



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0052639

A61P 35/00; A61K 31/18; A61K 31/44; (13) B

A61K 31/4436; A61K 31/444; C07D

(51)^{2021.01} 409/12; A61K 31/166; C07C 307/10;

C07C 311/01; C07D 213/76; C07D

401/06; A61P 43/00

(21) 1-2022-04767

(22) 21/01/2021

(86) PCT/JP2021/002088 21/01/2021

(87) WO 2021/149776 29/07/2021

(30) 2020-008757 22/01/2020 JP

(45) 27/10/2025 451

(43) 25/10/2022 415A

(73) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)

5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 1158543, Japan

(72) ISSHIKI Yoshiaki (JP); WATANABE Fumio (JP); TOMIZAWA Masaki (JP);

HADA Kihito (JP); HATTORI Kazuo (JP); KAWASAKI Kenichi (JP); HYODO

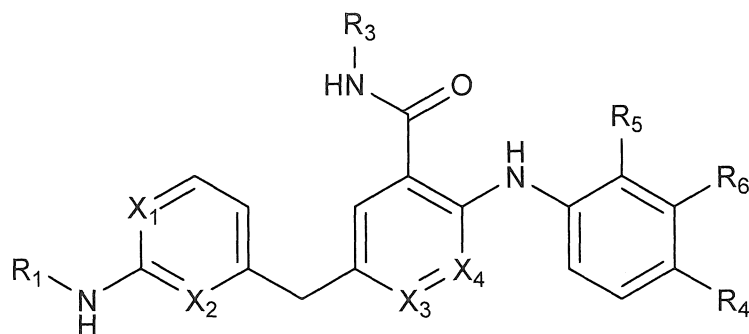
Ikumi (JP); AOKI Toshihiro (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DẪN XUẤT ARYLAMIT CÓ HOẠT TÍNH CHỐNG KHỐI U

(21) 1-2022-04767

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (6) dưới đây hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này:



(6)

trong đó X_1 , X_2 , X_3 và X_4 mỗi nhóm độc lập là $-\text{CR}_2=$ hoặc $-\text{N}=$, R_2 là nguyên tử halogen, chẳng hạn, R_1 là $-\text{S(=O)}_2-\text{NH-R}_8$, chẳng hạn, R_8 là nhóm C1-6 alkyl, chẳng hạn, R_3 là nguyên tử hydro, chẳng hạn, R_5 là nguyên tử halogen, chẳng hạn, R_6 là nguyên tử hydro, chẳng hạn, và R_4 là nhóm xyclopropyl, chẳng hạn. Các hợp chất, các muối hoặc các solvat được đề xuất bởi sáng chế này thể hiện hoạt tính làm ổn định phức chất RAF/MEK cao và có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là các bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

[0001] Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất aryl amit có hoạt tính làm ổn định phức chất RAF/MEK và/hoặc hoạt tính ức chế MEK và hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là các bệnh ung thư, cũng như đề cập đến các tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK hoặc các tác nhân ức chế MEK chứa các dẫn xuất aryl amit như vậy là các hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

[0002] MEK (kinaza kinaza protein được hoạt hóa bởi tác nhân phân bào) là kinaza serin/threonin trong chu trình phát tín hiệu MAPK và được biết là truyền các tín hiệu nội bào và có liên quan mật thiết đến sự tăng sinh tế bào (xem tài liệu phi sáng chế 1). Các chất ức chế MEK đã được báo cáo gồm PD0325901, CH4987655, trametinib, cobimetinib và selumetinib (xem tài liệu sáng chế 1 và tài liệu phi sáng chế 2), và sử dụng chúng một mình hoặc kết hợp với các chất ức chế RAF đã được báo cáo là thể hiện các hiệu quả lâm sàng chống lại các bệnh ung thư thể đột biến RAF, như là ung thư tế bào hắc tố thể đột biến BRAF (xem các tài liệu phi sáng chế 3 và 4).

[0003] Cũng đã biết rằng các hiệu quả lâm sàng của một số chất ức chế MEK chống lại các ung thư thể đột biến RAS như là ung thư phổi không tế bào nhỏ thể đột biến RAS là ít thỏa mãn hơn. Thực tế, đã được báo cáo rằng selumetinib và trametinib đã thể hiện các hiệu quả kém trong các thử nghiệm lâm sàng đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ thể đột biến KRAS (xem các tài liệu phi sáng chế 5 và 6).

[0004] CH5126766 (xem tài liệu sáng chế 2 và các tài liệu phi sáng chế 7 và 8), mà được biết không chỉ là chất ức chế MEK mà còn là chất ổn định phức chất

RAF/MEK, đã được báo cáo là thể hiện hiệu quả lâm sàng chống lại ung thư phổi không tế bào nhỏ thể đột biến RAS (xem tài liệu phi sáng chế 9). CH5126766 cũng theo báo cáo làm ổn định phức chất RAF/MEK và ức chế sự phosphoryl hóa MEK gia tăng (sự hoạt hóa phản hồi của chu trình tín hiệu MAPK) (xem các tài liệu phi sáng chế 7, 8 và 10). Sự hoạt hóa phản hồi này được cho là một lý do đối với các hiệu quả lâm sàng ít thỏa mãn hơn của một số chất ức chế MEK chống lại các ung thư thể đột biến RAS (xem tài liệu phi sáng chế 10).

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

[0005] Tài liệu sáng chế 1: WO 2006/011466

Tài liệu sáng chế 2: WO 2007/091736

Tài liệu phi sáng chế

[0006] Tài liệu phi sáng chế 1: Nature. 2018, vol. 15, p. 709-720

Tài liệu phi sáng chế 2: Molecules. 2017, vol. 22, e1551

Tài liệu phi sáng chế 3: N. Engl. J. Med. 2012, vol. 367, p. 107-114

Tài liệu phi sáng chế 4: N. Engl. J. Med. 2012, vol. 367, p. 1694-1703

Tài liệu phi sáng chế 5: JAMA. 2017, vol. 317, no. 18, p. 1844-1853

Tài liệu phi sáng chế 6: Ann. Oncol. 2015, vol. 26, no. 5, p. 894-901

Tài liệu phi sáng chế 7: Cancer Res. 2013, vol. 73, no. 13, p. 4050-4060

Tài liệu phi sáng chế 8: Cancer Cell. 2014, vol. 25, no. 5, p. 697-710

Tài liệu phi sáng chế 9: J. Clin. Oncol. 2017, vol. 35, no. 15, suppl.,

Tài liệu phi sáng chế 10: Nat. Rev. Clin. Oncol. 2014, vol. 11, p. 385-400

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

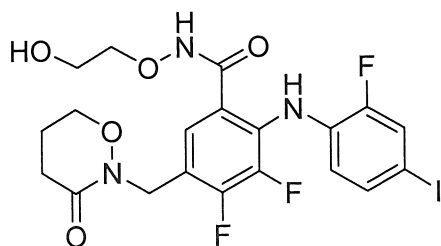
[0007] Một số chất ổn định phức chất RAF/MEK hoặc chất ức chế MEK mà là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào (cụ thể là các bệnh ung thư) đã biết, nhưng ở thời điểm hiện tại các lựa chọn sẵn có là vẫn không đủ để đáp ứng những yêu cầu khác của mọi người.

[0008] Mục đích của sáng chế này là đề xuất hợp chất mới có hoạt tính làm ổn định phức chất RAF/MEK và/hoặc hoạt tính ức chế MEK và là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là bệnh ung thư, hoặc tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK hoặc tác nhân ức chế MEK mới hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là bệnh ung thư.

Biện pháp giải quyết vấn đề

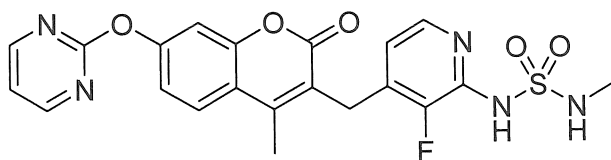
[0009] Để tạo ra hợp chất mới như vậy, các tác giả sáng chế đã tập trung vào CH4987655 (được thể hiện dưới đây), chất ức chế MEK được biết đến rộng rãi, và CH5126766 (được thể hiện dưới đây), chất ổn định phức chất RAF/MEK được biết đến rộng rãi.

[Công thức hóa học 1]



CH4987655

[Công thức hóa học 2]



CH5126766

[0010] Khi so sánh với PD0325901, mà là chất ức chế MEK khác, CH4987655 thể hiện hoạt tính ức chế MEK tương đương trong hệ phi tế bào nhưng thể hiện sự phân ly chậm hơn từ MEK. Đồng thời, CH4987655 thể hiện hoạt tính ức chế MEK mạnh hơn (IC_{50} thấp hơn) so với PD0325901 trong máu ngoại vi của khỉ đuôi dài (*cynomolgus*), và gây ra sự ức chế MEK tồn tại lâu hơn. Những điều này được cho là do phần tử thể đặc trưng ở vị trí 5' của bộ khung benzamit của CH4987655, phần tử thể chứa cấu tạo vòng 3-oxo-[1,2]oxazinan (xem Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, vol. 21, no. 6, p. 1795-1801).

[0011] CH5126766 và MEK tạo ra phức chất mà có cấu tạo đặc trưng. Cụ thể là, việc liên kết của CH5126766 với MEK làm cho phân đoạn hoạt hóa MEK dịch chuyển, làm cho Asn221 và Ser222 của MEK được định vị ở các vị trí là khác biệt về không gian với khi PD0325089 (chất đồng phân đối ảnh của PD0325901) liên kết. Trong phức chất mà được tạo ra, nhóm sulfamit của CH5126766 liên quan đến liên kết hydro trực tiếp với Asn221 của MEK và liên kết hydro được trung gian bởi nước với Ser222. Vì Ser222 là một trong số hai axit amino mà được phosphoryl hóa bởi RAF, nên cho rằng hiệu quả làm ổn định phức chất RAF/MEK của CH5126766 và hiệu quả ức chế của nó đối với sự phosphoryl hóa được gia tăng (sự hoạt hóa phản hồi của chu trình tín hiệu MAPK) là do cấu tạo của phức chất (xem Cancer Cell. 2014, vol. 25, no. 5, p. 697-710 (tài liệu phi sáng chế 8)).

[0012] Liên kết của CH4987655 với MEK làm cho sự sắp xếp không gian của Asn221 và Ser222 mà là lương tự khi CH5126766 liên kết. CH4987655 cũng là

tương tự CH5126766 ở chỗ nó tương tác với Asn221. CH4987655 có hiệu quả ức chế, cho dù yếu, đối với sự phosphoryl hóa được gia tăng, và điều này được cho là do cấu tạo của phức chất (xem Cancer Cell. 2014, vol. 25, no. 5, p. 697-710 (tài liệu phi sáng chế 8)).

[0013] CH4987655 khác với CH5126766 ở chỗ nó cách xa và không tương tác với Ser222. CH4987655 cũng khác ở chỗ sự tương tác của nó với Asn221 là sự tương tác yếu được trung gian bởi cấu tạo vòng 3-oxo-[1,2]oxazinan. CH5126766, không giống các chất ức chế MEK khác như là CH4987655 và PD0325901, không tương tác với Lys97.

[0014] Dựa trên phân tích được mô tả ở trên, các tác giả sáng chế đã đề ra hai giả thuyết dưới đây:

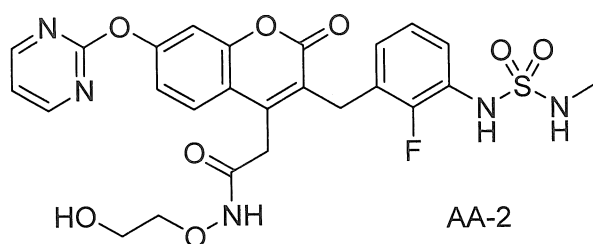
(Giả thuyết 1) Nếu cấu tạo hóa học có khả năng liên kết hydro với Lys97 được đưa vào CH5126766, thì hợp chất là có thể đạt được hoạt tính ức chế MEK tương đương với CH4987655, trong khi duy trì hoạt tính làm ổn định phức chất RAF/MEK của CH5126766 và hoạt tính ức chế của nó đối với sự phosphoryl hóa được gia tăng (sự hoạt hóa phản hồi của chu trình tín hiệu MAPK).

(Giả thuyết 2) Nếu cấu tạo hóa học có khả năng tạo ra các liên kết hydro mạnh với Asn221 và Ser222 được đưa vào CH4987655, thì hợp chất là có thể đạt được hoạt tính làm ổn định phức chất RAF/MEK và hoạt tính ức chế trên sự phosphoryl hóa được gia tăng (sự hoạt hóa phản hồi của chu trình tín hiệu MAPK) tương đương với CH5126766, trong khi duy trì hoạt tính ức chế MEK của CH4987655.

[0015] Trong phức chất của MEK với CH4987655, cấu tạo hydroxamat của CH4987655 tương tác với Lys97 của MEK. Do đó, dựa trên giả thuyết 1, các tác giả sáng chế tạo ra hợp chất AA-2 dưới đây, mà có cấu tạo CH5126766

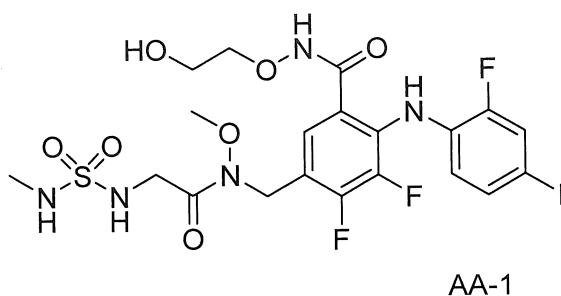
chứa phần tử thể với cấu tạo hydroxamat.

[Công thức hóa học 3]



[0016] Trong phức chất của MEK với CH5126766, cấu tạo sulfamit của CH5126766 tương tác với Asn221 và Ser222 của MEK. Do đó, dựa trên giả thuyết 2, các tác giả sáng chế tạo ra hợp chất AA-1 dưới đây, mà chứa cấu tạo sulfamit được đưa vào ở đầu cuối của cấu tạo tương ứng với mạch bên vị trí 5' của CH4987655.

[Công thức hóa học 4]



[0017] Hoạt tính ức chế MEK1 (IC_{50}), hoạt tính ức chế BRAF (IC_{50}), hoạt tính ức chế sinh trưởng HCT-116 (IC_{50}) và/hoặc hoạt tính ức chế sinh trưởng Colo-205 (IC_{50}) của hợp chất AA-2 và hợp chất AA-1 được đo theo cách được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 3, 4 hoặc 5 dưới đây (các tế bào HCT-116 và Colo-205 thu được từ ATCC). Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Các tế bào HCT-116 và Colo-205 tương ứng là các tế bào ung thư ở người với các đột biến RAS và BRAF.

Bảng 1

Hợp chất số	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	HCT-116 IC ₅₀ (nM)	Colo-205 IC ₅₀ (nM)
AA-2	> 8000	2200	45000	ND
AA-1	21	3	2	0,4

ND: Không được xác định

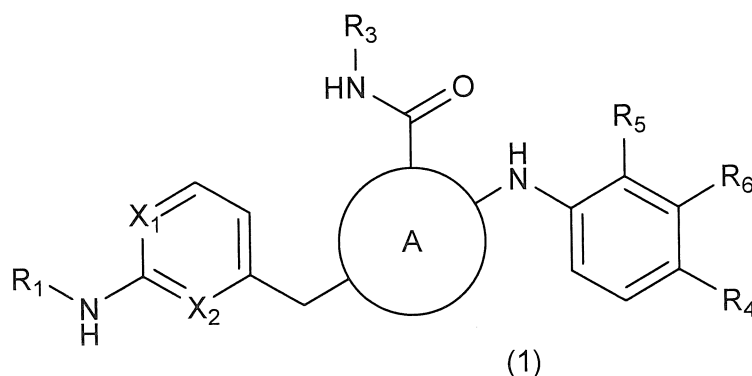
[0018] Như Bảng 1 thể hiện, hợp chất AA-2 không thể hiện đặc điểm (profil) được mong đợi. Mặt khác, hợp chất AA-1 đã thể hiện hoạt tính ức chế MEK1, hoạt tính ức chế BRAF, hoạt tính ức chế sinh trưởng HCT-116 và hoạt tính ức chế sinh trưởng Colo-205 đáng kể.

[0019] Các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu kỹ lưỡng sử dụng hợp chất AA-1 là hợp chất dẫn dắt, và phát hiện ra rằng các dẫn xuất aryl amit cụ thể có hoạt tính làm ổn định phức chất RAF/MEK và/hoặc hoạt tính ức chế MEK, và là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là các bệnh ung thư.

[0020] Sáng chế này đề xuất các hợp chất, các muối hoặc các solvat theo các mục (A1) đến (A6) dưới đây.

(A1) Hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (1) dưới đây hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này:

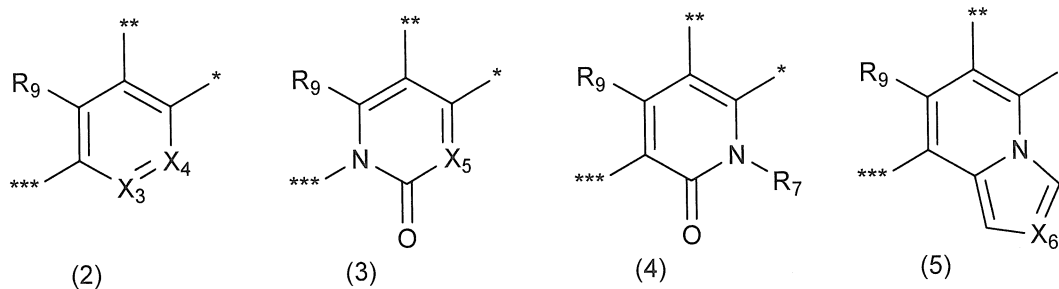
[Công thức hóa học 5]



trong đó:

vòng A là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2), (3), (4) hoặc (5) dưới đây (nơi các liên kết được biểu thị bởi *, ** và *** được liên kết với $-\text{NH}-$, $-\text{CONH}-$ và $-\text{CH}_2-$, một cách tương ứng):

[Công thức hóa học 6]



X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 và X_6 mỗi nhóm độc lập là $-\text{CR}_2=$ hoặc $-\text{N}=$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_1 là $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{R}_8$ hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}_8$;

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C3-6 heteroxycloalkyl), nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 heteroxycloalkyl một vòng hoặc hai vòng;

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), nhóm C3-6 xycloalkyl (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl), hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy);

R_5 là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C2-7 alkenyl, nhóm C2-7 alkynyl, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C1-6 alkylthio, hoặc R_6 và R_4 tạo ra vòng 5 cạnh khác loại chưa bão hòa cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được liên kết vào đó;

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-6 alkyl; và

R_9 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl.

[0021]

(A2) Hợp chất, muối hoặc solvat theo mục (A1), trong đó:

vòng A là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2) hoặc (4);

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thể tùy ý bằng nhóm hydroxy);

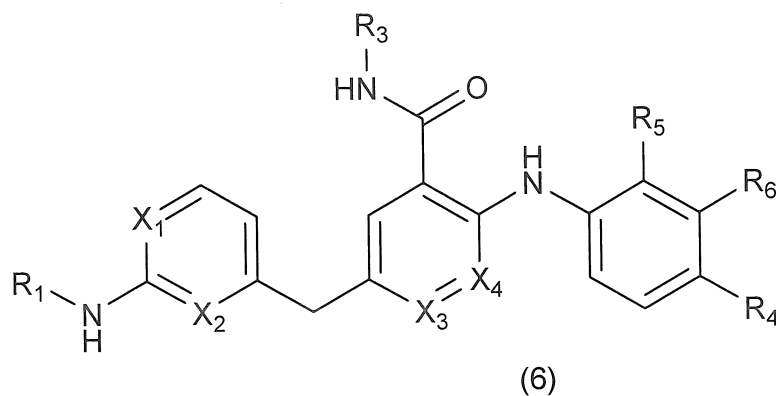
R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl; và

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl.

[0022]

(A3) Hợp chất, muối hoặc solvat theo mục (A1), trong đó hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (1) là hợp chất được thể hiện bởi công thức (6) dưới đây:

[Công thức hóa học 7]



trong đó:

X_1 , X_2 , X_3 và X_4 mỗi nhóm độc lập là $-CR_2=$ hoặc $-N=$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_1 là $-S(=O)_2-NH-R_8$ hoặc $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thể tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl; và

R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl.

[0023]

(A4) Hợp chất, muối hoặc solvat theo mục bất kỳ trong số các mục (A1) đến (A3), trong đó:

R_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

R_8 là nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử

halogen hoặc nhóm C1-6 alkoxy) hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử halogen; và

R_6 là nguyên tử hydro và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl.

[0024]

(A5) Hợp chất, muối hoặc solvat theo mục bất kỳ trong số các mục (A1) đến (A3), trong đó:

R_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R_8 là nhóm C1-4 alkyl (nhóm C1-4 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử flo hoặc nhóm C1-4 alkoxy) hoặc nhóm xyclopropyl (nhóm xyclopropyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-4 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl, nhóm xyclopropyl, hoặc nhóm C1-4 alkoxy (nhóm C1-4 alkoxy được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử flo; và

R_6 là nguyên tử hydro và R_4 là nguyên tử iot hoặc nhóm xyclopropyl.

[0025]

(A6) Hợp chất, muối hoặc solvat theo mục bất kỳ trong số các mục (A1) đến (A3), trong đó:

R_2 là nguyên tử flo;

R_1 là $-S(=O)_2-NH-R_8$;

R_8 là nhóm C1-4 alkyl;

R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm xyclopropyl;

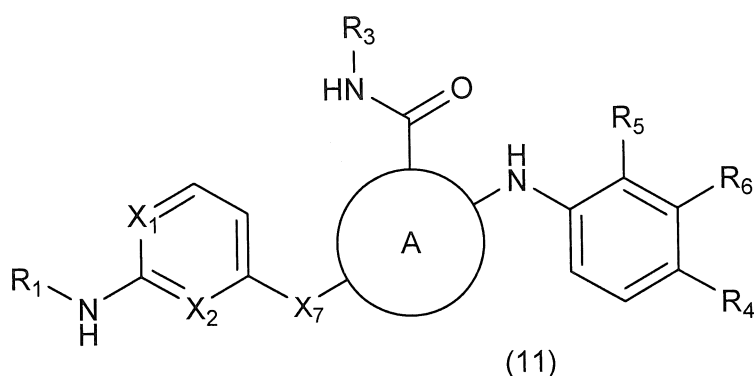
R_5 là nguyên tử flo; và

R_6 là nguyên tử hydro và R_4 là nguyên tử iot hoặc nhóm xyclopropyl.

[0026] Sáng chế cũng đề xuất các tác nhân theo mục (A7) đến (A10) dưới đây. Các hợp chất, các muối hoặc các solvat của mục (A7) dưới đây gồm các hợp chất, các muối hoặc các solvat của các mục (A1) đến (A6).

(A7) Tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK chứa hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (11) dưới đây hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này, làm hoạt chất:

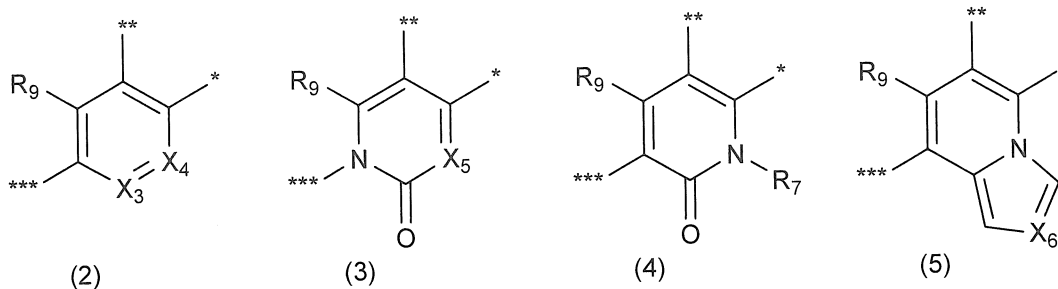
[Công thức hóa học 8]



trong đó:

vòng A là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2), (3), (4) hoặc (5) dưới đây (nơi các liên kết được biểu thị bởi *, ** và *** được liên kết với $-NH-$, $-CONH-$ và $-X_7-$, một cách tương ứng):

[Công thức hóa học 9]



X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 và X_6 mỗi nhóm độc lập là $-\text{CR}_2=$ hoặc $-\text{N}=$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

X_7 là $-(\text{CH}_2)_m-$ hoặc $-\text{O}-$ và m là 1, 2 hoặc 3;

R_1 là $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-R_8$ hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2-R_8$;

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C3-6 heteroxycloalkyl), nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 heteroxycloalkyl một vòng hoặc hai vòng;

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), nhóm C3-6 xycloalkyl (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl), hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy);

R_5 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C2-7 alkenyl, nhóm C2-7 alkynyl, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C1-6 alkylthio, hoặc R_6 và R_4 tạo ra vòng 5 cạnh khác loại chưa bão hòa cùng với các nguyên tử cacbon

mà chúng được liên kết vào đó;

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-6 alkyl; và

R_9 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl.

[0027]

(A8) Tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK theo mục (A7), trong đó:

vòng A là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2) hoặc (4);

X_7 là $-\text{CH}_2-$;

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thể tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl;

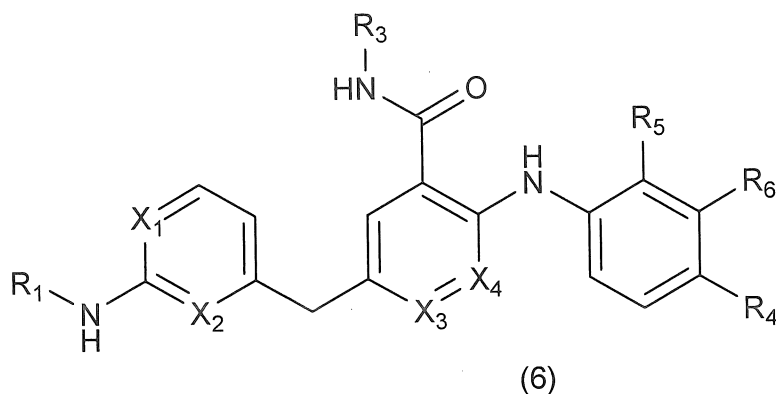
R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl; và

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl.

[0028]

(A9) Tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK theo mục (A7), trong đó hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (11) là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (6) dưới đây:

[Công thức hóa học 10]



trong đó:

X_1 , X_2 , X_3 và X_4 mỗi nhóm độc lập là $-\text{CR}_2=$ hoặc $-\text{N}=\text{}$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_1 là $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{R}_8$ hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}_8$;

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl; và

R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl.

[0029]

(A10) Tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK theo mục bất kỳ trong số các mục (A7) đến (A9), trong đó:

R_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

R_8 là nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử

halogen hoặc nhóm C1-6 alkoxy) hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R₃ là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R₅ là nguyên tử halogen; và

R₆ là nguyên tử hydro và R₄ là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl.

[0030] Sáng chế còn đề xuất các hợp chất, các muối hoặc các solvat theo mục (A11) đến (A15) dưới đây. Các hợp chất, các muối hoặc các solvat của mục (A7) gồm các hợp chất, các muối hoặc các solvat của mục (A11) đến (A15) dưới đây.

(A11) Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này, hợp chất này được lựa chọn trong số:

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-2),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-1),

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1),

N-xyclopropyl-5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-4),

N-xyclopropyl-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-6),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)

pyridin-4-yl]metyl]-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamid (hợp chất A-8),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)
pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxibenamid (hợp chất A-13),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)
pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-25),

5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-
2-(2-flo-4-iodoanilino)benamid (hợp chất A-30),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propan-2-
ylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-31),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-
metoxyetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-33),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-
metylpropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-34),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxyclobutyl)
sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-35),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)
pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-41),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)
pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-hydroxyetoxy)benamid (hợp chất B-1),

5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-
iodoanilino)benamid (hợp chất D-4),

5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-
iodoanilino)-N-metoxibenamid (hợp chất E-1),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)

phenyl]metyl]benzamid (hợp chất E-7),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamid)

phenyl]metyl]benzamid (hợp chất E-13),

4-flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất I-1),

N-xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-5),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxibenamid (hợp chất A-15),

3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-metylsulfanylanilino)benamid (hợp chất A-18),

2-(4-etylnyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-20),

2-(4-bromo-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-27),

2-(2-clo-4-iodoanilino)-5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-N-metoxibenamid (hợp chất E-9),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(oxan-4-ylsulfonylamino)phenyl]metyl]benamid (hợp chất E-23),

2-[4-(diflometylsulfanyl)-2-floanilino]-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất H-1),

3,4-diflo-2-[(4-flo-1-benzothiophen-5-yl)amino]-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất H-3),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]oxybenzamid (hợp chất H-4),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxi-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-8),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-10),

5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-14),

5-(2-flo-4-iodoanilino)-2-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]pyridin-4-carboxamid (hợp chất L-1),

5-(2-flo-4-iodoanilino)-8-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxamid (hợp chất M-1),

5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất N-1),

5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất N-2),

4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất P-1), và

1-[[2-(etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất P-2).

[0031]

(A12) Hợp chất hoặc muối được dựng của nó, hoặc solvat được dựng của hợp chất hoặc muối này, hợp chất này được lựa chọn trong số:

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-2),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-1),

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1),

N-xyclopropyl-5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-4),

N-xyclopropyl-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-6),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamid (hợp chất A-8),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxibenamid (hợp chất A-13),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-25),

5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-30),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propan-2-ylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-31),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-

metoxyethylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-33),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metylpropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-34),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-35),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-41),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-hydroxyetoxy)benzamid (hợp chất B-1),

5-[[3-(etylсульfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất D-4),

5-[[3-(etylсульfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxybenzamid (hợp chất E-1),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamid (hợp chất E-7),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamid)phenyl]metyl]benzamid (hợp chất E-13),

4-flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất I-1), và

N-xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-5).

[0032]

(A13) Hợp chất hoặc muối được dùng của nó, hoặc solvat được dùng của hợp

chất hoặc muối này, hợp chất này được lựa chọn trong số:

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-2),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-1), và

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1).

[0033]

(A14) 2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1) hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này.

[0034]

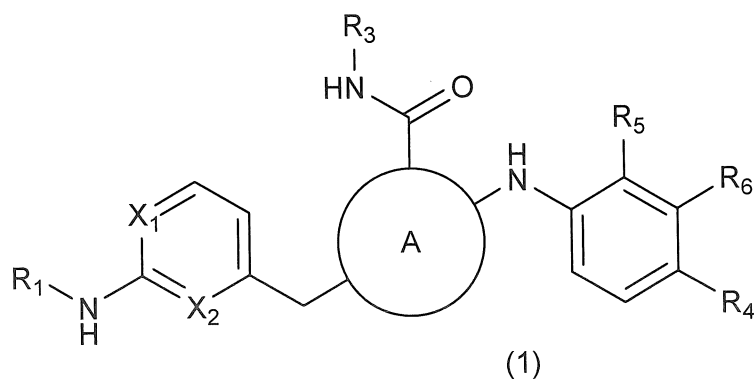
(A15) 2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1) hoặc muối natri hoặc muối kali của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này.

