2)에 기재된 방법.

[0318] (E4)

[0319] 공정(I)에서 사용되는 상기 용매는, 아세토나이트릴, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로피란, 사이클로펜틸 메틸 에터, 및 tert-뷰틸 메틸 에터로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, (E1)~(E3) 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0320] (E5)

[0321] 공정(I)에서 사용되는 상기 용매는 아세토나이트릴인, (E4)에 기재된 방법.

[0322] (E6)

[0323] R₉는 -C(=O)-O-R₁₂이고,[0324] R₁₂는 C1~6 알킬기 또는 아릴기인,

[0325] (E1)~(E5) 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0326] (E7)

[0327] R₂는 할로젠 원자인, (E6)에 기재된 방법.

[0328] (E8)

[0329] R₂는 불소 원자이고,[0330] R₉는 -C(=O)-O-CH₃이고,

- [0331] X_1 은 염소 원자인,
- [0332] (E7)에 기재된 방법.
- [0333] 본 개시에 의해 제공되는 발명은 또한, 예를 들어 하기 (F1)에 기재된 화합물을 포함한다.
- [0334] (F1)
- [0335] (2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸메틸 카보네이트.

발명의 효과

- [0336] 본 개시에 의해, RAF/MEK 복합체 안정화 활성 및/또는 MEK 저해 활성을 가져, 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용한 특정의 아릴아마이드 유도체의 제조 방법으로서, 아릴아마이드 유도체를 적은 공정수로 얻는 것이 가능한 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [도 1] 도 1은, 샘플 1a(Form I)의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.
- [도 2] 도 2는, 샘플 1b(Form I)의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.
- [도 3] 도 3은, 샘플 1c의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.
- [도 4] 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 5] 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 6] 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 7] 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 8] 도 8은, 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 9] 도 9는, 인간 폐암 세포주 Calu-6을 피하 이식한 누드 마우스에 있어서의 종양 체적(평균±표준 편차)의 경시적 변화를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0338] 이하, 본 개시의 예시적인 실시형태를 설명한다.
- [0339] 본 개시에 있어서, 할로젠 원자란 불소 원자, 염소 원자, 브로민 원자, 또는 아이오딘 원자를 의미한다.
- [0340] 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.
- [0341] 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, 헥사다이엔일기, 헵텐일기, 헵타다이엔일기, 및 헵타트라이엔일기를 들 수 있다.
- [0342] 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.

- [0343] 본 개시에 있어서, C1~6 알콕시기란, 탄소수 1~6의 칙체 또는 분기쇄상의 알킬기를 갖는 알킬옥시기를 의미한다. 예를 들어, 메톡시기, 에톡시기, n-프로포시기, 아이소프로포시기, n-뷰톡시기, sec-뷰톡시기, tert-뷰톡시기, n-펜톡시기, 및 n-헥속시기를 들 수 있다.
- [0344] 본 개시에 있어서, C1~6 알킬싸이오기란, 탄소수 1~6의 칙체 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.
- [0345] 본 개시에 있어서, C3~6 사이클로알킬기란, 환을 구성하는 원자수가 3~6인 단환식 환상 알킬기를 의미한다. 예를 들어, 사이클로프로필기, 사이클로뷰틸기, 사이클로펜틸기, 및 사이클로헥실기를 들 수 있다.
- [0346] 본 개시에 있어서, 아릴기란, 탄소수 6~10의 방향족 탄화수소기를 의미한다. 예를 들어, 페닐기, 1-나프틸기, 및 2-나프틸기를 들 수 있다.
- [0347] 본 개시에 있어서, 약학상 허용될 수 있는 염으로서는, 예를 들어, 염산염, 브로민화 수소산염, 아이오딘화 수소산염, 황산염, 인산염 등의 무기산염; 메테인설폰산염, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산염 등의 설폰산염; 흔산염, 아세트산염, 옥살산염, 말레산염, 푸마르산염, 시트르산염, 말산염, 석신산염, 말론산염, 글루콘산염, 맨델산염, 벤조산염, 살리실산염, 플루오로아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 타르타르산염, 프로피온산염, 글루타르산염 등의 카복실산염; 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 세슘염, 루비듐염 등의 알칼리 금속염; 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.
- [0348] 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.
- [0349] 본 개시의 제1 태양은, 하기 일반식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물을 제조하는 방법으로서, 하기 공정(I)을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0350] 본 개시의 제2 태양은, 하기 일반식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 약학상 허용될 수 있는 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 약학상 허용될 수 있는 용매화물을 제조하는 방법으로서, 하기 공정(II)을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0351] [화학식 15]
- (1)
- [0352] [0353] [식 중,
- [0354] R₁은 $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 또는 $-S(=O)_2-R_{11}$ 이고,
- [0355] R₁₁은, 수소 원자, C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고,
- [0356] R₂는 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,
- [0357] 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.),

되어 있어도 된다.) 또는 C1~6 알콕시기(당해 C1~6 알콕시기는 할로젠 원자, 하이드록시기 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0358] R₄는 수소 원자, 할로젠 원자, C1~6 알킬기, C2~7 알켄일기, C2~7 알킨일기, C3~6 사이클로알킬기 또는 C1~6 알킬싸이오기이고,

[0359] R₅는 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0360] R₆은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0361] R₇은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0362] R₈은 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C1~6 알킬기이다.]

[0363] 본 개시의 제1 태양의 방법은, 바람직한 일 실시형태에 있어서 하기 공정(II)를 추가로 포함한다.

[0364] 본 개시의 제1 태양의 방법은, 바람직한 일 실시형태에 있어서 하기 공정(II) 및 (III)을 추가로 포함한다.

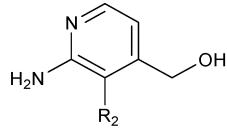
[0365] 본 개시의 제2 태양의 방법은, 바람직한 일 실시형태에 있어서 하기 공정(III)을 추가로 포함한다.

[0366] 본 개시의 제3 태양은, 하기 일반식(4)로 표시되는 화합물을 제조하는 방법으로서, 하기 공정(I)을 포함하는 방법을 제공한다.

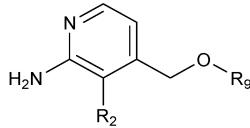
[0367] 공정(I):

[0368] 하기 일반식(2)로 표시되는 화합물을, 용매 중, X₁-R₉로 표시되는 화합물 및 염기와 반응시켜, 하기 일반식(4)로 표시되는 화합물을 얻는 공정

[0369] [화학식 16]



(2)



(4)

[0370]

[식 중,

[0372] R₂는 상기와 동의이고,

[0373] X₁은 할로젠 원자 또는 -O-R₉이고,

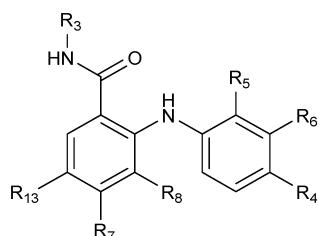
[0374] R₉는 -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-O-R₁₂ 또는 -P(=O)(-O-R₁₂)₂이고,

[0375] R₁₂는 C1~6 알킬기 또는 아릴기이다.]

[0376] 공정(II):

[0377] 일반식(4)로 표시되는 화합물을, 용매 중, 촉매의 존재하, 하기 일반식(10)으로 표시되는 화합물과 반응시켜, 하기 일반식(5)로 표시되는 화합물을 얻는 공정

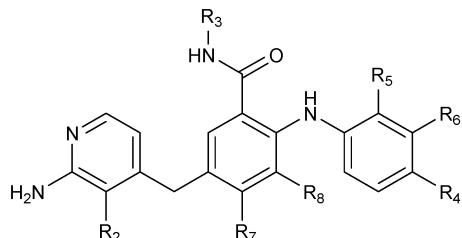
[0378] [화학식 17]



(10)

[0379]

[0380] [화학식 18]



(5)

[0381]

[식 중,

[0383]

 R_{13} 은 $-B(-OR_{14})(-OR_{15})$ 또는 $-BF_3K$ 이고,

[0384]

R_{14} 및 R_{15} 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 C1~6 알콕시기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 된다.)이거나, 또는 R_{14} 및 R_{15} 는, 개재하는 산소 원자 및 봉소 원자와 하나로 되어 5~8원의 포화 또는 불포화 환(당해 환은, C1~6 알킬기, C1~6 알콕시기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되고, 또한, 벤젠환과 축합하고 있어도 된다.)을 형성하고 있고,

[0385]

 R_2 ~ R_9 는 상기와 동의이다.]

[0386]

공정(III):

[0387]

일반식(5)로 표시되는 화합물을 $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 또는 $X_2-S(=O)_2-R_{11}$ 로 표시되는 화합물과 반응시켜, 일반식(1)로 표시되는 화합물 혹은 그 염 또는 상기 화합물 혹은 염의 용매화물을 얻는 공정

[0388]

[식 중, X_2 는 할로젠 원자이고, R_{11} 은 상기와 동의이다.]

[0389]

 R_1 은, 바람직하게는 $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 이다.

[0390]

R_{11} 은, 바람직하게는 C1~6 알킬기(당해 C1~6 알킬기는 할로젠 원자 또는 C1~6 알콕시기로 치환되어 있어도 된다.) 또는 C3~6 사이클로알킬기(당해 C3~6 사이클로알킬기는 C1~6 알킬기로 치환되어 있어도 된다.)이고, 보다 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.

[0391]

R_2 는, 바람직하게는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고, 보다 바람직하게는 할로젠 원자이며, 더 바람직하게는 불소 원자이다.

[0392]

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.

[0393]

R_4 는, 바람직하게는 할로젠 원자 또는 사이클로프로필기이며, 보다 바람직하게는 아이오딘 원자 또는 사이클로프로필기이다.

[0394]

 R_5 는, 바람직하게는 할로젠 원자이며, 보다 바람직하게는 불소 원자이다.

[0395]

 R_6 은, 바람직하게는 수소 원자이다.

[0396]

R_7 은, 바람직하게는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고, 보다 바람직하게는 수소 원자 또는 불소 원자이며, 더 바람직하게는 불소 원자이다.

[0397]

 R_8 은, 바람직하게는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고, 보다 바람직하게는 수소 원자 또는 불소 원자이며, 더 바

람직하게는 불소 원자이다.

[0398] X_1 은, 바람직하게는 할로겐 원자이며, 보다 바람직하게는 염소 원자이다.

[0399] R_9 은, 바람직하게는 $-C(=O)-O-R_{12}$ (여기서, R_{12} 는 C1~6 알킬기 또는 아릴기이다.)이고, 보다 바람직하게는 $-C(=O)-O-CH_3$ 이다.

[0400] 일반식(1)의 화합물로서는, 예를 들어 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드를 들 수 있다.

[0401] 일반식(4)의 화합물로서는, 예를 들어(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸메틸 카보네이트를 들 수 있다.

[0402] 일반식(2)의 화합물로서는, 예를 들어(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메탄올을 들 수 있다. 예를 들어 (2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메탄올은 시판되는 시약으로서 입수할 수 있다.

[0403] X_1-R_9 의 화합물로서는, 예를 들어, 클로로폼산 메틸, 클로로폼산 에틸, 무수 아세트산, 아세틸 클로라이드, 클로로인산 다이메틸, 클로로인산 다이에틸, 및 클로로인산 다이페닐을 들 수 있다. 바람직하게는, 예를 들어, 클로로폼산 메틸 및 클로로폼산 에틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종이며, 보다 바람직하게는 예를 들어 클로로폼산 메틸이다. 예를 들어 클로로폼산 메틸은 시판되는 시약으로서 입수할 수 있다.

[0404] 공정(I)에서 사용되는 염기로서는, 예를 들어, 트라이에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, N-메틸모폴린, 이미다졸, 페리딘, N,N-다이메틸아미노페리딘, 2,6-다이메틸페리딘, 1-메틸이미다졸, 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔을 들 수 있다. 바람직하게는, 예를 들어, N,N-다이메틸아미노페리딘 및 1-메틸이미다졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종이며, 보다 바람직하게는 예를 들어 N,N-다이메틸아미노페리딘이다.

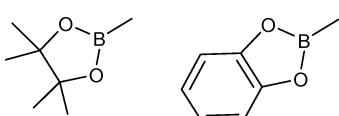
[0405] 공정(I)에서 사용되는 용매로서는, 예를 들어, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세트산 에틸, 아세트산 아이소프로필, 아세토나이트릴, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸이미다졸리딘온, 다이메틸설파사이드, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로페란, 사이클로펜틸 메틸 에터, tert-부틸 메틸 에터, 톨루엔, 자일렌, 헵테인, 및 사이클로헥세인을 들 수 있다. 바람직하게는, 예를 들어, 아세토나이트릴, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로페란, 사이클로펜틸 메틸 에터, 및 tert-부틸 메틸 에터로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종이며, 보다 바람직하게는 예를 들어 아세토나이트릴이다.

[0406] 공정(I)의 반응은, 적당한 온도(예를 들어, 0°C~40°C)에서 일정 시간(예를 들어, 0.5시간~24시간), 반응 혼합물을 교반하는 것에 의해 행할 수 있다.

[0407] 공정(I)의 반응 종료 후의 혼합물은 그대로 다음의 공정에 제공해도 되고, 예를 들어 단리 또는 정제를 행하고 나서 다음의 공정에 제공해도 된다.

[0408] R_{13} 은, 바람직하게는 하기 식(a)의 기, 하기 식(b)의 기, $-B(-OH)_2$, 또는 $-BF_3K$ 이고, 보다 바람직하게는 하기 식(a)의 기이다.

[0409] [화학식 19]



(a)

(b)

[0410]

[0411] 일반식(10)의 화합물로서는, 예를 들어 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보란-2-일)벤즈아마이드를 들 수 있다.

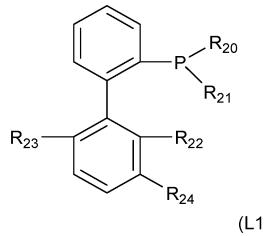
[0412] 일반식(5)의 화합물로서는, 예를 들어 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드를 들 수 있다.

[0413] 공정(II)에서 사용되는 촉매로서는, 예를 들어 팔라듐 촉매 또는 니켈 촉매를 들 수 있다.

[0414] 팔라듐 촉매로서는, 예를 들어, 비스(알릴클로로팔라듐), 테트라카이스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 트리스(다이벤

질리덴아세톤)다이팔라듐, 및 아세트산 팔라듐(II)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종과, 하기 일반식(L1)로 표시되는 화합물의 조합을 들 수 있다.

[0415] [화학식 20]



[0416]

[식 중,

[0418] R₂₀ 및 R₂₁은 각각 독립적으로 C3~6 사이클로알킬기이고,

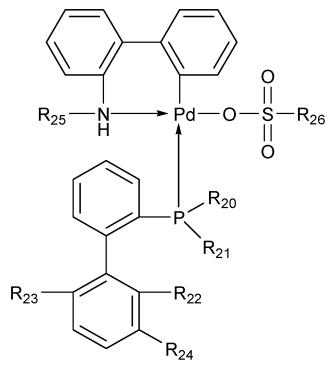
[0419] R₂₂는 C1~6 알콕시기 또는 아미노기(당해 아미노기는 C1~6 알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0420] R₂₃은 수소 원자 또는 C1~6 알콕시기이고,

[0421] R₂₄는 수소 원자 또는 -S(=O)₂-O-Na이다.]

[0422] 팔라듐 촉매로서는 또한, 예를 들어 하기 일반식(L2)로 표시되는 화합물을 들 수 있다.

[0423] [화학식 21]



[0424]

[식 중,

[0426] R₂₀ 및 R₂₁은 각각 독립적으로 C3~6 사이클로알킬기이고,

[0427] R₂₂는 C1~6 알콕시기 또는 아미노기(당해 아미노기는 C1~6 알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 된다.)이고,

[0428] R₂₃은 수소 원자 또는 C1~6 알콕시기이고,

[0429] R₂₄는 수소 원자이고,

[0430] R₂₅는 수소 원자 또는 C1~6 알킬기이고,

[0431] R₂₆은 C1~6 알킬기이고,

[0432] 화살표는 배위 결합을 나타낸다.]

[0433] R₂₀ 및 R₂₁은, 바람직하게는 사이클로헥실기이다.

[0434] R₂₂는, 바람직하게는 메톡시기, 아이소프로록시기 또는 N,N-다이메틸아미노기이다.

[0435] R₂₃은, 바람직하게는 수소 원자, 메톡시기 또는 아이소프로록시기이다.

- [0436] R_{24} 는, 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0437] R_{25} 는, 바람직하게는 수소 원자 또는 메틸기이다.
- [0438] R_{26} 은, 바람직하게는 메틸기이다.
- [0439] 일반식(L1)로 표시되는 화합물은, 바람직하게는, 예를 들어, 2',6'-다이메톡시-2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐, 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시바이페닐, 및 2-다이사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종이다.
- [0440] 일반식(L2)로 표시되는 화합물은, 바람직하게는, 예를 들어,
- [0441] (2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이메톡시바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설품산염,
- [0442] 2-다이사이클로헥실포스피노-2-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐(2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 메테인설품산염, 및
- [0443] (2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(I)
I) 메테인설품산염
- [0444] 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종이며, 보다 바람직하게는 예를 들어
- [0445] (2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(I)
I) 메테인설품산염
- [0446] 이다.
- [0447] 니켈 촉매로서는, 예를 들어, 비스(1,5-사이클로옥타다이엔)니켈 및 염화 니켈(II)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종과, 트라이사이클로헥실포스핀, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센, 및 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로페인으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 조합을 들 수 있다.
- [0448] 니켈 촉매로서는 또한, 예를 들어,
- [0449] 다이클로로비스(트라이사이클로헥실포스핀)니켈(II),
- [0450] 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]니켈(II), 및
- [0451] 다이클로로[1,3-비스(다이페닐포스피노)프로페인]니켈(II)
- [0452] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종을 들 수 있다.
- [0453] 공정(II)에서 사용되는 촉매는, 바람직하게는, 예를 들어,
- [0454] 비스(알릴클로로팔라듐)과 2',6'-다이메톡시-2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐의 조합,
- [0455] 비스(알릴클로로팔라듐)과 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시바이페닐의 조합,
- [0456] 비스(알릴클로로팔라듐)과 2-다이사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐의 조합,
- [0457] (2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이메톡시바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설품산염,
- [0458] 2-다이사이클로헥실포스피노-2-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐(2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) 메테인설품산염, 및
- [0459] (2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(I)
I) 메테인설품산염
- [0460] 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나이며, 보다 바람직하게는 예를 들어
- [0461] (2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로록시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(I)
I) 메테인설품산염
- [0462] 이다.