[0035] Các hợp chất, các muối hoặc các solvat của (A1) đến (A15) thể hiện hoạt tính làm ổn định phức chất RAF/MEK cao và có thể được sử dụng làm các hoạt chất trong các tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa đối với các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là các bệnh ung thư (cụ thể hơn là, các ung thư thể đột biến RAS). Do đó, sáng chế này đề xuất được phẩm chứa hợp chất, muối hoặc solvat của mục bất kỳ trong số các mục (A1) đến (A15) làm hoạt chất. Đồng thời, sáng chế này đề xuất tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa đối với rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là bệnh ung thư, tác nhân chứa hợp chất, muối hoặc solvat của mục bất kỳ trong số các mục (A1) đến (A15) làm hoạt chất.

[0036] Sáng chế còn đề xuất các hợp chất, các muối hoặc các solvat theo (B1) đến (B3) dưới đây và tác nhân theo (B4) dưới đây.

(B1) Hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (1) dưới đây hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này:

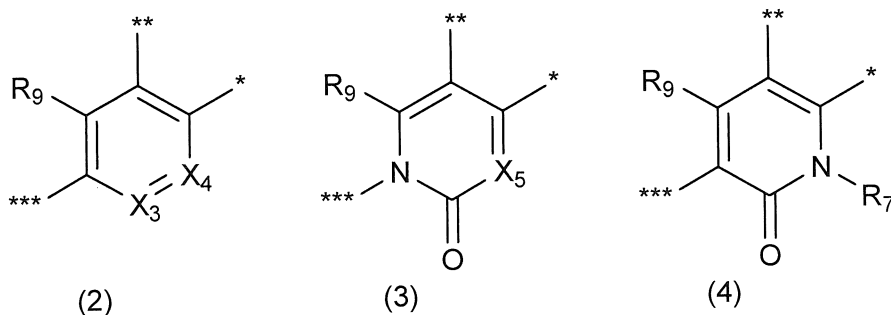
[Công thức hóa học 11]



trong đó:

vòng A là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2), (3) hoặc (4) dưới đây (nơi các liên kết được biểu thị bởi *, ** và *** được liên kết với $-NH-$, $-CONH-$ và $-CH_2-$, một cách tương ứng):

[Công thức hóa học 12]



X_1 , X_2 , X_3 , X_4 và X_5 mỗi nhóm độc lập là $-CR_2=$ hoặc $-N=$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-4 alkyl;

R_1 là $-S(=O)_2-NH-R_8$ hoặc $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 là nhóm C1-4 alkyl (nhóm C1-4 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử

halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-4 alkoxy, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C3-6 heteroxycloalkyl) hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý với nhóm C1-4 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy;

R_5 là nguyên tử halogen;

R_6 là nguyên tử hydro và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl;

R_7 là nhóm C1-4 alkyl; và

R_9 là nguyên tử hydro.

[0037]

(B2) Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này, hợp chất này được lựa chọn trong số:

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1),

(+/-)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-hydroxypropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-17),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(oxetan-3-ylmetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-21),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-25),

5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-30),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxymetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-33),

5-[[2-(ethylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-40),

3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floethylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-42),

5-[[2-(ethylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxibenamid (hợp chất B-16),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất C-3),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-N-[(2-methylpropan-2-yl)oxy]-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-10),

5-(2-flo-4-iodoanilino)-2-[[3-flo-2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]pyridin-4-carboxamid (hợp chất L-1),

5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất N-1),

1-[[2-(ethylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất P-2),

1-[[2-(ethylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxi-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất P-5), và

N-xyclopropyl-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất P-6).

[0038]

(B3) Hợp chất hoặc muối được dùng của nó, hoặc solvat được dùng của hợp

chất hoặc muối này, hợp chất này được lựa chọn trong số:

(+/-)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-hydroxypropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-17),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(oxetan-3-ylmethylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-21),

5-[[2-(ethylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-40),

3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floethylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-42),

5-[[2-(ethylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxibenamid (hợp chất B-16),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất C-3),

1-[[2-(ethylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxy-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất P-5), và

N-xyclopropyl-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất P-6).

[0039]

(B4) Tác nhân ức chế MEK chứa hợp chất, muối hoặc solvat theo mục bất kỳ trong số các mục (B1) đến (B3) làm hoạt chất.

[0040] Các hợp chất, các muối hoặc các solvat của (B1) đến (B3) thể hiện hoạt tính ức chế MEK cao và có thể được sử dụng làm các hoạt chất trong các tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa đối với các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là

các bệnh ung thư (cụ thể hơn là, các bệnh ung thư thể đột biến RAF). Do đó, sáng chế này đề xuất được phẩm chứa hợp chất, muối hoặc solvat của mục bất kỳ trong số các mục (B1) đến (B3) làm hoạt chất. Đồng thời, sáng chế này đề xuất tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa đối với rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là bệnh ung thư, tác nhân chứa hợp chất, muối hoặc solvat của mục bất kỳ trong số các mục (B1) đến (B3) làm hoạt chất.

Hiệu quả của sáng chế

[0041] Theo sáng chế này, đã đề xuất các hợp chất mới có hoạt tính làm ổn định phức chất RAF/MEK và/hoặc hoạt tính ức chế MEK và là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là các bệnh ung thư, hoặc các tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK hoặc các tác nhân ức chế MEK mới mà là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là các bệnh ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

[0042] Fig.1 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bụi tia X của mẫu A-1a (Dạng I).

Fig.2 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bụi tia X của mẫu A-1b.

Fig.3 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bụi tia X của mẫu A-1c.

Fig.4 là đồ thị cảm biến thể hiện thay đổi theo thời gian của lượng của liên kết của MEK1 được bổ sung lên bề mặt chip cảm biến được cố định RAF1 cùng với hợp chất thử nghiệm (ref-2, ref-3, ref-4, A-1, ref-1, ref-5 hoặc B-1).

Fig.5 là đồ thị cảm biến thể hiện thay đổi theo thời gian của lượng của liên kết của MEK1 được bổ sung lên bề mặt chip cảm biến được cố định RAF1 cùng với hợp chất thử nghiệm (A-2, A-25, J-1, E-1, M-1, N-1 hoặc H-3).

Fig.6 là đồ thị cảm biến thể hiện thay đổi theo thời gian của lượng của

liên kết của MEK1 được bổ sung lên bề mặt chip cảm biến được cố định RAF1 cùng với hợp chất thử nghiệm (I-1, H-4, L-1, P-1, E-7 hoặc A-27).

Fig.7 là đồ thị cảm biến thể hiện thay đổi theo thời gian của lượng của liên kết của MEK1 được bổ sung lên bề mặt chip cảm biến được cố định RAF1 cùng với hợp chất thử nghiệm (A-33, A-18, N-2, A-20, A-8, E-13 hoặc H-1).

Fig.8 là đồ thị cảm biến thể hiện thay đổi theo thời gian của lượng của liên kết của MEK1 được bổ sung lên bề mặt chip cảm biến được cố định RAF1 cùng với hợp chất thử nghiệm (P-2, A-41, E-9, A-6, J-14, A-31 hoặc A-34).

Fig.9 là đồ thị cảm biến thể hiện thay đổi theo thời gian của lượng của liên kết của MEK1 được bổ sung lên bề mặt chip cảm biến được cố định RAF1 cùng với hợp chất thử nghiệm (A-35, A-30, D-4, A-15, J-8, J-5 hoặc A-4).

Fig.10 là đồ thị cảm biến thể hiện thay đổi theo thời gian của lượng của liên kết của MEK1 được bổ sung lên bề mặt chip cảm biến được cố định RAF1 cùng với hợp chất thử nghiệm (A-13, E-23 hoặc J-10).

Fig.11 là đồ thị cảm biến thể hiện thay đổi theo thời gian của lượng của liên kết của MEK1 được bổ sung lên bề mặt chip cảm biến được cố định RAF1 cùng với hợp chất thử nghiệm (ref-4, A-1, P-2 hoặc A-6).

Fig.12 là các ảnh điện di thể hiện các kết quả của kỹ thuật thẩm tách miễn dịch (Western blotting) của các protein (p-MEK, MEK, p-ERK, và ERK) được chiết từ các tế bào A549 được nuôi cấy với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm (ref-5 hoặc hợp chất A-1).

Fig.13 là đồ thị thể hiện thay đổi theo thời gian của thể tích khối u (giá trị trung bình $\pm$ SD) ở chuột trụi lông được cấy ghép dưới da với các tế bào ung thư phổi ở người Calu-6.

Mô tả chi tiết sáng chế

[0043] Các phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế được mô tả dưới đây.

[0044] Như được sử dụng trong sáng chế này, “nguyên tử halogen” đề cập đến nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iot.

[0045] Như được sử dụng trong sáng chế này, “nhóm C1-6 alkyl” nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ gồm các nhóm metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, 1-metylpropyl, *n*-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, *n*-hexyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, và 2-etylbutyl.

[0046] Như được sử dụng trong sáng chế này, “nhóm C2-7 alkenyl” nghĩa là nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ gồm các nhóm vinyl, allyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, pentenyl, pentadienyl, hexenyl, hexadienyl, heptenyl, heptadienyl, và heptatrienyl.

[0047] Như được sử dụng trong sáng chế này, “nhóm C2-7 alkynyl” nghĩa là nhóm alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ gồm các nhóm etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, pentynyl, pentadiynyl, hexynyl, hexadiynyl, heptynyl, heptadiynyl, và heptatriynyl.

[0048] Như được sử dụng trong sáng chế này, “nhóm C1-6 alkoxy” nghĩa là nhóm alkyloxy có nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ gồm các nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, *n*-pentoxy, và *n*-hexoxy.

[0049] Như được sử dụng trong sáng chế này, “nhóm C1-6 alkylthio” nghĩa là

nhóm alkylthio có nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ gồm các nhóm metylthio, etylthio, *n*-propylthio, isopropylthio, *n*-butylthio, *sec*-butylthio, *tert*-butylthio, *n*-pentylthio, và *n*-hexylthio.

[0050] Như được sử dụng trong sáng chế này, “nhóm C3-6 xycloalkyl” nghĩa là nhóm alkyl vòng có 3 đến 6 nguyên tử hợp thành vòng. Khi mà nó có thể là một vòng hoặc hai vòng, nghĩa là nhóm một vòng trừ phi được nêu cụ thể theo cách khác. Các ví dụ về các nhóm một vòng gồm các nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Các ví dụ về các nhóm hai vòng gồm các nhóm bixyclo[1.1.1]pentanyl và bixyclo[2.1.1]hexyl.

[0051] Như được sử dụng trong sáng chế này, “nhóm C3-6 heteroxycloalkyl” nghĩa là nhóm C3-6 xycloalkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử cacbon hợp thành vòng được thay thế bằng nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh. Khi mà nó có thể là một vòng hoặc hai vòng, nghĩa là nhóm một vòng trừ phi được nêu cụ thể theo cách khác. Các ví dụ về các nhóm một vòng gồm các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, và morpholinyl. Các ví dụ về các nhóm hai vòng gồm các nhóm oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl và azabixyclo[2.1.1]hexanyl.

[0052] Như được sử dụng trong sáng chế này, “vòng 5 cạnh khác loại chưa bão hòa” nghĩa là vòng 5 cạnh chưa bão hòa chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được lựa chọn trong số các nguyên tử nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ gồm furan, thiophen, pyrol, imidazol, và thiazol.

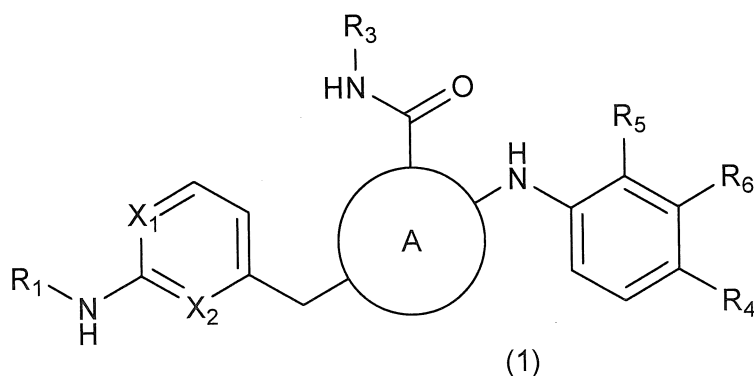
[0053] Trong sáng chế này, các ví dụ về các muối được dùng gồm: các muối axit vô cơ như là các hydroclorua, các hydrobromua, các hydroiodua, các sulfat, và các phosphat; các sulfonat như là các metansulfonat, các benzensulfonat, và các toluensulfonat; các carboxylat như là các format, các axetat, các oxalat, các

maleat, các fumarat, các xitrat, các malat, các succinat, các malonat, các gluconat, các mandelat, các benzoat, các salixylat, các floaxetat, các trifloaxetat, các tartrat, các propionat, và các glutarat; các muối kim loại kiềm như là các muối lithi, các muối natri, các muối kali, các muối xesi, và các muối rubidi; các muối kim loại kiềm thổ như là các muối magie và các muối canxi; và các muối amoni như là các muối amoni, các muối alkylamoni, các muối dialkylamoni, các muối trialkylamoni, và các muối tetraalkylamoni. Trong số chúng, các muối kim loại kiềm như là các muối lithi, các muối natri, các muối kali, các muối xesi và các muối rubidi được ưu tiên, và các muối natri và các muối kali được ưu tiên hơn.

[0054] Trong sáng chế này, “solvat được dụng” là solvat với, chẳng hạn, nước, rượu (ví dụ, metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol), axeton, dimetylformamit, hoặc dimetylaxetamit. Solvat có thể là solvat với dung môi đơn hoặc có thể là solvat với nhiều dung môi. Các hydrat là các ví dụ về các solvat được ưu tiên.

[0055] Khía cạnh thứ nhất của sáng chế này đề xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (1) dưới đây hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này:

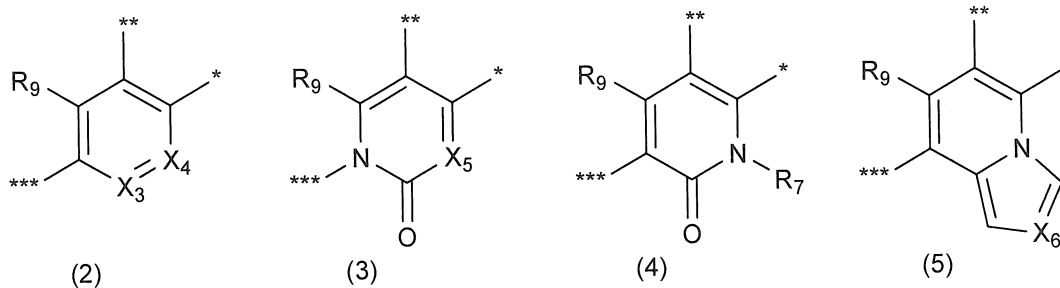
[Công thức hóa học 13]



trong đó:

vòng A là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2) (3), (4) hoặc (5) dưới đây (nơi các liên kết được biểu thị bởi *, ** và *** được liên kết với $-\text{NH}-$, $-\text{CONH}-$ và $-\text{CH}_2-$, một cách tương ứng):

[Công thức hóa học 14]



X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 và X_6 mỗi nhóm độc lập là $-\text{CR}_2=$ hoặc $-\text{N}=-$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_1 là $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{R}_8$ hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}_8$;

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C3-6 heteroxycloalkyl), nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 heteroxycloalkyl một vòng hoặc hai vòng;

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), nhóm C3-6 xycloalkyl (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl), hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy);

R_5 là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4

là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C2-7 alkenyl, nhóm C2-7 alkynyl, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C1-6 alkylthio, hoặc R_6 và R_4 tạo ra vòng 5 cạnh khác loại chưa bão hòa cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được liên kết vào đó;

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-6 alkyl; và

R_9 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl.

[0056] Các hợp chất, các muối hoặc các solvat của khía cạnh thứ nhất thể hiện hoạt tính làm ổn định phức chất RAF/MEK cao và có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là các bệnh ung thư (cụ thể hơn là, các ung thư thể đột biến RAS). Nhiều loại trong số chúng có hoạt tính ức chế MEK cao, và các hợp chất, các muối hoặc các solvat như vậy cũng thích hợp cho các bệnh ung thư thể đột biến RAF.

[0057] Vòng A ưu tiên là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2) hoặc (4), và ưu tiên hơn là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2).

R_2 ưu tiên là nguyên tử hydro hoặc halogen, ưu tiên hơn là nguyên tử hydro hoặc flo, và thậm chí ưu tiên hơn là nguyên tử flo.

R_1 ưu tiên là $-S(=O)_2-NH-R_8$.

R_8 ưu tiên là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy) hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl), ưu tiên hơn là nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkoxy) hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl), ưu tiên hơn là nhóm C1-4 alkyl (nhóm C1-4 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử flo hoặc nhóm C1-4 alkoxy) hoặc nhóm xyclopropyl (nhóm

xyclopropyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-4 alkyl), và thậm chí ưu tiên hơn là nhóm C1-4 alkyl.

R_3 ưu tiên là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy), ưu tiên hơn là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl, nhóm xyclopropyl hoặc nhóm C1-4 alkoxy (nhóm C1-4 alkoxy được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy), và thậm chí ưu tiên hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm xyclopropyl.

R_5 ưu tiên là nguyên tử halogen và ưu tiên hơn là nguyên tử flo.

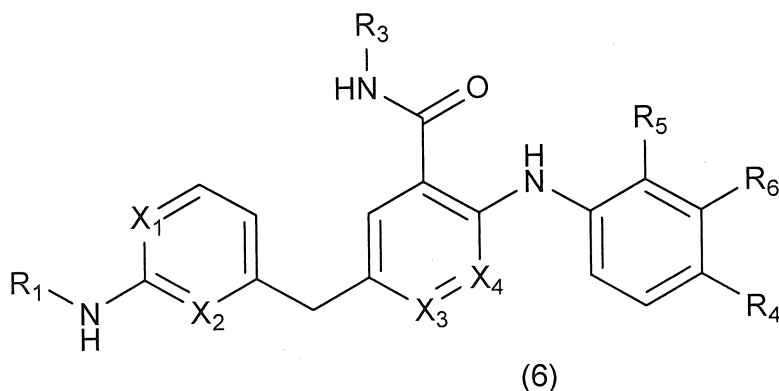
R_6 ưu tiên là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl, và ưu tiên hơn là nguyên tử hydro.

R_4 ưu tiên là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl, và ưu tiên hơn là nguyên tử iot hoặc nhóm xyclopropyl.

R_7 ưu tiên là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl.

[0058] Hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (1) ưu tiên là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (6) dưới đây:

[Công thức hóa học 15]



trong đó:

X_1 , X_2 , X_3 và X_4 mỗi nhóm độc lập là $-CR_2=$ hoặc $-N=$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_1 là $-S(=O)_2-NH-R_8$ hoặc $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl; và

R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl.

[0059] Các ví dụ về các hợp chất được thể hiện bởi công thức (1) gồm:

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-2),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-1),

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1),

N-xyclopropyl-5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-4),

N-xyclopropyl-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-6),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamid (hợp chất A-8),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxybenzamid (hợp chất A-13),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-25),

5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-30),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propan-2-ylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-31),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxietylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-33),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metylpropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-34),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-35),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-41),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-hydroxyetoxi)benzamid (hợp chất B-1),

5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất D-4),

5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxybenzamid (hợp chất E-1),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamid (hợp chất E-7),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamit) phenyl]metyl]benzamid (hợp chất E-13),

4-flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino) pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất I-1),

N-xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-5),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metyl-xyclobutyl) sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxibenzamid (hợp chất A-15),

3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-metylsulfanylanilino)benzamid (hợp chất A-18),

2-(4-etynyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino) pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-20),

2-(4-bromo-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino) pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-27),

2-(2-clo-4-iodoanilino)-5-[[3-(etyl-sulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-N-metoxibenzamid (hợp chất E-9),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(oxan-4-ylsulfonylamino) phenyl]metyl]benzamid (hợp chất E-23),

2-[4-(diflometylsulfanyl)-2-floanilino]-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất H-1),

3,4-diflo-2-[(4-flo-1-benzothiophen-5-yl)amino]-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất H-3),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-

4-yl]metyl]-N-metoxi-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất J-8),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất J-10),

5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất J-14),

5-(2-flo-4-iodoanilino)-2-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]pyridin-4-carboxamit (hợp chất L-1),

5-(2-flo-4-iodoanilino)-8-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxamit (hợp chất M-1),

5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất N-1),

5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất N-2),

4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất P-1), và

1-[[2-(etylsulfonoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất P-2).

[0060] Trong số các hợp chất này,

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamit (hợp chất A-2),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất J-1),

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-

(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1),

N-xyclopropyl-5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-
3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-4),

N-xyclopropyl-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floetylsulfamoylamino)pyridin-
4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-6),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)
pyridin-4-yl]metyl]-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamid (hợp chất A-8),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)
pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxibenamid (hợp chất A-13),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)
pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-25),

5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-
diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-30),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propan-2-
ylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-31),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-
metoxyetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-33),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-
metylpropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-34),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxyclobutyl)
sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-35),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)
pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-41),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)

pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-hydroxyetoxy)benzamid (hợp chất B-1),

5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất D-4),

5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxibenamid (hợp chất E-1),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benamid (hợp chất E-7),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamid)phenyl]metyl]benamid (hợp chất E-13),

4-flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất I-1), và

N-xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-5)

là được ưu tiên xét về, chẳng hạn, hoạt tính ức chế MEK, hoạt tính ức chế RAF, hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào và/hoặc tính ổn định chuyển hóa, với

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-2),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-1), và

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-1)

là được ưu tiên hơn, và

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-

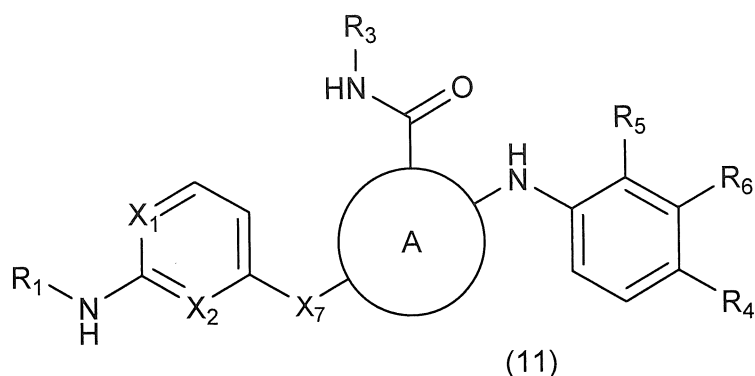
(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1)

là đặc biệt ưu tiên.

Muối được dụng của 2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1) mà được ưu tiên là, chẳng hạn, muối natri hoặc muối kali.

[0061] Khía cạnh thứ hai của sáng chế này đề xuất tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK chứa hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (11) dưới đây hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này, làm hoạt chất:

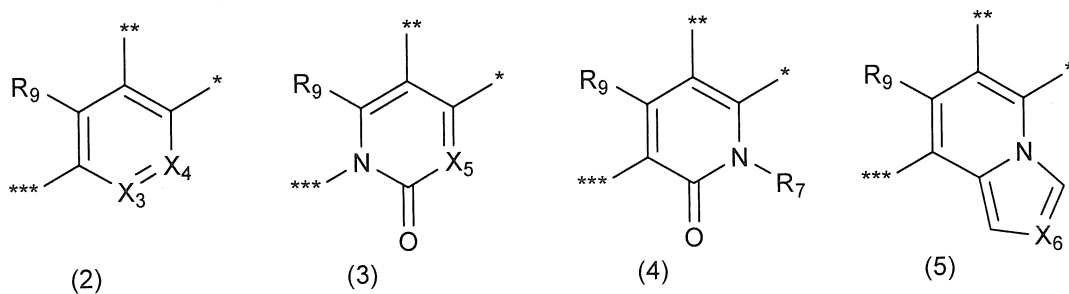
[Công thức hóa học 16]



trong đó:

vòng A là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2) (3), (4) hoặc (5) dưới đây (nơi các liên kết được biểu thị bởi *, ** và *** được liên kết với -NH-, -CONH- và -X₇-, một cách tương ứng):

[Công thức hóa học 17]



X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 và X_6 mỗi nhóm độc lập là $-\text{CR}_2=$ hoặc $-\text{N}=\text{}$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

X_7 là $-(\text{CH}_2)_m-$ hoặc $-\text{O}-$ và m là 1, 2 hoặc 3,

R_1 là $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-R_8$ hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2-R_8$;

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C3-6 heteroxycloalkyl), nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng hoặc hai vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 heteroxycloalkyl một vòng hoặc hai vòng;

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), nhóm C3-6 xycloalkyl (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl), hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy);

R_5 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C2-7 alkenyl, nhóm C2-7 alkynyl, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C1-6 alkylthio, hoặc R_6 và R_4 tạo ra vòng 5 cạnh khác loại chưa bão hòa cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được liên kết vào đó;

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-6 alkyl; và

R_9 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl.

[0062] Các hợp chất, các muối hoặc các solvat của khía cạnh thứ hai thể hiện

hoạt tính làm ổn định phức chất RAF/MEK cao và có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là các bệnh ung thư (cụ thể hơn là, các ung thư thể đột biến RAS). Nhiều loại trong số chúng có hoạt tính ức chế MEK cao, và các hợp chất, các muối hoặc các solvat như vậy là cũng thích hợp cho các bệnh ung thư thể đột biến RAF.

[0063] Vòng A ưu tiên là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2) hoặc (4), và ưu tiên hơn là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2).

R_2 ưu tiên là nguyên tử hydro hoặc halogen, ưu tiên hơn là nguyên tử hydro hoặc flo, và thậm chí ưu tiên hơn là nguyên tử flo.

X_7 ưu tiên là $-\text{CH}_2-$.

R_1 ưu tiên là $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-R_8$.

R_8 ưu tiên là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy) hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl), ưu tiên hơn là nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkoxy) hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl), ưu tiên hơn là nhóm C1-4 alkyl (nhóm C1-4 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử flo hoặc nhóm C1-4 alkoxy) hoặc nhóm xyclopropyl (nhóm xyclopropyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-4 alkyl), và thậm chí ưu tiên hơn là nhóm C1-4 alkyl.

R_3 ưu tiên là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thể tùy ý bằng nhóm hydroxy), ưu tiên hơn là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl, nhóm xyclopropyl hoặc nhóm C1-4 alkoxy (nhóm C1-4 alkoxy được thể tùy ý bằng nhóm

hydroxy), và thậm chí ưu tiên hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm xyclopropyl.

R_5 ưu tiên là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl, ưu tiên hơn là nguyên tử halogen, và thậm chí ưu tiên hơn là nguyên tử flo.

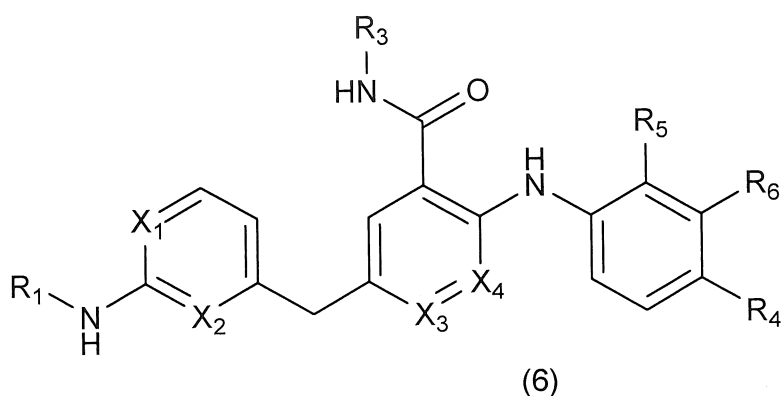
R_6 ưu tiên là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl, và ưu tiên hơn là nguyên tử hydro.

R_4 ưu tiên là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl, và ưu tiên hơn là nguyên tử iot hoặc nhóm xyclopropyl.

R_7 ưu tiên là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl.

[0064] Hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (11) ưu tiên là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (6) dưới đây:

[Công thức hóa học 18]



trong đó:

X_1 , X_2 , X_3 và X_4 mỗi nhóm độc lập là $-CR_2=$ hoặc $-N=$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_1 là $-S(=O)_2-NH-R_8$ hoặc $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm

C1-6 alkyl);

R₃ là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thể tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R₅ là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl; và

R₆ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R₄ là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl.

[0065] Các ví dụ về các hợp chất được thể hiện bởi công thức (11) gồm:

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-2),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-1),

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1),

N-xyclopropyl-5-[[2-(metylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-4),

N-xyclopropyl-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-6),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamid (hợp chất A-8),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxibenamid (hợp chất A-13),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-25),

5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-

diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-30),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propan-2-ylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-31),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxietylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-33),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metylpropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-34),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-35),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-41),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-hydroxyetoxi)benzamid (hợp chất B-1),

5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất D-4),

5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxibenamid (hợp chất E-1),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamid (hợp chất E-7),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamid)phenyl]metyl]benzamid (hợp chất E-13),

4-flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất I-1),

N-xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-

(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit
(hợp chất J-5),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxclobutyl)
sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxymenzamit (hợp chất A-15),

3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-
(2-flo-4-metylsulfanylanilino)benzamit (hợp chất A-18),

2-(4-etylnyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)
pyridin-4-yl]metyl]benzamit (hợp chất A-20),

2-(4-bromo-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)
pyridin-4-yl]metyl]benzamit (hợp chất A-27),

2-(2-clo-4-iodoanilino)-5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-
flophenyl]metyl]-3,4-diflo-N-metoxymenzamit (hợp chất E-9),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(oxan-4-
ylsulfonylamino)phenyl]metyl]benzamit (hợp chất E-23),

2-[4-(diflometylsulfanyl)-2-floanilino]-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-
(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamit (hợp chất H-1),

3,4-diflo-2-[(4-flo-1-benzothiophen-5-yl)amino]-5-[[3-flo-2-
(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamit (hợp chất H-3),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)
pyridin-4-yl]oxybenzamit (hợp chất H-4),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-
4-yl]metyl]-N-metoxym-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất J-8),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-
4-yl]metyl]-1-metyl-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]-6-oxopyridin-3-carboxamit

(hợp chất J-10),

5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất J-14),

5-(2-flo-4-iodoanilino)-2-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]pyridin-4-carboxamit (hợp chất L-1),

5-(2-flo-4-iodoanilino)-8-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxamit (hợp chất M-1),

5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất N-1),

5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất N-2),

4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất P-1), và

1-[[2-(etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất P-2).