- [0463] 촉매로서 2종 이상의 화합물의 조합이 사용되는 경우, 그들은 용매 중에서 예를 들어 착체를 형성해도 된다.
- [0464] 공정(II)에서 사용되는 용매로서는 예를 들어 C1~6 알코올을 들 수 있다. 바람직하게는 예를 들어 C2~3 알코올이며, 보다 바람직하게는 예를 들어 에탄올이다.
- [0465] 공정(II)의 반응은, 적당한 온도(예를 들어, 40°C~90°C)에서 일정 시간(예를 들어, 0.5시간~24시간), 반응 혼합물을 교반하는 것에 의해 행할 수 있다.
- [0466] 공정(II)의 반응 종료 후의 혼합물은 그대로 다음의 공정에 제공해도 되고, 예를 들어 단리 또는 정제를 행하고 나서 다음의 공정에 제공해도 된다.
- [0467] 공정(III)에 있어서 일반식(5)의 화합물과 반응시키는 화합물($X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 또는 $X_2-S(=O)_2-R_{11}$)은, 바람직하게는 $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 이며, 보다 바람직하게는 N-메틸설파모일 클로라이드이다.
- [0468] 공정(III)에서 사용되는 용매로서는, 예를 들어, 아세토나이트릴, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸이미다졸리딘온, N,N-다이메틸프로파렌유레아, 테트라메틸유레아, 다이메틸설파사이드, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로파란, 피리딘, 디클로로메테인, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직하게는, 예를 들어, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N-다이메틸이미다졸리딘온, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 또는 그들의 혼합 용매이며, 보다 바람직하게는 예를 들어 N,N-다이메틸이미다졸리딘온과 테트라하이드로퓨란의 혼합 용매이다.
- [0469] 공정(III)에 있어서 예를 들어 나트륨염을 제조하는 경우, 나트륨염의 제조에 사용되는 용매로서는, 예를 들어, 아세톤, 아세토나이트릴, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로파란, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직하게는, 예를 들어, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, tert-뷰틸 메틸 에터, 헵테인, 및 그들의 혼합 용매이다.
- [0470] 공정(III)에 있어서 예를 들어 나트륨염을 제조하는 경우, 나트륨염을 결정으로서 석출시키는 데 사용되는 용매로서는, 예를 들어, 아세톤, 아세토나이트릴, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 4-메틸테트라하이드로파란, 사이클로펜틸 메틸 에터, tert-뷰틸 메틸 에터, 톨루엔, 자일렌, 헵테인, 및 그들의 혼합 용매를 들 수 있다. 바람직하게는, 예를 들어, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, tert-뷰틸 메틸 에터, 헵테인, 또는 그들의 혼합 용매이며, 보다 바람직하게는 예를 들어 아세톤과 테트라하이드로퓨란과 tert-뷰틸 메틸 에터의 혼합 용매이다.
- [0471] 공정(III)의 반응은, 적당한 온도(예를 들어, -10°C~30°C)에서 일정 시간(예를 들어, 0.5시간~24시간), 반응 혼합물을 교반하는 것에 의해 행할 수 있다.
- [0472] 제1 또는 제2 태양의 방법에 의해 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 나트륨염을 제조하는 경우, 하기 식(X)으로 표시되는 화합물 또는 그 나트륨염이 생성될 수 있다.
- [0473] [화학식 22]
- (X)
- [0474]
- [0475] 즉, 일 태양에 있어서, 본 개시는, 식(X)으로 표시되는 화합물 또는 그 나트륨염을 제공한다.
- [0476] 또한, 일 태양에 있어서, 본 개시는, 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 나트륨염과 식(X)으로 표시되는 화합물 또는 그 나트륨염을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0477] 일 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 의약 조성물, 바람직하게는, 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 나트륨염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물이다.

- [0478] 일 실시형태에 있어서, 상기 의약 조성물은 세포 증식성 질환, 특히 암의 치료 또는 예방용 의약 조성물이다.
- [0479] 식(X)의 화합물 또는 그 나트륨염이 생성되는 경우, 생성되는 식(X)의 화합물 또는 그 나트륨염의 양은 적고, 생성되는 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 나트륨염의 중량에 대해서, 예를 들어, 3.0w/w% 이하, 2.0w/w% 이하, 1.0w/w% 이하, 0.8w/w% 이하, 0.5w/w% 이하, 또는 0.3w/w% 이하이다.
- [0480] 즉, 상기 조성물에 포함되는 식(X)의 화합물 또는 그 나트륨염의 양은, 조성물에 포함되는 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 나트륨염의 중량에 대해서, 예를 들어, 3.0w/w% 이하, 2.0w/w% 이하, 1.0w/w% 이하, 0.8w/w% 이하, 0.5w/w% 이하, 또는 0.3w/w% 이하이다.
- [0481] 상기 조성물에 포함되는 식(X)의 화합물 또는 그 나트륨염의 양은, 예를 들어 HPLC 분석에 의해 측정할 수 있다. HPLC의 분석 조건으로서는, 예를 들어, 후게(後揭)의 표 1에 기재된 분석 조건 C를 들 수 있다.
- [0482] 상기 조성물에 포함되는 식(X)의 화합물 또는 그 나트륨염의 양을 HPLC 분석에 의해 측정하는 경우, 식(X)의 화합물의 피크 면적은, 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드, 식(X)의 화합물, 및 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드의 그 외의 분해물의 피크 면적의 합계에 대해서, 예를 들어, 3.0% 이하, 2.0% 이하, 1.0% 이하, 0.8% 이하, 0.5% 이하, 또는 0.3% 이하이다.
- [0483] 본 개시의 발명의 실시에 관련되어 있는 화합물 또는 그 염의 종정(種晶)을 사용하는 경우가 있을 수 있다. 일 반적으로, 종정은, 예를 들어, 당해 화합물 또는 염의 용액을 냉각하거나, 당해 화합물 또는 염에 대해서 용해도가 작은 용매(빈용매)를 첨가하거나, 당해 화합물 또는 염의 용액이 들어간 용기의 벽을 스파츌러로 문지르거나, 또는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 나서 당해 화합물 또는 염의 용액을 감압 농축하는 등, 당 업자에게 잘 알려진 방법으로 취득할 수 있다.
- [0484] 본 명세서에서 이용되는 약어의 예를 그 의미와 함께 이하에 듣다.
- [0485] AA: 아세트산 암모늄
- [0486] tAmOH: tert-아밀 알코올
- [0487] Boc: tert-뷰톡시카보닐
- [0488] tBuOH: tert-뷰탄올
- [0489] 2-BuOH: 2-뷰탄올
- [0490] tBuXPhos: 2-다이-tert-뷰틸포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐
- [0491] tBuDavePhos: 2-다이-tert-뷰틸포스피노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐
- [0492] COMU: (1-사이아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노모풀리노카베늄 혼사플루오로인산염
- [0493] CPME: 사이클로펜틸 메틸 에터
- [0494] CyJohnPhos: 2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐
- [0495] DavePhos: 2-다이사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-다이메틸아미노)바이페닐
- [0496] DBU: 다이아자바이사이클로운데센
- [0497] DCC: N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드
- [0498] DCM: 다이클로로메테인
- [0499] DIPEA: N,N-다이아이소프로필에틸아민
- [0500] DMA: N,N-다이메틸아세트아마이드
- [0501] DMAP: N,N-다이메틸아미노피리딘

- [0502] DMF: N,N-다이메틸폼아마이드
- [0503] DMI: 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온
- [0504] DMSO: 다이메틸설폭사이드
- [0505] EDC: 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드
- [0506] EDC · HCl: 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염
- [0507] EtOH: 에탄올
- [0508] FA: 폼산
- [0509] HATU: 0-(7-օ-자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로인산염
- [0510] HOAt: 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸
- [0511] HOOBT: 3,4-다이하이드로-3-하이드록시-4-옥소-1,2,3-벤조트라이아진
- [0512] IPA: 아이소프로판올
- [0513] JohnPhos: (2-바이페닐)다이-tert-뷰틸포스핀
- [0514] LDA: 리튬 다이아이소프로필아마이드
- [0515] 2-MeTHF: 2-메틸테트라하이드로퓨란
- [0516] MTHP: 4-메틸테트라하이드로피란
- [0517] MeCN: 아세토나이트릴
- [0518] MeOH: 메탄올
- [0519] MePhos: 2-다이사이클로헥실포스피노-2'-메틸바이페닐
- [0520] NMP: N-메틸-2-파롤리돈
- [0521] 1-PrOH: 1-프로판올
- [0522] [PdCl(allyl)]₂: 비스(알릴클로로팔라듐)
- [0523] RuPhos: 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로폭시바이페닐
- [0524] RuPhos-Pd-G3: (2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로폭시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염
- [0525] SPhos: 2',6'-다이메톡시-2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐
- [0526] TBME: tert-뷰틸 메틸 에터
- [0527] TBS: tert-뷰틸다이메틸실릴
- [0528] TFA: 트라이플루오로아세트산
- [0529] THF: 테트라하이드로퓨란
- [0530] Xantphos: 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐
- [0531] XPhos-Pd-G3: (2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설폰산염
- [0532] 본 명세서에 있어서 「실온」 이란 약 20°C ~ 약 25°C의 온도를 의미한다.
- [0533] 실시예
- [0534] 이하, 본 개시를 실시예에 기초하여 더 상세히 설명하지만, 본 개시는 이하의 실시예로 한정되는 것은 아니다.
- [0535] [합성 예]

[0536] 이하의 합성 예에 있어서, 고속 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석은, 이하의 표 1에 기재된 분석 조건 중 어느 하나를 이용하여 행했다. 각 화합물의 검출은, 포토다이오드 어레이 검출기 또는 질량 분석계를 이용하여 행했지만, 증발 광산란 검출 등의 다른 수법을 이용해도 된다.

[0537] [표 1-1]

표 1

분석 조건	장치	칼럼	칼럼 온도	검출 파장 (PDA)
A	Waters H-Class	InertSustain AQ-C18 HP 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 3 μ m	35°C	210-400 nm
B	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35°C	210-400 nm
C	Waters H-Class	InertSustain AQ-C18 HP 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 3 μ m	35°C	210-400 nm
D	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 5 μ m	35°C	210-400 nm
E	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

[0538]

[표 1-2]

표 1(계속)

분석 조건	이동상	그래디언트		유속 (mL/분)
		주입 후의 A/B 시간(분)		
A	A) 0.05% TFA/ H ₂ O B) 0.05% TFA/ MeCN	0-5.0 5.0-6.0	100/0 → 0/100 0/100	0.5
B	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1
C	A) 0.05% TFA/ H ₂ O B) 0.05% TFA/ MeCN	0-10.0 10.0-15.0 15.0-16.0	65/35 → 55/45 55/45 → 0/100 0/100	0.5
D	A) MeOH B) 10 mM AA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	0.9
E	A) 0.05% TFA/ MeCN B) 0.05% TFA/ H ₂ O	0-1.5 1.5-2.0	5/95 → 100/0 100/0	1

[0540]

[0541] NMR은, 핵자기 공명 장치 JNM-ECZ500R(JEOL제)을 이용하여 측정했다. NMR 데이터는, ppm(parts per million) (δ)으로 나타내고, 샘플 용매로부터의 드레톱 로크 신호를 참조했다.

[0542] 시판되는 시약은 추가로 정제하지 않고 이용했다.

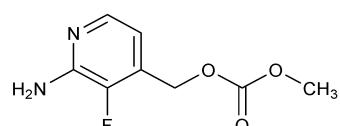
[0543] 모든 비수성 반응은 무수 용매 중에서 실시했다.

[0544] 감압 농축 또는 용매 중류제거는 로터리 이배퍼레이터를 이용하여 행했다.

[0545] (합성 예 1)

[0546] (2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸메틸 카보네이트(화합물 4A)의 합성

[0547] [화학식 23]



[0548]

[0549] (1-1) (2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸메틸 카보네이트(화합물 4A)의 합성

[0550] (2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메탄올(화합물 2A)(30.0g, 211mmol) 및 DMAP(28.4g, 232mmol)를 반응 용기에 첨가한 후, 질소 치환했다. MeCN(885mL)을 첨가하고, 반응액의 균일화를 확인한 후, 클로로포스산 메틸(화합물 3A)(16.2mL, 211mmol)을 1시간에 걸쳐 적하했다. MeCN(15mL)을 가하고, 25°C에서 2시간 교반했다. 감압하 40°C에서 용액량 90mL까지 용매를 중류제거한 후, 아세트산 아이소프로필(900mL)을 가했다. 이 용액을 15% 염화 나트륨 수용액(300mL)으로 1회, 15% 염화 암모늄 수용액(300mL)으로 1회, 물(150mL)로 2회 세정하고, 감압하 40°C

에서 용액량 90mL까지 용매를 증류제거했다. 얻어진 용액에 툴루엔(300mL)을 첨가한 후, 감압하 40°C에서 용액량 90mL까지 용매를 증류제거했다. 다시 툴루엔(300mL)을 첨가한 후, 감압하 40°C에서 용액량 90mL까지 용매를 증류제거했다. 추가로 툴루엔(30mL)을 첨가하고, 용액 내온을 60°C까지 승온하여 석출된 고체를 용해시킨 후, 30분에 걸쳐 40°C까지 강온했다. 후술하는 (1-2)에서 얻어진 종정(75mg)을 첨가하고, 용액을 30분간 교반했다. 그 후, 용액 내온을 30분간에 걸쳐 25°C까지 강온하고, 30분간 교반했다. 헵테인(60mL)을 30분간에 걸쳐 첨가하고, 30분간 교반했다. 다시 헵테인(60mL)을 30분간에 걸쳐 첨가하고, 1시간 30분간 교반했다. 추가로 헵테인(120mL)을 30분간에 걸쳐 첨가하고, 30분간 교반했다. 석출된 고체를 여과하여 취하고, 헵테인(45mL) 및 툴루엔(15mL)의 혼합 용매로 세정 후, 감압 건조하여 화합물 4A(35.1g, 수율 83%)를 얻었다.

[0551] HPLC 순도: 98.86%(분석 조건 A)

[0552] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 7.69(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.47(1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 6.26(2H, s), 5.15(2H, s), 3.73(3H, s).

[0553] MS(ESI $^+$) m/z: 201[M+H] $^+$

[0554] (1-2) (2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸메틸 카보네이트(화합물 4A)의 종정의 합성

[0555] 질소 분위기하, 반응 용기에 (2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메탄올(화합물 2A)(10.0g, 70.4mmol) 및 DMAP(12.9g, 106mmol)를 첨가한 후, 질소 치환했다. MeCN(300mL)을 첨가하고, 교반에 의해 얻어진 균일 용액에, 클로로폼산 메틸(화합물 3A)(5.4mL, 70mmol)을 외온 25°C에서 1시간에 걸쳐 적하했다. 얻어진 반응액을 3시간 교반한 후, 감압 농축했다. 농축 잔사에 2-MeTHF(100mL)를 가하고, 감압 농축하고, 잔사에 2-MeTHF(100mL)를 첨가하고 재차 농축했다. 농축 잔사에 2-MeTHF(50mL)를 가하고 석출된 고체를 여과 분별한 후, 여과물을 2-MeTHF(30mL)로 세정했다(얻어진 세정액을 세정액 1이라고 부른다.). 잔류물을 재차 2-MeTHF(100mL)로 세정했다(얻어진 세정액을 세정액 2라고 부른다.). 여과액과 세정액 1을 합치고, 전체량 25mL까지 감압 농축한 후, 2-MeTHF(5mL)를 가하고, 외온 40°C에서 가열 교반하여 균일 용액을 얻었다. 이 용액에 헵테인(30mL)을 1시간에 걸쳐 첨가한 후, 외온 35°C로 냉각했다. 얻어진 혼합물에 재차 헵테인(30mL)을 1시간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 외온 25°C로 냉각했다. 석출된 고체를 여과 분별한 후, 여과물을 헵테인/2-MeTHF 혼합액(3:1, 28mL)으로 세정하고, 여과액과 세정액을 합치고 감압 농축했다. 이 농축 잔사와, 여과 후의 반응 용기 내에 잔류한 잔사와, 세정액 2를 감압 농축하여 얻어지는 잔사를 합치고, 아세트산 에틸 및 헵테인을 이동상으로 하는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에서 정제하여, 얻어진 화합물 4A의 아세트산 에틸/헵테인 용액을 감압 농축했다. 농축에 의해 얻어진 무색의 고체를 감압하 외온 40°C에서 건조하여, 화합물 4A(4.2g, 수율 30%)를 결정으로서 얻었다.

[0556] HPLC 순도: 99.99%(분석 조건 A)

[0557] (1-3) 각종 용매의 반응 선택성 및 반응률

[0558] 하기 표 2에 기재된 용매에 대해 반응 선택성 및 반응률을 다음과 같이 조사했다. 반응 용기에 (2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메탄올(화합물 2A), DMAP 및 용매를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반했다. 화합물 2A에 대해서 1.0당량분의 클로로폼산 메틸(화합물 3A)을 첨가한 후, 교반을 소정 시간(표 2에 기재된 시간) 추가로 계속했다. 얻어진 반응 혼합물에 대해, 분석 조건 A를 이용하여 HPLC 분석을 행했다.

[0559] 결과를 표 2에 나타낸다. 표 2는, 하기 불순물 A, 불순물 B 또는 불순물 C와 화합물 4A의 피크 면적비, 및 하기 식에 따라 산출된 반응률을 나타낸다.