[0066] Trong số các hợp chất này,

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamit (hợp chất A-2),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất J-1),

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamit (hợp chất A-1),

N-xyclopropyl-5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamit (hợp chất A-4),

N-xyclopropyl-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floethylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-6),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-[(2-methylpropan-2-yl)oxy]benzamid (hợp chất A-8),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxibenamid (hợp chất A-13),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-25),

5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-30),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propan-2-ylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-31),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxiethylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-33),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-methylpropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-34),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-methylxyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-35),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid (hợp chất A-41),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-hydroxiethoxy)benamid (hợp chất B-1),

5-[[3-(ethylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất D-4),

5-[[3-(ethylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxybenzamid (hợp chất E-1),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamid (hợp chất E-7),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamid)phenyl]metyl]benzamid (hợp chất E-13),

4-flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất I-1), và

N-xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-5)

là được ưu tiên xét về, chẳng hạn, hoạt tính ức chế MEK, hoạt tính ức chế RAF, hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào và/hoặc tính ổn định chuyển hóa, với

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-2),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-1), và

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1)

là được ưu tiên hơn, và

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1)

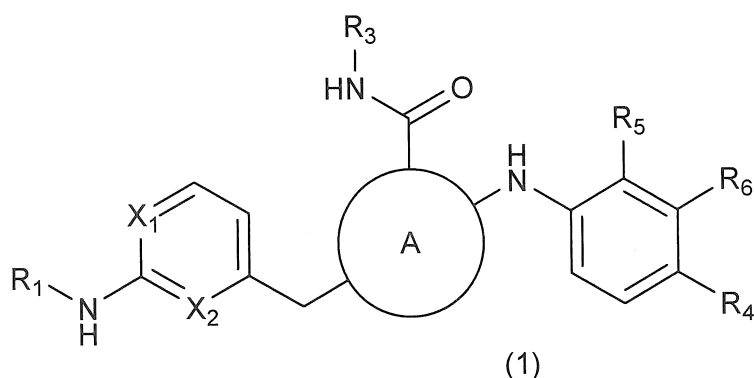
là đặc biệt ưu tiên.

Muối được dụng của 2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-

flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1) mà được ưu tiên là, chẳng hạn, muối natri hoặc muối kali.

[0067] Khía cạnh thứ ba của sáng chế này đề xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (1) dưới đây hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này:

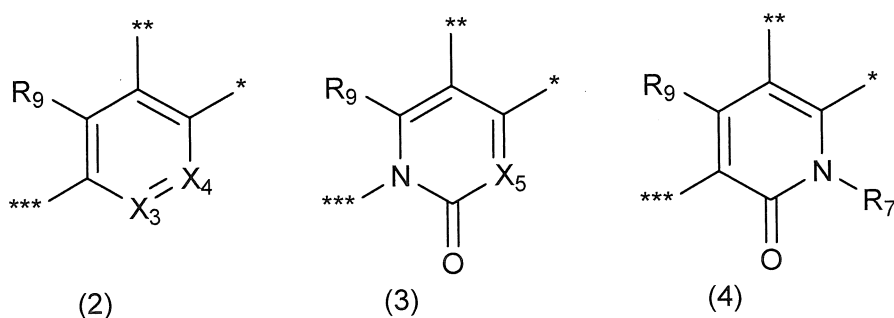
[Công thức hóa học 19]



trong đó:

vòng A là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2), (3) hoặc (4) dưới đây (nơi các liên kết được biểu thị bởi *, ** và *** được liên kết với $-\text{NH}-$, $-\text{CONH}-$ và $-\text{CH}_2-$, một cách tương ứng):

[Công thức hóa học 20]



X_1 , X_2 , X_3 , X_4 và X_5 mỗi nhóm độc lập là $-\text{CR}_2=$ hoặc $-\text{N}=\text{}$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-4 alkyl;

R_1 là $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{R}_8$ hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}_8$;

R_8 là nhóm C1-4 alkyl (nhóm C1-4 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-4 alkoxy, nhóm C3-6 xycloalkyl hoặc nhóm C3-6 heteroxycloalkyl) hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý với nhóm C1-4 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy;

R_5 là nguyên tử halogen;

R_6 là nguyên tử hydro và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl;

R_7 là nhóm C1-4 alkyl; và

R_9 là nguyên tử hydro.

Khía cạnh thứ tư của sáng chế này đề xuất tác nhân ức chế MEK chứa hợp chất, muối hoặc solvat như vậy làm hoạt chất.

[0068] Các hợp chất, các muối hoặc các solvat của khía cạnh thứ ba hoặc thứ tư thể hiện hoạt tính ức chế MEK cao và có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là các bệnh ung thư (cụ thể hơn là, các bệnh ung thư thể đột biến RAF).

[0069] Dưới đây là các ví dụ về các hợp chất của khía cạnh thứ ba hoặc thứ tư mà là được ưu tiên xét về, chẳng hạn, hoạt tính ức chế MEK và tính ổn định chuyển hóa:

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1),

(+/-)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-hydroxypropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-17),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(oxetan-3-

ylmetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-21),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-25),

5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-30),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxymetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-33),

5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-40),

3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất A-42),

5-[[2-(etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxymetamid (hợp chất B-16),

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất C-3),

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất J-10),

5-(2-flo-4-iodoanilino)-2-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]pyridin-4-carboxamid (hợp chất L-1),

5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất N-1),

1-[[2-(etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid (hợp chất P-2),

1-[[2-(ethylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxy-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất P-5), và

N-xyclopropyl-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất P-6).

[0070] Dưới đây là các ví dụ về các ký hiệu viết tắt được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này và ý nghĩa của chúng.

Boc: *tert*-Butoxycarbonyl

COMU:

(1-Xyano-2-etoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimetylamino-morpholino-carbeni hexaflophosphat

DBU: Diazabixycloundexen

DCC: N,N'-Dixyclohexylcarbodiimit

DCM: Diclometan

DIPEA: N,N-Diisopropyletylamin

DMA: N,N-Dimetylxetamit

DMF: N,N-Dimetylformamit

DMSO: Dimetyl sulfoxit

EDC: 1-Etyl-3-(3-dimetylaminoethyl)carbodiimit

EDC·HCl: 1-(3-Dimetylaminoethyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua

EtOH: Etanol

HATU: O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat

HOAt: 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol

HOObt: 3,4-Dihydro-3-hydroxy-4-oxo-1,2,3-benzotriazin

LDA: lithi diisopropylamit

MeOH: Metanol

NMP: N-Metyl-2-pyrolidon

TBS: *tert*-Butyldimetylsilyl

TFA: Axit trifloaxetic

THF: Tetrahydrofuran

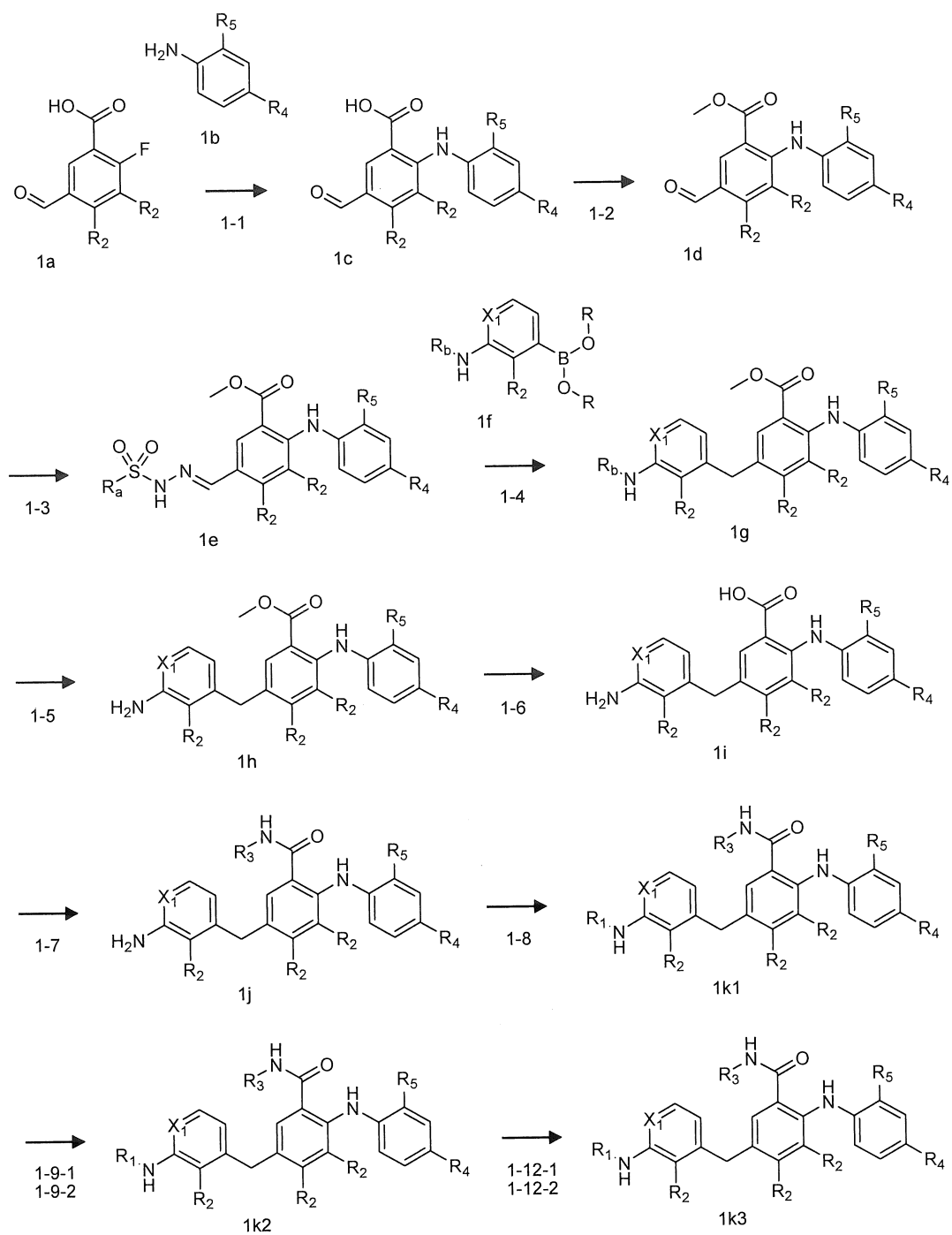
Xantphos: 4,5-bis(Diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen

[0071] Các ví dụ về các phương pháp được ưu tiên để sản xuất các hợp chất của sáng chế này sẽ được mô tả. Các định nghĩa đối với X_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 và R_7 là giống như ở trên trừ phi ngữ cảnh được chỉ ra theo cách khác. R_a là, chẳng hạn, nhóm 4-metylphenyl hoặc nhóm 2-nitrophenyl, và R_b là, chẳng hạn, nhóm Boc hoặc nhóm 2,4-dimetoxybenzyl.

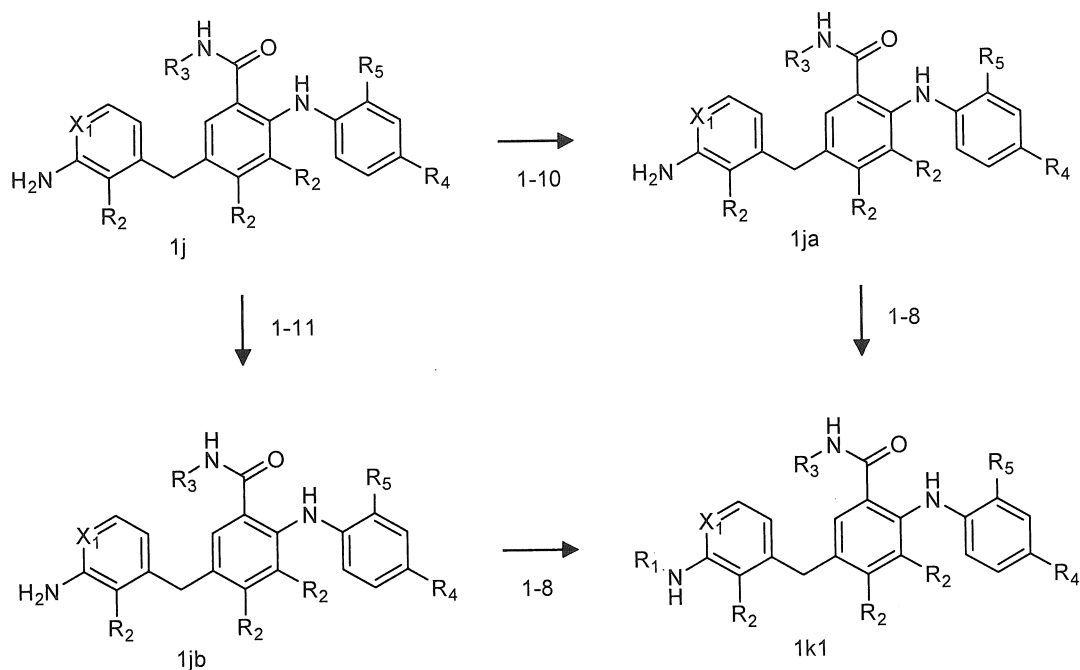
[0072] (Quy trình sản xuất chung-1)

Quy trình sản xuất chung-1 là quy trình sản xuất được ưu tiên cho các hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (6) trong đó X_2 , X_3 và X_4 (mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau) là $-CR_2=$ và R_6 là nguyên tử hydro.

[0073] [Công thức hóa học 21]



[Công thức hóa học 22]



[0074] Bước 1-1:

Phản ứng S_NAr giữa dẫn xuất anilin 1b và dẫn xuất flobenzen 1a

Dẫn xuất anilin 1b được phản ứng với dẫn xuất flobenzen 1a với sự có mặt của bazơ. Các ví dụ về bazơ gồm các chất phản ứng lithi hữu cơ, với lithi bis(trimetylsilyl)amit và lithi diisopropylamit là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi không proton phân cực như là THF, 1,4-dioxan và NMP, với THF là được ưu tiên.

[0075] Bước 1-2:

Metyl hóa dẫn xuất axit benzoic 1c

Dẫn xuất axit benzoic 1c được phản ứng với chất phản ứng metyl hóa. Các ví dụ về chất phản ứng metyl hóa gồm các dẫn xuất diazometan, với diazometyltrimetylsilan là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các rượu, các dung môi không phân cực, và các dung môi hỗn hợp của chúng, với các dung môi hỗn hợp của toluen và metanol và các dung môi hỗn hợp của THF và metanol là được ưu tiên.

[0076] Bước 1-3:

Hydrazon hóa dẫn xuất aldehyt 1d

Dẫn xuất aldehyt 1d được phản ứng với arylsulfonyl hydrazit. Các ví dụ về arylsulfonyl hydrazit gồm các metylbenzensulfonyl hydrazit và các nitrobenzensulfonyl hydrazit, với 4-metylbenzensulfonyl hydrazit và 2-nitrobenzensulfonyl hydrazit là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là các rượu, với metanol và etanol là được ưu tiên.

[0077] Bước 1-4:

Kết hợp dẫn xuất hydrazon 1e và dẫn xuất axit arylboronic 1f

Dẫn xuất hydrazon 1e được phản ứng với dẫn xuất axit arylboronic 1f với sự có mặt của bazơ. Các ví dụ về bazơ gồm các muối axit carbonic và các amin, với kali carbonat và DIPEA là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là 1,4-dioxan, DMF, NMP và THF, với 1,4-dioxan là được ưu tiên. Nhiệt độ phản ứng ưu tiên là 80°C hoặc cao hơn.

[0078] Bước 1-5:

Khử bảo vệ dẫn xuất metyl benzoat 1g

Dẫn xuất metyl benzoat 1g được đặt trong các điều kiện axit để loại bỏ nhóm bảo vệ R_b. Các ví dụ về axit gồm axit sulfuric, axit clohydric, axit metansulfonic và axit trifloaxetic, với axit trifloaxetic là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các rượu và các dung môi không phân cực như là DCM, với DCM là được ưu tiên.

[0079] Bước 1-6:

Thủy phân dẫn xuất este 1h

Dẫn xuất este 1h được phản ứng với hydroxit. Các ví dụ về hydroxit

gồm lithi hydroxit, kali hydroxit và natri hydroxit, với lithi hydroxit là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là các rượu và THF, nước, và các dung môi hỗn hợp của chúng, với THF trong nước là được ưu tiên.

[0080] Bước 1-7:

Amit hóa dẫn xuất axit benzoic 1i

Dẫn xuất axit benzoic 1i được phản ứng với amin hoặc amin hydroclorua tương ứng với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ. Amin hoặc amin hydroclorua tương ứng có thể tùy ý có nhóm Boc. Các ví dụ về tác nhân ngưng tụ gồm DCC, EDC hoặc EDC·HCl, HATU, COMU, và anhydrit propylphosphonic (trime vòng), và HOOBt hoặc HOAt, chẳng hạn, có thể được bổ sung thêm nếu thích hợp. Chẳng hạn, ưu tiên là sử dụng kết hợp EDC hoặc EDC·HCl và HOOBt hoặc sử dụng HATU. Trong một số trường hợp, bazơ như là DIPEA hoặc triethylamin, chẳng hạn, cũng có thể được sử dụng ngoài tác nhân ngưng tụ, bazơ ưu tiên là DIPEA. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là DMF, DMA, NMP, metanol và etanol, và các dung môi hỗn hợp của chúng, với DMF là được ưu tiên.

[0081] Bước 1-8:

Sulfamit hóa hoặc sulfonamit hóa dẫn xuất amin 1j, 1ja hoặc 1jb

Sulfamit hóa:

Dẫn xuất amin 1j, 1ja hoặc 1jb được phản ứng với sulfamoyl clorua hoặc 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng với sự có mặt của bazơ. Sulfamoyl clorua hoặc 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng có thể tùy ý có nhóm Boc. Các ví dụ về bazơ gồm các amin, với pyridin, triethylamin, DIPEA và imidazol là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là DMF,

DMA, NMP, THF, 1,4-dioxan, axetonitril và pyridin, các dung môi không phân cực như là diclometan và dicloetan, và các dung môi hỗn hợp của chúng, với DMF, DMA, THF và diclometan là được ưu tiên.

[0082] Sulfonamit hóa:

Dẫn xuất amin 1j, 1ja hoặc 1jb được phản ứng với sulfonyl clorua tương ứng với sự có mặt của bazơ. Các ví dụ về bazơ gồm các amin, với pyridin, triethylamin, DIPEA và imidazol là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là DMF, DMA, NMP, THF, 1,4-dioxan, axetonitril và pyridin, các dung môi không phân cực như là diclometan và dicloetan, và các dung môi hỗn hợp của chúng, với diclometan và pyridin là được ưu tiên.

[0083] Bước 1-9-1:

Khử bảo vệ Boc của dẫn xuất sulfamit hoặc sulfonamit 1k1

Khi R_1 hoặc R_3 của dẫn xuất sulfamit hoặc sulfonamit 1k1 có nhóm Boc, nhóm Boc được loại bỏ bằng cách đặt hợp chất 1k1 ở các điều kiện axit. Các ví dụ về axit gồm axit sulfuric, axit clohydric, axit metansulfonic và axit trifloaxetic. Theo cách khác, khử bảo vệ Boc có thể được thực hiện bằng cách sản xuất axit với, chẳng hạn, clotrimetylsilan (TMSCl) trong rượu. Các ví dụ về dung môi gồm các rượu và các dung môi không phân cực như là DCM. Sự kết hợp của axit và dung môi ưu tiên là, chẳng hạn, sự kết hợp của TMSCl và 2,2,2-trifloetanol hoặc sự kết hợp của axit trifloaxetic và DCM.

[0084] Bước 1-9-2:

Alkyl hóa, alkenyl hóa, alkynyl hóa hoặc thioete hóa dẫn xuất sulfamit hoặc sulfonamit 1k1

Khi R_4 hoặc R_5 của dẫn xuất sulfamit hoặc sulfonamit 1k1 là halogen, nó có thể được đưa đi alkyl hóa, alkenyl hóa, alkynyl hóa hoặc thioete hóa bằng

phương pháp dưới đây, chẳng hạn.

[0085] Phương pháp 1 (Alkyl hóa hoặc alkenyl hóa bằng kết hợp chéo Suzuki/Miyaura):

Hợp chất 1k1 được phản ứng với axit boronic, este axit boronic hoặc borat tương ứng với sự có mặt của Pd. Điều này có thể được thực hiện bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu Chem. Rev. 1995, vol. 95, no. 7, p. 2457 hoặc ACC. Chem. Res., vol. 40, p. 275, chẳng hạn. Các ví dụ ưu tiên về bazo gồm các muối vô cơ như là các carbonat và các hydroxit và các amin như là triethylamin và DIPEA, với natri carbonat, kali carbonat và triethylamin là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là THF, 1,4-dioxan, DMF, DMA, NMP, metanol, etanol, 2-propanol và nước, và các dung môi hỗn hợp của chúng, với các dung môi hỗn hợp của THF và 2-propanol và các dung môi hỗn hợp của THF và nước là được ưu tiên. Các ví dụ về Pd và các phối tử của nó gồm các loại được nêu trong các tài liệu Chem. Rev. 1995, vol. 95, no. 7, p. 2457, ACC. Chem. Res., vol. 40, p. 275 và ACC. Chem. Res., vol. 41, p. 1461, với $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua là được ưu tiên. Nhiệt độ phản ứng ưu tiên là 80°C hoặc cao hơn.

[0086] Phương pháp 2 (Alkyl hóa hoặc alkenyl hóa bằng kết hợp chéo Negishi):

Hợp chất 1k1 được phản ứng với chất phản ứng kẽm hữu cơ tương ứng với sự có mặt của Pd hoặc Ni. Điều này có thể được thực hiện bằng phương pháp được mô tả trong các tài liệu Tetrahedron.1992, vol. 48, no. 44, p. 9577 hoặc Aldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71, chẳng hạn. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là THF, 1,4-dioxan, DMF, DMA và NMP, và các dung môi hỗn hợp của chúng, với THF là được ưu tiên. Các ví dụ về Pd và

Ni gồm các loại được nêu trong tài liệu Tetrahedron. 1992, vol. 48, no. 44, p. 9577 và Aldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71, cũng như $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và $[1,1'\text{-bis(diphenylphosphino)feroxen}]\text{paladi(II) diclorua}$, với $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và $[1,1'\text{-bis(diphenylphosphino)feroxen}]\text{paladi(II) diclorua}$ là được ưu tiên.

[0087] Phương pháp 3 (Alkynyl hóa bằng kết hợp chéo Sonogashira):

Hợp chất 1k1 được phản ứng với alkyn tương ứng với sự có mặt của Pd và Cu. Điều này có thể được thực hiện bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu Chem. Soc. Rev. 2011, vol. 40, p. 5048, chẳng hạn. Alkyn tương ứng có thể có nhóm silyl, và có thể là, chẳng hạn, trimetylsilylaxetylen. Các ví dụ về bazơ gồm các amin như là trietylamin, DIPEA, DBU và piperidin và các bazơ vô cơ như là NaOAc, với trietylamin và DIPEA là được ưu tiên. Các ví dụ về chất xúc tác Pd gồm $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $[1,1'\text{-bis(diphenylphosphino)feroxen}]\text{paladi(II) diclorua}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, với $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và $[1,1'\text{-bis(diphenylphosphino)feroxen}]\text{paladi(II) diclorua}$ là được ưu tiên. Các ví dụ về Cu gồm đồng iodua, đồng bromua và đồng clorua, với đồng iodua là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là THF, 1,4-dioxan, DMF, DMA, NMP, DMSO, metanol, etanol và 2-propanol, và các dung môi hỗn hợp của chúng, với THF là được ưu tiên.

[0088] Phương pháp 4 (Thioete hóa):

Hợp chất 1k1 được phản ứng với mercaptan tương ứng hoặc muối mercaptan với sự có mặt của Pd. Các ví dụ về bazơ gồm các amin như là trietylamin, DIPEA, DBU và piperidin, với trietylamin và DIPEA là được ưu tiên. Các ví dụ về chất xúc tác Pd gồm các phức chất Pd hóa trị không như là $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, với $[(4,5\text{-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten})\text{-2-(2'-amino-}$

1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là THF, 1,4-dioxan, DMF, DMA, NMP, DMSO, metanol, etanol và 2-propanol, và các dung môi hỗn hợp của chúng, với 1,4-dioxan là được ưu tiên.

[0089] Bước 1-10:

Brom hóa hoặc clo hóa dẫn xuất amin 1j

Khi R_4 hoặc R_5 của dẫn xuất amin 1j là halogen, hợp chất 1j có thể được phản ứng với đồng bromua hoặc đồng clorua để brom hóa hoặc clo hóa. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như THF, 1,4-dioxan, DMF, DMA và NMP, với DMF là được ưu tiên.

[0090] Bước 1-11:

Bảo vệ TBS của dẫn xuất amin 1j

Khi R_3 của dẫn xuất amin 1j có nhóm hydroxy, hợp chất 1j có thể được phản ứng với *tert*-butyldimethylclosilan (TBSCl) với sự có mặt của bazơ để bảo vệ TBS. Các ví dụ về bazơ gồm các bazơ như là trietylamin, DIPEA và imidazol, với trietylamin là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như THF, 1,4-dioxan, DMF, DMA và NMP, với DMF là được ưu tiên.

[0091] Bước 1-12-1:

Khử bảo vệ TBS của dẫn xuất sulfamit hoặc sulfonamit 1k2

Khi R_3 của dẫn xuất sulfamit hoặc sulfonamit 1k2 có nhóm TBS, hợp chất 1k2 được phản ứng với tetrabutylamonium florua để loại bỏ nhóm TBS. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là THF, 1,4-dioxan và DMF, với THF là được ưu tiên.

[0092] Bước 1-12-2:

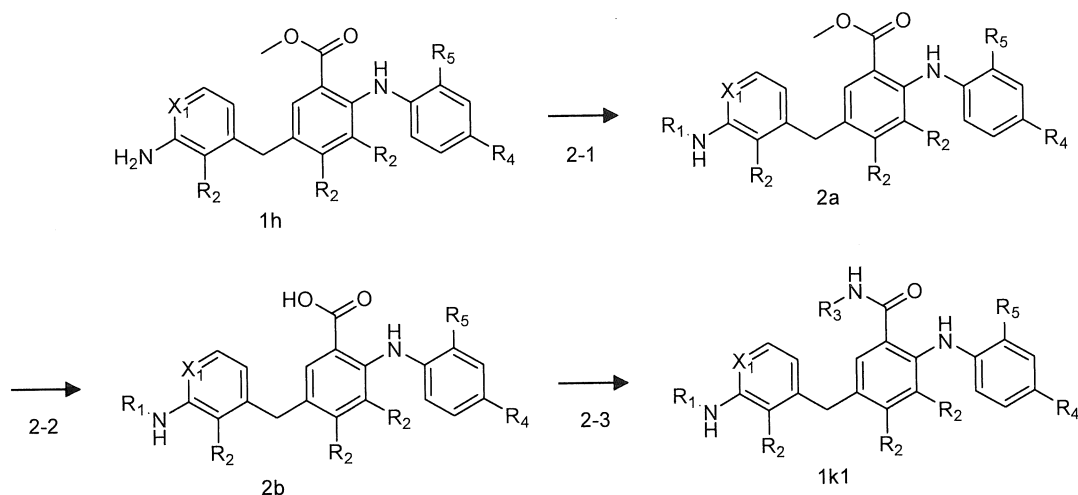
Khử silyl của dẫn xuất sulfamit hoặc sulfonamit 1k2

Khi R_4 hoặc R_5 của dẫn xuất sulfamit hoặc sulfonamit 1k2 có nhóm silyl, hợp chất 1k2 được phản ứng với bazơ để loại bỏ nhóm silyl. Các ví dụ về bazơ gồm các muối axit carbonic, với kali carbonat là được ưu tiên. Các ví dụ về dung môi gồm các rượu như là metanol và etanol, với metanol là được ưu tiên.

[0093] (Quy trình sản xuất chung-2)

Quy trình sản xuất chung-2 là quy trình được ưu tiên khác để sản xuất hợp chất 1k1.

[Công thức hóa học 23]



[0094] Bước 2-1:

Sulfamit hóa hoặc sulfonamit hóa dẫn xuất amin 1h được thực hiện theo cách tương tự như bước 1-8.

Bước 2-2:

Thủy phân dẫn xuất este 2a được thực hiện theo cách tương tự như bước 1-6.

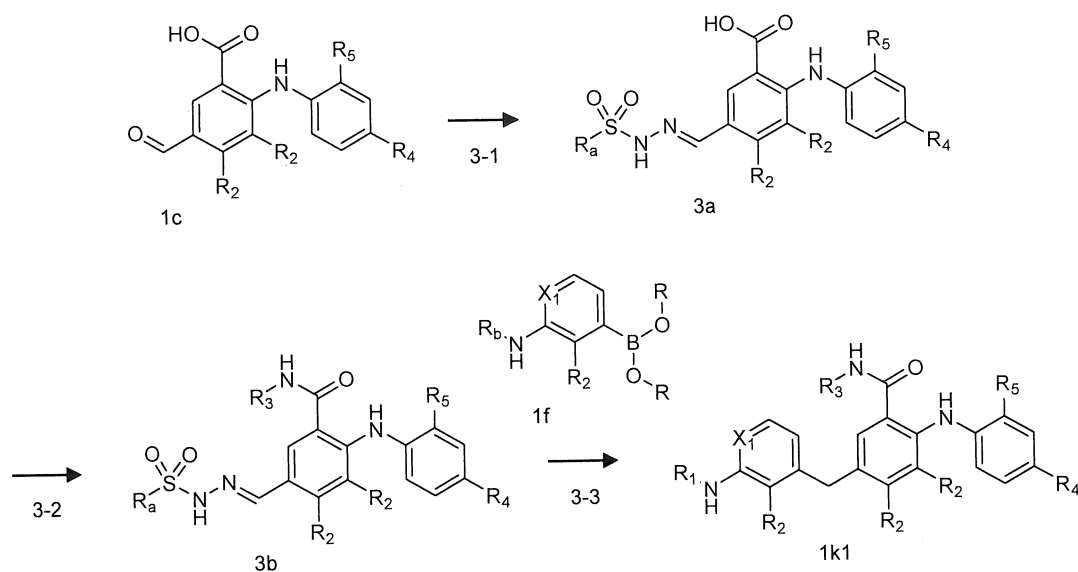
Bước 2-3:

Amit hóa dẫn xuất axit benzoic 2b được thực hiện theo cách tương tự như bước 1-7. Trước khi thực hiện amit hóa, phụ thuộc vào trường hợp, khử bảo vệ Boc, alkyl hóa, alkenyl hóa, alkynyl hóa, thioete hóa, brom hóa hoặc clo hóa dẫn xuất axit benzoic 2b cũng có thể được thực hiện theo cách tương tự như bước 1-9-1, 1-9-2 hoặc 1-10.

[0095] (Quy trình sản xuất chung-3)

Quy trình sản xuất chung-3 là quy trình được ưu tiên khác để sản xuất hợp chất 1k1.

[Công thức hóa học 24]



[0096] Bước 3-1:

Hydrazon hóa dẫn xuất aldehyt 1c có thể được thực hiện theo cách tương tự như bước 1-3.

Bước 3-2:

Amit hóa dẫn xuất axit benzoic 3a được thực hiện theo cách tương tự như bước 1-7.

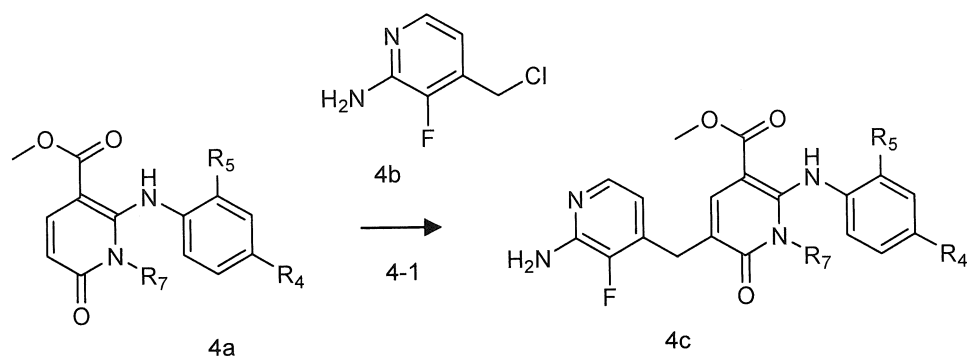
Bước 3-3:

Kết hợp giữa dẫn xuất hydrazon 3b và dẫn xuất axit arylboronic 1f, loại bỏ nhóm bảo vệ R_b và sulfamid hóa hoặc sulfonamid hóa dẫn xuất amin có thể được thực hiện lần lượt theo cách tương tự như các bước 1-4, 1-5 và 1-8.

[0097] (Quy trình sản xuất chung-4)

Quy trình sản xuất chung-4 là quy trình được ưu tiên để xây dựng bộ khung của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (1) trong đó vòng A là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (4), X₁ là -N=, X₂ là -CF=, và R₆ và R₉ là các nguyên tử hydro.

[Công thức hóa học 25]



[0098] Bước 4-1:

Alkyl hóa hợp chất 4a

Hợp chất 4a được phản ứng với hợp chất 4b với sự có mặt của bazơ. Các ví dụ về bazơ gồm các phosphat và các alkoxit kim loại như là natri *tert*-butoxit, với trikali phosphat là được ưu tiên. Kali iodua hoặc tetrabutylamoni iodua, chẳng hạn, có thể được bổ sung để tăng tốc phản ứng, với tetrabutylamoni iodua là được ưu tiên là như chất phụ gia. Các ví dụ về dung môi gồm các dung môi phân cực như là NMP và 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, với 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon là được ưu tiên. Nhiệt độ

phản ứng ưu tiên là 40°C hoặc cao hơn.

[0099] Các hợp chất khởi đầu và các chất phản ứng được sử dụng để sản xuất các hợp chất của sáng chế này cũng có thể tạo ra các muối hoặc các solvat, miễn là các phản ứng được mong muốn không bị ức chế.

[0100] Khi hợp chất của sáng chế này thu được ở dạng tự do, thì nó có thể được chuyển hóa thành muối được dụng hoặc solvat bằng phương pháp thông thường. Ngược lại, khi hợp chất của sáng chế này thu được ở dạng muối được dụng hoặc solvat, nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do.

[0101] Tách hoặc tinh chế các hợp chất của sáng chế này có thể được thực hiện sử dụng, chẳng hạn, chưng cất, tái kết tinh hoặc sắc ký. Khi các chất đồng phân (như là các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, hoặc các chất đồng phân cấu hình riêng) tồn tại, tách hoặc tinh chế các hợp chất có thể được thực hiện sử dụng, chẳng hạn, tái kết tinh, phương pháp muối chất đồng phân không đối quang, phân giải enzym, hoặc sắc ký (ví dụ, sắc ký lớp mỏng, sắc ký cột, sắc ký chất lỏng hiệu năng cao, hoặc sắc ký khí).

[0102] Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất được phẩm chứa hợp chất, muối hoặc solvat của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất đến thứ tư làm hoạt chất.

[0103] Theo khía cạnh khác, sáng chế này đề xuất tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa đối với rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là bệnh ung thư, tác nhân này chứa hợp chất, muối hoặc solvat của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất đến thứ tư làm hoạt chất.

[0104] Đối tượng được cho dùng hợp chất, muối hoặc solvat của sáng chế này là động vật, ưu tiên là động vật có vú (chẳng hạn, chuột, chuột kích thước lớn, thỏ, chó, khỉ (chẳng hạn, khỉ đuôi dài cynomolgus), hoặc người), và ưu tiên

nhất là người. Người có thể là người lớn (18 tuổi hoặc lớn tuổi hơn) hoặc trẻ em (trẻ hơn 18 tuổi). Trong trường hợp là trẻ em, ưu tiên là trẻ em có độ tuổi ít nhất là 6 tháng hoặc lớn tuổi hơn, chẳng hạn.

[0105] Khi hợp chất, muối hoặc solvat của sáng chế này được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn tăng sinh tế bào, liều lượng và khoảng cách liều lượng có thể được xác định nếu thích hợp phụ thuộc vào, chẳng hạn, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng, độ tuổi và trọng lượng cơ thể của đối tượng, có hoặc không có thuốc đi kèm, và đường cho dùng. Chẳng hạn, khi đối tượng là người, hợp chất, muối hoặc solvat của sáng chế này sẽ thường được cho dùng một lần mỗi ngày trong suốt ba tuần ở liều lượng là 0,00001 đến 5000 mg trên mỗi kilogram trọng lượng cơ thể, ưu tiên là 0,01 đến 100 mg trên mỗi kilogram trọng lượng cơ thể. Khi nó được cho dùng hàng ngày, liều lượng được nêu ở trên có thể được chia thành 2 đến 4 liều lượng riêng biệt.

[0106] Đối với đường cho dùng cho đối tượng, có thể sử dụng, chẳng hạn: cho dùng toàn thân như là cho dùng qua đường miệng, cho dùng qua đường trực tràng, cho dùng trong tĩnh mạch, cho dùng trong cơ, cho dùng dưới da, cho dùng trong bẻ lớn, cho dùng trong âm đạo, cho dùng trong màng bụng, cho dùng trong bàng quang, hoặc cho dùng qua đường xông; hoặc cho dùng khu trú dưới dạng thuốc bôi dể, gel hoặc kem. Cho dùng qua đường miệng là được ưu tiên.

[0107] Hợp chất, muối hoặc solvat của sáng chế này sẽ thường được sử dụng dưới dạng chế phẩm được (dạng liều dùng). Các ví dụ về chế phẩm như vậy gồm các viên nén, các viên nang, các loại hạt, các loại bột, các loại hạt mịn, các loại viên tròn, và các dung dịch hoặc các huyền phù có nước hoặc không chứa nước. Dung dịch hoặc huyền phù có thể được nạp và được lưu trữ trong vật chứa được làm thích hợp để phân phối thành các liều lượng riêng rẽ.

[0108] Các chế phẩm khác nhau được nêu ở trên có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết bằng cách trộn các hợp chất, các muối hoặc các solvat của sáng chế này với các chất phụ gia được dụng. Các ví dụ về các chất phụ gia như vậy gồm các tá dược, các chất bôi trơn (các tác nhân phủ), các chất kết dính, các chất phân rã, các chất làm ổn định, các chất tạo mùi hương, các bazơ, các chất phân tán, các chất pha loãng, các chất hoạt động bề mặt, và các chất nhũ hóa.

[0109] Các ví dụ về các tá dược gồm các tinh bột (tinh bột, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô, v.v.), lactoza, xenluloza tinh thể, và canxi hydro phosphat.

[0110] Các ví dụ về các chất bôi trơn (các tác nhân phủ) gồm etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, senlac, talc, sáp carnauba, và parafin.

[0111] Các ví dụ về các chất kết dính gồm polyvinylpyrrolidon và macrogol, cũng như các hợp chất tương tự được nêu như các tá dược.

[0112] Các ví dụ về các chất phân rã gồm các tinh bột được cải biến hóa học và các xenluloza như là croscarmenloza natri, carboxymetyl tinh bột natri và polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, cũng như các hợp chất tương tự được nêu như các tá dược.

[0113] Các ví dụ về các chất làm ổn định gồm: các este axit paraoxybenzoic như là metylparaben và propylparaben; benzalkoni clorua; các phenol như là phenol và cresol; thimerosal; axit dehydroaxetic; và axit sorbic.

[0114] Các ví dụ về các chất tạo mùi hương gồm các chất làm ngọt được sử dụng thông thường, các chất axit hóa và các chất tạo mùi thơm.

[0115] Các ví dụ về các bazơ hoặc: các chất béo như là mỡ lợn; các dầu thực vật như là dầu oliu và dầu vừng; các rượu cao như là rượu stearyl và xetanol;

các dầu động vật; axit lanolin; vaselin; parafin; bentonit; glyxerin; và dầu glycol.

[0116] Các ví dụ về các chất phân tán gồm các dẫn xuất xenluloza (ví dụ, gồm arabic, tragacanth, và metyl xenluloza), các polyeste stearat, sorbitan sesquioleat, nhôm monostearat, natri alginat, các polysorbat, và các este axit béo sorbitan.

[0117] Các ví dụ về các dung môi hoặc các chất pha loãng cho các chế phẩm lỏng gồm phenol, cloresol, nước tinh chế, và nước cất.

[0118] Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt hoặc các chất nhũ hóa gồm polysorbat 80, polyoxyl 40 stearat, và lauromacrogol.

[0119] Lượng được ưu tiên của hợp chất, muối hoặc solvat của sáng chế này trong chế phẩm sẽ khác nhau phụ thuộc vào dạng liều dùng, nhưng sẽ thường là 0,01% đến 100% theo trọng lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm.

[0120] Các ví dụ về các rối loạn tăng sinh tế bào được điều trị hoặc được phòng ngừa sử dụng hợp chất, muối hoặc solvat của sáng chế này gồm các bệnh ung thư, thấp khớp và viêm, trong số đó các bệnh ung thư là được ưu tiên.

[0121] Các ví dụ về các bệnh ung thư gồm: các bệnh ung thư máu và bạch huyết, như là các bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu cấp tính dòng tế bào tủy, bệnh bạch cầu cấp tính dòng tế bào lympho, bệnh bạch cầu mãn tính dòng tế bào tủy, và bệnh bạch cầu mãn tính dòng tế bào lympho), các bệnh u bạch huyết ác tính (ví dụ, bệnh u bạch huyết bệnh Hodgkin và không phải Hodgkin), bệnh đa u tủy, và hội chứng rối loạn sinh tủy; các bệnh ung thư hệ thần kinh trung ương, như là u não và u thần kinh đệm; và các bệnh ung thư thể rắn, như là các bệnh ung thư đầu và cổ (ví dụ, bệnh ung thư hầu, bệnh ung thư thanh quản, và bệnh ung thư lưỡi), bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày, các bệnh ung

thư đại trực tràng (ví dụ, bệnh ung thư manh tràng, bệnh ung thư đại tràng, và bệnh ung thư trực tràng), các bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ), bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tử cung (ví dụ, bệnh ung thư nội mạc tử cung và bệnh ung thư cổ tử cung), bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư hông chậu thận, bệnh ung thư niệu quản, u hắc sắc tố ác tính, và các bệnh ung thư da (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh Paget ngoài vú, bệnh ung thư biểu mô tế bào Merkel, các bệnh ung thư biểu mô tuyến mồ hôi (ví dụ, ung thư tuyến ly tiết và ung thư tuyến xuất tiết), bệnh ung thư biểu tuyến mô bã nhờn, và bệnh u ngoài da lành tính (trichoepithelioma)).

[0122] Bệnh ung thư có thể là ung thư với đột biến gen hoặc không có đột biến gen, hoặc ung thư mà việc có hoặc không có đột biến là chưa rõ ràng. Các ví dụ về các gen được đột biến gồm EGFR, FGFR, ALK, ROS1, PI3K, BRAF, HRAS, KRAS, và NRAS.

[0123] Khi hợp chất, muối hoặc solvat của khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai được sử dụng, bệnh ung thư ưu tiên là ung thư thể đột biến RAS, chẳng hạn, và ưu tiên hơn là bệnh ung thư thể rắn thể đột biến KRAS (cụ thể là ung thư phổi không tế bào nhỏ thể đột biến KRAS), chẳng hạn. Theo một phương án, nó được sử dụng cho bệnh ung thư thể đột biến RAF, cụ thể là cho ung thư thể đột biến RAF và thể đột biến RAS.

Khi hợp chất, muối hoặc solvat của khía cạnh thứ ba hoặc thứ tư được sử dụng, bệnh ung thư ưu tiên là bệnh ung thư thể đột biến RAF, chẳng hạn, và ưu tiên hơn là bệnh ung thư thể rắn thể đột biến BRAF (cụ thể là ung thư tế bào

hắc tố thể đột biến BRAF), chẳng hạn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

[0124] Sáng chế này sẽ được giải thích chi tiết hơn dựa trên các ví dụ (các ví dụ sản xuất và các ví dụ thử nghiệm), với hiểu biết rằng sáng chế không giới hạn ở các ví dụ này.

[0125] [Các ví dụ sản xuất]

Phân tích NMR được tiến hành sử dụng AVANCE III HD400 (400 MHz) của Bruker Co. Dữ liệu NMR được thể hiện theo ppm (phần triệu) (δ) và tín hiệu khóa đơteri từ dung môi mẫu được sử dụng làm đối chiếu.

[0126] Dữ liệu phổ khối thu được sử dụng phổ kế khối lượng mạch bốn cực đơn (LCMS-2020) được trang bị sắc ký chất lỏng hiệu năng siêu cao (Nexera UC) của Shimadzu Corp. hoặc phổ kế khối lượng mạch bốn cực đơn (SQD hoặc SQD2) được trang bị sắc ký chất lỏng hiệu năng cao siêu cao Acquity (UPLC or UPLC I-Class) của Waters Co.

[0127] Sắc ký chất lỏng hiệu năng cao được thực hiện sử dụng một trong các điều kiện phân tích A đến G được liệt kê trong Bảng 2 dưới đây. Trong Bảng 2, “TFA” thể hiện axit trifloaxetic, “FA” thể hiện axit formic, và “AA” thể hiện amoni axetat.

[Bảng 2-1]

Bảng 2

Các điều kiện phân tích	Thiết bị	Cột	Nhiệt độ cột	Bước sóng phát hiện (PDA)
A	Nexera UC LCMS-2020	Ascentis Express C18 2,1 mm, I.D. x 50 mm L, 2,7 μ m	35°C	210-400 nm
B	Nexera UC LCMS-2020	XSelect CSH C18 2,1 mm, I.D. x 50 mm L, 2,5 μ m	35°C	210-400 nm
C	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2,1 mm, I.D. x 50 mm L, 2,7 μ m	35°C	210-400 nm
D	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2,1 mm, I.D. x 50 mm L, 2,7 μ m	35°C	210-400 nm

E	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2,1 mm, I.D. x 50 mm L, 5 μ m	35°C	210-400 nm
F	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2,1 mm, I.D. x 50 mm L, 2,7 μ m	35°C	210-400 nm
G	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2,1 mm, I.D. x 50 mm L, 2,7 μ m	35°C	210-400 nm

[Bảng 2-2]

Bảng 2 (tiếp theo)

Các điều kiện phân tích	Pha động	Gradient		Tốc độ chảy (mL/phút)
		Thời gian sau khi bơm (phút)	A/B	
A	A) 0,05% TFA/CH ₃ CN	0-1,5	5/95 → 100/0	1
	B) 0,05% TFA/H ₂ O	1,5-2,0	100/0	
B	A) 0,1% FA/CH ₃ CN	0-1,75	5/95 → 100/0	1
	B) 0,1% FA/H ₂ O	1,75-2,00	100/0	
C	A) 0,1% FA/CH ₃ CN	0-1,0	5/95 → 100/0	1
	B) 0,1% FA/H ₂ O	1,0-1,4	100/0	
D	A) 0,1% FA/CH ₃ CN	0-1,0	40/60 → 100/0	1
	B) 0,1% FA/H ₂ O	1,0-1,4	100/0	
E	A) MeOH	0-1,0	5/95 → 100/0	0,9
	B) 10 mM AA/H ₂ O	1,0-1,4	100/0	
F	A) 0,05% TFA/CH ₃ CN	0-1,0	5/95 → 100/0	1
	B) 0,05% TFA/H ₂ O	1,0-1,4	100/0	
G	A) 0,05% FA/CH ₃ CN	0-1,0	5/95 → 100/0	1
	B) 0,05% FA/H ₂ O	1,0-1,4	100/0	

[0128] Phản ứng vi sóng được tiến hành sử dụng thiết bị khởi đầu Initiator của Biotage Co. Lọ phản ứng có nắp kẹp được sử dụng cho phản ứng vi sóng.

[0129] Các chất phản ứng có bán trên thị trường được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Tất cả các phản ứng không có nước được tiến hành trong các dung môi khan.

Cô ở điều kiện áp suất giảm và chưng cất dung môi được thực hiện sử dụng thiết bị bay hơi quay.

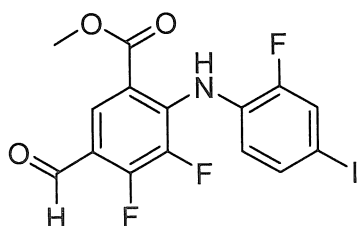
[0130] Như được sử dụng ở đây, “nhiệt độ trong phòng” nghĩa là nhiệt độ từ khoảng 20°C đến khoảng 25°C.

[0131] Như được sử dụng trong các ví dụ sản xuất dưới đây, “ví dụ sản xuất cho hợp chất A-1” nghĩa là Ví dụ sản xuất A-1-1 và “ví dụ sản xuất cho hợp chất a9” nghĩa là Ví dụ sản xuất a9-1.

[0132] Hợp chất a1:

Metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-formylbenzoat

[Công thức hóa học 26]



Huyền phù hỗn hợp của axit 3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-5-formylbenzoic (5,50 g, 13,1 mmol) trong toluen (44 mL) và MeOH (11 mL) được làm mát tới 0°C, dung dịch diazometyltrimetylsilan hexan 10% (21,8 mL, 13,1 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 64 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Axit axetic (0,748 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng tán nhỏ (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (5,01 g, 88%) là chất rắn không màu.

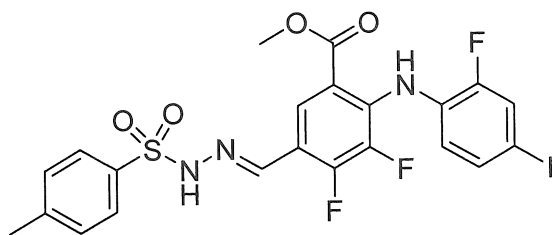
LCMS m/z: 436 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,00 phút (các điều kiện phân tích D)

[0133] Hợp chất a2:

Metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzoat

[Công thức hóa học 27]



4-Metylbenzensulfonyl hydrazit (2,14 g, 11,5 mmol) được bổ sung vào huyền phù của metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-formylbenzoat (hợp chất a1, 5,00 g, 11,5 mmol) trong EtOH (100 mL), và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và sau đó hexan (150 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được làm mát tới 0°C và được lọc, và sau đó được rửa bằng hexan (30 mL) để tạo ra hợp chất tiêu đề (7,05 g, quant.) là chất rắn.

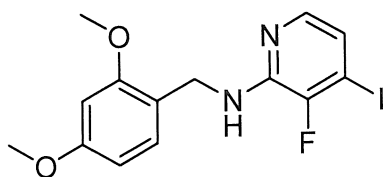
LCMS m/z: 604 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,06 phút (các điều kiện phân tích D)

[0134] Hợp chất a3:

N-(2,4-Dimetoxybenzyl)-3-flo-4-iodopyridin-2-amin

[Công thức hóa học 28]



Trietylamin (3,63 mL, 26,0 mmol) và 1-(2,4-dimetoxyphenyl) metanamin (3,26 mL, 21,7 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 2,3-diflo-4-iodopyridin (2,09 g, 8,67 mmol) trong NMP (32 mL), và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở 100°C. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chiết được thực hiện với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối 13%, được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc

ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (3,20 g, 95%) là dầu.

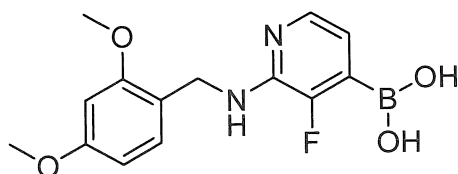
LCMS m/z: 389 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,94 phút (các điều kiện phân tích C)

[0135] Hợp chất a4:

Axit [2-[(2,4-Dimetoxyphenyl)methylamino]-3-flopyridin-4-yl]boronic

[Công thức hóa học 29]



Dung dịch 1,4-dioxan (27 mL) của N-(2,4-dimetoxybenzyl)-3-flo-4-iodopyridin-2-amin (hợp chất a3, 2,70 g, 6,96 mmol), sản phẩm cộng [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (568 mg, 0,696 mmol), kali axetat (2,05 g, 20,9 mmol) và bis(pinacolato)diboron (2,65 g, 10,4 mmol) được khuấy trong môi trường nitơ trong 5 giờ ở 90°C và sau đó trong 19 giờ ở 110°C. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,07 g, 97%) là dầu.

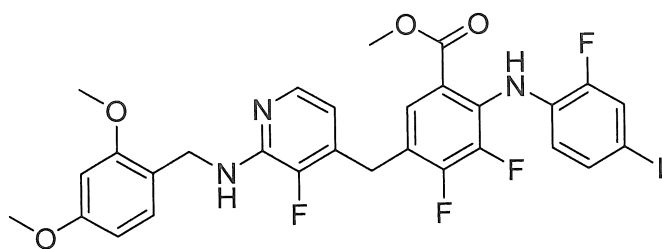
LCMS m/z: 307 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,44 phút (các điều kiện phân tích C)

[0136] Hợp chất a5:

Metyl 5-[[2-[(2,4-dimetoxyphenyl)methylamino]-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat

[Công thức hóa học 30]



Huyền phù 1,4-dioxan (59 mL) của methyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzoat (hợp chất a2, 1,30 g, 2,16 mmol), axit [2-[(2,4-dimetoxyphenyl)metylamin]-3-flopyridin-4-yl]boronic (hợp chất a4, 1,98 g, 6,46 mmol) và kali carbonat (357 mg, 2,59 mmol) được khuấy trong môi trường nitơ trong 2,5 giờ ở 100°C và sau đó trong 3 giờ ở 110°C. Etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được rửa bằng nước và nước muối 13%. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (524 mg, 36%) là bột.

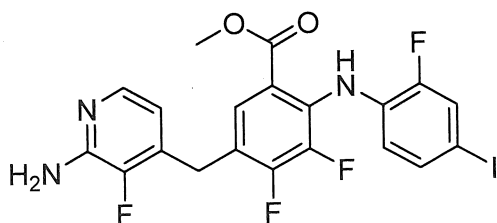
LCMS m/z: 682 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,03 phút (các điều kiện phân tích D)

[0137] Hợp chất a6:

Metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat

[Công thức hóa học 31]



Dung dịch DCM (16 mL) của methyl 5-[[2-[(2,4-dimetoxyphenyl)

methylamino]-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4- iodoanilino)benzoat (hợp chất a5, 523 mg, 0,768 mmol) được làm mát tới 0°C, axit trifloaxetic (15,7 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit trifloaxetic 0,05%/dung dịch axetonitril axit trifloaxetic 0,05%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (321 mg, 79%) là dầu.

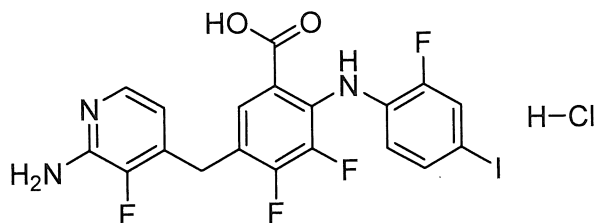
LCMS m/z: 532 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,55 phút (các điều kiện phân tích D)

[0138] Hợp chất a7:

Hydroclorua axit 5-((2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzoic

[Công thức hóa học 32]



Dung dịch hỗn hợp của methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6, 4,00 g, 7,53 mmol) trong THF (64 mL) và nước (32 mL) được làm mát tới 0°C, lithi hydroxit monohydrat (948 mg, 22,6 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 3,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm mát tới 0°C, axit clohydric 5M (15,1 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được rửa bằng nước và TBME để tạo ra hợp chất tiêu đề (4,20 g, quant.) là hợp chất màu tím.

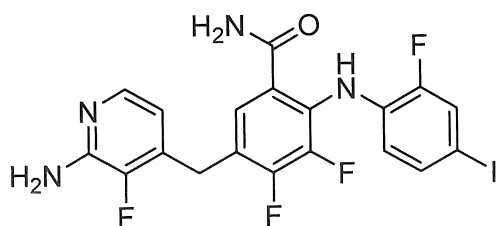
LCMS m/z: 518 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,68 phút (các điều kiện phân tích C)

[0139] Hợp chất a8:

5-((2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzamid

[Công thức hóa học 33]



Dung dịch DMF khan (3,6 mL) của hydroclorua axit 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzoic (hợp chất a7, 200 mg, 0,361 mmol) được làm mát tới 0°C, HOOBt (67,8 mg, 0,415 mmol) và EDC·HCl (80,0 mg, 0,415 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung thêm HOOBt (8,8 mg, 0,054 mmol) và EDC·HCl (10,4 mg, 0,054 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung dịch MeOH amoniac 7M (0,103 mL, 0,722 mmol) và DIPEA (0,189 mL, 1,08 mmol) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung ở tỷ lệ 1:1 vào hỗn hợp phản ứng, và chiết được thực hiện với etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được hòa tan trong etyl axetat (1 mL), và hexan (10 mL) được bổ sung. Chất rắn thu được được lọc và được rửa bằng hexan để tạo ra hợp chất tiêu đề (162 mg, 87%) là chất rắn không màu.

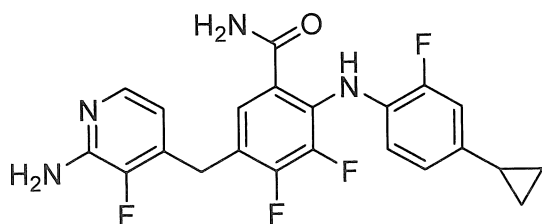
LCMS m/z: 517 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,64 phút (các điều kiện phân tích C)

[0140] Hợp chất a9:

5-((2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-2-((4-xyclopropyl-2-flophenyl)amino)-3,4-diflobenzamit

[Công thức hóa học 34]



Ví dụ sản xuất a9-1:

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (11,2 mg, 9,68 μ mol) và xyclopropyl kẽm bromua 0,5M (1,94 mL, 0,969 mmol) được bổ sung vào dung dịch THF khan (1,9 mL) của 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzamit (hợp chất a8, 100 mg, 0,194 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng trong môi trường nito. Etyl axetat (5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được lọc bằng Celite và được rửa với etyl axetat (3 mL). Phần lọc được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Diclometan/hexan (1/10, 11 mL) được bổ sung vào phần còn lại thu được, và chất rắn được lọc sạch và được rửa bằng hexan (3 mL) để tạo ra hợp chất a9 (63,4 mg, 76%) là chất rắn không màu.

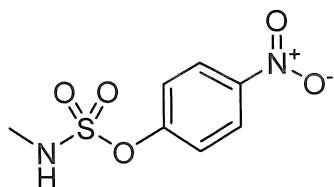
LCMS m/z: 431 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,61 phút (các điều kiện phân tích C)

[0141] Hợp chất r1:

4-Nitrophenyl metylsulfamat

[Công thức hóa học 35]



Dung dịch diclometan (60 mL) của 4-nitrophenol (5,00 g, 35,9 mmol) và triethylamin (11,3 mL, 81,0 mmol) được làm mát tới -78°C , dung dịch diclometan (15 mL) của metylsulfamoyl clorua (5,82 g, 44,9 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (5,51 g, 66%) là chất rắn không màu.

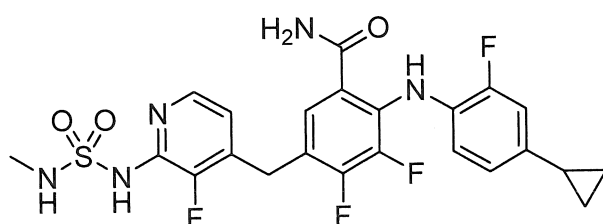
Thời gian lưu giữ HPLC: 0,63 phút (các điều kiện phân tích C)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,31 (2H, m), 7,46 (2H, m), 4,68 (1H, m), 3,00 (3H, d, $J = 5,4$ Hz).

[0142] Hợp chất A-1:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 36]



Ví dụ sản xuất A-1-1:

Sau khi hòa tan 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-2-((4-xyclopropyl-2-flophenyl)amino)-3,4-diflobenzamid (hợp chất a9, 2,47 g, 5,74 mmol) trong DMF khan (28,7 mL), pyridin (2,78 mL, 34,4 mmol) và 4-nitrophenyl metylsulfamat (hợp chất r1, 4,00 g, 17,2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ ở 40°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và nước (24,7 mL) được bổ sung. Sau khi bổ sung thêm axetonitril (3 mL) và nước (19,8 mL) và khuấy trong 10 phút, chất rắn được lọc ra. Chất rắn thu được được rửa bằng nước/axetonitril (1/1, 49,4 mL) để tạo ra hợp chất A-1 (2,56 g, 85%) là chất rắn không màu.

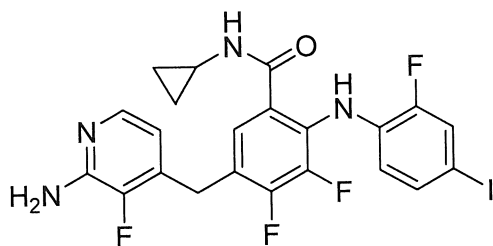
LCMS m/z: 524 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,13 phút (các điều kiện phân tích A)

[0143] Hợp chất a10:

5-((2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzamid

[Công thức hóa học 37]



Sau khi hòa tan hydroclorua axit 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzoic (hợp chất a7, 100 mg, 0,193 mmol) trong DMF khan (1 mL), HOObt (63,1 mg, 0,387 mmol) và EDC·HCl (74,1 mg, 0,387 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, aminoxyclopropan (33,1 mg, 0,580 mmol) và

DIPEA (0,101 mL, 0,580 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (103 mg, 96%) là chất rắn màu nâu.

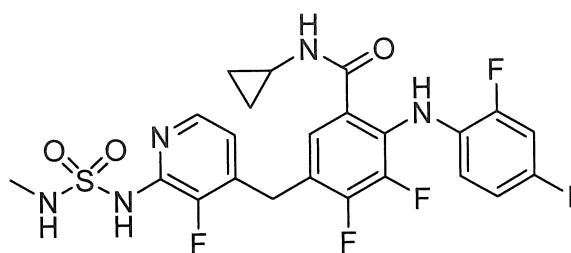
LCMS m/z: 557 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,73 phút (các điều kiện phân tích C)

[0144] Hợp chất A-2:

N-Xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoyl)amino]pyridin-4-yl]metyl]benzamit

[Công thức hóa học 38]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzamit (hợp chất a10) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất cho hợp chất A-1.

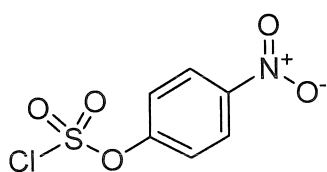
LCMS m/z: 650 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,65 phút (các điều kiện phân tích B)

[0145] Hợp chất r2:

1-Closulfonyloxy-4-nitrobenzen

[Công thức hóa học 39]



Huyền phù Et_2O (96 mL) của 4-nitrophenol (12,0 g, 86 mmol) và pyridin (6,98 mL, 86 mmol) được làm mát tới -78°C , và sau đó dung dịch Et_2O (96 mL) của sulfuryl clorua (6,98 mL, 86 mmol) được bổ sung trong suốt khoảng thời gian 10 phút và hỗn hợp được khuấy trong 6,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được rửa bằng Et_2O (15 mL), và sau đó phần lọc được được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/DCM) để tạo ra hợp chất tiêu đề (19,8 g, 97%) là dầu màu vàng.