[0560] 반응률=[화합물 4A의 피크 면적/(화합물 2A의 피크 면적+화합물 4A의 피크 면적)] $\times 100\%$

[0561] 화합물 2A

[0562] HPLC 유지 시간 약 0.77분

[0563] 화합물 4A

[0564] HPLC 유지 시간 1.63분

[0565] 불순물 A

[0566] LCMS m/z 258

[0567] HPLC 유지 시간 2.24분

[0568] 불순물 B

[0569] LCMS m/z 369

[0570] HPLC 유지 시간 2.47분

[0571] 불순물 C

[0572] LCMS m/z 427

[0573] HPLC 유지 시간 3.11분

표 2

표 2

용매	화합물2A 의 첨가량	DMAP 의 당량	교반 시간	불순물A/ 화합물4A	불순물B/ 화합물4A	불순물C/ 화합물4A	반응률
2-MeTHF 4 mL	200 mg	1.0	1 시간	0.017	0.001	0.010	90%
MTHP 4 mL	200 mg	1.0	1 시간	0.028	0.017	0.026	73%
THF 4 mL	200 mg	1.0	1 시간	0.021	0.013	0.018	80%
CPME 4 mL	200 mg	1.0	1 시간	0.022	0.006	0.010	80%
TBME 4 mL	200 mg	1.0	1 시간	0.021	0.001	0.006	92%
MeCN 3 mL	100 mg	1.0	1 시간	0.003	ND	ND	81%
MeCN 3 mL	100 mg	1.1	1 시간	0.004	ND	ND	88%
MeCN 3 mL	100 mg	1.5	30 분	ND	ND	ND	94%

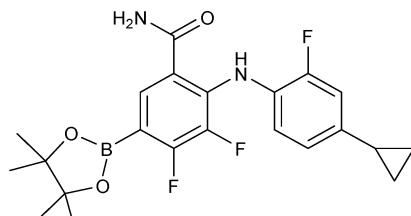
ND: 불검출

[0574] [0575] 상기 결과로부터 분명한 바와 같이, MeCN은 반응 선택성 및 반응률의 점에서 우수하다.

[0576] (합성 예 2)

[0577] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보란-2-일) 벤즈아마이드(화합물 10A)의 합성

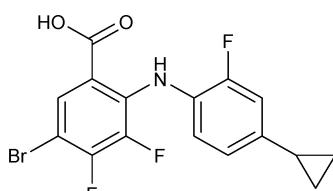
[0578] [화학식 24]



[0579]

[0580] (2-1) 5-브로모-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산(화합물 8A)의 합성

[0581] [화학식 25]



[0582]

[0583] 1M 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 THF 용액(206mL, 206mmol)을 넣은 반응 용기를 외온 -15°C로 냉각하고,

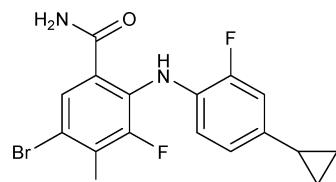
4-사이클로프로필-2-플루오로아닐린(11.6g, 76.5mmol)의 THF(30mL) 용액을 적하했다. 추가로 5-브로모-2,3,4-트라이플루오로벤조산(15.0g, 58.8mmol)의 THF(120mL) 용액을 30분에 걸쳐 적하하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 5M 염산(118mL)을 가하고, 실온으로 승온하고, 아세트산 아이소프로필(75mL)로 추출했다. 유기층을 물(75mL)로 2회, 15% 염화 나트륨 수용액(75mL)으로 1회 순차적으로 세정하고, 감압 농축했다. 얻어진 농축 잔사에 아세톤(120mL)을 가하고, 가열 용해한 후, 물(45mL) 및 종정(150mg)을 가하여 결정을 석출시켰다. 얻어진 슬리리에 물(45mL)을 가하고, 결정을 여과하여 취했다. 아세톤/물(1/2)의 혼합액으로 세정하고, 감압하 외온 40°C에서 건조시켜 화합물 8A(19.4g, 수율 85%)를 얻었다.

[0584] LCMS m/z : 386[M+H]⁺

[0585] HPLC 유지 시간: 0.62분(분석 조건 B)

[0586] (2-2) 5-브로모-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 9A)의 합성

[0587] [화학식 26]



[0588] 5-브로모-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤조산(화합물 8A)(13.0g, 33.7mmol)을 넣은 반응 용기에 MeCN(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 가했다. 결정을 여과하여 취하고, 물로 세정하고, 감압하 외온 40°C에서 건조시켜 화합물 9A(12.0g, 수율 93%)를 얻었다.

[0589] LCMS m/z : 385[M+H]⁺

[0591] HPLC 유지 시간: 0.52분(분석 조건 B)

[0592] (2-3) 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보란-2-일)벤즈아마이드(화합물 10A)의 합성

[0593] 질소 분위기하, 아세트산 칼륨(7.64g, 77.8mmol), 5-브로모-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 9A)(10.0g, 26.0mmol) 및 비스피나콜다이보론(7.25g, 28.6mmol)을 2-MeTHF(150mL)에 혼탁하고, 반응 용기 내를 질소 치환했다. 얻어진 혼합물을 XPhos-Pd-G3(440mg, 0.519mmol)을 가하고, 재차 반응 용기 내를 질소 치환했다. 혼합물을 외온 80°C로 가열하고, 6시간 교반했다. 혼합물을 실온 까지 냉각하고, 여과한 후, 여과액을 감압 농축했다. 잔사에 사이클로펜틸 메틸 에터(50mL)를 가하고, 재차 감압 농축했다. 얻어진 농축 잔사에 사이클로펜틸 메틸 에터(50mL)를 가하고, 재차 감압 농축한 후, 잔사에 사이클로펜틸 메틸 에터(50mL)를 가하고, 석출된 고체를 여과하여 취했다. 여과물을 사이클로펜틸 메틸 에터(30mL)로 세정 후, 감압하 40°C에서 건조하여 화합물 10A(7.02g, 수율 63%)를 얻었다.

[0594] HPLC 순도: 97.60%(분석 조건 A)

[0595] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 9.83(1H, brs), 8.40-8.32(1H, brs), 7.77(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.72-7.63(1H, brs), 6.96-6.90(2H, m), 6.83(1H, dd, $J=1.7$, 8.0Hz), 1.93-1.86(1H, m), 1.30(12H, s), 0.95-0.90(2H, m), 0.67-0.63(2H, m).

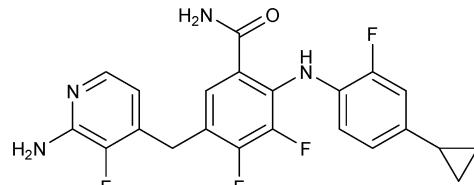
[0596] MS(ESI⁺) m/z : 433[M+H]⁺

[0597] 한편, 화합물 10A는, HPLC 분석 시에 일부가 가수분해를 받아 보론산이 된다. 그래서, 화합물 10A의 순도는, 화합물 10A(유지 시간 4.57분, m/z 433[M+H]⁺) 및 보론산(유지 시간 약 3.48분, m/z 351[M+H]⁺)의 피크 면적의 합계로부터 산출했다.

[0598] (합성 예 3)

[0599] 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 5A)의 합성

[0600] [화학식 27]



[0601] [0602] (3-1) 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 5A)의 합성

[0603] 반응 용기에 5-브로모-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 9A)(15.00g, 38.9mmol), 아세트산 칼륨(11.47g, 117mmol), 비스피나콜다이보론(10.88g, 42.8mmol) 및 2-MeTHF(113mL)를 첨가한 후, 반응 용기 내를 질소 치환했다. 이 반응액에 XPhos-Pd-G3(659mg, 0.779mmol)을 첨가한 후, 반응 용기 내의 질소 치환을 행했다. 반응액의 내온을 80°C까지 승온하고, 4시간 교반했다. 반응액의 내온을 25°C까지 강온한 후, (2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸메틸 카보네이트(화합물 4A)(11.69g, 58.4mmol), 탄산 칼륨(16.15g, 117mmol) 및 RuPhos-Pd-G3(1.629g, 1.947mmol)을 첨가했다. 반응 용기 내를 질소 치환한 후(반응 용기 내 산소 농도≤0.1%), 반응액의 내온을 75°C까지 승온했다. EtOH(52mL, 900mmol)를 (용액 내온이 60°C를 하회하지 않도록) 천천히 적하한 후, 4시간 30분간 교반했다. 화합물 4A의 분해를 확인한 후 (1% 미만), 2-MeTHF(113mL), N-아세틸-L-시스테인 수용액(1.271g, 113mL)을 첨가하고, 1시간 교반했다. 반응액의 내온을 40°C까지 강온한 후, 추출했다. 유기층을 0.1M 염산(113mL), 0.1M 인산 칼륨 수용액(113mL), 2% 염화나트륨 수용액(113mL)으로 순차적으로 세정하고, 얻어진 유기층을 여과했다. 여과액을 감압하에서 전체량 75mL까지 농축하고, 농축 잔사에 톨루엔(225mL)을 첨가했다. 용액량 75mL까지 감압하 용매를 증류제거한 후, 다시 톨루엔(225mL)을 첨가했다. 용액량 75mL까지 감압하 용매를 증류제거한 후, 내표준으로서 1-뷰탄올(12mL)을 첨가하고, ¹H-NMR을 측정하여 톨루엔의 함유량을 산출하고, 톨루엔을 첨가하여 톨루엔량 240mL의 용액으로 했다. 반응액의 내온을 110°C까지 승온하고, 고체의 완용을 확인한 후, 90°C까지 강온했다. 후술하는 (4-2) (5)에서 얻어진 종정(75mg)을 첨가한 후, 반응액의 내온을 80°C까지 강온하고, 1시간 교반했다. 용액 온도를 60°C까지 강온하고, 30분 교반했다. 용액 온도를 40°C까지 강온하고, 30분 교반했다. 용액 온도를 25°C까지 강온하고, 30분 교반했다. 용액 온도를 5°C까지 강온하고, 30분 교반했다. 석출된 고체를 여과하여 취하고, 톨루엔(45mL)으로 세정 후, 감압 여과하여 화합물 5A(12.6g, 수율 75%)를 얻었다.

[0604] HPLC 순도: 99.69%(분석 조건 A)

[0605] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 9.38(1H, brs), 8.19(1H, brs), 7.70(1H, brs), 7.65(1H, d, J=5.2Hz), 7.58(1H, d, J=6.9Hz), 6.90(1H, d, J=13.2), 6.81-6.76(2H, m), 6.38(1H, t, J=5.2Hz), 6.14(2H, brs), 3.91(2H, s), 1.90-1.84(1H, m), 0.92-0.88(2H, m), 0.64-0.61(2H, m).

[0606] MS(ESI⁺) m/z: 431[M+H]⁺

[0607] (3-2) 각종 용매의 반응 선택성 및 반응률

[0608] 하기 표 3에 기재된 용매에 대해 반응 선택성 및 반응률을 다음과 같이 조사했다. 반응 용기에 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보란-2-일)벤즈아마이드(화합물 10A)(100mg, 0.231mmol), MeTHF(1.5mL), (2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸메틸 카보네이트(화합물 4A)(93mg, 0.46mmol) 및 탄산 칼륨(96mg, 0.69mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용기 내를 질소 치환했다. 얻어진 혼합물에 비스(알릴클로로팔라듐)(2.1mg, 5.8 μmol), 2',6'-다이메톡시-2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐(4.8mg, 12 μmol) 및 용매(1.5mL)를 가하고, 반응 용기를 재차 질소 치환한 후, 반응액을 교반하면서 70°C로 승온했다. 첨가제(H₂O)(30 μL)를 약 30분에 걸쳐 첨가한 후 또는 첨가제(H₂O)를 첨가하지 않고, 교반을 추가로 1시간 계속하고, 얻어진 반응 혼합물에 대해, 분석 조건 A를 이용하여 HPLC 분석을 행했다.

[0609] 결과를 표 3에 나타낸다. 표 3은, 화합물 5A와 하기 불순물 D의 피크 면적비, 및 하기 식에 따라 산출된 반응률

을 나타낸다.

반응률=[(화합물 5A의 피크 면적+불순물 D의 피크 면적+불순물 E의 피크 면적)/(화합물 10A의 피크 면적+보론산의 피크 면적+화합물 5A의 피크 면적+불순물 D의 피크 면적+불순물 E의 피크 면적)]×100%

화합물 5A

HPLC 유지 시간 약 3.31분

불순물 D

HPLC 유지 시간 약 3.98분

불순물 E

LCMS m/z 611

HPLC 유지 시간 약 5.06분

丑 3

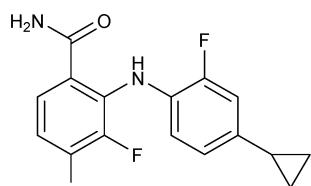
표 3

용매	첨가제	화합물5A／불순물D	반응률
DMI	H ₂ O	0.09	71%
Toluene	H ₂ O	0.33	56%
2-BuOH	H ₂ O	0.59	100%
CPME	H ₂ O	0.39	57%
EtOH	H ₂ O	4.97	100%
1-PrOH	H ₂ O	3.16	98%
IPA	H ₂ O	1.48	100%
tBuOH	H ₂ O	1.11	100%
tAmOH	H ₂ O	1.02	97%
EtOH	없음	4.84	98%

상기 결과로부터 분명한 바와 같이, EtOH는 반응 선택성 및 반응률의 점에서 우수하다.

한편, 불순물 D의 구조식, NMR 데이터, 및 m/z 는 하기와 같다.

[화학식 28]



¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 9.63(1H, brs), 8.25–8.20(1H, brs), 7.75–7.70(1H, brs), 7.61(1H, ddd, J=1.7, 5.7, 8.0Hz), 7.09–7.02(1H, m), 6.91(1H, dd, J=1.7, 12.0Hz), 6.85–6.80(2H, m), 1.91–1.85(1H, m), 0.93–0.89(2H, m) 0.65–0.62(2H, m)

$$\text{MS}(\text{ESI}^+) \text{ m/z: } 307[\text{M}+\text{H}]^+$$

(3-3) 각 죠 총매의 바우 선태선 및 바우를

하기 표 4에 기재된 촉매에 대해 반응 선택성 및 반응률을 다음과 같이 조사했다. 반응 용기에 2-(4-사이클로포로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보란-2-일)벤즈아마이드(화합물 10A)(100mg, 0.231mmol), MeTHF(1.5mL), (2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸메틸 카보네이트(화합물 4A)(93mg, 0.463mmol) 및 탄산 칼륨(96mg, 0.694mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용기 내를 질소 치환했다. 얹어진 화합물에 촉매 및 EtOH(0.7mL)를 가하고, 반응 용기를 재차 질소 치환했다. 반응액을 70°C에서 1.5시간

교반하고, 얻어진 반응 혼합물에 대해, 분석 조건 A를 이용하여 HPLC 분석을 행했다.

[0627] 결과를 표 4에 나타낸다. 표 4는, 화합물 5A와 상기 (3-2)에 기재된 불순물 D의 피크 면적비, 및 상기 (3-2)에 기재된 식에 따라 산출된 반응률을 나타낸다.

표 4

표 4

총매	화합물5A/불순물D	반응률
[PdCl(allyl)] ₂ + SPhos	6.68	100%
[PdCl(allyl)] ₂ + tBuXPhos	0.00	100%
[PdCl(allyl)] ₂ + tBuDavePhos	0.01	100%
[PdCl(allyl)] ₂ + JohnPhos	0.05	100%
[PdCl(allyl)] ₂ + RuPhos	9.44	100%
[PdCl(allyl)] ₂ + CyJohnPhos	0.29	55%
[PdCl(allyl)] ₂ + DavePhos	2.16	100%
[PdCl(allyl)] ₂ + MePhos	0.11	64%
RuPhos-Pd-G3	13.37	100%

[0628]

[0629] 상기 결과로부터 분명한 바와 같이, [PdCl(allyl)]₂와 Sphos의 조합, [PdCl(allyl)]₂와 RuPhos의 조합, [PdCl(allyl)]₂와 DavePhos의 조합, 및 RuPhos-Pd-G3은 반응 선택성 및 반응률의 점에서 우수하다.

[0630]

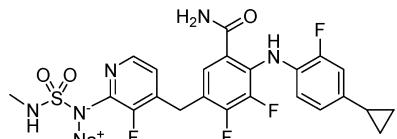
(합성 예 4)

[0631]

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

[0632]

[화학식 29]



[0633]

[0634] (4-1) 샘플 1a(Form I)의 조제

[0635]

반응 용기에 5-[2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 5A)(3.00g, 6.97mmol)를 첨가한 후, 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온(12mL) 및 THF(6mL)를 첨가하여 용해했다. 반응 용기를 질소 치환한 후, 페리딘(1.69mL, 20.91mmol)을 첨가하고, 0°C로 냉각했다. N-메틸설파모일 클로라이드(0.67mL, 7.67mmol)를 가하고 45분 교반 후, 페리딘(0.10mL, 1.26mmol) 및 N-메틸설파모일 클로라이드(0.30mL, 3.42mmol)를 가하고 35분 교반했다. 계속해서 페리딘(0.24mL, 2.93mmol) 및 N-메틸설파모일 클로라이드(0.13mL, 1.46mmol)를 가하고 35분 교반한 후, 페리딘(0.09mL, 1.12mmol) 및 N-메틸설파모일 클로라이드(0.05mL, 0.56mmol)를 가하고 3시간 교반했다. 반응액을 THF(18mL) 및 TBME(24mL)로 희석한 후, 10% 염화 나트륨 수용액(15g)을 첨가하여 반응을 정지하고, 25°C로 승온했다. 반응액을 분액하고, 상층(유기층)을 10% 염화 나트륨 수용액(24g)으로 세정했다. 얻어진 유기층을 15mL까지 감압 농축하고, THF(45mL)로 희석했다. 이 조작을 앞으로 2회 반복한 후, 석출된 무기염류를 여과 분별했다. 여과 분별한 무기염류는 THF(15mL)로 세정하고, 여과액과 합한 후, 15mL까지 감압 농축했다. 잔사를 아세톤(11mL)으로 희석한 후, THF(9.3mL)를 첨가했다. 얻어진 용액을 40°C로 가온한 후, 5M 수산화 나트륨 수용액(1.32mL, 6.62mmol) 및 화합물 1A의 나트륨염의 종정(1.82mg)(후술하는 샘플 1b)의 아세톤(0.7mL) 혼탁액을 순차적으로 첨가하고, 2시간 30분 교반했다. 아세톤(6.6mL)를 30분에 걸쳐 첨가한 후, 2시간 교반했다. 아세톤(18.2mL)를 20분에 걸쳐 첨가한 후, 45분 교반했다. TBME(24mL)를 20분에 걸쳐 첨가한 후, 50분 교반했다. 얻어진 혼탁액을 30분에 걸쳐 25°C까지 냉각하고, 1시간 교반한 후, 실온에서 종야 정치했다. 종야 정치 후, 혼탁액을 25°C에서 2시간 30분 교반했다. 석출된 고체를 여과하여 취하고, 아세톤(11.0mL) 및 TBME(11.0mL)의 혼합 용매로 세정 후, 감압 건조하여 화합물 1A의 나트륨염(2.77g, 수율 73%)을 얻었다(샘플 1a(Form I)).