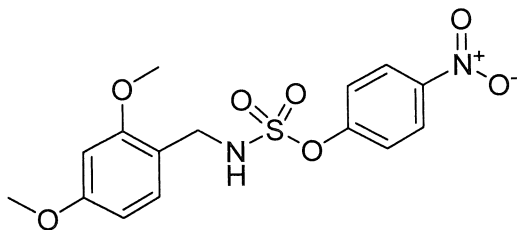
Thời gian lưu giữ HPLC: 0,77 phút (các điều kiện phân tích C)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,41 (2H, m), 7,61 (2H, m).

[0146] Hợp chất r3:

4-Nitrophenyl N-[(2,4-dimethoxyphenyl)methyl]sulfamat

[Công thức hóa học 40]



Dung dịch DCM (36 mL) của 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2, 1,78 g, 7,48 mmol) được làm mát tới -78°C , dung dịch DCM (53 mL) của 2,4-dimethoxybenzylamin (1,00 g, 5,98 mmol), 4-nitrophenol (1,04 g, 7,48 mmol) và triethylamin (5,00 mL, 35,9 mmol) được bổ sung trong suốt khoảng thời gian 10 phút, và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) và sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để

tạo ra hợp chất tiêu đề (1,28 g, 58%) là chất rắn không màu.

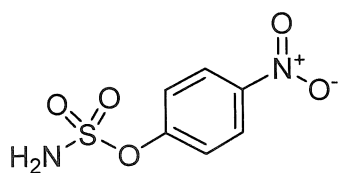
LCMS m/z: 367 [M-H]⁻

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,81 phút (các điều kiện phân tích C)

[0147] Hợp chất r4:

4-Nitrophenyl sulfamat

[Công thức hóa học 41]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 4-nitrophenyl N-[(2,4-dimethoxyphenyl)methyl]sulfamat (hợp chất r3) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a6.

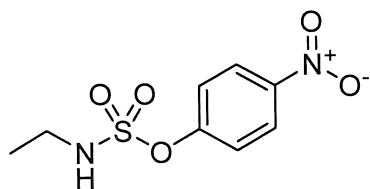
LCMS m/z: 217 [M-H]⁻

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,53 phút (các điều kiện phân tích C)

[0148] Hợp chất r5:

4-Nitrophenyl N-ethylsulfamat

[Công thức hóa học 42]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

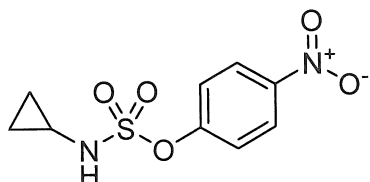
LCMS m/z: 245 [M-H]⁻

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,68 phút (các điều kiện phân tích C)

[0149] Hợp chất r6:

4-Nitrophenyl N-xyclopropylsulfamat

[Công thức hóa học 43]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

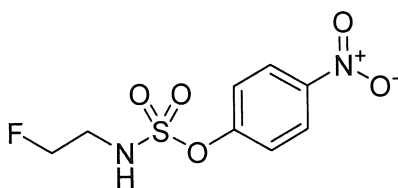
LCMS m/z: 257 [M-H]⁻

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,70 phút (các điều kiện phân tích C)

[0150] Hợp chất r7:

4-Nitrophenyl N-(2-floetyl)sulfamat

[Công thức hóa học 44]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

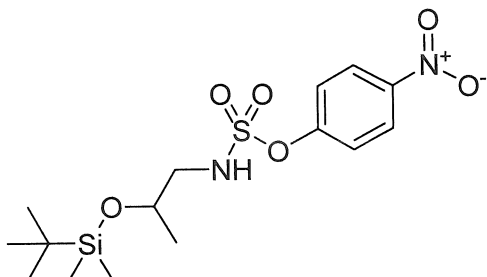
LCMS m/z: 263 [M-H]⁻

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,65 phút (các điều kiện phân tích C)

[0151] Hợp chất r11:

4-Nitrophenyl N-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]sulfamat

[Công thức hóa học 45]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

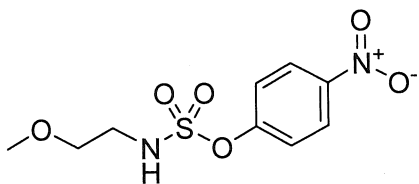
LCMS m/z: 389 [M-H]⁻

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,03 phút (các điều kiện phân tích C)

[0152] Hợp chất r8:

4-Nitrophenyl N-(2-metoxyletyl)sulfamat

[Công thức hóa học 46]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

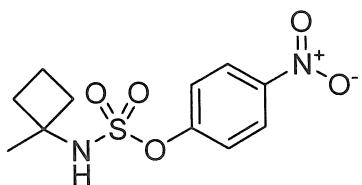
LCMS m/z: 277 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,64 phút (các điều kiện phân tích C)

[0153] Hợp chất r9:

4-Nitrophenyl N-(1-methylxyclobutyl)sulfamat

[Công thức hóa học 47]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

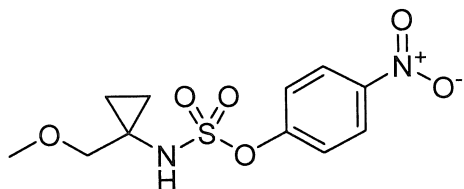
LCMS m/z: 287 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,78 phút (các điều kiện phân tích C)

[0154] Hợp chất r10:

4-Nitrophenyl N-[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]sulfamat

[Công thức hóa học 48]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

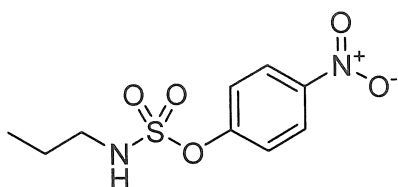
LCMS m/z: 303 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,67 phút (các điều kiện phân tích C)

[0155] Hợp chất r12:

4-Nitrophenyl N-propylsulfamat

[Công thức hóa học 49]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

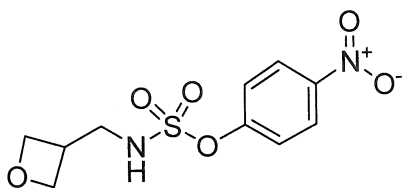
LCMS m/z: 261 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,72 phút (các điều kiện phân tích C)

[0156] Hợp chất r13:

4-Nitrophenyl N-(oxetan-3-ylmetyl)sulfamat

[Công thức hóa học 50]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

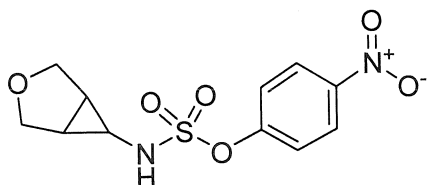
LCMS m/z: 289 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,59 phút (các điều kiện phân tích C)

[0157] Hợp chất r14:

4-Nitrophenyl N-(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)sulfamat

[Công thức hóa học 51]



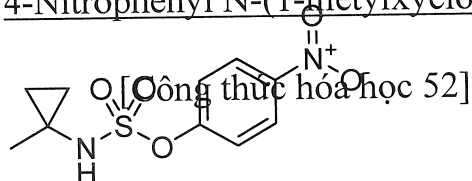
Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

LCMS m/z: 301 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,63 phút (các điều kiện phân tích C)

[0158] Hợp chất r15:

4-Nitrophenyl N-(1-methylcyclopropyl)sulfamat



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

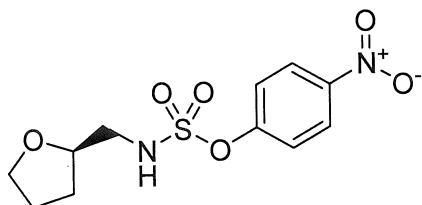
LCMS m/z: 273 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,73 phút (các điều kiện phân tích C)

[0159] Hợp chất r16:

4-Nitrophenyl N-[(2R)-oxolan-2-yl]metyl]sulfamat

[Công thức hóa học 53]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

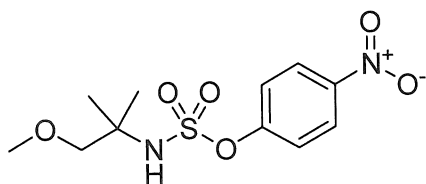
LCMS m/z: 303 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,67 phút (các điều kiện phân tích C)

[0160] Hợp chất r17:

4-Nitrophenyl N-(1-metoxi-2-metylpropan-2-yl)sulfamat

[Công thức hóa học 54]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-closulfonyloxy-4-nitrobenzen (hợp chất r2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất r3.

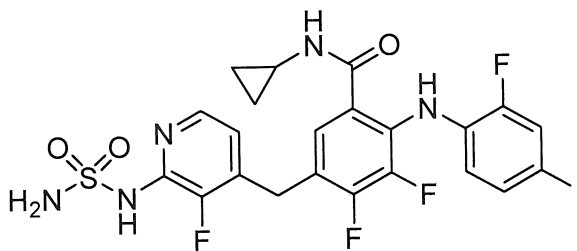
Thời gian lưu giữ HPLC: 0,76 phút (các điều kiện phân tích C)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,59 (1H, s), 8,34 (2H, m), 7,58 (2H, m), 3,30 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,28 (6H, s).

[0161] Hợp chất A-3:

N-Xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(sulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamit

[Công thức hóa học 55]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzamit (hợp chất a10) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như

ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

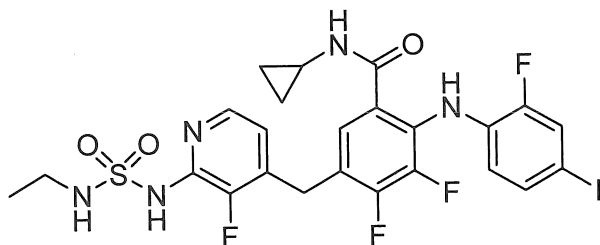
LCMS m/z: 636 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,58 phút (các điều kiện phân tích B)

[0162] Hợp chất A-4:

N-Xyclopropyl-5-[[2-(ethylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 56]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzamid (hợp chất a10) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

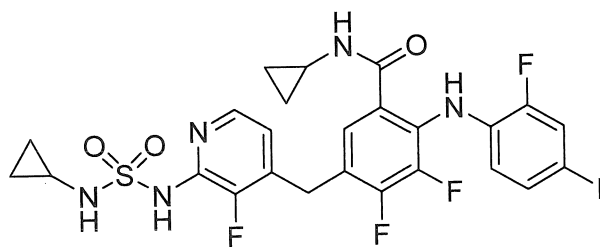
LCMS m/z: 664 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,70 phút (các điều kiện phân tích B)

[0163] Hợp chất A-5:

N-Xyclopropyl-5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 57]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzamid (hợp chất a10) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

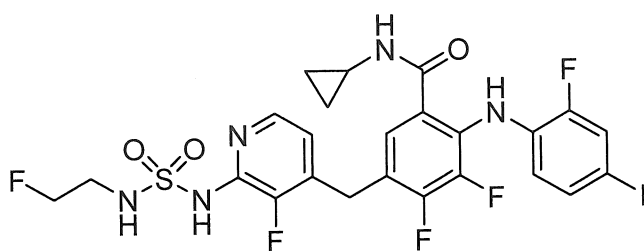
LCMS m/z: 676 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,70 phút (các điều kiện phân tích B)

[0164] Hợp chất A-6:

N-Xyclopropyl-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 58]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzamid (hợp chất a10) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

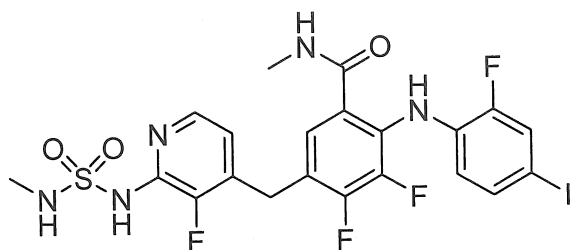
LCMS m/z: 682 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,66 phút (các điều kiện phân tích B)

[0165] Hợp chất A-7:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metylbenzamid

[Công thức hóa học 59]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a10 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, dung dịch THF metylamin 2M được sử dụng thay cho aminoxyclopropan, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a10.

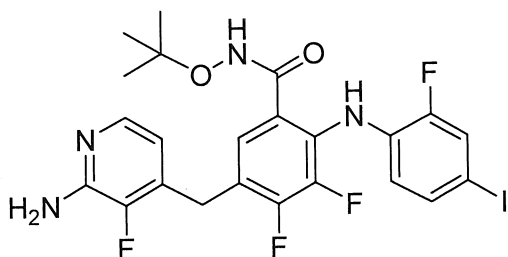
LCMS m/z: 624 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,62 phút (các điều kiện phân tích B)

[0166] Hợp chất a12:

5-((2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-N-(*tert*-butoxy)-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzamidit

[Công thức hóa học 60]



Sau khi hòa tan hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7, 100 mg, 0,181 mmol) trong DMF khan (0,9 mL), HOObt (58,9 mg, 0,361 mmol) và EDC·HCl (69,2 mg, 0,361 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 3,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, *tert*-butoxyamin hydroclorua (68,1 mg, 0,542 mmol) và DIPEA (0,95 mL, 0,542 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột

đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (89 mg, 84%) là chất rắn không màu.

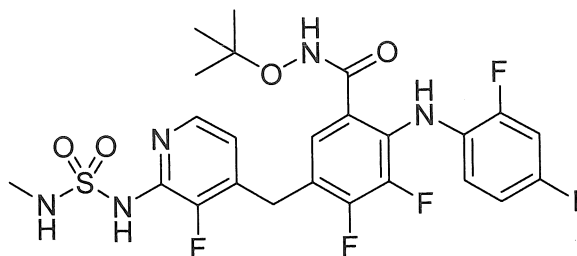
LCMS m/z: 589 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,77 phút (các điều kiện phân tích C)

[0167] Hợp chất A-8:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamid

[Công thức hóa học 61]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-N-(*tert*-butoxy)-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzamid (hợp chất a12) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

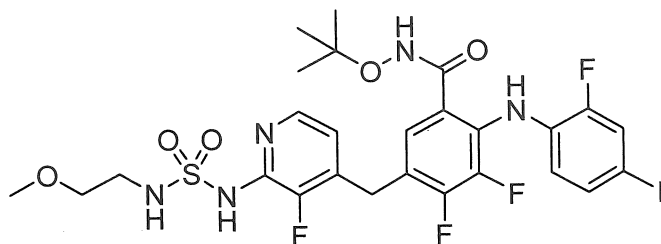
LCMS m/z: 682 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,69 phút (các điều kiện phân tích B)

[0168] Hợp chất A-9:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamid

[Công thức hóa học 62]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-N-(*tert*-butoxy)-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzamid (hợp chất a12) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

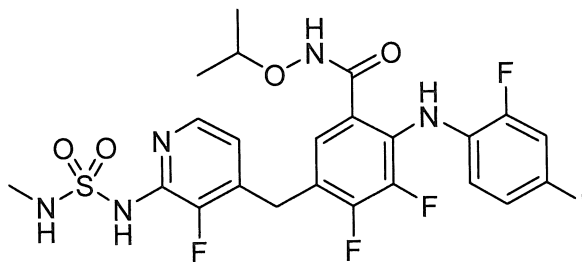
LCMS m/z: 726 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,71 phút (các điều kiện phân tích B)

[0169] Hợp chất A-10:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-propan-2-yloxybenzamid

[Công thức hóa học 63]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1.

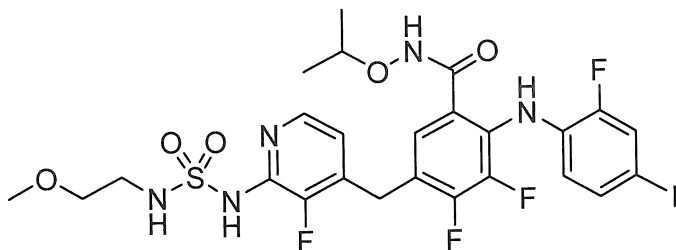
LCMS m/z: 668 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,24 phút (các điều kiện phân tích A)

[0170] Hợp chất A-11:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-propan-2-yloxybenzamid

[Công thức hóa học 64]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

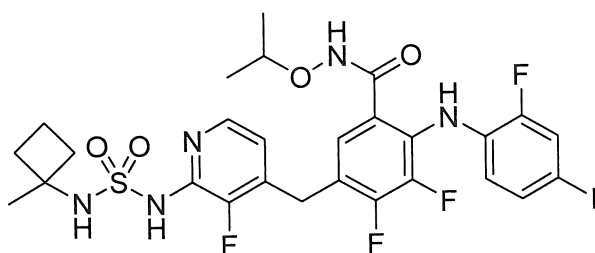
LCMS m/z: 712 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,26 phút (các điều kiện phân tích A)

[0171] Hợp chất A-12:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]-N-propan-2-yloxybenzamid

[Công thức hóa học 65]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) và

amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

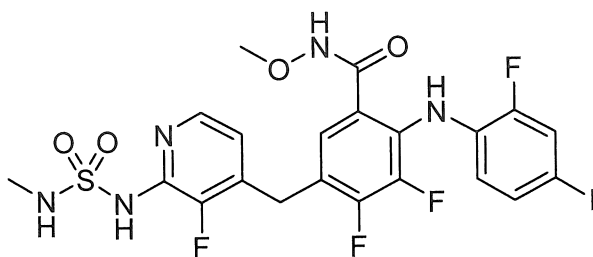
LCMS m/z: 722 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,81 phút (các điều kiện phân tích B)

[0172] Hợp chất A-13:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxybenzamid

[Công thức hóa học 66]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1.

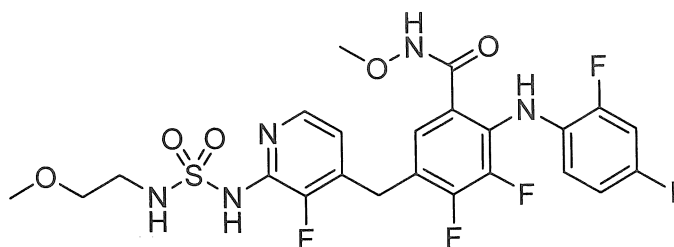
LCMS m/z: 640 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,16 phút (các điều kiện phân tích A)

[0173] Hợp chất A-14:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxybenzamid

[Công thức hóa học 67]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

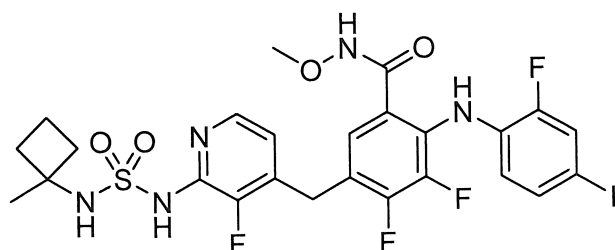
LCMS m/z: 684 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,18 phút (các điều kiện phân tích A)

[0174] Hợp chất A-15:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl)metyl]-N-metoxibenzamit

[Công thức hóa học 68]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

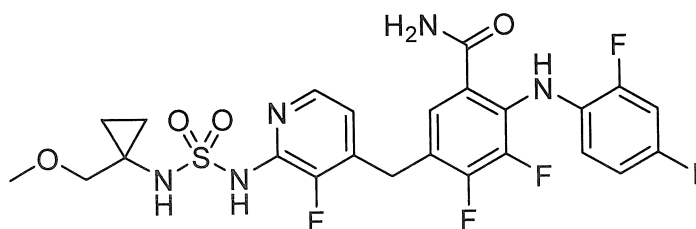
LCMS m/z: 694 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,72 phút (các điều kiện phân tích B)

[0175] Hợp chất A-16:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 69]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

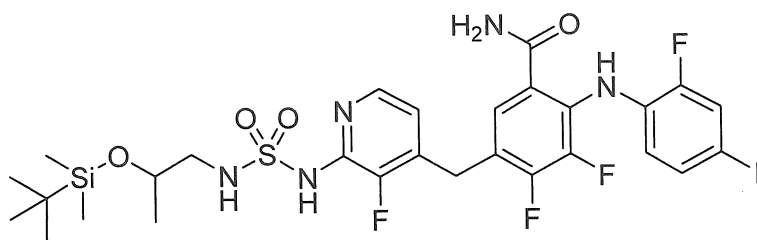
LCMS m/z: 680 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,20 phút (các điều kiện phân tích A)

[0176] Hợp chất a15:

5-[[2-[2-[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oxypropylsulfamoylamino]-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 70]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

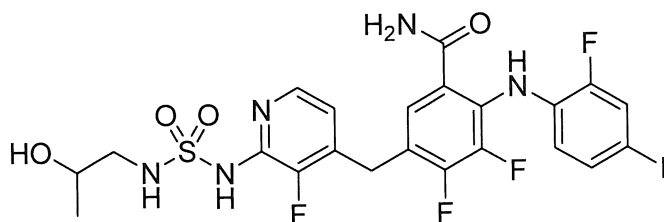
LCMS m/z: 768 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,12 phút (các điều kiện phân tích C)

[0177] Hợp chất A-17:

(+/-)-3,4-Diflo-5-[[3-flo-2-(2-hydroxypropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (raxemic)

[Công thức hóa học 71]



Sau khi hòa tan 5-[[2-[2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxypropylsulfamoylamino]-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a15, 60,0 mg, 0,78 mmol) trong MeOH (0,4 mL), axit (-)-10-camphorsulfonic (27,2 mg, 0,117 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được

ting chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (38 mg, 74%) là chất rắn không màu.

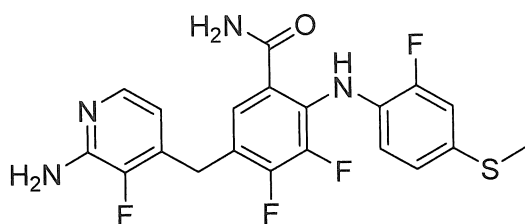
LCMS m/z: 654 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,10 phút (các điều kiện phân tích A)

[0178] Hợp chất a16:

5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-metylsulfanylanilino)benzamid

[Công thức hóa học 72]



Sau khi hòa tan 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8, 30,0 mg, 0,058 mmol) trong 1,4-dioxan khan (0,3 mL), methylmercaptan natri (12,2 mg, 0,174 mmol), DIPEA (30,4 μ L, 0,174 mmol) và [(4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (11,2 mg, 0,012 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (15 mg, 59%) là chất rắn không màu.

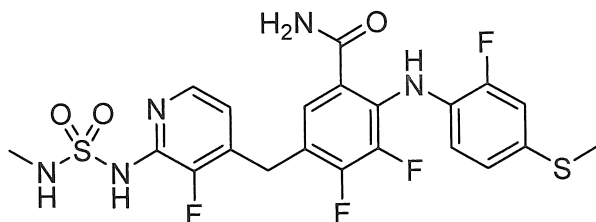
LCMS m/z: 437 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,60 phút (các điều kiện phân tích C)

[0179] Hợp chất A-18:

3,4-Diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-metylsulfanylanilino)benzamid

[Công thức hóa học 73]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-metylsulfanylanilino)benzamid (hợp chất a16) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

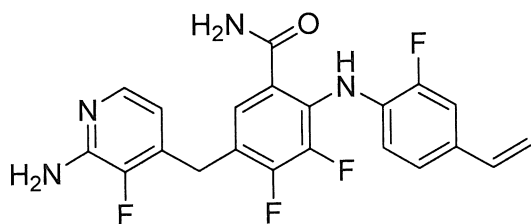
LCMS m/z: 530 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,09 phút (các điều kiện phân tích A)

[0180] Hợp chất a17:

5-((2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3,4-diflo-2-((2-flo-4-vinylphenyl)amino)benzamid

[Công thức hóa học 74]



Sau khi hòa tan 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8, 500 mg, 0,969 mmol) trong 2-propanol được khử khí (12 mL) và THF khan (2 mL), kali vinyl trifloborat (143 mg, 1,07 mmol), trietylamin (0,405 mL, 2,91 mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (79,0 mg,

0,097 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 80°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite và phần chất rắn được rửa với ethyl axetat và MeOH. Phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (343 mg, 85%) là chất rắn không màu.

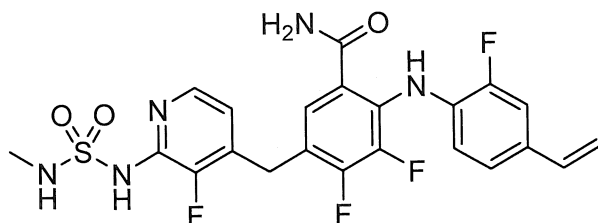
LCMS m/z: 417 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,60 phút (các điều kiện phân tích C)

[0181] Hợp chất A-19:

2-(4-Etenyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 75]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3,4-diflo-2-((2-flo-4-vinylphenyl)amino)benzamid (hợp chất a17) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

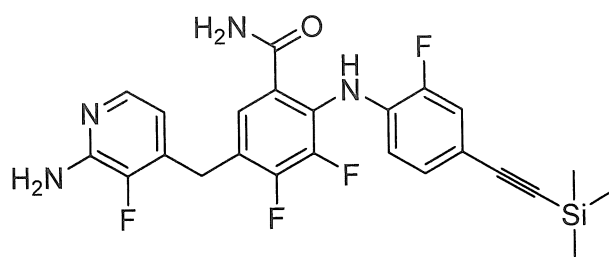
LCMS m/z: 510 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,11 phút (các điều kiện phân tích A)

[0182] Hợp chất a18:

5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-[2-flo-4-(2-trimetylsilyletynyl)anilino]benzamid

[Công thức hóa học 76]



Triethylamin (31,7 mL, 228 mmol), trimethylsilylaxetylen (1,43 mL, 10,3 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (363 mg, 0,517 mmol) và đồng(I) iodua (296 mg, 1,55 mmol) được bổ sung vào dung dịch THF khan (26 mL) của 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8, 2,67 g, 5,17 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,57 g, 83%) là chất rắn không màu.

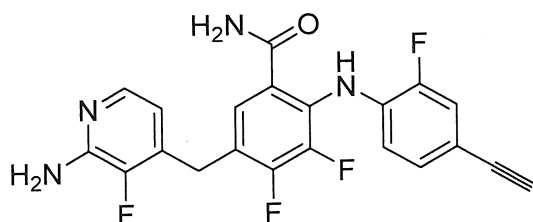
LCMS m/z: 487 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,84 phút (các điều kiện phân tích G)

[0183] Hợp chất a19:

5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(4-etynyl-2-floanilino)-3,4-diflobenzamid

[Công thức hóa học 77]



Kali carbonat (17,0 mg, 0,123 mmol) được bổ sung vào dung dịch MeOH (0,411 mL) của 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-

2-[2-flo-4-(2-trimethylsilyletynyl)anilino]benzamid (hợp chất a18, 20,0 mg, 0,041 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (14 mg, 82%) là chất rắn không màu.

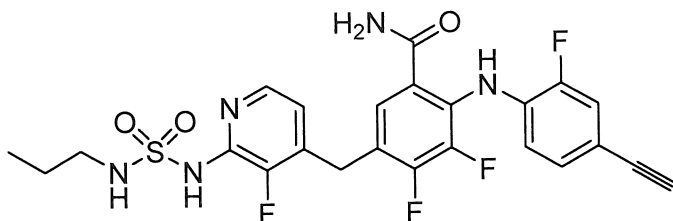
LCMS m/z: 415 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,60 phút (các điều kiện phân tích G)

[0184] Hợp chất A-20:

2-(4-Etynyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 78]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(4-etylnyl-2-floanilino)-3,4-diflobenzamid (hợp chất a19) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

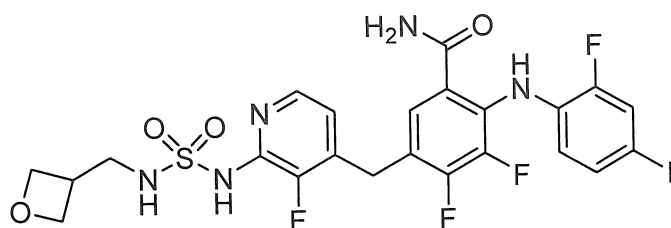
LCMS m/z: 536 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,18 phút (các điều kiện phân tích A)

[0185] Hợp chất A-21:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(oxetan-3-yl)metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 79]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1, ngoại trừ là imidazol được sử dụng thay cho pyridin.

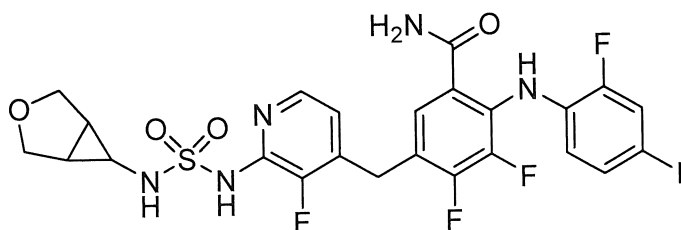
LCMS m/z: 666 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,11 phút (các điều kiện phân tích A)

[0186] Hợp chất A-22:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl)sulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 80]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1, ngoại trừ là imidazol được sử dụng thay cho pyridin.

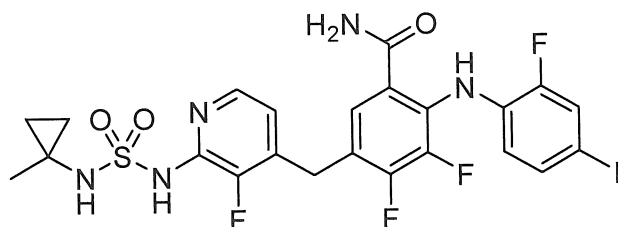
LCMS m/z: 678 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,16 phút (các điều kiện phân tích A)

[0187] Hợp chất A-23:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxcyclopropyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamit

[Công thức hóa học 81]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamit (hợp chất a8) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1, ngoại trừ là imidazol được sử dụng thay cho pyridin và THF khan được sử dụng thay cho DMF khan.

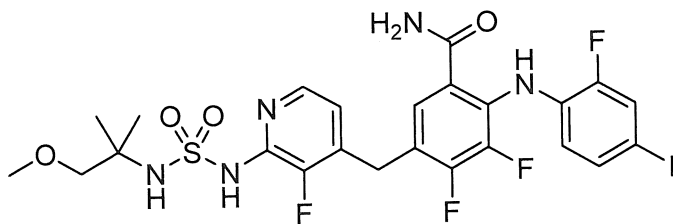
LCMS m/z: 650 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,25 phút (các điều kiện phân tích A)

[0188] Hợp chất A-24:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metoxi-2-metylpropan-2-yl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamit

[Công thức hóa học 82]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamit (hợp chất a8) và

4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đôi với hợp chất A-1, ngoại trừ là imidazol được sử dụng thay cho pyridin và THF khan được sử dụng thay cho DMF khan.

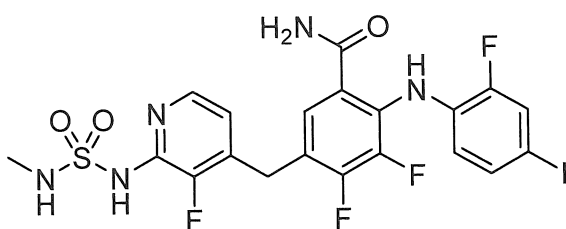
LCMS m/z: 682 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,27 phút (các điều kiện phân tích A)

[0189] Hợp chất A-25:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 83]



Sau khi hòa tan 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8, 10,0 mg, 0,019 mmol) trong DMA khan (0,1 mL), pyridin (2,3 μ L, 0,029 mmol) và metylsulfamoyl clorua (2,5 μ L, 0,029 mmol) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (10,2 mg, 86%) là chất rắn không màu.