[0636]

HPLC 순도: 99.49%(분석 조건 C)

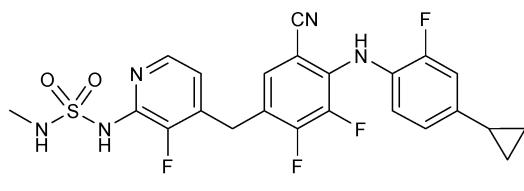
[0637] HPLC 유지 시간: 7.02분(분석 조건 C)

[0638] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 9.36(1H, brs), 8.21(1H, brs), 7.68(1H, brs), 7.60–7.55(2H, m), 6.89(1H, brd, $J=13.5\text{Hz}$), 6.82–6.75(2H, m), 6.17(1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 5.50(1H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.85(2H, s), 2.28(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.90–1.83(1H, m), 0.92–0.87(2H, m), 0.64–0.60(2H, m).

[0639] MS(ESI $^+$) m/z : 524[M+2H-Na] $^{+}$

[0640] 얻어진 샘플 1a(Form I)의 HPLC 분석에 있어서, 하기 식(X)으로 표시되는 화합물이 검출되었다. 화합물 1A, 식(X)의 화합물, 및 화합물 1A의 그 외의 분해물의 피크 면적의 합계를 100으로 했을 경우의 식(X)의 화합물의 피크 면적의 비는 0.27이었다. 샘플 1a(Form I) 중의 식(X)의 화합물 또는 그 나트륨염의 함유량은 충분히 낮다고 말할 수 있다.

[0641] [화학식 30]



[0642]

[0643] HPLC 유지 시간: 8.81분(분석 조건 C)

[0644] MS(ESI $^+$) m/z : 506[M+H] $^{+}$

[0645] (4-2) 샘플 1b(Form I)의 조제

[0646] (1) N-[4-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-플루오로파리딘-2-일]아세트아마이드의 합성

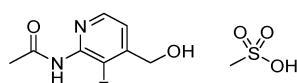
[0647] 반응 용기에 tert-부틸-[2-클로로-3-플루오로파리딘-4-일]메톡시]-다이메틸 실레인(180g, 653mmol), Xantphos(22.7g, 39.2mmol), 탄산 칼륨(135g, 979mmol), 아세트아마이드(77.1g, 1.31 mol) 및 2-메틸-2-부탄올(540mL)을 가하고, 감압 탈기하고, 질소로 치환했다. 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(14.9g, 16.3mmol) 및 툴루엔(540mL)을 가하고, 추가로 감압 탈기하고, 질소로 치환했다. 질소 분위기하, 혼합물을 외온 120°C로 가온하고, 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 세정하여, N-[4-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-플루오로파리딘-2-일]아세트아마이드의 조생성물을 툴루엔 용액으로서 얻었다.

[0648] LCMS m/z : 299[M+H] $^{+}$

[0649] HPLC 유지 시간: 0.81분(분석 조건 B)

[0650] (2) N-[3-플루오로-4-(하이드록시메틸)파리딘-2-일]아세트아마이드 메테인설폰산염(화합물 13A)의 합성

[0651] [화학식 31]



[0652]

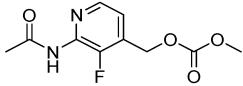
[0653] 반응 용기에, 얻어진 N-[4-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-플루오로파리딘-2-일]아세트아마이드의 툴루엔 용액, 툴루엔(175mL) 및 MeOH(195mL)를 가하고, 감압 탈기하고, 질소로 치환했다. 메테인설폰산(188g, 1.96mol)을 외온 10°C에서 적하하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 외온 0°C로 냉각하고, 3시간 교반했다. 석출물을 여과하여 취하고, 냉각한 툴루엔(312mL) 및 MeOH(78mL)의 혼합액으로 세정했다. 반응 용기에, 여과하여 취한 고체 및 툴루엔(1.1L) 및 EtOH(492mL)의 혼합액을 가하고, 외온 0°C에서 1시간 교반했다. 고체를 여과하여 취하고, 툴루엔(281mL) 및 EtOH(117mL)의 혼합액으로 세정하고, 감압하 외온 40°C에서 건조시켜 화합물 13A(149g, 수율 81%)를 얻었다.

[0654] LCMS m/z : 185[M+H]⁺

[0655] HPLC 유지 시간: 0.30분(분석 조건 D)

[0656] (3) (2-아세트아마이드-3-플루오로피리딘-4-일)메틸메틸 카보네이트(화합물 14A)의 합성

[0657] [화학식 32]



[0658]

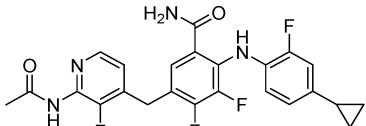
[0659] N-[3-플루오로-4-(하이드록시메틸)피리딘-2-일]아세트아마이드 메테인설폰산염(화합물 13A)(50.0g, 178mmol) 및 2-MeTHF(750mL)를 넣은 반응 용기에 DMAP(52.3g, 428mmol)를 실온에서 가했다. 외온을 0°C로 냉각하고, 클로로폼산 메틸(21.9g, 232mmol)을 가하고, 실온으로 승온하고, 교반했다. 석출된 고체를 여과 분별하고, 여과액을 외온 40°C에서 감압 농축했다. 농축 잔사에 아세트산 에틸(300mL)을 가하고, 실온에서 용해시킨 후, DIPEA(31.2mL, 178mmol), 헵테인(150mL) 및 종정을 가했다. 결정의 석출을 확인한 후, 헵테인(1L)을 가했다. 슬러리를 외온 0°C로 냉각한 후, 결정을 여과하여 취하고, 아세트산 에틸/헵테인(2/7)의 혼합액으로 세정했다. 감압하 외온 40°C에서 건조시켜, 화합물 14A(31.3g, 수율 72%)를 무색 고체로서 얻었다.

[0660] LCMS m/z : 243[M+H]⁺

[0661] HPLC 유지 시간: 0.37분(분석 조건 B)

[0662] (4) 5-[(2-아세트아마이드-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 15A)의 합성

[0663] [화학식 33]



[0664]

[0665] 반응 용기에 5-브로모-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 9A)(10.0g, 26.0mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(7.3g, 28.6mmol), 아세트산 칼륨(7.6g, 77.9mmol) 및 2-MeTHF(150mL)를 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)를 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-아세트아마이드-3-플루오로피리딘-4-일)메틸메틸 카보네이트(화합물 14A)(12.6g, 51.9mmol)의 2-MeTHF(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, 수충을 배출했다. 유기층을 15% 염화 나트륨 수용액(150mL)으로 세정하고, 불용물을 여과하고, 감압 농축했다. 얻어진 농축 잔사에 MeCN(500mL)을 가하고 외온 100°C로 가열하고, 용해시킨 후, 실온으로 냉각했다. 결정을 여과하여 취하고, MeCN(200mL)으로 세정하고, 감압하 외온 40°C에서 건조시켜 화합물 15A(8.34g, 수율 68%)를 얻었다.

[0666] LCMS m/z : 471[M-H]⁻

[0667] HPLC 유지 시간: 0.74분(분석 조건 B)

[0668] (5) 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 5A)의 합성

[0669]

[화학식 34]



[0670]

[0671] 5-[(2-아세트아마이드-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 15A)(100mg, 0.21mmol)를 넣은 반응 용기에 MeOH(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. MeOH/물(3/2)의 혼합액으로 세정하고, 감압하 외온 40°C에서 건조시켜, 화합물 5A(77.7mg, 수율 85%)를 무색 고체로서 얻었다.

[0672]

LCMS m/z: 431[M+H]⁺

[0673]

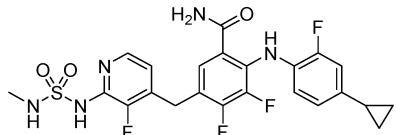
HPLC 유지 시간: 0.61분(분석 조건 B)

[0674]

(6) 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 1A)의 합성

[0675]

[화학식 35]



[0676]

[0677] 5-[(2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)메틸]-2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 5A)(100mg, 0.232mmol)를 무수 DMA(1mL)에 용해시키고, 피리딘(56.4 μL, 0.697mmol)을 가했다. 0°C로 냉각한 후, 메틸설파모일 클로라이드(30.2 μL, 0.349mmol)를 가하고, 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 MeCN(0.6mL), 물(0.3mL) 및 종정(후술하는 제조예 A-1-1에서 얻어진 것)(1mg)을 가하고, 실온으로 승온하고, 물(0.7mL) 및 MeCN(0.4mL)을 가하고, 20시간 교반했다. 석출물을 여과하여 취하고, MeCN/물(1/1)의 혼합액으로 세정하여, 화합물 1A(93.1mg, 수율 77%)를 무색 고체로서 얻었다.

[0678]

LCMS m/z: 524[M+H]⁺

[0679]

HPLC 유지 시간: 1.13분(분석 조건 E)

[0680]

(7) 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드(화합물 1A)의 나트륨염의 조제

[0681]

(i) 샘플 1b(Form I)의 조제

[0682]

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

[0683]

(ii) 샘플 1c의 조제

[0684]

화합물 1A(53.6mg)에 20% 나트륨 에톡사이드 EtOH 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 1A의 나트륨염(25.6mg)을 분말상 결정으로서 얻었다(샘플 1c).

[0685]

(4-3) 분말 X선 회절 측정

- [0686] 샘플 1a(Form I)를 하기 조건에서 분말 X선 회절 측정에 제공했다.
- [0687] 측정 장치: Empyrean(PANalytical제)
- [0688] 대음극: Cu
- [0689] 관 전압: 45kV
- [0690] 관 전류: 40mA
- [0691] 주사 방식: 연속
- [0692] 스텝 폭: 0.0262606°
- [0693] 주사 축: 2θ
- [0694] 스텝당의 샘플링 시간: 5.100초
- [0695] 주사 범위: 3~25°
- [0696] 샘플 1b(Form I) 및 샘플 1c를 하기 조건에서 분말 X선 회절 측정에 제공했다.
- [0697] 측정 장치: SmartLab, D/Tex Ultra detector(리가쿠사제)
- [0698] 대음극: Cu
- [0699] 관 전압: 45kV
- [0700] 관 전류: 200mA
- [0701] 샘플링 폭: 0.02°
- [0702] 분말 X선 회절 측정의 결과를 도 1~3에 나타낸다. 도 1은, 샘플 1a(Form I)의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 2는, 샘플 1b(Form I)의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 3은, 샘플 1c의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다. 도 1~3에 있어서, 가로축(X축)은 회절각 2θ(°)를 나타내고, 세로축(Y축)은 회절 강도를 나타낸다.
- [0703] [참고예]
- [0704] 이하, 특정의 아릴아마이드 유도체에 대해 참고예(제조예 및 시험예)를 나타낸다. 이하의 참고예에 기재된 아릴아마이드 유도체(화합물 A-1, A-2, A-8, A-18, A-20, A-25, A-27, A-33, B-1, E-1, E-7, E-13, H-1, H-3, H-4, I-1, J-1, K-10, L-1, M-1, N-1, N-2 및 P-1) 중, 화합물 A-1, A-2, A-8, A-18, A-20, A-25, A-27, A-33, B-1 및 I-1은 전술한 일반식(1)의 화합물이다(화합물 A-1은 본 명세서에 있어서 화합물 1A라고도 불린다.).
- [0705] [제조예]
- [0706] 이하의 제조예에 있어서, NMR 해석은, BRUKER사제 AVANCE III HD400(400MHz)을 이용하여 행했다. NMR 데이터는, ppm(parts per million)(δ)으로 나타내고, 샘플 용매로부터의 듀테튬 로크 신호를 참조했다.
- [0707] 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.
- [0708] 고속 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석은, 하기 표 5에 기재된 분석 조건 중 어느 하나를 이용하여 행했다.

[0709]

[표 5-1]

표 5

분석 조건	장치	칼럼	칼럼 온도	검출 파장 (PDA)
E	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
H	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
B	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35°C	210-400 nm
I	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, 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

[0710]

[표 5-2]

표 5(계속)

분석 조건	이동상	그래디언트		유속 (mL/분)
		주입 후의 A/B 시간(분)		
E	A) 0.05% TFA/ MeCN B) 0.05% TFA/ H ₂ O	0-1.5 1.5-2.0	5/95 → 100/0 100/0	1
H	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.75 1.75-2.00	5/95 → 100/0 100/0	1
B	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1
I	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	40/60 → 100/0 100/0	1
D	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/ MeCN 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/ MeCN B) 0.05% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1

[0712]

마이크로웨이브 반응은, Biotage사제 Initiator를 이용하여 행했다. 또한, 마이크로웨이브 반응에는 스냅 캡 반응 바이알을 이용했다.

[0713]

시판되는 시약은 추가로 정제하지 않고 이용했다.

[0714]

모든 비수성 반응은 무수 용매 중에서 실시했다.

[0715]

감압 농축 또는 용매 증류제거는 로터리 이洼페레이터를 이용하여 행했다.

[0716]

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

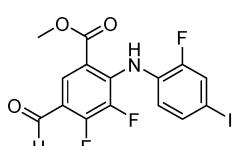
[0717]

화합물 a1:

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

[0718]

[화학식 36]



[0719]

3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-5-폼일벤조산(5.50g, 13.1mmol)의 톨루엔(44mL) 및

[0720]

3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-5-폼일벤조산(5.50g, 13.1mmol)의 톨루엔(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)를 가하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 트리트레이션(헥세인/아세트산 에틸)으로 정제하여, 표제 화합물(5.01g, 88%)을 무색 고체로서 얻었다.

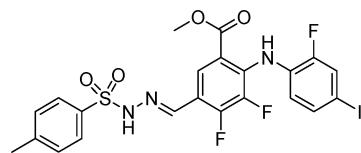
[0723] LCMS m/z: 436[M+H]⁺

[0724] HPLC 유지 시간: 1.00분(분석 조건 I)

[0725] 화합물 a2:

[0726] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리덴]메틸]벤조산 메틸

[0727] [화학식 37]



[0728] [0729] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-폼일벤조산 메틸(화합물 a1, 5.00g, 11.5mmol)의 EtOH(100mL) 혼탁액에 4-메틸벤젠설폰일하이드라자이드(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.

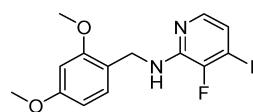
[0730] LCMS m/z: 604[M+H]⁺

[0731] HPLC 유지 시간: 1.06분(분석 조건 I)

[0732] 화합물 a3:

[0733] N-(2,4-다이메톡시벤질)-3-플루오로-4-아이오도페리딘-2-아민

[0734] [화학식 38]



[0735] [0736] 2,3-다이플루오로-4-아이오도페리딘(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 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(3.20g, 95%)을 유상 물질로서 얻었다.

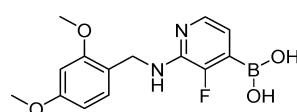
[0737] LCMS m/z: 389[M+H]⁺

[0738] HPLC 유지 시간: 0.94분(분석 조건 B)

[0739] 화합물 a4:

[0740] [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]보론산

[0741] [화학식 39]



[0742] [0743] N-(2,4-다이메톡시벤질)-3-플루오로-4-아이오도페리딘-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 칼럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(2.07g, 97%)을 유상 물질로서 얻었다.

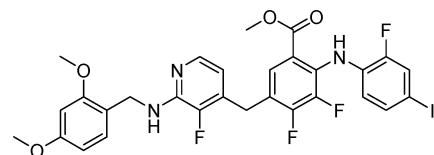
[0744] LCMS m/z: 307[M+H]⁺

[0745] HPLC 유지 시간: 0.44분(분석 조건 B)

[0746] 화합물 a5:

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

[0748] [화학식 40]



[0749]

[0750] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리덴]메틸]벤조산 메틸(화합물 a2, 1.30g, 2.16mmol), [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-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 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(524mg, 36%)을 거품상 물질로서 얻었다.

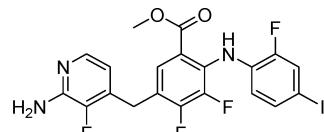
[0751] LCMS m/z: 682[M+H]⁺

[0752] HPLC 유지 시간: 1.03분(분석 조건 I)

[0753] 화합물 a6:

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

[0755] [화학식 41]



[0756]

[0757] 5-[(2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸(화합물 a5, 523mg, 0.768mmol)의 DCM 용액(16mL)을 0°C로 냉각하고, 트라이플루오로아세트산(15.7mL)를 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(0.05% 트라이플루오로아세트산 수용액/0.05% 트라이플루오로아세트산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(321mg, 79%)을 유상 물질로서 얻었다.

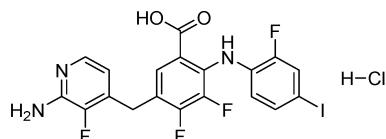
[0758] LCMS m/z: 532[M+H]⁺

[0759] HPLC 유지 시간: 0.55분(분석 조건 I)

[0760] 화합물 a7:

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

[0762] [화학식 42]



[0763]

[0764] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)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.

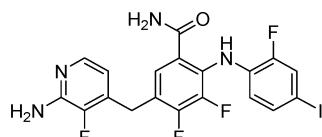
[0765] LCMS m/z: 518[M+H]⁺

[0766] HPLC 유지 시간: 0.68분(분석 조건 B)

[0767] 화합물 a8:

[0768] 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드

[0769] [화학식 43]



[0770]

[0771] 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤조산 염산염(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 탄산수소나트륨 수용액을 1:1로 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과 제거 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.

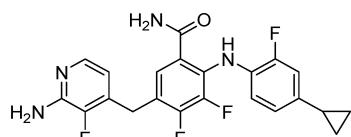
[0772] LCMS m/z: 517[M+H]⁺

[0773] HPLC 유지 시간: 0.64분(분석 조건 B)

[0774] 화합물 a9:

[0775] 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-2-((4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)아미노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[0776] [화학식 44]



[0777]

제조례 a9-1:

[0779] 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 혼합물에 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 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사에 다이클로로메테인/헥세인(1/10, 11mL)을 가하고, 고체를 여과하여 취하고, 헥세인(3mL)으로 세정하여, 화합물 a9(63.4mg, 76%)를 무색 고체로서 얻었다.

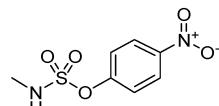
[0780] LCMS m/z : 431[M+H]⁺

[0781] HPLC 유지 시간: 0.61분(분석 조건 B)

[0782] 화합물 r1:

[0783] 메틸설팜산 4-나이트로페닐

[0784] [화학식 45]



[0785] [0786] 4-나이트로페놀(5.00g, 35.9mmol) 및 트라이에틸아민(11.3mL, 81.0mmol)의 다이클로로메테인 용액(60mL)을 -78°C로 냉각하고, 메틸설팜모일 클로라이드(5.82g, 44.9mmol)의 다이클로로메테인 용액(15mL)을 가하고, -78°C에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸) 및 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(5.51g, 66%)을 무색 고체로서 얻었다.

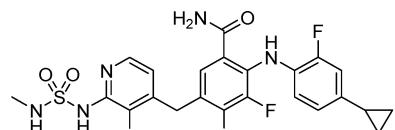
[0787] HPLC 유지 시간: 0.63분(분석 조건 B)

[0788] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.31(2H, m), 7.46(2H, m), 4.68(1H, m), 3.00(3H, d, $J=5.4\text{Hz}$).

[0789] 화합물 A-1:

[0790] 2-(4-사이클로프로필-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설팜모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[0791] [화학식 46]



[0792] 제조예 A-1-1:

[0793] [0794] 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)을 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.

[0795] LCMS m/z : 524[M+H]⁺

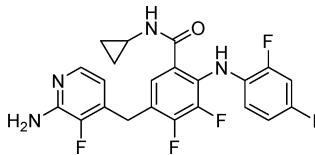
[0796] HPLC 유지 시간: 1.13분(분석 조건 E)

[0797] 화합물 a10:

[0798] 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-N-사이클로프로필-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드

[0799]

[화학식 47]



[0800]

[0801]

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 · HCl(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 칼럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(103mg, 96%)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0802]

LCMS m/z: 557[M+H]⁺

[0803]

HPLC 유지 시간: 0.73분(분석 조건 B)

[0804]

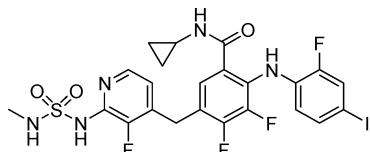
화합물 A-2:

[0805]

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

[0806]

[화학식 48]



[0807]

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 합성했다.

[0809]

LCMS m/z: 650[M+H]⁺

[0810]

HPLC 유지 시간: 1.65분(분석 조건 H)

[0811]

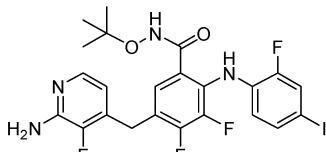
화합물 a12:

[0812]

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

[0813]

[화학식 49]



[0814]

5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤즈아마이드(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 칼럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(89mg, 84%)을 무색 고체로서 얻었다.

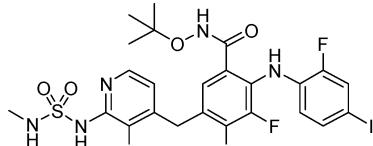
[0816] LCMS m/z: 589[M+H]⁺

[0817] HPLC 유지 시간: 0.77분(분석 조건 B)

[0818] 화합물 A-8:

[0819] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-[(2-메틸프로판-2-일)옥시]벤즈아마이드

[0820] [화학식 50]



[0821]

[0822] 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.

[0823] LCMS m/z: 682[M+H]⁺

[0824] HPLC 유지 시간: 1.69분(분석 조건 H)

[0825] 화합물 a16:

[0826] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-메틸설판일아닐리노)벤즈아마이드

[0827] [화학식 51]



[0828]

[0829] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-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 μL, 0.174mmol) 및 [(4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔テン)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메테인설휘산염(11.2mg, 0.012mmol)을 가하고, 질소 분위기하, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(15mg, 59%)을 무색 고체로서 얻었다.

[0830] LCMS m/z: 437[M+H]⁺

[0831] HPLC 유지 시간: 0.60분(분석 조건 B)

[0832] 화합물 A-18:

[0833] 3,4-다이플루오로-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-2-(2-플루오로-4-메틸설판일아닐리노)벤즈아마이드

[0834] [화학식 52]



[0835]

[0836] 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.

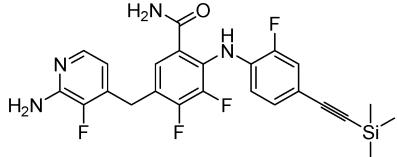
[0837] LCMS m/z : 530[M+H]⁺

[0838] HPLC 유지 시간: 1.09분(분석 조건 E)

[0839] 화합물 a18:

[0840] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-[2-플루오로-4-(2-트라이)메틸실릴에틴일]아닐리노]벤즈아마이드

[0841] [화학식 53]



[0842]

[0843] 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) 다이클로라이드(363mg, 0.517mmol) 및 아이오딘화 구리(I)(296mg, 1.55mmol)를 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(2.57g, 83%)을 무색 고체로서 얻었다.

[0844] LCMS m/z : 487[M+H]⁺

[0845] HPLC 유지 시간: 0.84분(분석 조건 G)

[0846] 화합물 a19:

[0847] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(4-에틴일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[0848] [화학식 54]



[0849]

[0850] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-[2-플루오로-4-(2-트라이)메틸실릴에틴일]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 칼럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(14mg, 82%)을 무색 고체로서 얻었다.

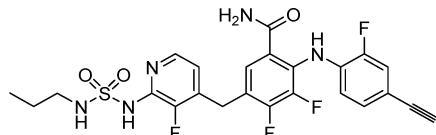
[0851] LCMS m/z : 415[M+H]⁺

[0852] HPLC 유지 시간: 0.60분(분석 조건 G)

[0853] 화합물 A-20:

[0854] 2-(4-에틴일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(프로피르설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[0855] [화학식 55]



[0856]

[0857] 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(4-에탄일-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드(화합물 a19) 및 대응하는 설파모일 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

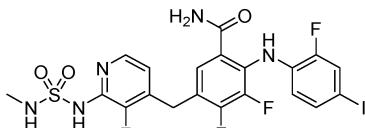
[0858] LCMS m/z: 536[M+H]⁺

[0859] HPLC 유지 시간: 1.18분(분석 조건 E)

[0860] 화합물 A-25:

[0861] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[0862] [화학식 56]



[0863]

[0864] 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-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 파리딘(2.3 μL, 0.029mmol) 및 메틸설파모일 클로라이드(2.5 μL, 0.029mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(10.2mg, 86%)을 무색 고체로서 얻었다.

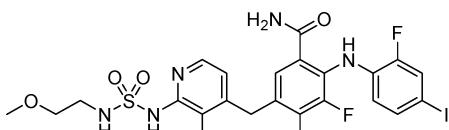
[0865] LCMS m/z: 610[M+H]⁺

[0866] HPLC 유지 시간: 1.15분(분석 조건 E)

[0867] 화합물 A-33:

[0868] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(2-메톡시에틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[0869] [화학식 57]



[0870]

[0871] 화합물 A-25의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(화합물 a8) 및 대응하는 설파모일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다.

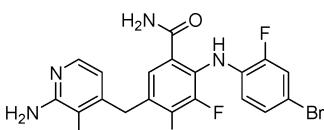
[0872] LCMS m/z: 654[M+H]⁺

[0873] HPLC 유지 시간: 1.17분(분석 조건 E)

[0874] 화합물 a21:

[0875] 5-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-2-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로벤즈아마이드

[0876] [화학식 58]



[0877]

[0878] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)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-gel ODS 80TS 5 μm, 20×250mm column(TOSOH), 0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)으로 정제하여, 표제 화합물(35.6mg)을 고체로서 얻었다.

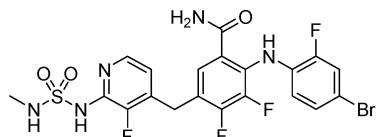
[0879] LCMS m/z: 469[M+H]⁺

[0880] HPLC 유지 시간: 0.61분(분석 조건 B)

[0881] 화합물 A-27:

[0882] 2-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-3,4-다이플루오로-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤즈아마이드

[0883] [화학식 59]



[0884]

[0885] 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.

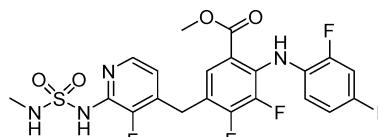
[0886] LCMS m/z: 562[M+H]⁺

[0887] HPLC 유지 시간: 1.13분(분석 조건 E)

[0888] 화합물 b1:

[0889] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤조산 메틸

[0890] [화학식 60]



[0891]

[0892] 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.

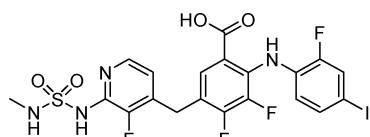
[0893] LCMS m/z: 436[M+H]⁺

[0894] HPLC 유지 시간: 1.00분(분석 조건 I)

[0895] 화합물 b2:

[0896] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]벤조산

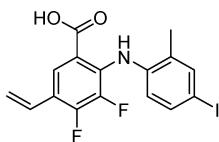
[0897] [화학식 61]



[0898]

- [0899] 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 거품상 물질로서 얻었다.
- [0900] LCMS m/z: 611[M+H]⁺
- [0901] HPLC 유지 시간: 0.67분(분석 조건 I)
- [0902] 화합물 B-1:
- [0903] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]-N-(2-하이드록시에톡시)벤즈아마이드
- [0904] [화학식 62]
- [0905]
- [0906] 화합물 a8의 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.
- [0907] LCMS m/z: 670[M+H]⁺
- [0908] HPLC 유지 시간: 1.07분(분석 조건 E)
- [0909] 화합물 c1:
- [0910] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리덴]메틸]벤즈아마이드
- [0911] [화학식 63]
- [0912]
- [0913] 3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-5-폼일벤조산(5.00g, 11.9mmol)의 무수 DMF 용액(59mL)에 4-메틸벤젠설폰일하이드라자이드(2.21g, 11.9mmol)를 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 그 다음에, HOObt(1.94g, 11.9mmol) 및 EDC · HCl(2.28g, 11.9mmol)를 가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 7M 암모니아 MeOH 용액(3.39mL, 23.8mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반한 후, 고체를 여과 제거하고, 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.
- [0914] LCMS m/z: 589[M+H]⁺
- [0915] HPLC 유지 시간: 0.90분(분석 조건 B)
- [0916] 화합물 c5:
- [0917] 5-에텐일-3,4-다이플루오로-2-(4-아이오도-2-메틸아닐리노)벤조산

[0918] [화학식 64]



[0919]

[0920] 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 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 DCM로 혼탁 세정하여, 표제 화합물(631mg, 67%)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0921]

LCMS m/z: 416[M+H]⁺

[0922]

HPLC 유통 시간: 0.99분(분석 조건 D)

[0923]

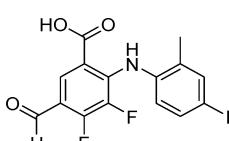
한학문 16·

[0924]

3. 4-다이플루오로-5-폭익-2-(4-아이오도-2-메틸아닐리노)페조산

[0925]

[한한시 65]



[0926]

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), 파아이오딘산 나트륨(1.29g, 6.03mmol) 및 산화오스뮴(VIII), 마이크로캡슐화(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 여과 제거 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.

[0928]

LCMS m/z: 418[M+H]⁺

[0929]

HPLC 용지: 시가: 0.86분(분석 조건 B)

[0930]

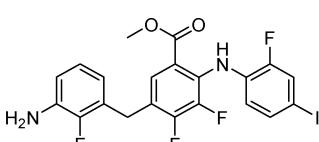
한학문 dl :

[0931]

5-[3-(3-아미노-2-풀루오로페닐)메틸]-3,4-다이풀루오로-2-(2-풀루오로-4-아이오도아닐리노)페조산 메틸

[0932]

[한한시 66]



[0933]

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

500351

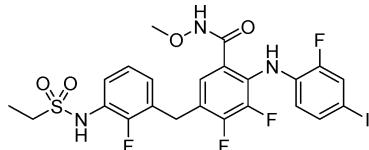
LCMS m/z: 521[M+H]⁺

[0936] HPLC 유지 시간: 0.96분(분석 조건 I)

[0937] 화합물 E-1:

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

[0939] [화학식 67]



[0940]

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.

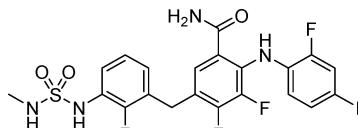
[0942] LCMS m/z: 638[M+H]⁺

[0943] HPLC 유지 시간: 1.68분(분석 조건 H)

[0944] 화합물 E-7:

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

[0946] [화학식 68]



[0947]

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, 설플로마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다. 또한, 화합물 a12의 제조예에서 이용한 tert-뷰톡시아민 염산염 대신에 대응하는 아민을 이용했다.

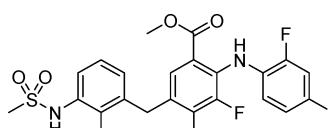
[0949] LCMS m/z: 609[M+H]⁺

[0950] HPLC 유지 시간: 1.23분(분석 조건 E)

[0951] 화합물 e20:

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

[0953] [화학식 69]



[0954]

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 설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 용매로서 피리딘을 이용했다.

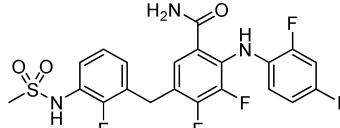
[0956] LCMS m/z: 609[M+H]⁺

[0957] HPLC 유지 시간: 1.01분(분석 조건 B)

[0958] 화합물 E-13:

[0959] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인셀폰아마이드)페닐]메틸]벤즈아마이드

[0960] [화학식 70]



[0961]

[0962] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[2-플루오로-3-(메테인셀폰아마이드)페닐]메틸]벤조산메틸(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 · HCl(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 칼럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(19.7mg, 97%)을 무색 고체로서 얻었다.

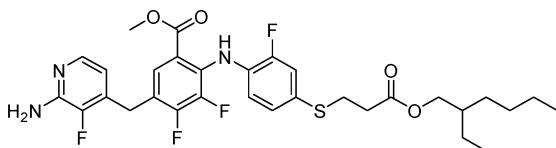
[0963] LCMS m/z: 594[M+H]⁺

[0964] HPLC 유지 시간: 1.61분(분석 조건 H)

[0965] 화합물 h1:

[0966] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-[4-[3-(2-에틸헥사옥시)-3-옥소프로필]설판일-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로벤조산 메틸

[0967] [화학식 71]



[0968]

[0969] 5-((2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸)-3,4-다이플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)벤조산메틸(화합물 a6, 500mg, 0.941mmol), 3-머캅토프로페온산 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 칼럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(584mg, quant.)을 황색 점성 유상 물질로서 얻었다.

[0970] LCMS m/z: 622[M+H]⁺

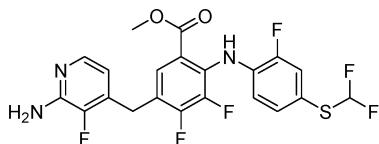
[0971] HPLC 유지 시간: 1.14분(분석 조건 G)

[0972] 화합물 h2:

[0973] 5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-[4-(다이플루오로메틸설판일)-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로벤조산 메틸

[0974]

[화학식 72]



[0975]

[0976]

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 다이에틸(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 다이에틸(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 칼럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(195mg, 43%)을 무색 고체로서 얻었다.

[0977]

LCMS m/z: 488[M+H]⁺

[0978]

HPLC 유지 시간: 0.81분(분석 조건 G)

[0979]

화합물 h3:

[0980]

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

[0981]

[화학식 73]



[0982]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-[4-(다이플루오로메틸설판일)-2-플루오로아닐리노]-3,4-다이플루오로벤조산 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 칼럼 크로마토그래피(0.05% 트라이플루오로아세트산 수용액/0.05%트라이플루오로아세트산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(53.2g, 91%)을 황색 유상 물질로서 얻었다.

[0984]

LCMS m/z: 473[M+H]⁺

[0985]

HPLC 유지 시간: 0.63분(분석 조건 B)

[0986]

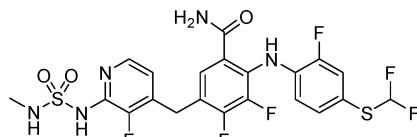
화합물 H-1:

[0987]

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

[0988]

[화학식 74]



[0989]

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

[0991]

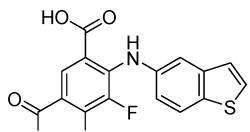
LCMS m/z: 566[M+H]⁺

[0992] HPLC 유지 시간: 1.49분(분석 조건 H)

[0993] 화합물 h4:

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

[0995] [화학식 75]



[0996]

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 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(609mg, 21%)을 회색 고체로서 얻었다.