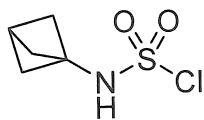
LCMS m/z: 610 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,15 phút (các điều kiện phân tích A)

[0190] Hợp chất s2:

N-(1-Bixyclo[1.1.1]pentanyl)sulfamoyl clorua

[Công thức hóa học 84]

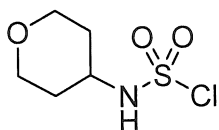


Sau khi hòa tan sulfonyl clorua (0.102 mL, 1.25 mmol) trong axetonitril khan (1,5 mL), bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin hydroclorua (50,0 mg, 0,418 mmol) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ ở 80°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô của hợp chất tiêu đề.

[0191] Hợp chất s3:

N-(Oxan-4-yl)sulfamoyl clorua

[Công thức hóa học 85]

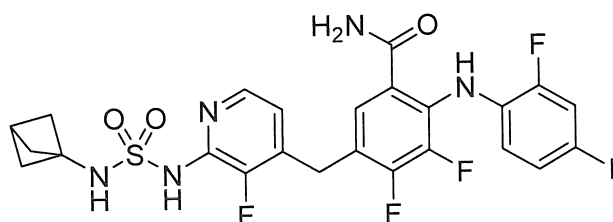


Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất s2, ngoại trừ là triethylamin cũng được bổ sung.

[0192] Hợp chất A-28:

5-[[2-(1-Bixyclo[1.1.1]pentanylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 86]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

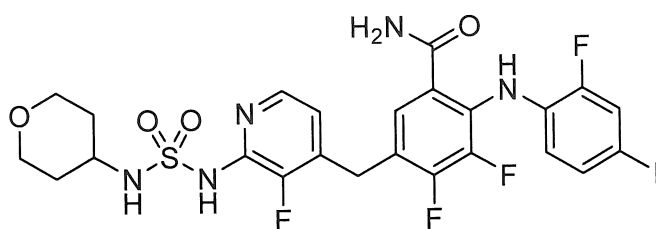
LCMS m/z: 662 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,27 phút (các điều kiện phân tích A)

[0193] Hợp chất A-29:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(oxan-4-yl)sulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 87]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

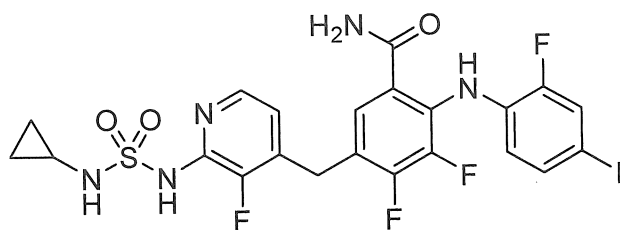
LCMS m/z: 680 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,16 phút (các điều kiện phân tích A)

[0194] Hợp chất A-30:

5-[[2-(Xyclopropyl)sulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 88]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

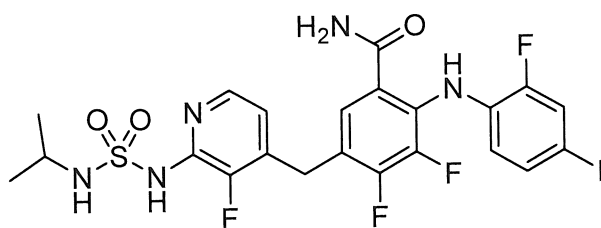
LCMS m/z: 636 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,21 phút (các điều kiện phân tích A)

[0195] Hợp chất A-31:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propan-2-yl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 89]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

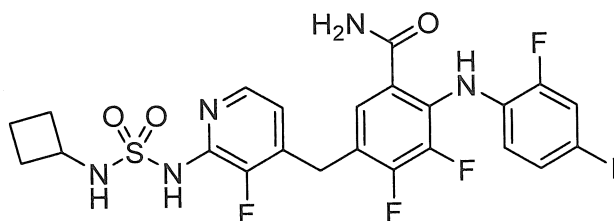
LCMS m/z: 638 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,24 phút (các điều kiện phân tích A)

[0196] Hợp chất A-32:

5-[[2-(Xyclobutylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 90]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

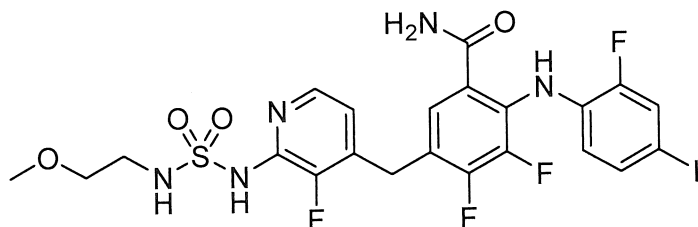
LCMS m/z: 650 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,26 phút (các điều kiện phân tích A)

[0197] Hợp chất A-33:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 91]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

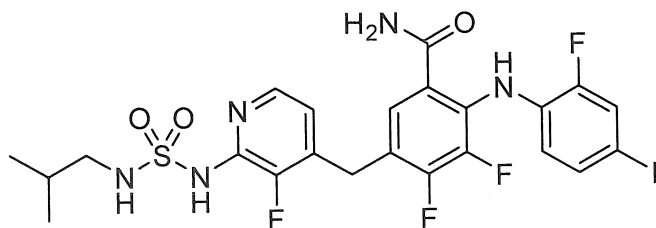
LCMS m/z: 654 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,17 phút (các điều kiện phân tích A)

[0198] Hợp chất A-34:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metylpropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 92]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

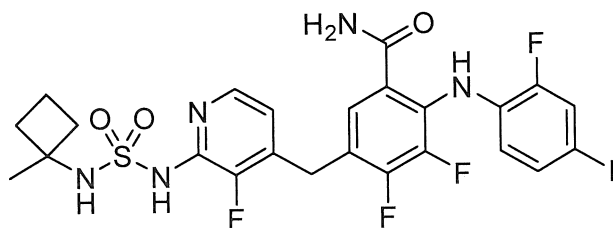
LCMS m/z: 652 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,31 phút (các điều kiện phân tích A)

[0199] Hợp chất A-35:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxcyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 93]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-

yl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, ngoại trừ là phản ứng được tiến hành ở 0°C.

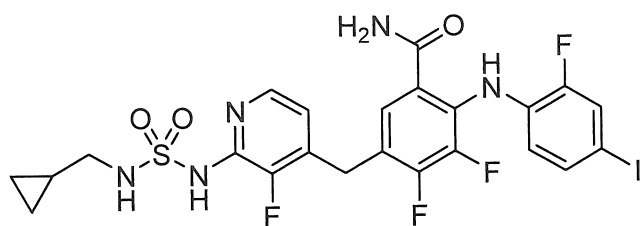
LCMS m/z: 664 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,30 phút (các điều kiện phân tích A)

[0200] Hợp chất A-36:

5-[[2-(Xyclopropylmethyl)sulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 94]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, ngoại trừ là phản ứng được tiến hành ở 0°C.

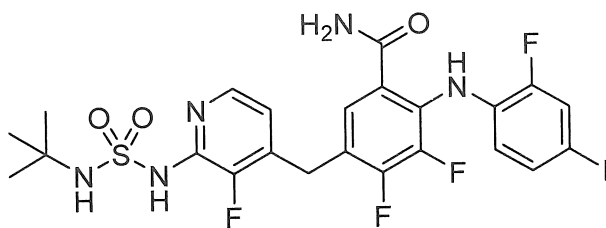
LCMS m/z: 650 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,26 phút (các điều kiện phân tích A)

[0201] Hợp chất A-37:

5-[[2-(*tert*-Butylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 95]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, ngoại trừ là phản ứng được tiến hành ở 0°C.

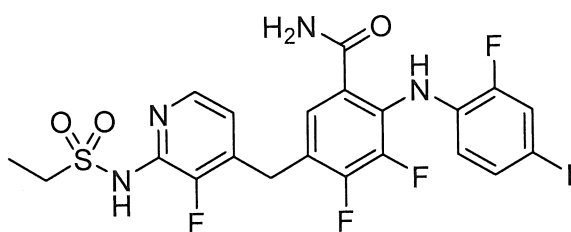
LCMS m/z: 652 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,28 phút (các điều kiện phân tích A)

[0202] Hợp chất A-38:

5-[[[2-(Etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 96]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, ngoại trừ là pyridin được sử dụng là dung môi.

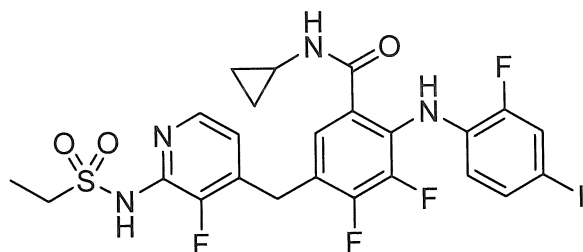
LCMS m/z: 609 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,20 phút (các điều kiện phân tích A)

[0203] Hợp chất A-39:

N-Xyclopropyl-5-[[2-(etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 97]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a10) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, ngoại trừ là pyridin được sử dụng là dung môi.

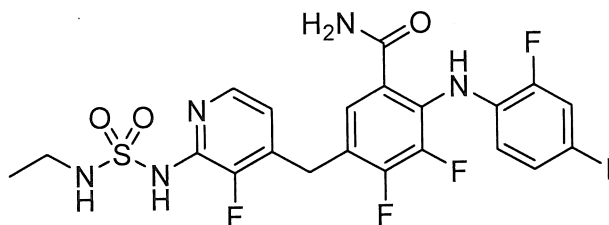
LCMS m/z: 649 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,68 phút (các điều kiện phân tích B)

[0204] Hợp chất A-40:

5-[[2-(Etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 98]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

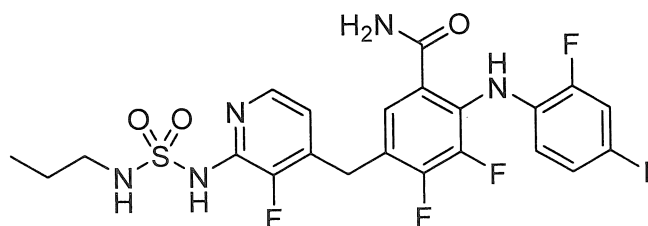
LCMS m/z: 624 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,20 phút (các điều kiện phân tích A)

[0205] Hợp chất A-41:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 99]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

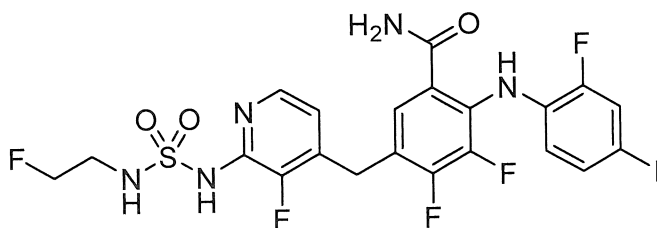
LCMS m/z: 638 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,25 phút (các điều kiện phân tích A)

[0206] Hợp chất A-42:

3,4-Diflo-5-[[3-flo-2-(2-floetyl sulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 100]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-

yl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

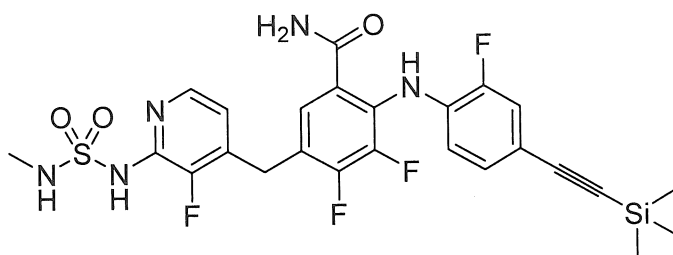
LCMS m/z: 642 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,17 phút (các điều kiện phân tích A)

[0207] Hợp chất a20:

3,4-Diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-[2-flo-4-(2-trimetylsilyletynyl)anilino]benzamid

[Công thức hóa học 101]



Sau khi hòa tan 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-25, 10,0 mg, 0,016 mmol) trong THF khan (0,1 mL), trietylamin (0,100 mL, 0,717 mmol), trimetylsilylaxetylen (4,1 µL, 0,033 mmol), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (1,2 mg, 1,6 µmol) và đồng(I) iodua (0,9 mg, 5 µmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (12,4 mg) là dầu.

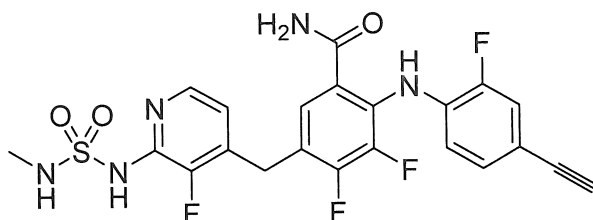
LCMS m/z: 580 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,95 phút (các điều kiện phân tích C)

[0208] Hợp chất A-26:

2-(4-Etynyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 102]



Sau khi hòa tan 3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-[2-flo-4-(2-trimetylsilyletynyl)anilino]benzamid (hợp chất a20, 11,0 mg, 0,019 mmol) trong MeOH (0,2 mL), kali carbonat (7,9 mg, 0,057 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (5,0 mg, 52%) là chất rắn.

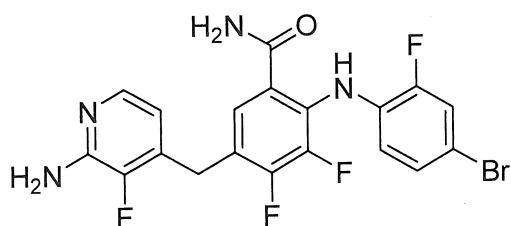
LCMS m/z: 508 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,05 phút (các điều kiện phân tích A)

[0209] Hợp chất a21:

5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(4-bromo-2-floanilino)-3,4-diflobenzamid

[Công thức hóa học 103]



Sau khi hòa tan 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-

(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8, 60,0 mg, 0,116 mmol) trong DMF khan (1,2 mL), đồng(I) bromua (83,0 mg, 0,581 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (5 µm TSK-gel ODS 80TS, cột 20 × 250 mm (TOSOH), dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (35,6 mg) là chất rắn.

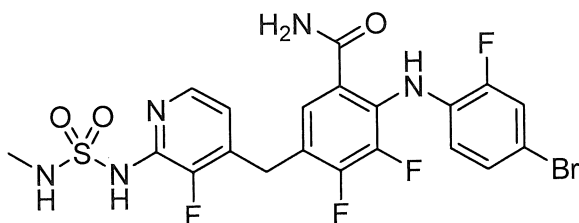
LCMS m/z: 469 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,61 phút (các điều kiện phân tích C)

[0210] Hợp chất A-27:

2-(4-Bromo-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 104]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(4-bromo-2-floanilino)-3,4-diflobenzamid (hợp chất a21) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

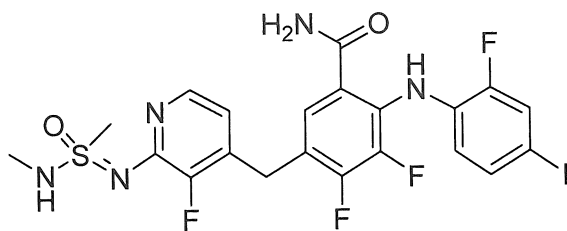
LCMS m/z: 562 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,13 phút (các điều kiện phân tích A)

[0211] Hợp chất A-43:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[[metyl-(metylamin)-oxo-λ6-sulfanyliden]amino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 105]



Sau khi hòa tan 5-[(2-amino-3-fluoropyridin-4-yl)methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a8, 102 mg, 0,198 mmol) trong THF khan (2 mL), pyridin (0,160 mL, 1,98 mmol) và axit metansulfinic clorua (0,100 mL, 0,717 mmol) được bổ sung ở 0°C trong môi trường nitơ. Sau khi bổ sung *tert*-butyl hypoclorit (44,6 µL, 0,395 mmol) vào dung dịch ở 0°C và khuấy trong 1 phút, *tert*-butyl hypoclorit (44,6 µL, 0,395 mmol) được bổ sung thêm. Dung dịch THF metylamin 2M (1,98 mL, 3,95 mmol) sau đó được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy và được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (45,9 mg, 38%) là chất rắn không màu.

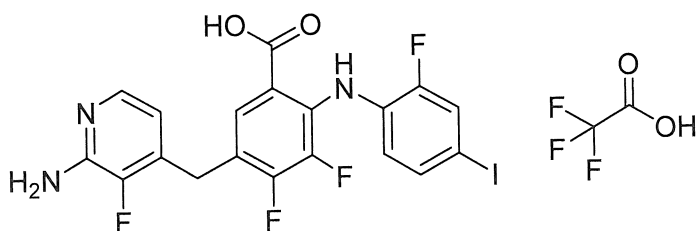
LCMS m/z: 608 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,00 phút (các điều kiện phân tích A)

[0212] Hợp chất a22:

Axit 5-[(2-Amino-3-fluoropyridin-4-yl)methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)benzoic trifloaxetat

[Công thức hóa học 106]



Sau khi hòa tan methyl 5-[(2-amino-3-fluoropyridin-4-yl)methyl]-3,4-

diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6, 1,05 g, 1,97 mmol) trong THF (16,8 mL) và nước (8,4 mL), lithi hydroxit monohydrat (415 mg, 9,88 mmol) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Axit trifloaxetic (305 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được rửa bằng nước để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,06 g, 85%) là chất rắn không màu.

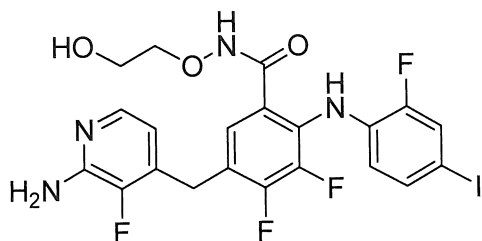
LCMS m/z: 518 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,68 phút (các điều kiện phân tích C)

[0213] Hợp chất a23:

5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-(2-hydroxyetoxy)benzamit

[Công thức hóa học 107]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ trifloaxetat axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a22) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A12.

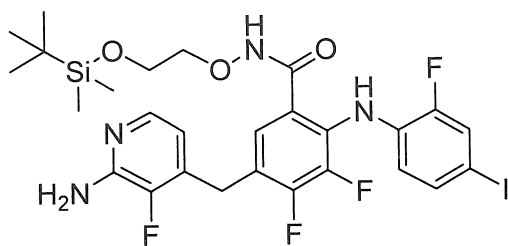
LCMS m/z: 577 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,58 phút (các điều kiện phân tích C)

[0214] Hợp chất a24:

5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-N-[2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxyetoxy]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamit

[Công thức hóa học 108]



Sau khi hòa tan 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-(2-hydroxyetoxy)benzamid (hợp chất a23, 320 mg, 0,555 mmol) trong DMF khan (3 mL), trietylamin (0,116 mL, 0,833 mmol) và *tert*-butyldimetylclosilan (0,100 mL, 0,717 mmol) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tiếp theo, trietylamin (0,116 mL, 0,833 mmol) và *tert*-butyldimetylclosilan (0,100 mL, 0,717 mmol) được bổ sung, và khuấy được tiếp tục trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước amoni axetat 10 mM/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (302 mg, 79%) là chất rắn màu vàng.

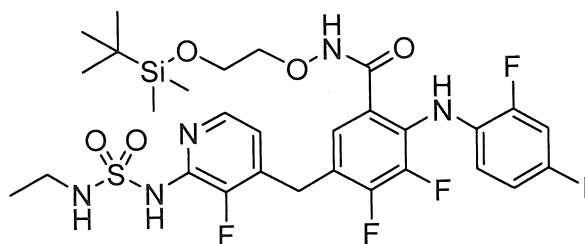
LCMS m/z: 691 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,98 phút (các điều kiện phân tích C)

[0215] Hợp chất a25:

N-[2-[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oxyetoxy]-5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 109]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-N-[2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxyetoxy]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-

iodoanilino)benzamid (hợp chất a24) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

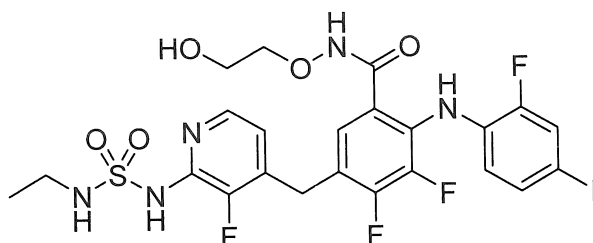
LCMS m/z: 798 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,11 phút (các điều kiện phân tích C)

[0216] Hợp chất A-44:

5-[[2-(Etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-(2-hydroxyetoxy)benzamid

[Công thức hóa học 110]



Sau khi hòa tan N-[2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxyetoxy]-5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a25, 18 mg, 0,023 mmol) trong THF khan (0,2 mL), dung dịch THF tetrabutylamoni florua 1M (27 µL, 0,27 mmol) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (14 mg, 91%) là chất rắn màu vàng.

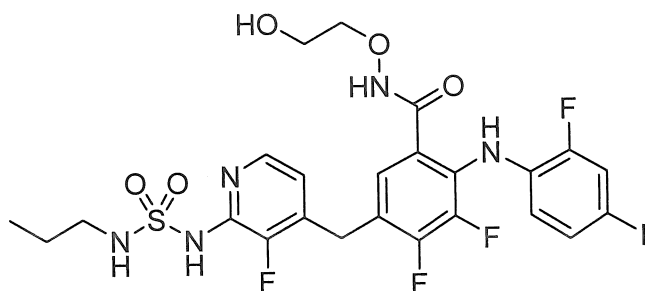
LCMS m/z: 684 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,79 phút (các điều kiện phân tích C)

[0217] Hợp chất A-45:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-hydroxyetoxy)benzamid

[Công thức hóa học 111]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-N-[2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxyetoxy]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất a24) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

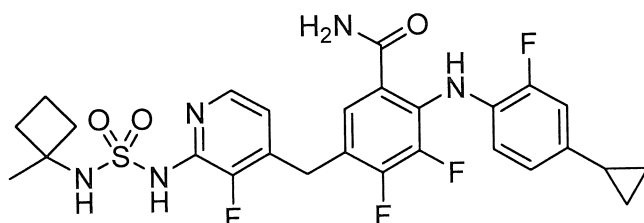
LCMS m/z: 698 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,83 phút (các điều kiện phân tích C)

[0218] Hợp chất A-46:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-[(1-metylxcyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 112]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflobenzamid (hợp chất a9) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

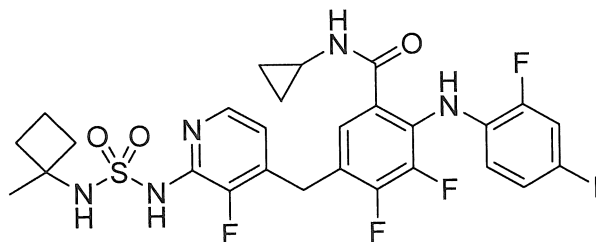
LCMS m/z: 578 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,89 phút (các điều kiện phân tích C)

[0219] Hợp chất A-47:

N-Xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metyl)xyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamit

[Công thức hóa học 113]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamit (hợp chất a10) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

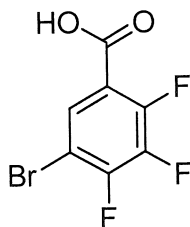
LCMS m/z: 704 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,97 phút (các điều kiện phân tích C)

[0220] Hợp chất a26:

Axit 5-Bromo-2,3,4-triflobenzoic

[Công thức hóa học 114]



Bình phản ứng trong đó nước (81 mL) đã được cho vào được làm mát tới nhiệt độ bên ngoài là 0°C, và axit sulfuric đặc (162 mL) được bổ sung. Tiếp theo, axit 2,3,4-triflobenzoic (27,0 g, 153 mmol) và kali sulfat (401 mg, 2,30

mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ bên ngoài là 55°C. Dung dịch nước được điều chế từ natri bromat (25,4 g, 169 mmol) và nước (108 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong suốt khoảng thời gian 2,5 giờ, và hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới 0°C, và sau đó dung dịch nước được điều chế từ natri sulfit (24,3 g, 161 mmol) và nước (324 mL) được bổ sung. Các tinh thể được lọc ra, được rửa bằng nước (162 mL) và được làm khô bằng thông gió để tạo ra hợp chất tiêu đề (27,9 g, 71%) là chất rắn không màu.

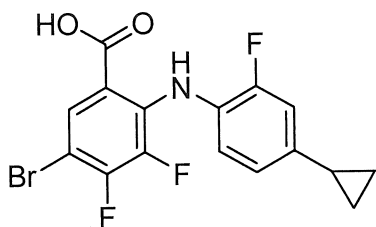
LCMS m/z: 253 [M-H]⁻

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,66 phút (các điều kiện phân tích C)

[0221] Hợp chất a27:

Axit 5-Bromo-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflobenzoic

[Công thức hóa học 115]



Bình phản ứng trong đó dung dịch THF lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M (206 mL, 206 mmol) đã được đặt vào được làm mát tới nhiệt độ bên ngoài là -15°C, và dung dịch THF (30 mL) của 4-xyclopropyl-2-floanilin (11,6 g, 76,5 mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Dung dịch THF (120 mL) của axit 5-bromo-2,3,4-triflobenzoic (hợp chất a26, 15,0 g, 58,8 mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong suốt 30 phút, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau đó bổ sung axit clohydric 5M (118 mL) vào hỗn hợp phản ứng, nó được gia nhiệt tới nhiệt độ trong phòng và chiết được thực hiện với isopropyl axetat (75 mL). Lớp hữu cơ

được rửa hai lần bằng nước (75 mL) và một lần bằng dung dịch nước natri clorua 15% (75 mL), và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Axeton (120 mL) được bổ sung vào phần còn lại được cô thu được, và sau khi gia nhiệt tới hòa tan, nước (45 mL) và các tinh thể mầm (150 mg) được bổ sung để kết tủa các tinh thể. Nước (45 mL) được bổ sung vào huyền phù đặc thu được, và các tinh thể được lọc hết. Sau khi rửa bằng hỗn hợp lỏng của axeton/nước (1/2), chúng được làm khô ở nhiệt độ bên ngoài là 40°C ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (19,4 g, 85%).

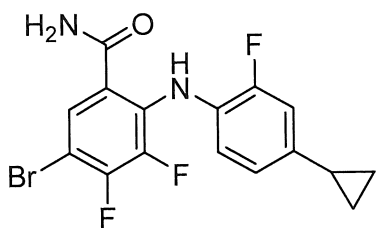
LCMS m/z: 386 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,62 phút (các điều kiện phân tích C)

[0222] Hợp chất a28:

5-Bromo-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflobenzamit

[Công thức hóa học 116]



Axetonitril (104 mL), THF (26 mL) và 1,1'-carbonyldiimidazol (8,2 g, 50,5 mmol) được bổ sung vào bình phản ứng trong đó axit 5-bromo-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflobenzoic (hợp chất a27, 13,0 g, 33,7 mmol) đã được đặt vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi bổ sung nước amoniac 28% (13 mL) vào hỗn hợp phản ứng, nó được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó nước (117 mL) được bổ sung trong suốt khoảng thời gian là 1 giờ. Các tinh thể được lọc hết và được rửa bằng nước, và sau đó được làm khô ở nhiệt độ bên ngoài là 40°C ở điều kiện áp

suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (12,0 g, 93%).

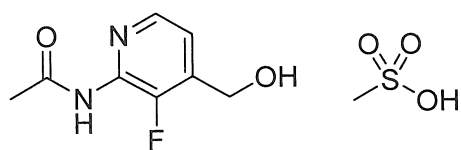
LCMS m/z: 385 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,52 phút (các điều kiện phân tích C)

[0223] Hợp chất a30:

N-[3-Flo-4-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]axetamit metansulfonat

[Công thức hóa học 117]



(1)

Tổng hợp N-[4-[[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-3-flopyridin-2-yl]axetamit

Sau khi bổ sung *tert*-butyl-[(2-clo-3-flopyridin-4-yl)methoxy]-dimethylsilan (180 g, 653 mmol), Xantphos (22,7 g, 39,2 mmol), kali carbonat (135 g, 979 mmol), axetamit (77,1 g, 1,31 mol) và 2-metyl-2-butanol (540 mL) vào bình phản ứng, nó được tách loại không khí chân không và được trao đổi với nitơ. Sau đó sau khi bổ sung tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (14,9 g, 16,3 mmol) và toluen (540 mL), tách loại không khí chân không và trao đổi với nitơ được lặp lại. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ bên ngoài là 120°C trong môi trường nitơ và được khuấy trong 7 giờ. Nhiệt độ bên ngoài được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng được lọc và được rửa bằng toluen (450 mL). Cacbon hoạt tính (9,00 g, 749 mmol) được bổ sung vào phần lọc được và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và được rửa hai lần bằng toluen (270 mL lần thứ nhất và 180 mL lần thứ hai) để tạo ra sản phẩm thô của N-[4-[[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-3-flopyridin-2-yl]axetamit là dung dịch toluen.

LCMS m/z: 299 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,81 phút (các điều kiện phân tích C)

[0224] (2) Tổng hợp hợp chất a30

Dung dịch toluen N-[4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]-3-flopyridin-2-yl]axetamit thu được, toluen (175 mL) và metanol (195 mL) được bổ sung vào bình phản ứng, và nó được tách loại không khí chân không và được trao đổi với nitơ. Sau đó sau khi bổ sung axit metansulfonic (188 g, 1,96 mol) nhỏ giọt ở nhiệt độ bên ngoài là 10°C, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ bên ngoài là 0°C và được khuấy trong 3 giờ. Kết tủa được lọc hết và được rửa bằng hỗn hợp lỏng được làm mát của toluen (312 mL) và metanol (78 mL). Chất rắn được lọc và hỗn hợp lỏng của toluen (1,1 L) và etanol (492 mL) được bổ sung vào bình phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ bên ngoài là 0°C. Chất rắn được lọc hết và được rửa bằng hỗn hợp lỏng của toluen (281 mL) và etanol (117 mL), và sau đó được làm khô ở nhiệt độ bên ngoài là 40°C ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất a30 (149 g, 81%).

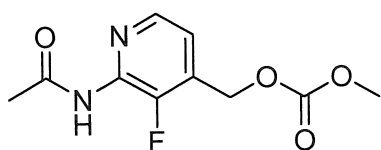
LCMS m/z: 185 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,30 phút (các điều kiện phân tích E)

[0225] Hợp chất a31:

(2-Axetamit-3-flopyridin-4-yl)metyl metylcarbonat

[Công thức hóa học 118]



4-Dimethylaminopyridin (52,3 g, 428 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ

trong phòng vào bình phản ứng trong đó N-[3-flo-4-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]axetamit metansulfonat (hợp chất a30, 50,0 g, 178 mmol) và 2-metyltetrahydrofuran (750 mL) đã được đặt vào. Nhiệt độ bên ngoài được làm mát tới 0°C, metyl cloformat (21,9 g, 232 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc hết và phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ bên ngoài là 40°C. Etyl axetat (300 mL) được bổ sung vào phần còn lại được cô để hòa tan nó ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó DIPEA (31,2 mL, 178 mmol), heptan (150 mL) và các tinh thể mầm được bổ sung. Sau khi xác nhận sự kết tủa của các tinh thể, heptan (1 L) được bổ sung. Huyền phù đặc được làm mát tới nhiệt độ bên ngoài là 0°C, và sau đó các tinh thể được lọc hết và được rửa bằng hỗn hợp lỏng của etyl axetat/ heptan (2/7). Chúng được làm khô ở nhiệt độ bên ngoài là 40°C ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (31,3 g, 72%) là chất rắn không màu.

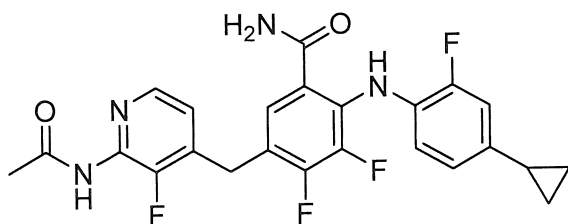
LCMS m/z: 243 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,37 phút (các điều kiện phân tích C)

[0226] Hợp chất a32:

5-[(2-Axetamit-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflobenzamit

[Công thức hóa học 119]



Sau khi bổ sung 5-bromo-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-

diflobenzamit (hợp chất a28, 10,0 g, 26,0 mmol), bis(pinacolato)diboron (7,3 g, 28,6 mmol), kali axetat (7,6 g, 77,9 mmol) và 2-metyltetrahydrofuran (150 mL) vào bình phản ứng, nó là được tách loại không khí chân không và được trao đổi với nitơ. Tiếp theo, (2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl) [2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (440 mg, 0,52 mmol) được bổ sung và chân không tách loại không khí và trao đổi với nitơ được lặp lại. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ bên ngoài là 80°C trong môi trường nitơ và được khuấy trong 6 giờ. Nhiệt độ bên ngoài được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, kali carbonat (10,8 g, 77,9 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được tách loại không khí chân không và được trao đổi với nitơ. Sau đó sau khi bổ sung (2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl) [2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (1,1 g, 1,3 mmol) và tiến hành thêm chân không tách loại không khí và trao đổi với nitơ, dung dịch của (2-axetamit-3-flopyridin-4-yl)metyl metylcarbonat (hợp chất a31, 12,6 g, 51,9 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (150 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ bên ngoài là 70°C trong môi trường nitơ, và sau khi bổ sung nước (935 μ L, 51,9 mmol) ba lần ở các khoảng cách 20 phút, hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Nước (7,0 mL) được bổ sung thêm nhỏ giọt, hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, dung dịch được điều chế từ N-axetylxcystein (847 mg, 5,2 mmol) và nước (150 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ bên ngoài là 40°C, lớp chứa nước được xả bỏ. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 15% (150 mL), phần không tan được lọc, và cô được thực hiện ở điều kiện áp suất giảm. Axetonitril (500 mL) được bổ sung vào phần còn lại được cô thu được, và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C để hòa tan và sau đó được làm mát tới nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể được lọc hết và được rửa bằng

axetonitril (200 mL), và sau đó được làm khô ở nhiệt độ bên ngoài là 40°C ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (8,34 g, 68%).

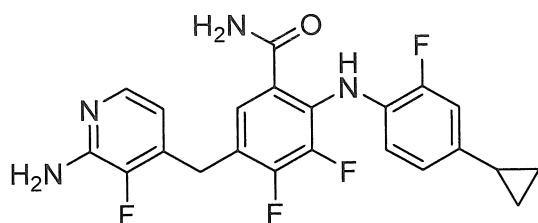
LCMS m/z: 471 [M-H]⁻

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,74 phút (các điều kiện phân tích C)

[0227] Hợp chất a9:

5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflobenzamit

[Công thức hóa học 120]



Ví dụ sản xuất a9-2:

Metanol (3 mL) và axit clohydric 5M (0,42 mL, 2,1 mmol) được bổ sung vào bình phản ứng trong đó 5-[(2-axetamit-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflobenzamit (hợp chất a32, 100 mg, 0,21 mmol) đã được đặt vào, và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ bên ngoài là 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và dung dịch nước natri hydroxit 2M (1,1 mL, 2,1 mmol) được bổ sung. Nước (0,5 mL) được bổ sung vào huyền phù đặc thu được, và các tinh thể được lọc hết. Sau khi rửa bằng hỗn hợp lỏng của metanol/nước (3/2), chúng được làm khô ở nhiệt độ bên ngoài là 40°C ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất a9 (77,7 mg, 85%) là chất rắn không màu.

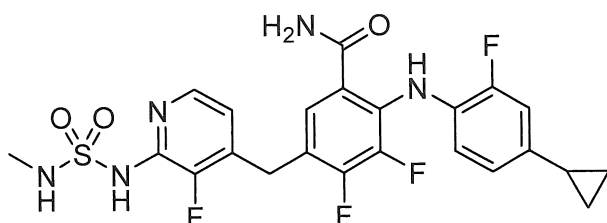
LCMS m/z: 431 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,61 phút (các điều kiện phân tích C)

[0228] Hợp chất A-1:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 121]



Ví dụ sản xuất A-1-2:

Sau khi hòa tan

5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflobenzamid (hợp chất a9, 100 mg, 0,232 mmol) trong DMA khan (1 mL), pyridin (56,4 μ L, 0,697 mmol) được bổ sung. Sau đó sau khi làm mát tới 0°C, metylsulfamoyl clorua (30,2 μ L, 0,349 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Axetonitril (0,6 mL), nước (0,3 mL) và các tinh thể mầm (1 mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, nhiệt độ được gia tăng tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó nước (0,7 mL) và axetonitril (0,4 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 20 giờ. Kết tủa được lọc hết và được rửa bằng hỗn hợp lỏng của axetonitril/nước (1/1) để tạo ra hợp chất A-1 (93,1 mg, 77%) là chất rắn không màu.

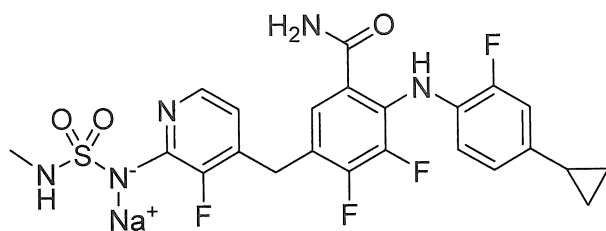
LCMS m/z: 524 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,13 phút (các điều kiện phân tích A)

[0229] Muối natri của hợp chất A-1:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid muối natri

[Công thức hóa học 122]



(1) Điều chế mẫu A-1a (Dạng I)

Axeton (10,6 mL) và DMSO (1,51 mL) được bổ sung vào 2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (hợp chất A-1, 3,03 g), hòa tan nó ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch etanol natri etoxit 20% (3,03 mL) và các tinh thể mầm của muối natri của hợp chất A-1 (mẫu A-1b được nêu dưới đây) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó etanol (15,1 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Etanol (15,1 mL) sau đó được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra muối natri của hợp chất A-1 (2,74 g) là các tinh thể dạng bột (mẫu A-1a (Dạng I)).

[0230] (2) Điều chế mẫu A-1b

Dung dịch etanol natri etoxit 20% (0,054 mL) và metyl isobutyl keton (0,161 mL) được bổ sung vào hợp chất A-1 (53,6 mg), hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó metyl isobutyl keton (0,161 mL) được bổ sung và khuấy được tiếp tục trong 4 ngày ở 60°C. DMSO (0,054 mL) sau đó được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ ở 60°C để tạo ra muối natri của hợp chất A-1 (25,6 mg) là các tinh thể dạng bột (mẫu A-1b).

[0231] (3) Điều chế mẫu A-1c

DMSO (4,26 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 2M (1,07 mL) được

bổ sung vào hợp chất A-1 (1,02 g). Dung dịch được làm khô đông lạnh trong 4 ngày ở -20°C và sau đó được làm khô ở điều kiện áp suất giảm trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung 1-pentanol (10,0 mL) vào chất rắn thu được, hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở 80°C . Sau đó hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra muối natri của hợp chất A-1 (0,966 g) là các tinh thể dạng bột (mẫu A-1c).

[0232] (4) Phân tích nhiễu xạ bột tia X

Mẫu A-1a (Dạng I), mẫu A-1b và mẫu A-1c được đưa đi phân tích nhiễu xạ bột tia X ở các điều kiện sau.

Thiết bị: Bộ thu tín hiệu SmartLab, D/Tex Ultra (Rigaku Corp.)

Kháng catôt: Cu

Điện áp ống: 45 kV

Dòng ống: 200 mA

Độ rộng lấy mẫu: $0,02^{\circ}$

[0233] Các kết quả của phân tích nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên các hình vẽ Fig.1 đến 3. Fig.1 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X của mẫu A-1a (Dạng I). Fig.2 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X của mẫu A-1b. Fig.3 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X của mẫu A-1c. Trên các hình vẽ Fig.1 đến 3, trục hoành (trục X) thể hiện góc nhiễu xạ $2\theta (^{\circ})$ và trục tung (trục Y) thể hiện cường độ nhiễu xạ.

[0234] (5) Sắc ký ion

Khi tỷ lệ của ion natri trong các tinh thể được đo bằng sắc ký ion đối với mẫu A-1a (Dạng I), tỷ lệ mol của ion natri so với hợp chất A-1 được thấy là 0,99. Điều này xác nhận rằng mẫu A-1a là muối mononatri. Sắc ký ion được

thực hiện ở các điều kiện sau.

Thiết bị: Dionex ICS-1600, AS đến AP (Thermo Fisher Scientific)

Cột: Dionex IonPac CG16(5 × 50 mm)/CS16(5 × 250 mm) (Thermo Fisher Scientific)

Dung môi rửa giải: dung dịch axit metansulfonic 30 mmol/L

Bộ triệt: Dionex CERS-500 4 mm, 88 mA (Thermo Fisher Scientific)

Nhiệt độ cột: 40°C

Tốc độ dòng dung môi rửa giải: 1,00 mL/phút

Tốc độ bơm mẫu: 10 µL

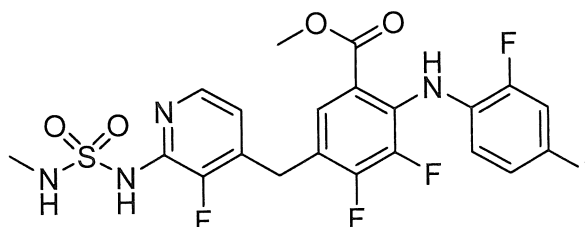
Bộ thu tín hiệu: Bộ thu tín hiệu dẫn điện

Xử lý mẫu: Mẫu A-1a được tạo huyền phù trong dung dịch axit metansulfonic 20 mmol/L tới nồng độ 0,5 mg/mL, và huyền phù được lắc và được khuấy trong 17 giờ, ion natri được chiết, và phần nổi trên mặt được đo.

[0235] Hợp chất b1:

Metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoat

[Công thức hóa học 123]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, ngoại trừ là NMP khan

được sử dụng thay cho DMA khan.

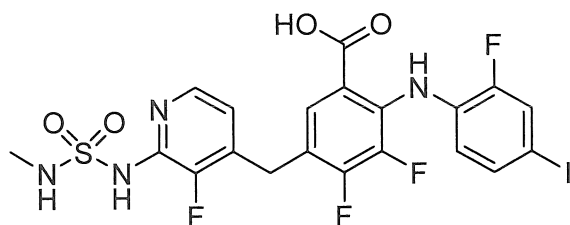
LCMS m/z: 436 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,00 phút (các điều kiện phân tích D)

[0236] Hợp chất b2:

Axit 3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoic

[Công thức hóa học 124]



Dung dịch hỗn hợp của metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoat (hợp chất b1, 158 mg, 0,253 mmol) trong THF (4,8 mL) và nước (2,4 mL) được làm mát tới 0°C, lithi hydroxit monohydrat (60,6 mg, 2,53 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó sau khi bổ sung axit clohydric 2M vào hỗn hợp phản ứng, chiết được thực hiện với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, nó được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (161 mg) là bột.

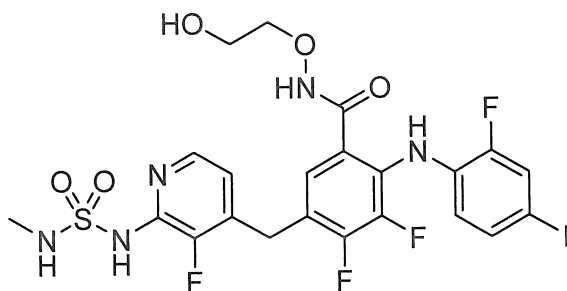
LCMS m/z: 611 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,67 phút (các điều kiện phân tích D)

[0237] Hợp chất B-1:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-hydroxyetoxy)benzamid

[Công thức hóa học 125]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoic (hợp chất b2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8.

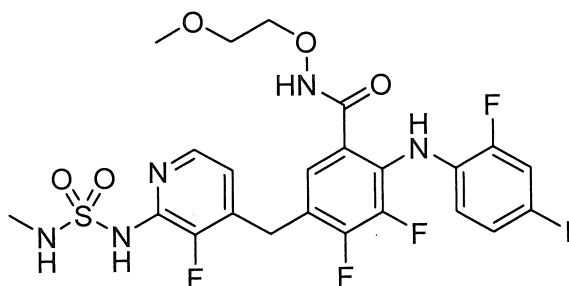
LCMS m/z: 670 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,07 phút (các điều kiện phân tích A)

[0238] Hợp chất B-2:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-metoxyetoxy)benzamid

[Công thức hóa học 126]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoic (hợp chất b2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8.

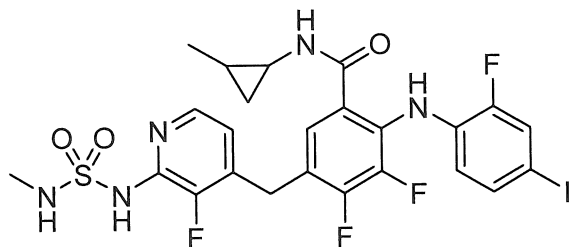
LCMS m/z: 684 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,56 phút (các điều kiện phân tích B)

[0239] Hợp chất B-3:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-metylxyclopropyl)benzamid (hỗn hợp của 4 chất đồng phân)

[Công thức hóa học 127]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoic (hợp chất b2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đôi với hợp chất a8.

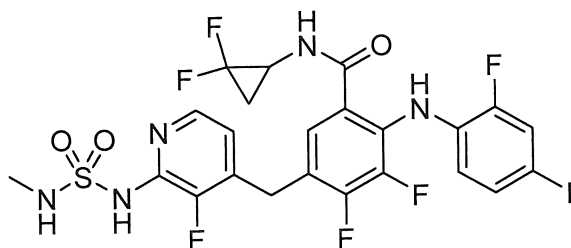
LCMS m/z: 664 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,70 phút và 1,72 phút (các điều kiện phân tích B)

[0240] Hợp chất B-6:

(+/-)-N-(2,2-Difloxyclopropyl)-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid (raxemat)

[Công thức hóa học 128]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoic

(hợp chất b2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đôi với hợp chất a12.

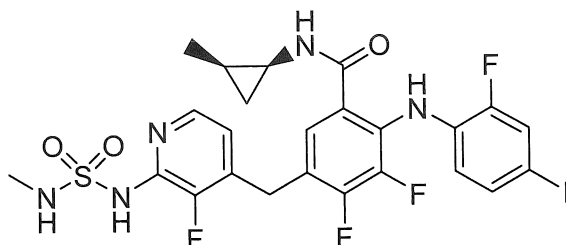
LCMS m/z: 686 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,69 phút (các điều kiện phân tích B)

[0241] Hợp chất B-4:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-[(1S, 2R)-(+/-)-2-metylxcyclopropyl]benzamid (raxemat)

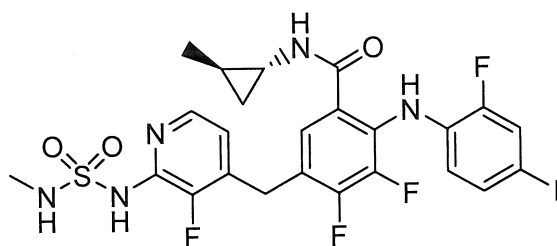
[Công thức hóa học 129]



Hợp chất B-5:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-[(1R, 2R)-(+/-)-2-metylxcyclopropyl]benzamid (raxemat)

[Công thức hóa học 130]



3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-

(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-metylxcyclopropyl)benzamid

(hỗn hợp của 4 chất đồng phân, hợp chất B-3, 57 mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế (5 μ m YMC Triart C18 plus, cột 4,6 $\times$ 150 mm, dung dịch nước TFA 0,1%/dung dịch axetonitril TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất B-4 (14,7 mg) và

hợp chất B-5 (41 mg) là các chất rắn riêng biệt.

Hợp chất B-4

LCMS m/z: 664 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,70 phút (các điều kiện phân tích B)

Hợp chất B-5

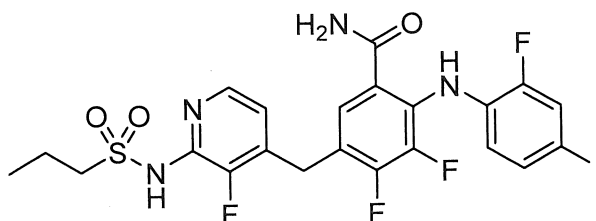
LCMS m/z: 664 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,72 phút (các điều kiện phân tích B)

[0242] Hợp chất B-8:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propylsulfonylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 131]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a8. Tuy nhiên, trietylamin và DCM khan được sử dụng lần lượt thay cho pyridin và DMA khan, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

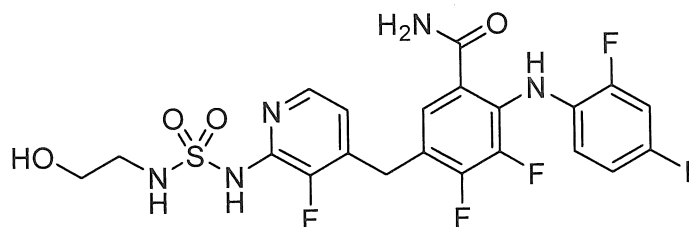
LCMS m/z: 623 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,63 phút (các điều kiện phân tích B)

[0243] Hợp chất B-9:

3,4-Diflo-5-[[3-flo-2-(2-hydroxyetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 132]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a8. Tuy nhiên, trietylamin và DCM khan được sử dụng lần lượt thay cho pyridin và DMA khan, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

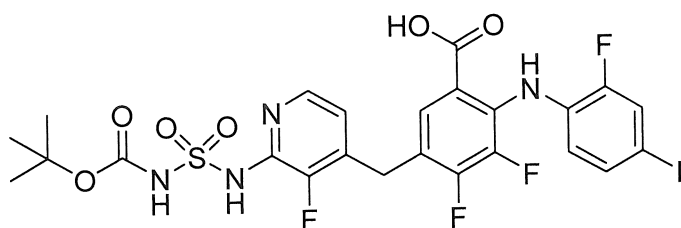
LCMS m/z: 640 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,06 phút (các điều kiện phân tích A)

[0244] Hợp chất b8:

Axit 3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonylsulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzoic

[Công thức hóa học 133]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) và sulfamoyl

clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất b2. Tuy nhiên, NMP khan được sử dụng thay cho DMA khan, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

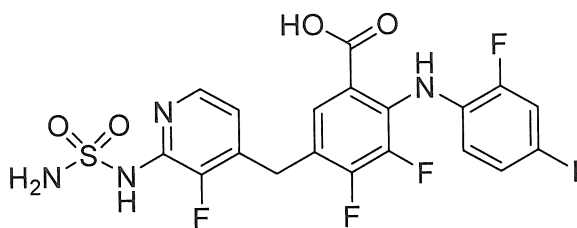
LCMS m/z: 697 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,71 phút (các điều kiện phân tích D)

[0245] Hợp chất b9:

Axit 3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(sulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoic

[Công thức hóa học 134]



Clotrimetylsilan (71,5 µL, 0,564 mmol) được bổ sung vào dung dịch 2,2,2-trifloetanol (2,6 mL) của axit 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonylsulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzoic (hợp chất b8, 131 mg, 0,188 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (75,0 mg, 67%) là bột.

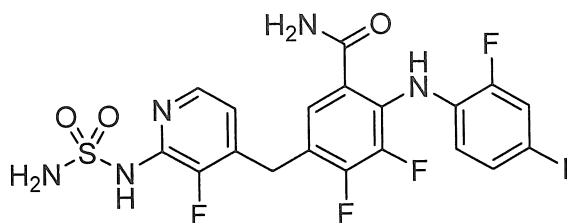
LCMS m/z: 597 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,60 phút (các điều kiện phân tích D)

[0246] Hợp chất B-10:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(sulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 135]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(sulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoic (hợp chất b9) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

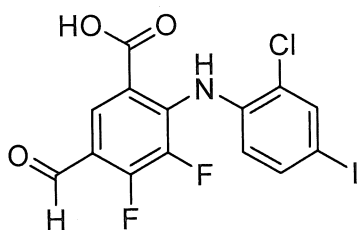
LCMS m/z: 596 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,11 phút (các điều kiện phân tích A)

[0247] Hợp chất b10:

Axit 2-(2-Clo-4-iodoanilino)-3,4-diflo-5-formylbenzoic

[Công thức hóa học 136]



Dung dịch THF LDA 2M (6,53 mL, 13,1 mmol) được làm mát tới -78°C và được bổ sung từ từ vào dung dịch THF (6 mL) của axit 2,3,4-triflobenzoic (1,00 g, 5,68 mmol) trong môi trường nitơ. Sau khi khuấy ở -78°C trong 50 phút, DMF (0,484 mL, 6,25 mmol) được bổ sung từ từ và khuấy được tiếp tục trong 2 giờ ở -10°C . Trong bình riêng biệt, dung dịch THF (15 mL) của 2-clo-4-iodoanilin (1,44 g, 5,68 mmol) được làm mát tới -78°C , dung dịch THF lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M (13,6 mL, 13,6 mmol) được bổ sung nhỏ giọt, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau khi khuấy, hỗn hợp

phản ứng trước được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Sau đó sau khi bổ sung nước và axit clohydric 2M vào hỗn hợp phản ứng, chiết được thực hiện với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô của hợp chất tiêu đề (1,2 g).

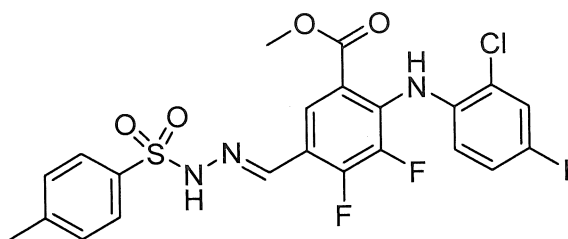
LCMS m/z: 438 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,91 phút (các điều kiện phân tích G)

[0248] Hợp chất b12:

Metyl 2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflo-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzoat

[Công thức hóa học 137]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflo-5-formylbenzoic (hợp chất b10) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a1 và hợp chất a2.

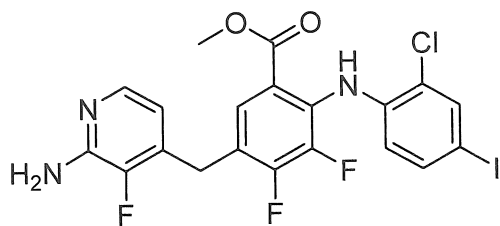
LCMS m/z: 620 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,09 phút (các điều kiện phân tích G)

[0249] Hợp chất b14:

Metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflobenzoat

[Công thức hóa học 138]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflo-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzoat (hợp chất b12) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5 và hợp chất a6. Tuy nhiên, DIPEA được sử dụng thay cho kali carbonat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5.

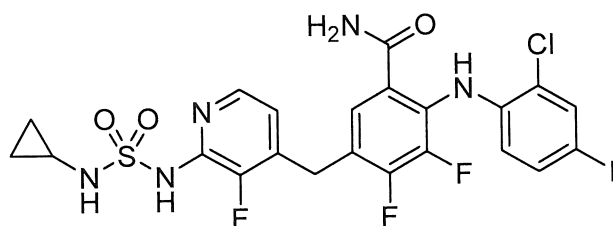
LCMS m/z: 548 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,89 phút (các điều kiện phân tích C)

[0250] Hợp chất B-11:

2-(2-Clo-4-iodoanilino)-5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflobenzamit

[Công thức hóa học 139]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflobenzoat (hợp chất b14) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1, hợp chất b2 và hợp chất a8.

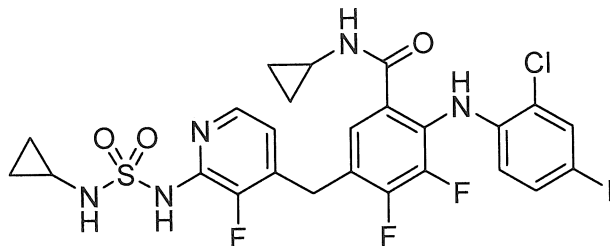
LCMS m/z: 652 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,67 phút (các điều kiện phân tích B)

[0251] Hợp chất B-12:

2-(2-Clo-4-iodoanilino)-N-xyclopropyl-5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflobenzamit

[Công thức hóa học 140]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflobenzoat (hợp chất b14) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1, hợp chất b2 và hợp chất a8. Tuy nhiên, amin tương ứng được sử dụng thay cho dung dịch MeOH amoniac 7M, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8.

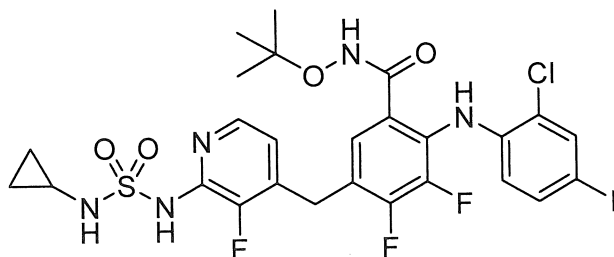
LCMS m/z: 692 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,78 phút (các điều kiện phân tích B)

[0252] Hợp chất B-13:

2-(2-Clo-4-iodoanilino)-5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamit

[Công thức hóa học 141]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-

yl)methyl]-2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflobenzoat (hợp chất b14) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1, hợp chất b2 và hợp chất a8. Tuy nhiên, amin tương ứng được sử dụng thay cho dung dịch MeOH amoniac 7M, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8.

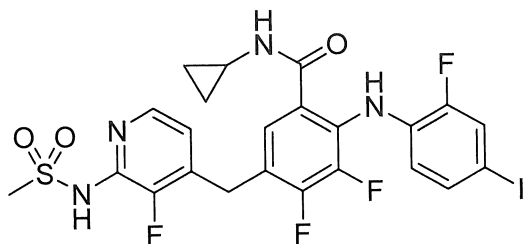
LCMS m/z: 724 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,81 phút (các điều kiện phân tích B)

[0253] Hợp chất B-14:

N-Xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metansulfonamit)pyridin-4-yl]metyl]benzamit

[Công thức hóa học 142]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, trietylamin và DCM khan được sử dụng lần lượt thay cho pyridin và DMA khan, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, và amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

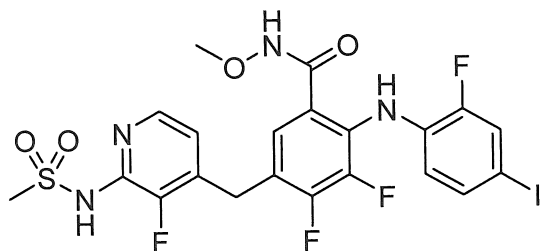
LCMS m/z: 635 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,87 phút (các điều kiện phân tích C)

[0254] Hợp chất B-15:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metansulfonamit)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxymetamit

[Công thức hóa học 143]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, trietylamin và DCM khan được sử dụng lần lượt thay cho pyridin và DMA khan, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, và amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

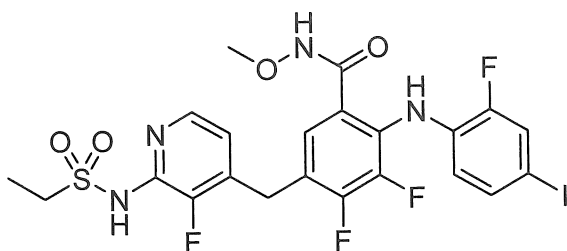
LCMS m/z: 625 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,80 phút (các điều kiện phân tích C)

[0255] Hợp chất B-16:

5-[[2-(Etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxymetamit

[Công thức hóa học 144]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-fluoropyridin-4-yl)methyl]-3,4-difluo-2-(2-flu-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, triethylamin và DCM khan được sử dụng lần lượt thay cho pyridin và DMA khan, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, và amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

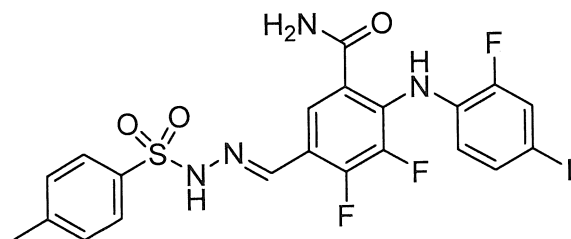
LCMS m/z: 639 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,83 phút (các điều kiện phân tích C)

[0256] Hợp chất c1:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-[(4-methylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 145]



Sau khi bổ sung 4-methylbenzensulfonyl hydrazit (2,21 g, 11,9 mmol) vào dung dịch DMF khan (59 mL) của axit 3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-5-formylbenzoic (5,00 g, 11,9 mmol), hỗn hợp được khuấy

trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, HOOBt (1,94 g, 11,9 mmol) và EDC·HCl (2,28 g, 11,9 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch MeOH amoniac 7M (3,39 mL, 23,8 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khuấy được tiếp tục trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó chất rắn được lọc ra và được rửa bằng DMF (30 mL). Axetonitril (90 mL) và axit clohydric 0,1M (90 mL) được bổ sung vào phần lọc được, và chất rắn thu được được rửa bằng hỗn hợp lỏng của axetonitril/nước để tạo ra hợp chất tiêu đề (6,27 g, 90%) là chất rắn không màu.

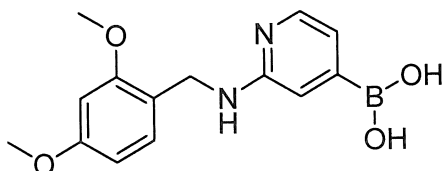
LCMS m/z: 589 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,90 phút (các điều kiện phân tích C)

[0257] Hợp chất c2:

Axit [2-[(2,4-Dimetoxypyridin-4-yl)methylamino]pyridin-4-yl]boronic

[Công thức hóa học 146]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 4-bromo-2-flopyridin ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a3 và hợp chất a4.

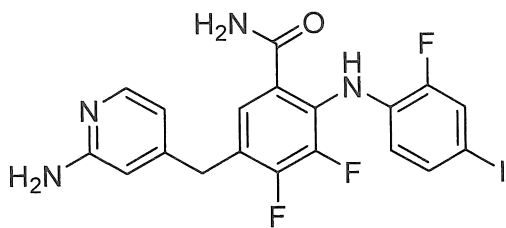
LCMS m/z: 289 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,38 phút (các điều kiện phân tích C)

[0258] Hợp chất c4:

5-[(2-Aminopyridin-4-yl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 147]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzamid (hợp chất c1) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5 và hợp chất a6. Tuy nhiên, axit [2-[(2,4-dimetoxyphenyl)metylamin]pyridin-4-yl]boronic (hợp chất c2) được sử dụng thay cho axit [2-[(2,4-dimetoxyphenyl)metylamin]-3-flopyridin-4-yl]boronic (hợp chất a4), mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5.