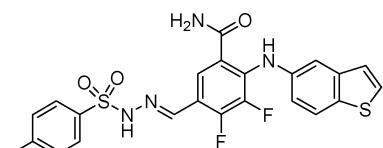
[0998] LCMS m/z: 334[M+H]⁺

[0999] HPLC 유지 시간: 0.80분(분석 조건 B)

[1000] 화합물 h5:

2-(1-벤조싸이오펜-5-일아미노)-3,4-다이플루오로-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리덴]메틸]벤즈아마이드

[1002] [화학식 76]



[1003]

2-(1-벤조싸이오펜-5-일아미노)-3,4-다이플루오로-5-폼일벤조산(화합물 h4, 608mg, 1.82mmol)의 무수 DMF 혼탁액(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-메틸벤젠설폰일하이드라자이드(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.

[1005] LCMS m/z: 501[M+H]⁺

[1006] HPLC 유지 시간: 0.83분(분석 조건 B)

[1007] 화합물 h7:

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

[1009] [화학식 77]



[1010]

[1011] 화합물 a5 및 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 2-(1-벤조싸이오펜-5-일아미노)-3,4-다이플루오로-5-[(E)-[(4-메틸페닐)설폰일하이드라진일리텐]메틸]벤즈아마이드(화합물 h5)로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1012]

LCMS m/z: 429[M+H]⁺

[1013]

HPLC 유지 시간: 0.57분(분석 조건 B)

[1014]

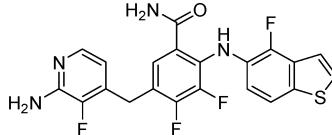
화합물 h8:

[1015]

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

[1016]

[화학식 78]



[1017]

[1018] 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℃로 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 칼럼 크로마토그래피(0.05% 트라이플루오로아세트산 수용액/0.05% 트라이플루오로아세트산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(8.0mg, 35%)을 갈색 고체로서 얻었다.

[1019]

LCMS m/z: 447[M+H]⁺

[1020]

HPLC 유지 시간: 0.61분(분석 조건 B)

[1021]

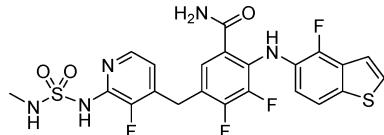
화합물 H-3:

[1022]

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

[1023]

[화학식 79]



[1024]

[1025] 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.

[1026]

LCMS m/z: 540[M+H]⁺

[1027]

HPLC 유지 시간: 1.10분(분석 조건 E)

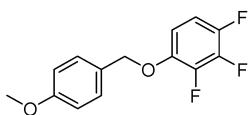
[1028]

화합물 h9:

[1029]

1,2,3-트라이플루오로-4-[(4-메톡시페닐)메톡시]벤젠

[1030] [화학식 80]



[1031]

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

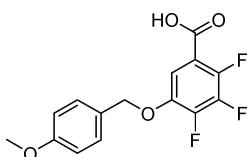
[1033] LCMS m/z: 267[M-H]⁻

[1034] HPLC 유지 시간: 0.92분(분석 조건 B)

[1035] 화합물 h10:

[1036] 2,3,4-트라이플루오로-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]벤조산

[1037] [화학식 81]



[1038]

2,2,6,6-테트라메틸페페리딘(4.15mL, 24.6mmol)의 무수 THF 용액(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 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(1.32g, 34%)을 회색 고체로서 얻었다.

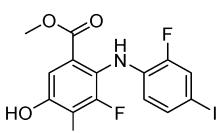
[1040] LCMS m/z: 311[M-H]⁻

[1041] HPLC 유지 시간: 0.80분(분석 조건 B)

[1042] 화합물 h13:

[1043] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-하이드록시벤조산 메틸

[1044] [화학식 82]



[1045]

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.

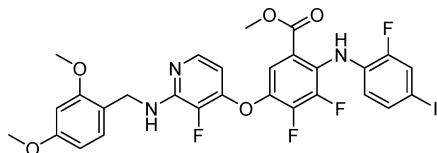
[1047] LCMS m/z: 424[M+H]⁺

[1048] HPLC 유지 시간: 0.91분(분석 조건 B)

[1049] 화합물 h14:

[1050] 5-[2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]옥시-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤조산 메틸

[1051] [화학식 83]



[1052]

[1053] 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 피리딘(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 칼럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(168mg, 28%)을 거품상 물질로서 얻었다.

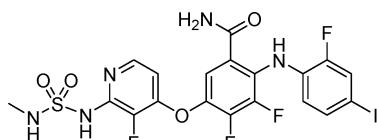
[1054] LCMS m/z: 684[M+H]⁺

[1055] HPLC 유지 시간: 1.07분(분석 조건 B)

[1056] 화합물 H-4:

[1057] 3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]옥시벤즈아마이드

[1058] [화학식 84]



[1059]

[1060] 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.

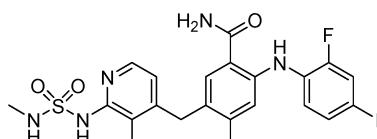
[1061] LCMS m/z: 612[M+H]⁺

[1062] HPLC 유지 시간: 1.55분(분석 조건 H)

[1063] 화합물 I-1:

[1064] 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸벤즈아마이드

[1065] [화학식 85]



[1066]

[1067] 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.

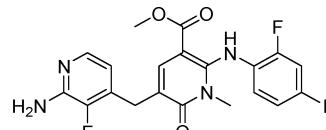
[1068] LCMS m/z: 592[M+H]⁺

[1069] HPLC 유지 시간: 1.17분(분석 조건 E)

[1070] 화합물 j1:

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

[1072] [화학식 86]



[1073]

(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메탄올(10.3g, 72.7mmol)의 DCM 혼탁액(91mL)에 염화 싸이온일(10.6mL, 145mmol)을 10분에 걸쳐 가하고, 실온에서 65분간 교반했다. 반응 혼합물을 여과한 후, 얻어진 고체를 아세트산에틸에 용해시키고, 탄산수소 나트륨 수용액으로 세정했다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 건조제를 여과 제거 후, 감압 농축하여 2-아미노-4-(클로로메틸)-3-플루오로페리딘의 조생성물(10.3g)을 얻었다.

[1075]

2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로페리딘-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-플루오로페리딘의 조생성물(3.47g) 및 인산 삼칼륨(5.00g, 23.6mmol)을 가하고, 50°C에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 얻어진 고체를 여과하여 취하고, 아세토나이트릴/물의 혼합액으로 세정하여 표제 화합물(10.3g, 60%)을 얻었다.

[1076]

LCMS m/z: 527[M+H]⁺

[1077]

HPLC 유지 시간: 0.63분(분석 조건 B)

[1078]

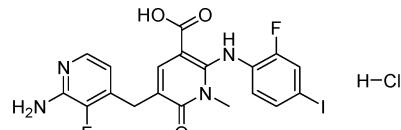
화합물 j2:

[1079]

5-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산 염산염

[1080]

[화학식 87]



[1081]

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

[1083]

LCMS m/z: 513[M+H]⁺

[1084]

HPLC 유지 시간: 0.76분(분석 조건 D)

[1085]

화합물 j3:

[1086]

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

[1087] [화학식 88]



[1088]

화합물 a8의 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.

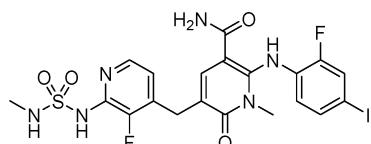
[1090] LCMS m/z: 512[M+H]⁺

[1091] HPLC 유지 시간: 0.84분(분석 조건 D)

[1092] 화합물 J-1:

[1093] 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[[3-플루오로-2-(메틸설플아미노)페리딘-4-일]메틸]-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[1094] [화학식 89]



[1095]

화합물 A-25의 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.

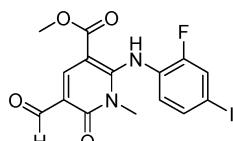
[1097] LCMS m/z: 605[M+H]⁺

[1098] HPLC 유지 시간: 0.95분(분석 조건 E)

[1099] 화합물 k1:

[1100] 메틸 2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-팜일-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트

[1101] [화학식 90]



[1102]

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 취하여 표제 화합물(108mg, 76%)을 얻었다.

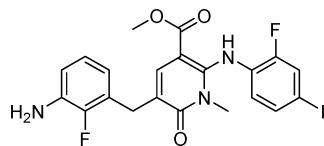
[1104] LCMS m/z: 431[M+H]⁺

[1105] HPLC 유지 시간: 0~80분(분석 조건 B)

[1106] 화합물 k4:

[1107] 메틸 5-[(3-아미노-2-플루오로페닐)메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실레이트

[1108] [화학식 91]



[1109]

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-메틸벤젠설폰일하이드라자이드 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.

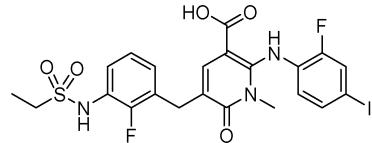
[1111] LCMS m/z: 526[M+H]⁺

[1112] HPLC 유지 시간: 0.90분(분석 조건 B)

[1113] 화합물 k11:

[1114] 5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복실산

[1115] [화학식 92]



[1116]

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 대응하는설폰일 클로라이드로부터 표제 화합물을 합성했다. 단,설폰아마이드화 공정에서는 용매로서 피리딘을 이용했다.

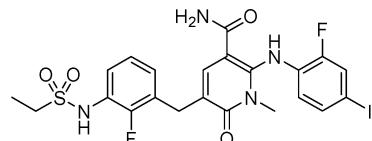
[1118] LCMS m/z: 604[M+H]⁺

[1119] HPLC 유지 시간: 0.77분(분석 조건 B)

[1120] 화합물 K-10:

[1121] 5-[[3-(에틸설폰일아미노)-2-플루오로페닐]메틸]-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-메틸-6-옥소페리딘-3-카복사마이드

[1122] [화학식 93]



[1123]

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·HCl(10.5mg, 0.055mmol)을 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 그 다음에, 0°C에서 7M 암모니아 MeOH 용액(20.8 μL, 0.146mmol)을 가하고, 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 품산 수용액/0.1% 품산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(15.8mg, 72%)을 무색 고체로서 얻었다.

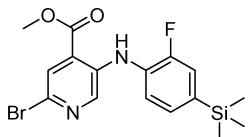
[1125] LCMS m/z: 603[M+H]⁺

[1126] HPLC 유지 시간: 1.42분(분석 조건 H)

[1127] 화합물 12:

[1128] 메틸 2-브로모-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)페리딘-4-카복실레이트

[1129] [화학식 94]



[1130]

[1131] 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.

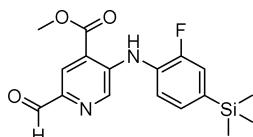
[1132] LCMS m/z : 397[M+H]⁺

[1133] HPLC 유지 시간: 1.17분(분석 조건 G)

[1134] 화합물 13a:

[1135] 메틸 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-2-폼일페리딘-4-카복실레이트

[1136] [화학식 95]



[1137]

[1138] 화합물 13b:

[1139] 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-4-메톡시카보닐페리딘-2-카복실산

[1140] [화학식 96]



[1141]

[1142] 메틸 2-브로모-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)페리딘-4-카복실레이트(화합물 12, 2.5g, 6.29mmol), 1,1,3-트라이옥소-1,2-벤조싸이아졸-2-카발테하이드(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 칼럼 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.

[1143] 화합물 13a

[1144] LCMS m/z : 347[M+H]⁺

[1145] HPLC 유지 시간: 1.06분(분석 조건 G)

[1146] 화합물 13b

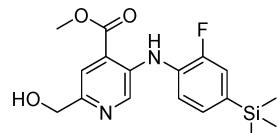
[1147] LCMS m/z : 363[M+H]⁺

[1148] HPLC 유지 시간: 0.92분(분석 조건 G)

[1149] 화합물 14:

[1150] 메틸 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-2-(하이드록시메틸)파리딘-4-카복실레이트

[1151] [화학식 97]



[1152]

메틸 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-2-폼일파리딘-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 칼럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(360mg, 72%)을 담황색 고체로서 얻었다.

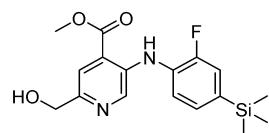
[1154] LCMS m/z: 349[M+H]⁺

[1155] HPLC 유지 시간: 0.91분(분석 조건 G)

[1156] 화합물 14:

[1157] 메틸 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-2-(하이드록시메틸)파리딘-4-카복실레이트

[1158] [화학식 98]



[1159]

5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-4-메톡시카보닐파리딘-2-카복실산(화합물 13b, 570mg, 1.57mmol)의 무수 THF 용액(16mL)에 보레인 다이메틸실파이드 컴플렉스(0.747mL, 7.86mmol)를 가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산(1.58mL, 27.6mmol)을 가하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(350mg, 64%)을 담황색 고체로서 얻었다.

[1161] LCMS m/z: 349[M+H]⁺

[1162] HPLC 유지 시간: 0.91분(분석 조건 G)

[1163] 화합물 15:

[1164] 메틸 2-(클로로메틸)-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)파리딘-4-카복실레이트

[1165] [화학식 99]



[1166]

메틸 5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)-2-(하이드록시메틸)파리딘-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.

[1168]

LCMS m/z: 367[M+H]⁺

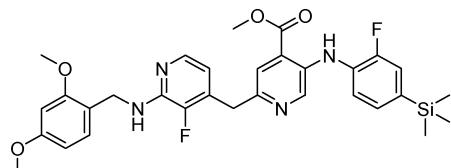
[1169] HPLC 유지 시간: 1.11분(분석 조건 G)

[1170] 화합물 16:

[1171] 메틸 2-[2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로파리딘-4-일]메틸]-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아

닐리노)페리딘-4-카복실레이트

[1172] [화학식 100]



[1173]

메틸 2-(클로로메틸)-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)페리딘-4-카복실레이트(화합물 15, 584mg, 1.59mmol), [2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]보론산(화합물 a4, 731mg, 2.39mmol), 테트라키스트라이페닐포스핀팔라듐(184mg, 0.159mmol) 및 탄산 칼륨(660mg, 4.78mmol)의 1,4-다이옥세인 혼탁액(17mL)을 110°C에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(583mg, 62%)을 황색 고체로서 얻었다.

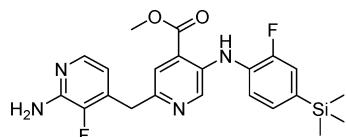
[1175] LCMS m/z: 593[M+H]⁺

[1176] HPLC 유지 시간: 1.13분(분석 조건 G)

화합물 17:

메틸 2-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)페리딘-4-카복실레이트

[1179] [화학식 101]



[1180]

화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 2-[(2,4-다이메톡시페닐)메틸아미노]-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)페리딘-4-카복실레이트(화합물 16)로부터 표제 화합물을 합성했다.

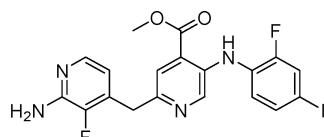
[1182] LCMS m/z: 443[M+H]⁺

[1183] HPLC 유지 시간: 0.83분(분석 조건 G)

화합물 18:

메틸 2-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페리딘-4-카복실레이트

[1186] [화학식 102]



[1187]

메틸 2-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-트라이메틸실릴아닐리노)페리딘-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 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(320mg, 95%)을 황색 고체로서 얻었다.

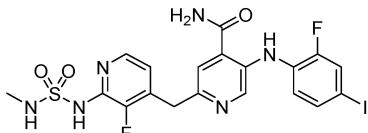
[1189] LCMS m/z: 497[M+H]⁺

[1190] HPLC 유지 시간: 0.69분(분석 조건 G)

[1191] 화합물 L-1:

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

[1193] [화학식 103]



[1194]

[1195] 화합물 a7, 화합물 K-10 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 2-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)파리딘-4-카복실레이트(화합물 18)로부터 표제 화합물을 합성했다.

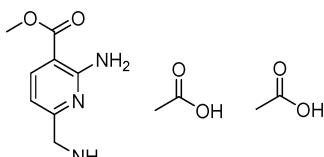
[1196] LCMS m/z: 575[M+H]⁺

[1197] HPLC 유지 시간: 1.36분(분석 조건 H)

[1198] 화합물 m1:

메틸 2-아미노-6-(아미노메틸)파리딘-3-카복실레이트 이아세트산염

[1200] [화학식 104]



[1201]

[1202] 메틸 2-아미노-6-사이아노파리딘-3-카복실레이트(9.14g, 51.6mmol)의 아세트산(100mL) 및 메탄올(100mL) 혼합용액에 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.

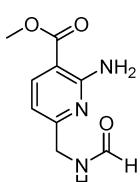
[1203] LCMS m/z: 182[M+H]⁺

[1204] HPLC 유지 시간: 0.26분(분석 조건 G)

[1205] 화합물 m2:

메틸 2-아미노-6-(폼아마이드메틸)파리딘-3-카복실레이트

[1207] [화학식 105]



[1208]

[1209] 메틸 2-아미노-6-(아미노메틸)파리딘-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 종야 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 건조제를 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(8.16g, 80%)을 황색 고체로서 얻었다.

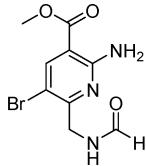
[1210] LCMS m/z : 210[M+H]⁺

[1211] HPLC 유지 시간: 0.29분(분석 조건 G)

[1212] 화합물 m3:

[1213] 메틸 2-아미노-5-브로모-6-(폼아마이드메틸)페리딘-3-카복실레이트

[1214] [화학식 106]



[1215]

[1216] 메틸 2-아미노-6-(폼아마이드메틸)페리딘-3-카복실레이트(화합물 m2, 9.25g, 44.2mmol)의 무수 아세토나이트릴 용액(400mL)에 N-브로모석신이미드(7.87g, 44.2mmol)를 수화에 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.

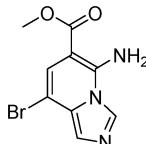
[1217] LCMS m/z : 288[M+H]⁺

[1218] HPLC 유지 시간: 0.52분(분석 조건 G)

[1219] 화합물 m4:

[1220] 메틸 5-아미노-8-브로모이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[1221] [화학식 107]



[1222]

[1223] 메틸 2-아미노-5-브로모-6-(폼아마이드메틸)페리딘-3-카복실레이트(화합물 m3, 12.0g, 41.7mmol)의 무수 틀루엔 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. 건조제를 여과 제거 후, 감압 농축하고, 표제 화합물(10.5g, 93%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

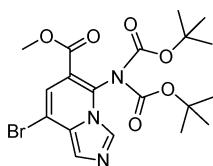
[1224] LCMS m/z : 270[M+H]⁺

[1225] HPLC 유지 시간: 0.65분(분석 조건 G)

[1226] 화합물 m5:

[1227] 메틸 5-[비스[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]-8-브로모이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[1228] [화학식 108]



[1229]

[1230] 메틸 5-아미노-8-브로모이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트(화합물 m4, 1.58g, 5.85mmol) 및 이탄산 디아-tert-부틸(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 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하

여, 표제 화합물(2.5g, 91%)을 황색 고체로서 얻었다.

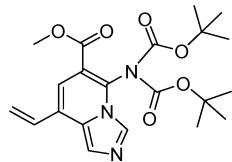
[1231] LCMS m/z : 470[M+H]⁺

[1232] HPLC 유지 시간: 0.95분(분석 조건 G)

[1233] 화합물 $m6$:

메틸 5-[비스[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]-8-에텐일이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[1235] [화학식 109]



[1236]

메틸 5-[비스[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐]아미노]-8-브로모이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트(화합물 $m5$, 2.5g, 5.32mmol), 칼륨 바이닐트라이플루오로보레이트(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 여과 제거 후, 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(1.68g, 76%)을 황색 고체로서 얻었다.

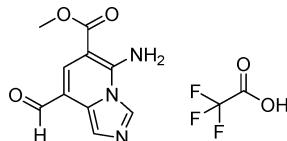
[1238] LCMS m/z : 418[M+H]⁺

[1239] HPLC 유지 시간: 0.89분(분석 조건 G)

[1240] 화합물 $m8$:

메틸 5-아미노-8-폼일이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트 트라이플루오로아세트산염

[1242] [화학식 110]



[1243]

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.

[1245]

LCMS m/z : 220[M+H]⁺

[1246]

HPLC 유지 시간: 0.48분(분석 조건 G)

[1247]

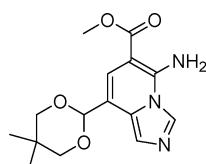
화합물 $m9$:

[1248]

메틸 5-아미노-8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[1249]

[화학식 111]



[1250]

메틸 5-아미노-8-폼일이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트 트라이플루오로아세트산염(화합물 $m8$, 475mg, 1.43mmol), p-톨루엔설판산 일수화물(54.2mg, 0.285mmol) 및 2,2-다이메틸-1,3-프로페인다이올(742mg,

7.13mmol)의 톨루엔 혼탁액(30mL)을 110℃에서 종야 교반했다. 반응 혼합물에 DIPEA(1mL)를 가하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(340mg, 78%)을 적색 고체로서 얻었다.

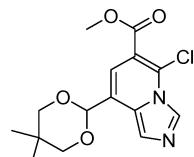
[1252] LCMS m/z : 306[M+H]⁺

[1253] HPLC 유지 시간: 0.66분(분석 조건 G)

[1254] 화합물 m10:

[1255] 메틸 5-클로로-8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[1256] [화학식 112]



[1257]

[1258] 메틸 5-아미노-8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트(화합물 m9, 340mg, 1.11mmol)의 아세토나이트릴 혼탁액(15mL)을 0℃로 냉각하고, 염화 구리(I)(165mg, 1.67mmol) 및 염화 구리(II)(225mg, 1.67mmol)를 가했다. 그 다음에, 아질산 tert-뷰틸(172mg, 1.67mmol)을 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(237mg, 66%)을 적색 고체로서 얻었다.

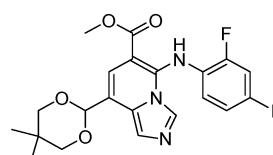
[1259] LCMS m/z : 325[M+H]⁺

[1260] HPLC 유지 시간: 0.77분(분석 조건 G)

[1261] 화합물 m11:

[1262] 메틸 8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[1263] [화학식 113]



[1264]

[1265] 메틸 5-클로로-8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)이미다조[1,5-a]페리딘-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℃에서 종야 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 건조제를 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(210mg, 55%)을 황색 고체로서 얻었다.

[1266]

LCMS m/z : 526[M+H]⁺

[1267] HPLC 유지 시간: 1.02분(분석 조건 G)

[1268] 화합물 m12:

[1269] 메틸 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-8-폼일이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복실레이트

[1270] [화학식 114]



[1271]

[1272] 메틸 8-(5,5-다이메틸-1,3-다이옥산-2-일)-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]파리딘-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 칼럼 크로마토그래피(0.1% 폼산 수용액/0.1% 폼산 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(168mg, 96%)을 황색 고체로서 얻었다.

[1273] LCMS m/z: 440[M+H]⁺

[1274] HPLC 유지 시간: 0.84분(분석 조건 G)

[1275] 화합물 m15:

[1276] 메틸 8-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]파리딘-6-카복실레이트 트라이플루오로아세트산염

[1277] [화학식 115]



[1278]

[1279] 화합물 a2, 화합물 a5 및 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-8-폼일이미다조[1,5-a]파리딘-6-카복실레이트(화합물 m12)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a2의 제조예에서 이용한 EtOH 대신에 MeOH를 이용했다.

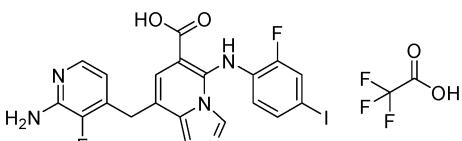
[1280] LCMS m/z: 536[M+H]⁺

[1281] HPLC 유지 시간: 0.54분(분석 조건 F)

[1282] 화합물 m16:

[1283] 8-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]파리딘-6-카복실산 트라이플루오로아세트산염

[1284] [화학식 116]



[1285]

[1286] 메틸 8-[(2-아미노-3-플루오로파리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]파리딘-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 종야 교반했다. 반응 혼합물을, 폼산을 가하여 산성으로 한 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% TFA 수용액/0.1% TFA 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(42mg, 72%)을 황색 고체로서 얻었다.

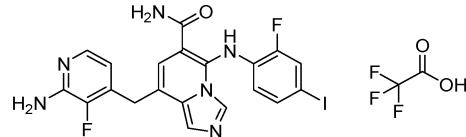
[1287] LCMS m/z: 522[M+H]⁺

[1288] HPLC 유지 시간: 0.45분(분석 조건 F)

[1289] 화합물 m17:

[1290] 8-[(2-아미노-3-플루오로페리딘-4-일)메틸]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복사마이드 트라이플루오로아세트산염

[1291] [화학식 117]



[1292]

[1293] 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 칼럼 크로마토그래피(0.1% TFA 수용액/0.1% TFA 아세토나이트릴 용액)로 정제하여, 표제 화합물(25mg, 60%)을 황색 고체로서 얻었다.

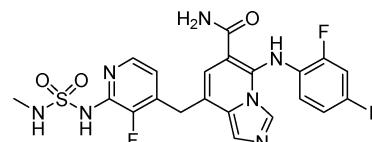
[1294] LCMS m/z: 521[M+H]⁺

[1295] HPLC 유지 시간: 0.41분(분석 조건 F)

[1296] 화합물 M-1:

[1297] 5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-8-[[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)페리딘-4-일]메틸]이미다조[1,5-a]페리딘-6-카복사마이드

[1298] [화학식 118]



[1299]

[1300] 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.

[1301] LCMS m/z: 614[M+H]⁺

[1302] HPLC 유지 시간: 1.18분(분석 조건 H)

[1303] 화합물 n1:

[1304] 6-클로로-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페리딘-3-카복실산

[1305] [화학식 119]



[1306]

[1307] 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 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사로부터 재결정(DCM)을 행하여, 표제 화합물(850mg, 44%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

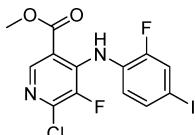
[1308] LCMS m/z: 411[M+H]⁺

[1309] HPLC 유지 시간: 0.85분(분석 조건 G)

[1310] 화합물 n2:

[1311] 메틸 6-클로로-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페리딘-3-카복실레이트

[1312] [화학식 120]



[1313]

[1314] 화합물 a1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 6-클로로-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페리딘-3-카복실산(화합물 n1)으로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1315] LCMS m/z: 425[M+H]⁺

[1316] HPLC 유지 시간: 1.04분(분석 조건 G)

[1317] 화합물 n3:

[1318] 메틸 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시페리딘-3-카복실레이트

[1319] [화학식 121]



[1320]

[1321] 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.

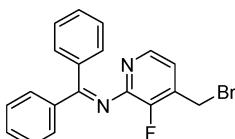
[1322] LCMS m/z: 407[M+H]⁺

[1323] HPLC 유지 시간: 0.72분(분석 조건 G)

[1324] 화합물 n4:

[1325] N-[4-(브로모메틸)-3-플루오로페리딘-2-일]-1,1-다이페닐메테이민

[1326] [화학식 122]



[1327]

[1328] [2-(벤즈하이드릴리덴아미노)-3-플루오로페리딘-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 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(990mg, 34%)을 황색 반고체로서 얻었다.

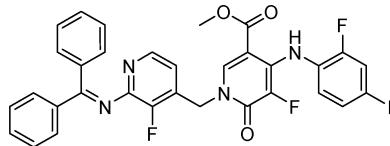
[1329] LCMS m/z: 369[M+H]⁺

[1330] HPLC 유지 시간: 0.94분(분석 조건 G)

화합물 n5:

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

[화학식 123]



메틸 5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시페리딘-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-플루오로페리딘-2-일]-1,1-다이페닐메테인이민(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 μ L) 및 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 전조시키고, 전조제를 여과 제거 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 표제 화합물(19mg, 37%)을 무색 고체로서 얻었다.

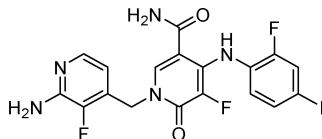
LCMS m/z: 695 [M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 1.05분(분석 조건 G)

화합물 n8:

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

[화학식 124]



화합물 a6, 화합물 a7 및 화합물 K-10의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 1-[2-(벤즈하이드릴리덴아미노)-3-플루오로페리딘-4-일]메틸]-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-옥소페리딘-3-카복실레이트(화합물 n5)로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 a6의 제조예와 마찬가지의 조건에서 반응을 행하는 최초의 공정에서는 4M 염산을 첨가했다.

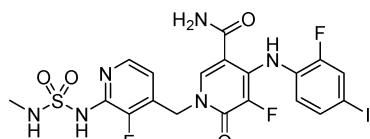
LCMS m/z: 516[M+H]⁺

HPLC 유지 시간: 0.52분(분석 조건 B)

화합물 N-1:

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

[화학식 125]



한화물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서 $1-[2-(2-아미노-3-풀론-4-일)메틸]-5-풀론-4-(2-풀론-$

오로-4-아이오도아닐리노)-6-옥소피리딘-3-카복사마이드(화합물 n8)로부터 표제 화합물을 합성했다.

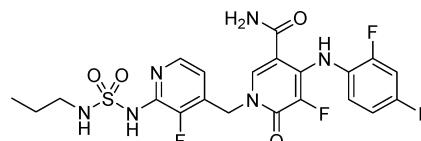
[1350] LCMS m/z: 609[M+H]⁺

[1351] HPLC 유지 시간: 0.94분(분석 조건 E)

[1352] 화합물 N-2:

5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-1-[3-플루오로-2-(프로페르설파모일아미노)피리딘-4-일]메틸]-6-옥소피리딘-3-카복사마이드

[1354] [화학식 126]



[1355]

화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 1-[2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일]메틸]-5-플루오로-4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-옥소피리딘-3-카복사마이드(화합물 n8) 및 대응하는 세팜산 4-나이트로페닐로부터 표제 화합물을 합성했다.

[1357] LCMS m/z: 637[M+H]⁺

[1358] HPLC 유지 시간: 1.04분(분석 조건 E)

[1359] 화합물 p3:

메틸 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시-5-메틸피리딘-3-카복실레이트

[1361] [화학식 127]



[1362]

화합물 c5, 화합물 a1 및 화합물 n3의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 4, 6-다이클로로-5-메틸피리딘-3-카복실산으로부터 표제 화합물을 합성했다. 단, 화합물 c5의 제조예에서 이용한 4-아이오도-2-메틸아닐린 대신에 2-플루오로-4-아이오도아닐린을 이용했다.

[1364] LCMS m/z: 403[M+H]⁺

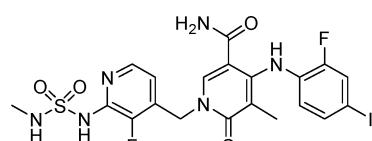
[1365] HPLC 유지 시간: 0.76분(분석 조건 G)

[1366] 화합물 P-1:

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

[1368]

[화학식 128]



[1369]

화합물 n4, 화합물 b2, 화합물 m17, 화합물 a6 및 화합물 A-1의 제조예와 마찬가지의 조건에서, 메틸 4-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-하이드록시-5-메틸피리딘-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.

[1371] LCMS m/z: 605[M+H]⁺

[1372] HPLC 유지 시간: 0.66분(분석 조건 B)

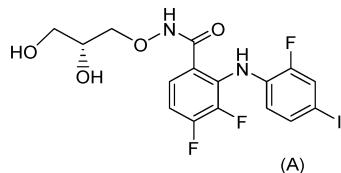
[1373] [시험예]

[1374] 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.

[1375] ref-1:

[1376] N-[(2R)-2,3-다이하이드록시프로포시]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아마이드(PD0325901)

[1377] [화학식 129]

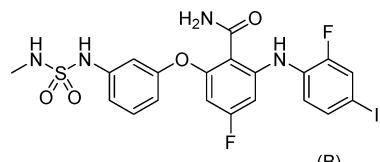


[1378]

[1379] ref-2:

[1380] 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-6-[3-(메틸설파모일아미노)페녹시]벤즈아마이드

[1381] [화학식 130]

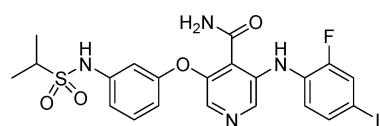


[1382]

[1383] ref-3:

[1384] 3-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)-5-[3-(프로판-2-일설포일아미노)페녹시]페리딘-4-카복사마이드

[1385] [화학식 131]

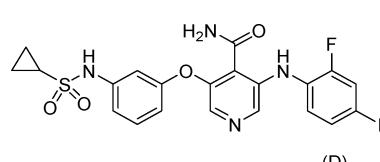


[1386]

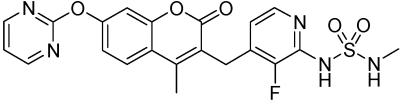
[1387] ref-4:

[1388] 3-[3-(사이클로프로필설포일아미노)페녹시]-5-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)페리딘-4-카복사마이드

[1389] [화학식 132]



[1390]

- [1391] ref-5:
- [1392] 3-[3-플루오로-2-(메틸설파모일아미노)파리딘-4-일]메틸]-4-메틸-7-파리미딘-2-일옥시크로메-2-온(CH5126766)
- [1393] [화학식 133]
- 

(E)
- [1394] (시험 예 1)
- [1395] RAF1과 MEK1의 상호작용에 대한 영향
- [1396] 도 4~7에 기재된 화합물이 RAF1과 MEK1의 상호작용에 어떠한 영향을 주는지를, Biacore 8K(GE Healthcare)를 이용하여 이하와 같이 조사했다.
- [1397] 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.
- [1398] 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 4~7에 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.
- [1399] (시험 예 2)
- [1400] MEK 및 ERK의 인산화에 대한 영향
- [1401] 도 8에 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.
- [1402] A549 세포를 1웰당 400000세포가 되도록 12웰 플레이트에 과종하고, 37°C의 5% 탄산 가스 인큐베이터 중, 10% 소 태아 혈청(시그마사제)이 첨가된 델베코 개변 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 발광법에 의해 시그널을 검출했다. 도 8은, 웨스턴 블로팅의 결과를 나타내는 전기영동상이다. 도 8에 있어서, 「p-MEK」 및 「p-ERK」는 각각 인산화된 MEK 및 인산화된 ERK를 나타낸다.
- [1403] (시험 예 3)
- [1404] MEK1 저해 활성
- [1405] 하기 표 6에 기재된 화합물의 MEK1 저해 활성을 이하와 같이 형광 편광법에 의해 평가했다.
- [1406] 피험 화합물, CRAF(서모 피셔사제), MEK1(서모 피셔사제) 및 ERK2(카루나 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 6에 나타낸다.

[1408] (시험예 4)

[1409] BRAF 저해 활성

[1410] 하기 표 6에 기재된 화합물의 BRAF 저해 활성을 이하와 같이 시간 분해 형광-형광 공명 에너지 전이법에 의해 평가했다.

[1411] 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 6에 나타낸다.

[1412] (시험예 5)

[1413] 세포 증식 저해 활성

[1414] 하기 표 6에 기재된 화합물의 세포 증식 저해 활성을, 이하와 같이 생존 세포의 ATP양을 측정하는 것에 의해 평가했다.

[1415] 피험 화합물을 DMSO로 계열 희석 후, Ca^{2+} , Mg^{2+} 불함 인산 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% 소 태아 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 인큐베이터에서 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 6에 나타낸다.

[1416] A549: 덜베코 개변 이글 배지(시그마사제); 2000세포/95 μ L

[1417] Calu-6: 이글 최소 필수 배지(시그마사제); 4000세포/95 μ L

[1418] NCI-H2122: RPMI-1640 배지(시그마사제); 2000세포/95 μ L

[1419] (시험예 6)

[1420] 인간 간 미크로솜 대사 안정성

[1421] 하기 표 6에 기재된 화합물에 대해, 인간 간 미크로솜 중에서의 대사 안정성 시험을 Biomek3000(Beckman Coulter)을 이용하여 이하와 같이 행했다.

[1422] 1mg/mL 인간 간 미크로솜(XENOTECH)/0.1M 인산 칼륨 완충액(pH7.4)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(pH7.4)을 37°C에서 인큐베이션 한 용액(200 μ L)을 첨가했다. 첨가 0분, 5분, 15분 또는 30분 후에 반응 용액(50 μ L)을 아세토나이트릴(100 μ L)에 첨가하고, 대사 반응을 정지시켰다. 대사 반응을 정지시킨 각 반응 용액에 내부 표준으로서 1 μ M 와르파린 수용액(50 μ L)을 첨가했다. 반응 용액을 여과하고, LC/MS/MS(LC: SHIMADZU제 NEXERA; MS: ABSciex제 4000Qtrap; 칼럼: Ascentis Express C18 HPLC 칼럼(5cm \times 2.1mm, 2.7 μ m); 이온화법: 일렉트로스프레이 이온화법)에 의해 분석을 행했다. 얻어진 피험 화합물/내부 표준의 피크 면적비로부터 0분 시의 피험 화합물량에 대한 잔존율을 산출했다. 1차 소실 과정의 속도식을 이용하여 인큐베이션 시간 및 잔존율로부터 소실 속도 상수(ke)를 산출하고, 하기 식을 이용하여 간 고유 클리어런스(CLint)를 산출했다. 결과를 표 6에 나타낸다.

[1423] $CLint(\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}) = ke(\text{분}^{-1}) / \text{인간 간 미크로솜 농도}(\text{mg 단백질}/\text{L})$

표 6

표 6

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-8	3	4	0.4	2	0.1	33
A-18	8	4	5	7	2	53
A-20	23	2	7	ND	6	14
A-25	5	2	0.5	2	0.2	7
A-27	32	7	24	ND	10	4
A-33	10	2	27	68	8	6
B-1	2	5	6	11	2	15
E-1	40	12	2	6	0.4	17
E-7	334	6	1	8	0.4	5
E-13	290	1	30	84	6	25
H-1	7	2	9	21	5	39
H-3	2	4	5	ND	1	149
H-4	8	12	9	6	1	11
I-1	25	3	5	15	3	19
J-1	58	4	38	29	8	11
K-10	128	8	25	81	16	69
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
P-1	2	ND	ND	22	6	15
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

ND: 미측정

[1424]

(시험예 7)

[1426]

in vivo 항종양 효과

[1427]

KRAS 변이를 갖는 암 세포에 대한 화합물 A-1의 효과를 담암 마우스를 이용하여 이하와 같이 평가했다.

[1428]

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 달한 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.

[1429]

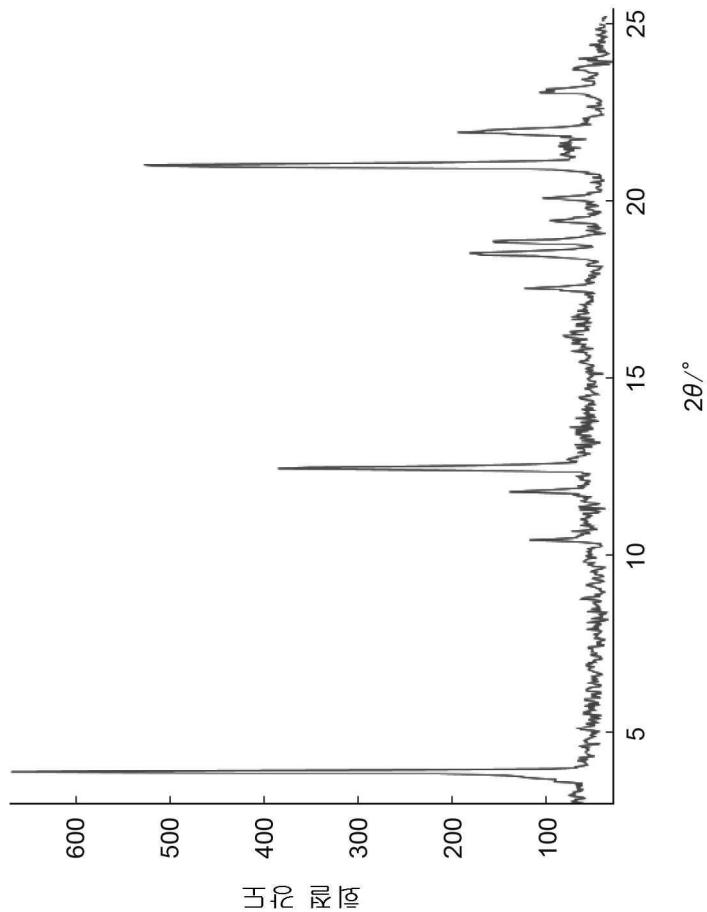
이식 후 20일, 24일 및 27일의 시점에서 종양 체적을 측정했다. 종양 체적은, 노기스를 이용하여 종양의 장경 및 단경을 측정한 후, 하기의 계산식에 따라 산출했다. 결과를 도 9에 나타낸다. 도 9는, 종양 체적(평균±표준 편차)의 경시적 변화를 나타내는 그래프이다. 가로축(X축)은 이식 후의 날짜를 나타내고, 세로축(Y축)은 종양 체적을 나타낸다.

[1430]

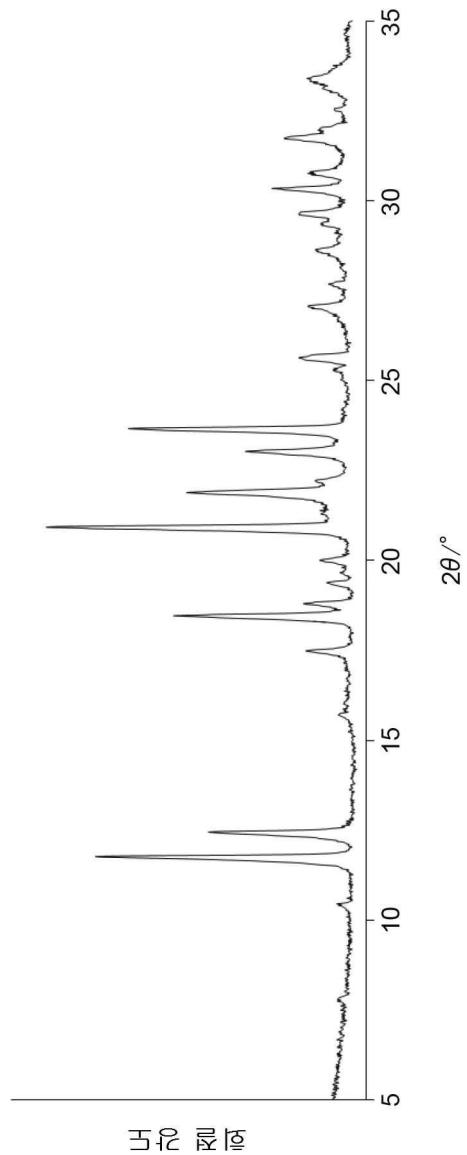
중앙 체적(mm^3) = $1/2 \times \text{장경}(\text{mm}) \times \text{단경}(\text{mm}) \times \text{단경}(\text{mm})$

도면

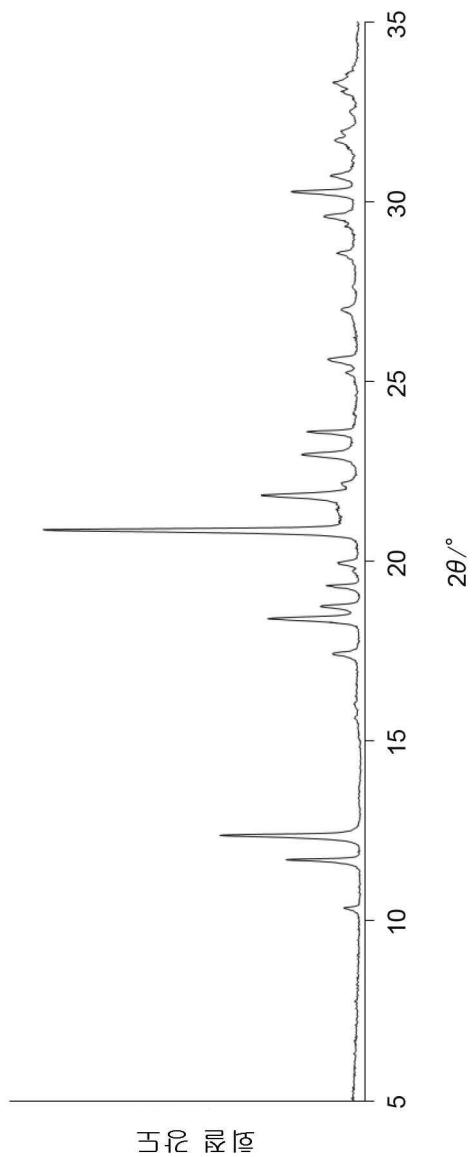
도면1



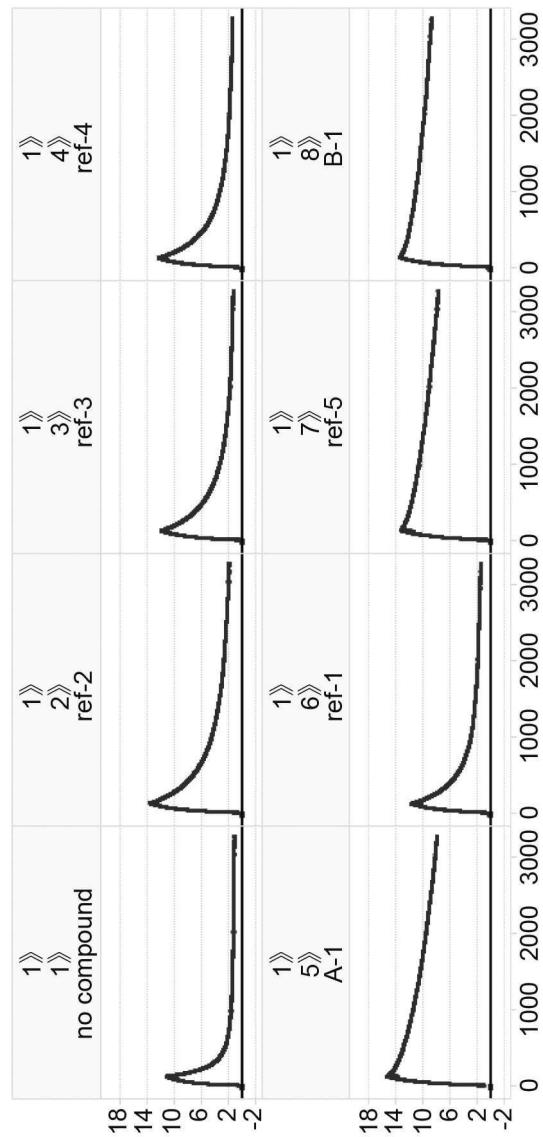
도면2



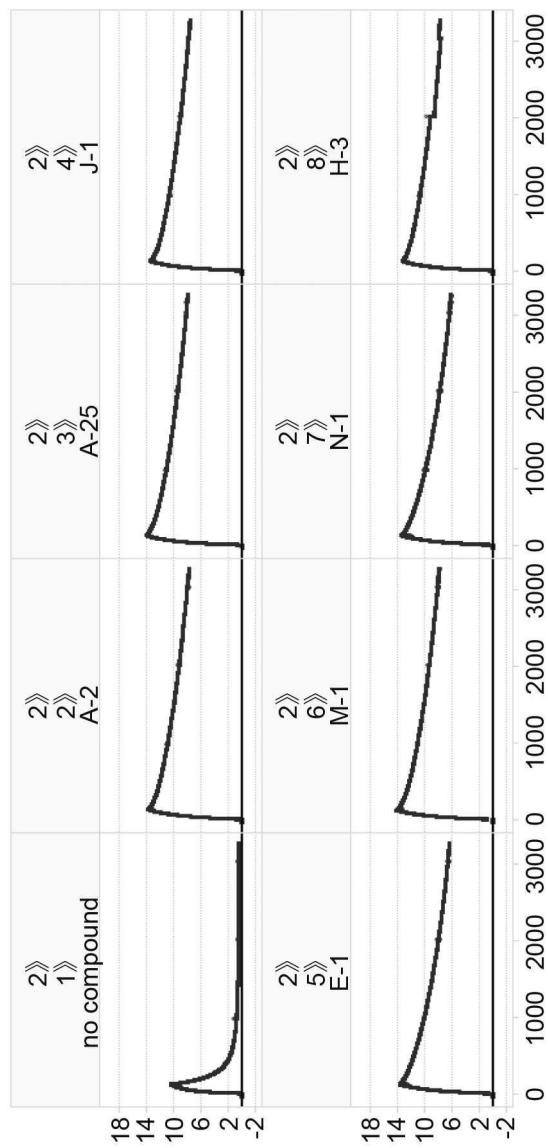
도면3



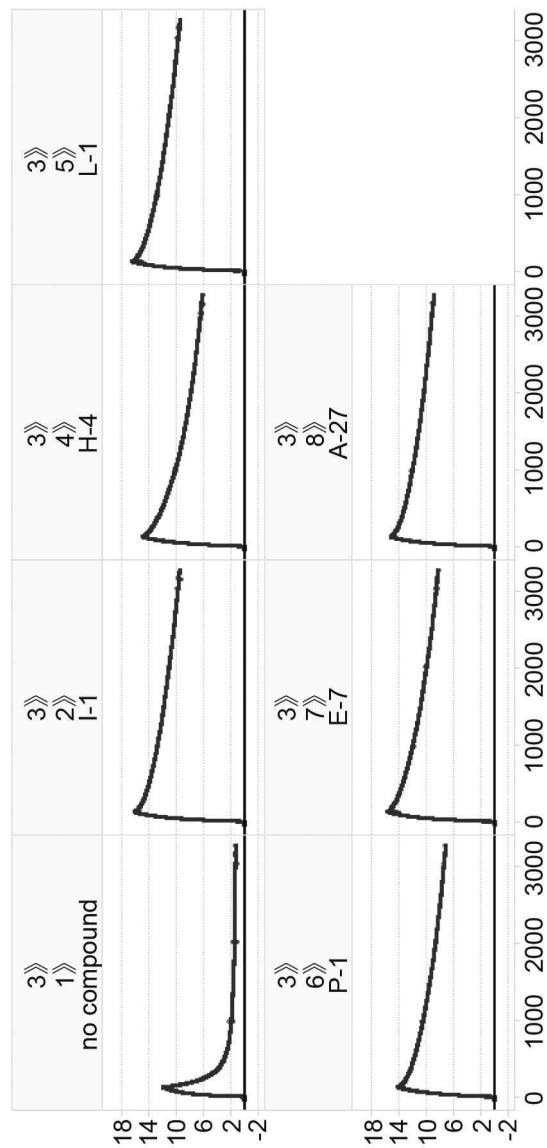
도면4



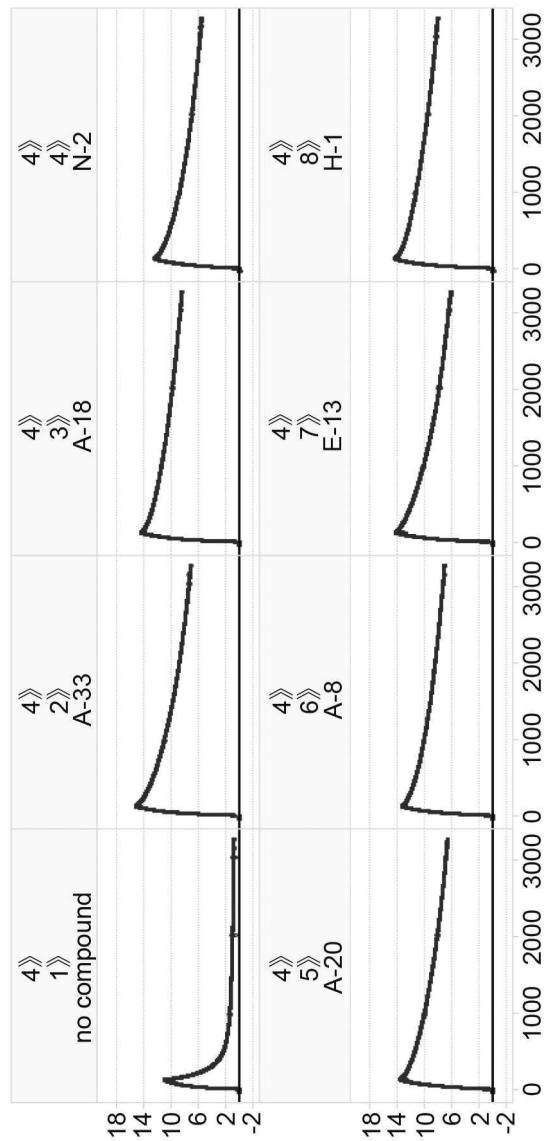
도면5



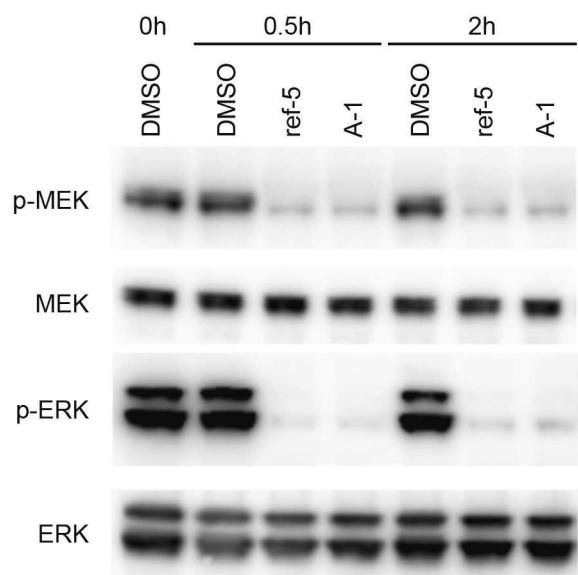
도면6



도면7



도면8



도면9