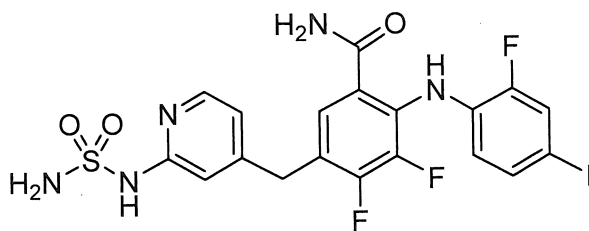
LCMS m/z: 649 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,71 phút (các điều kiện phân tích C)

[0259] Hợp chất C-1:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-(sulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 148]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-aminopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất c4) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

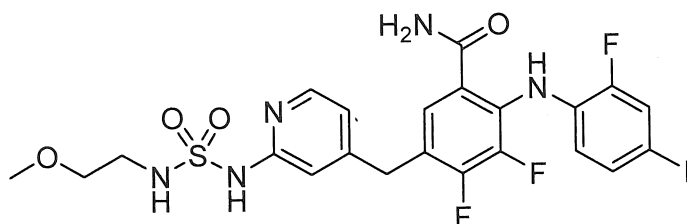
LCMS m/z: 578 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,42 phút (các điều kiện phân tích B)

[0260] Hợp chất C-2:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-(2-metoxetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 149]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-aminopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất c4) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1, ngoại trừ là imidazol được sử dụng thay cho pyridin.

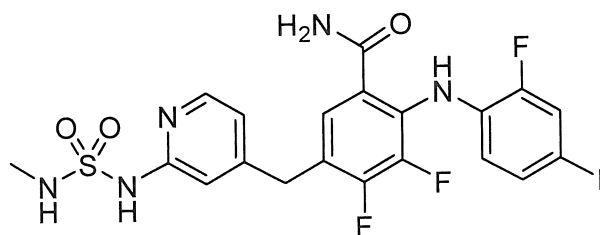
LCMS m/z: 636 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,10 phút (các điều kiện phân tích A)

[0261] Hợp chất C-3:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 150]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-aminopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất c4) và sulfamoyl clorua

tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

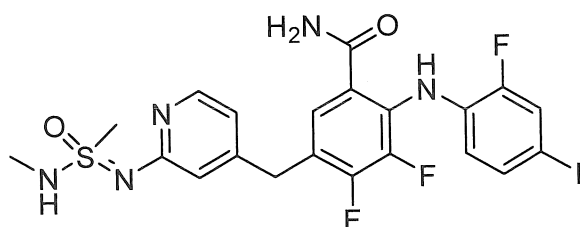
LCMS m/z: 592 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,08 phút (các điều kiện phân tích A)

[0262] Hợp chất C-4:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-[[metyl-(metylamin)-oxo-λ6-sulfanyliden]amino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 151]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-aminopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid (hợp chất c4) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-43.

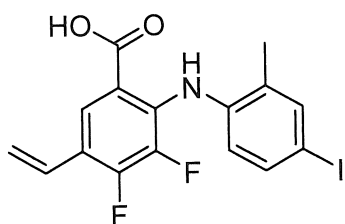
LCMS m/z: 590 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,92 phút (các điều kiện phân tích A)

[0263] Hợp chất c5:

Axit 5-Etenyl-3,4-diflo-2-(4-iodo-2-metylanilino)benzoic

[Công thức hóa học 152]



Dung dịch THF khan (1,8 ml) của 4-iodo-2-metylanilin 636 mg, 2,73

mmol được làm mát tới -78°C , và sau đó dung dịch THF lithi bis(trimetylsilyl)amit 1,3M (5,08 mL, 6,60 mmol) được bổ sung trong suốt khoảng thời gian là 1 giờ và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch THF khan (3,9 mL) của axit 2,3,4-triflo-5-vinylbenzoic (460 mg, 2,28 mmol) sau đó được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 0°C . Nước và axit clohydric 2M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chiết được thực hiện hai lần với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tạo huyền phù và được rửa trong DCM để tạo ra hợp chất tiêu đề (631 mg, 67%) là chất rắn màu nâu.

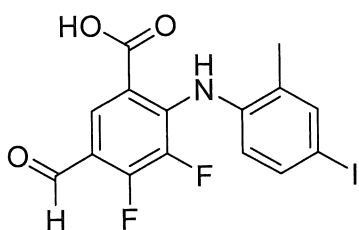
LCMS m/z: 416 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,99 phút (các điều kiện phân tích E)

[0264] Hợp chất c6:

Axit 3,4-Diflo-5-formyl-2-(4-iodo-2-metylanilino)benzoic

[Công thức hóa học 153]



Sau khi bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat 1M (3,02 mL, 3,02 mmol), natri periodat (1,29 g, 6,03 mmol) và osmi(VIII) oxit được tạo vi nang (38,3 mg, 0,015 mmol) vào dung dịch THF khan (6,3 mL) của axit 5-etenyl-3,4-diflo-2-(4-iodo-2-metylanilino)benzoic (hợp chất c5, 626 mg, 1,51 mmol), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Sau đó sau khi bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, nó được rửa bằng axit clohydric 1M

và dung dịch nước natri thiosulfat 0,2M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tạo huyền phù và được rửa trong etyl axetat/hexan (1/25, 42 mL), và chất rắn được lọc hết. Chất rắn thu được được rửa bằng hexan để tạo ra hợp chất tiêu đề (558 mg, 89%) là chất rắn không màu.

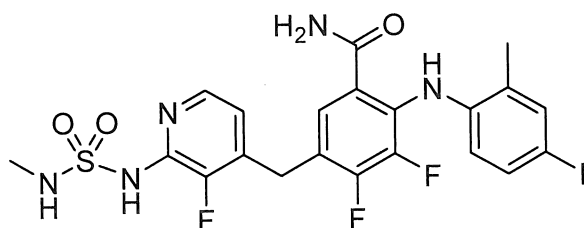
LCMS m/z: 418 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,86 phút (các điều kiện phân tích C)

[0265] Hợp chất C-5:

3,4-Diflo-5-[[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(4-iodo-2-metylanilino)benzamit

[Công thức hóa học 154]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 3,4-diflo-5-formyl-2-(4-iodo-2-metylanilino)benzoic (hợp chất c6) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất c1, hợp chất a5, hợp chất a6 và hợp chất A-1.

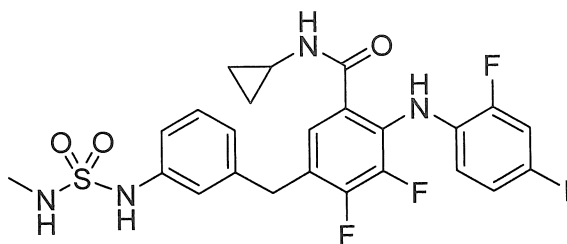
LCMS m/z: 606 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,20 phút (các điều kiện phân tích A)

[0266] Hợp chất C-6:

N-Xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[[3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamit

[Công thức hóa học 155]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-5-formylbenzoic ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a2, hợp chất a10, hợp chất a5 và hợp chất A-1.

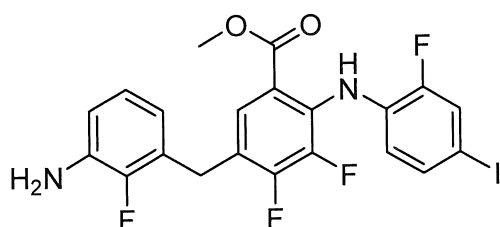
LCMS m/z: 631 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,70 phút (các điều kiện phân tích B)

[0267] Hợp chất d1:

Metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat

[Công thức hóa học 156]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzoat (hợp chất a2) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5, ngoại trừ là axit (3-amino-2-flophenyl)boronic hydroclorua được sử dụng thay cho axit [2-[(2,4-dimetoxyphephenyl)metyl-amino]-3-flopyridin-4-yl]boronic (hợp chất a4).

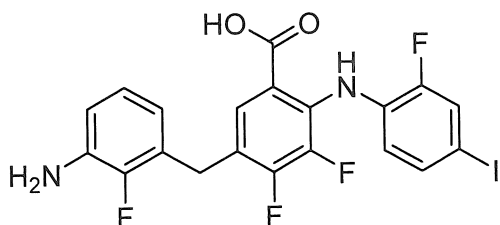
LCMS m/z: 531 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,96 phút (các điều kiện phân tích D)

[0268] Hợp chất d2:

Axit 5-[(3-Amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic

[Công thức hóa học 157]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a7.

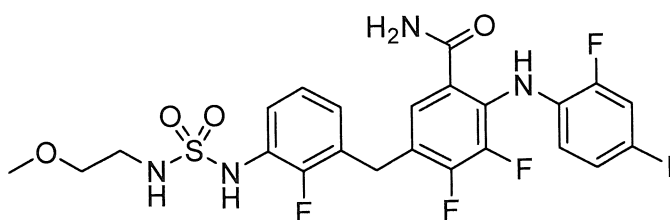
LCMS m/z: 517 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,95 phút (các điều kiện phân tích C)

[0269] Hợp chất D-1:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(2-metoxetylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 158]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

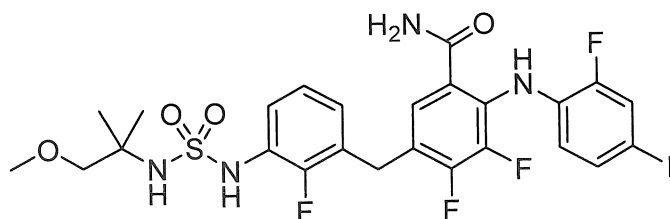
LCMS m/z: 653 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,24 phút (các điều kiện phân tích A)

[0270] Hợp chất D-2:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(1-metoxo-2-metylpropan-2-yl)sulfamoylamino]phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 159]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

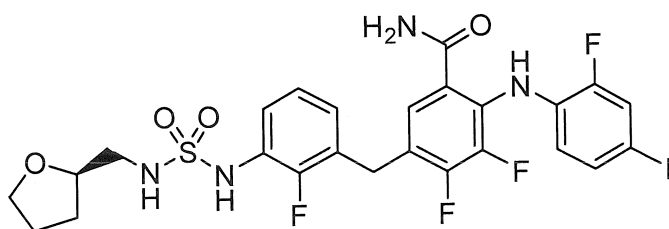
LCMS m/z: 681 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,35 phút (các điều kiện phân tích A)

[0271] Hợp chất D-3:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(2R)-oxolan-2-yl]metylsulfamoylamino]phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 160]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl methylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

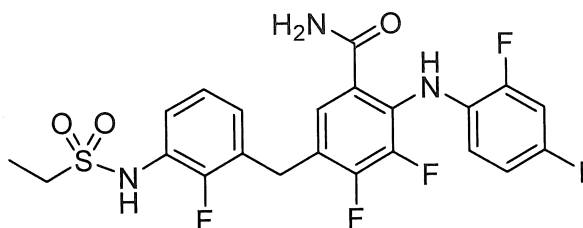
LCMS m/z: 679 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,27 phút (các điều kiện phân tích A)

[0272] Hợp chất D-4:

5-[[3-(Etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 161]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-25. Tuy nhiên, sulfonyl clorua tương ứng được sử dụng thay cho methylsulfonyl clorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25. Pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

LCMS m/z: 608 [M+H]⁺

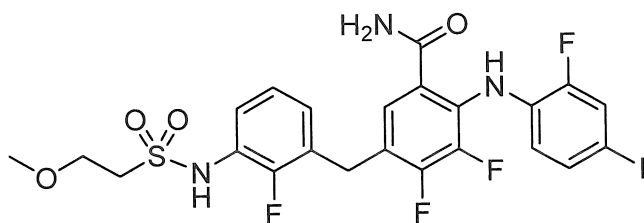
Thời gian lưu giữ HPLC: 1,26 phút (các điều kiện phân tích A)

[0273] Hợp chất D-5:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(2-

metoxyethylsulfonylamino)phenyl]methyl]benzamid

[Công thức hóa học 162]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-25. Tuy nhiên, sulfonyl clorua tương ứng được sử dụng thay cho metylsulfamoyl clorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25. Pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

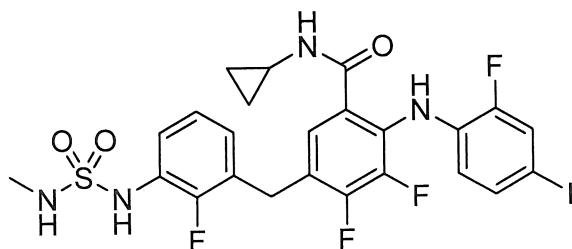
LCMS m/z: 638 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,67 phút (các điều kiện phân tích B)

[0274] Hợp chất D-6:

N-Xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]methyl]benzamid

[Công thức hóa học 163]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất

a8 và hợp chất A-1.

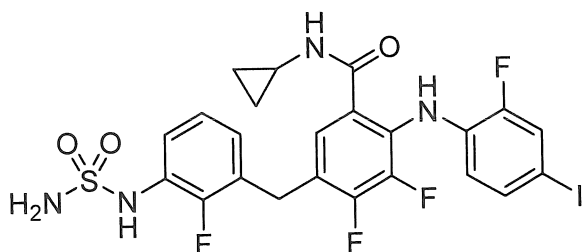
LCMS m/z: 649 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,71 phút (các điều kiện phân tích B)

[0275] Hợp chất D-7:

N-Xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(sulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 164]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

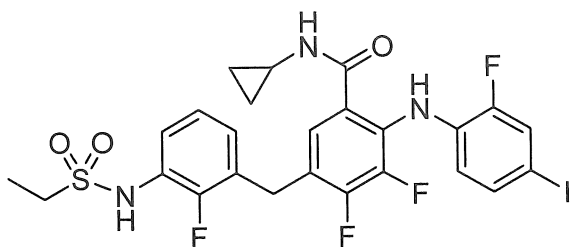
LCMS m/z: 635 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,65 phút (các điều kiện phân tích B)

[0276] Hợp chất D-8:

N-Xyclopropyl-5-[[3-(etylsulfonfylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 165]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-25. Tuy nhiên, sulfonyl clorua tương ứng được sử dụng thay cho metylsulfamoyl clorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25. Pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa.

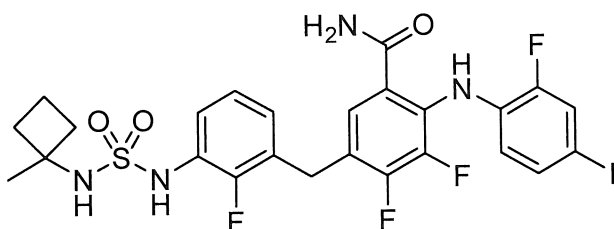
LCMS m/z: 648 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,77 phút (các điều kiện phân tích B)

[0277] Hợp chất D-9:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(1-metylxcyclobutyl)sulfamoylamino]phenyl]metyl]benzamit

[Công thức hóa học 166]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

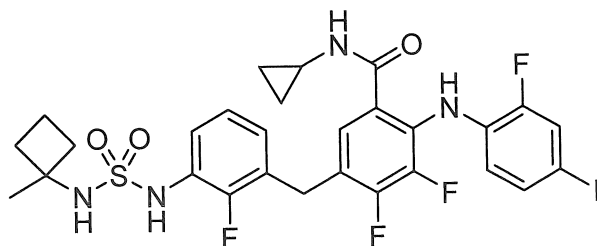
LCMS m/z: 663 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,95 phút (các điều kiện phân tích C)

[0278] Hợp chất D-10:

N-Xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(1-metylxcyclobutyl)sulfamoylamino]phenyl]metyl]benzamidit

[Công thức hóa học 167]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

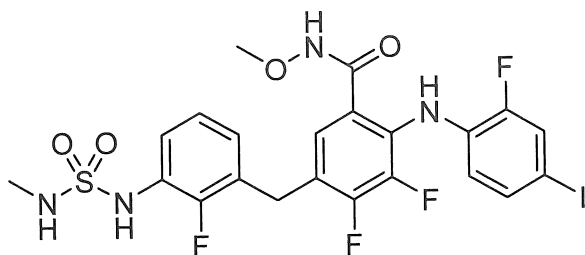
LCMS m/z: 703 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,01 phút (các điều kiện phân tích C)

[0279] Hợp chất D-11:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]-N-metoxybenzamidit

[Công thức hóa học 168]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, trietylamin được sử dụng thay cho DIPEA, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8.

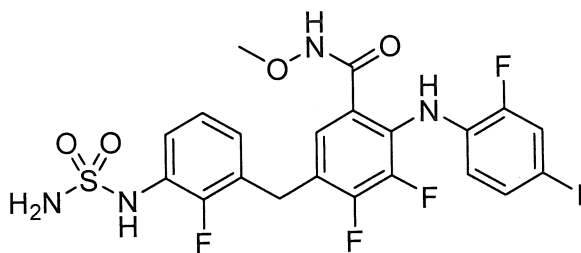
LCMS m/z: 639 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,62 phút (các điều kiện phân tích B)

[0280] Hợp chất D-12:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(sulfamoylamino)phenyl]metyl]-N-metoxymetazamit

[Công thức hóa học 169]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, trietylamin được sử dụng thay cho DIPEA, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8, và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

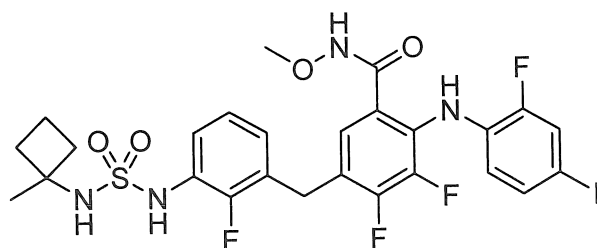
LCMS m/z: 625 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,81 phút (các điều kiện phân tích C)

[0281] Hợp chất D-13:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(1-methylxyclobutyl)sulfamoylamino]phenyl]metyl]-N-metoxybenzamidit

[Công thức hóa học 170]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất d2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, triethylamin được sử dụng thay cho DIPEA, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8, và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

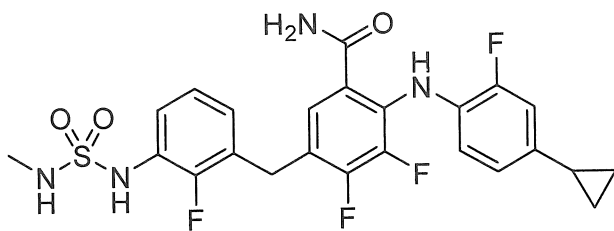
LCMS m/z: 693 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,95 phút (các điều kiện phân tích C)

[0282] Hợp chất D-14:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamidit

[Công thức hóa học 171]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-(cyclopropylamino)methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a9, hợp chất a7, hợp chất a8 và hợp chất A-25. Tuy nhiên, dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a7.

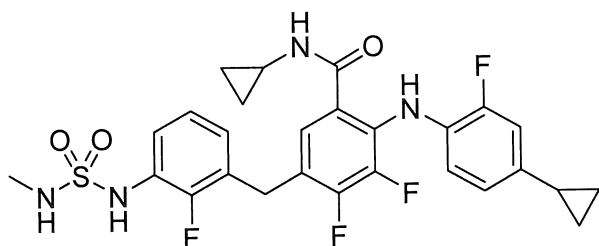
LCMS m/z: 523 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,58 phút (các điều kiện phân tích B)

[0283] Hợp chất D-15:

N-Xyclopropyl-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamit

[Công thức hóa học 172]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-(cyclopropylamino)methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a9, hợp chất a7, hợp chất a8 và hợp chất A-25. Tuy nhiên, dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a7, và amin tương ứng được sử dụng thay cho dung dịch

MeOH amoniac 7M, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8.

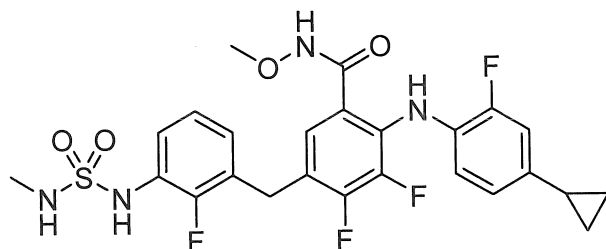
LCMS m/z: 563 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,68 phút (các điều kiện phân tích B)

[0284] Hợp chất D-16:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]-N-metoxybenzamidit

[Công thức hóa học 173]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a9, hợp chất a7, hợp chất a8 và hợp chất A-25. Tuy nhiên, dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a7, và amin tương ứng được sử dụng thay cho dung dịch MeOH amoniac 7M, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8.

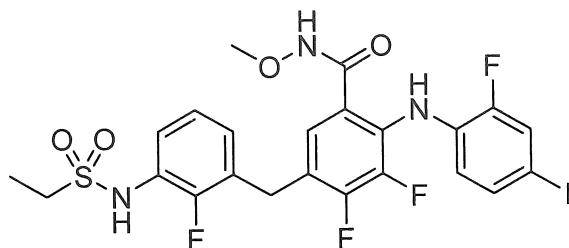
LCMS m/z: 551 $[M-H]^-$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,85 phút (các điều kiện phân tích C)

[0285] Hợp chất E-1:

5-[[3-(Etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxybenzamidit

[Công thức hóa học 174]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

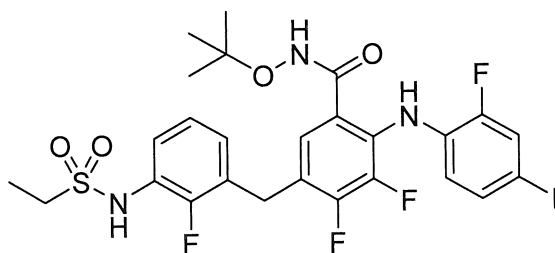
LCMS m/z: 638 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,68 phút (các điều kiện phân tích B)

[0286] Hợp chất E-2:

5-[[3-(Etylsulfonylamino)-2-flophenyl]methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamit

[Công thức hóa học 175]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa.

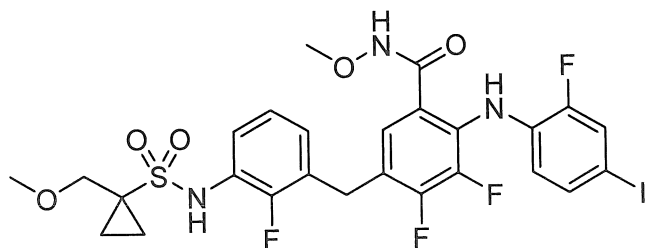
LCMS m/z: 680 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,80 phút (các điều kiện phân tích B)

[0287] Hợp chất E-3:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]sulfonylamino]phenyl]metyl]-N-metoxybenzamid

[Công thức hóa học 176]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

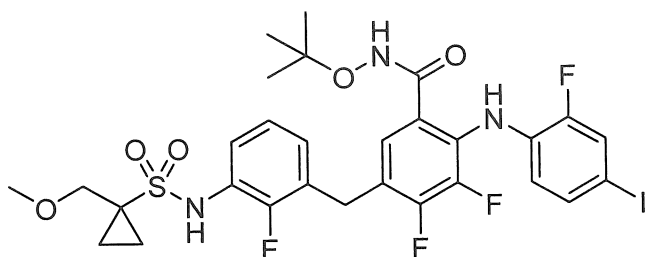
LCMS m/z: 694 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,74 phút (các điều kiện phân tích B)

[0288] Hợp chất E-4:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]sulfonylamino]phenyl]metyl]-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamid

[Công thức hóa học 177]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa.

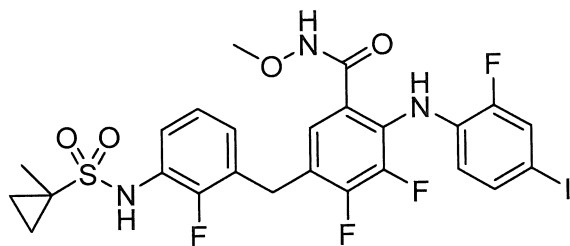
LCMS m/z: 736 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,87 phút (các điều kiện phân tích B)

[0289] Hợp chất E-5:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(1-methylxyclopropyl)sulfonylamino]phenyl]methyl]-N-metoxycarbonylbenzamid

[Công thức hóa học 178]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

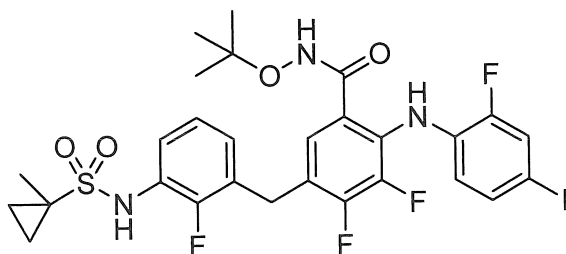
LCMS m/z: 664 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,73 phút (các điều kiện phân tích B)

[0290] Hợp chất E-6:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(1-metylxyclopropyl)sulfonylamino]phenyl]metyl]-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamidit

[Công thức hóa học 179]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

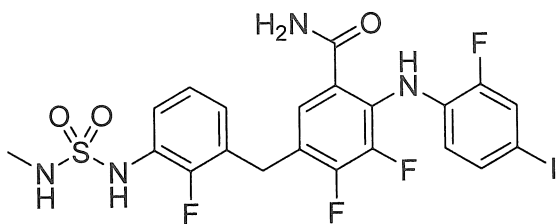
LCMS m/z: 706 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,86 phút (các điều kiện phân tích B)

[0291] Hợp chất E-7:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamidit

[Công thức hóa học 180]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfamit hóa. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

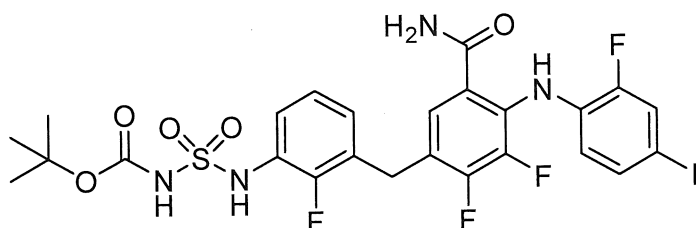
LCMS m/z: 609 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,23 phút (các điều kiện phân tích A)

[0292] Hợp chất e11:

tert-Butyl N-[[3-[[5-carbamoyl-2,3-diflo-4-(2-flo-4-iodoanilino)phenyl]metyl]-2-flophenyl]sulfamoyl] carbatat

[Công thức hóa học 181]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfamoyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfamit hóa. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất

đối với hợp chất a12.

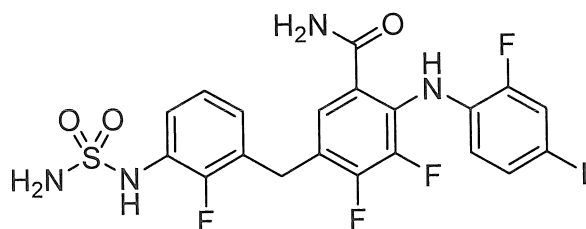
LCMS m/z: 695 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,74 phút (các điều kiện phân tích D)

[0293] Hợp chất E-8:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(sulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamit

[Công thức hóa học 182]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ *tert*-butyl N-[[3-[[5-carbamoyl-2,3-difluoro-4-(2-fluoro-4-iodoanilino)phenyl]methyl]-2-fluorophenyl]sulfamoyl]carbamate (hợp chất e11) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất b9.

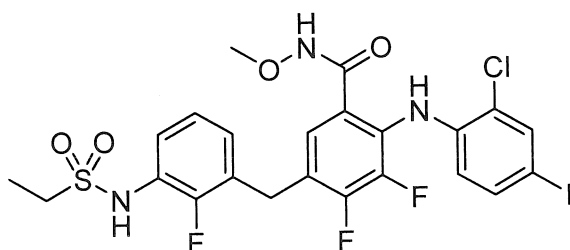
LCMS m/z: 595 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,17 phút (các điều kiện phân tích A)

[0294] Hợp chất E-9:

2-(2-Chloro-4-iodoanilino)-5-[[3-(ethylsulfonylamino)-2-fluorophenyl]metyl]-3,4-diflo-N-metoxybenzamit

[Công thức hóa học 183]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)methyl]-2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflobenzoat (hợp chất b14) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

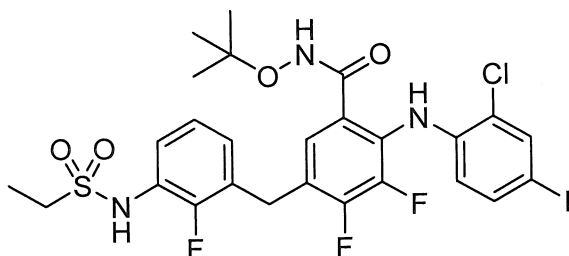
LCMS m/z: 654 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,75 phút (các điều kiện phân tích B)

[0295] Hợp chất E-10:

2-(2-Clo-4-iodoanilino)-5-[[3-(etyl sulfonylamino)-2-flophenyl]methyl]-3,4-diflo-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamid

[Công thức hóa học 184]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)methyl]-2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflobenzoat (hợp chất b14) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

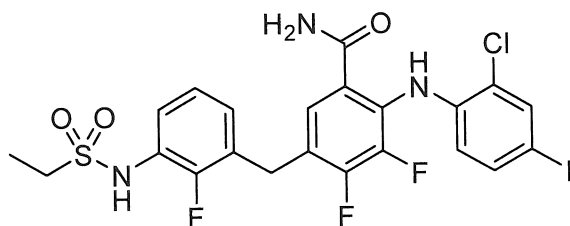
LCMS m/z: 696 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,87 phút (các điều kiện phân tích B)

[0296] Hợp chất E-11:

2-(2-Clo-4-iodoanilino)-5-[[3-(ethylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflobenzamit

[Công thức hóa học 185]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflobenzoat (hợp chất b14) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

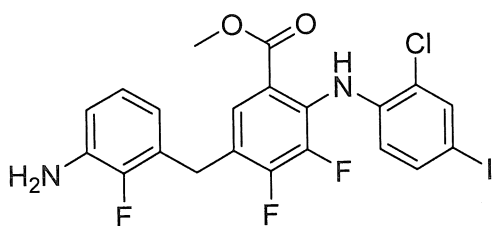
LCMS m/z: 624 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,73 phút (các điều kiện phân tích B)

[0297] Hợp chất e17:

Metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflobenzoat

[Công thức hóa học 186]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflo-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzoat (hợp chất b12) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5, ngoại trừ là axit (3-amino-2-flophenyl)boronic hydroclorua được sử dụng thay cho axit [2-[(2,4-dimetoxyphenyl)metylamino]-3-flopyridin-4-yl]boronic (hợp chất a4) và DIPEA được sử dụng thay cho kali carbonat.

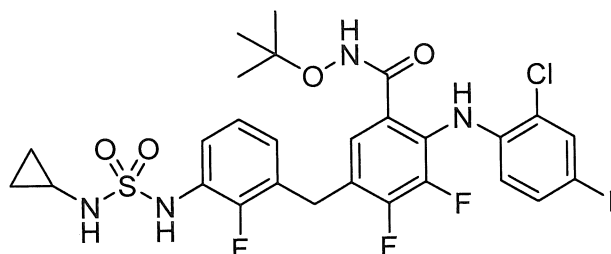
LCMS m/z: 547 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,13 phút (các điều kiện phân tích C)

[0298] Hợp chất E-12:

2-(2-Clo-4-iodoanilino)-5-[[3-(xyclopropylsulfamoylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamidit

[Công thức hóa học 187]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-2-(2-clo-4-iodoanilino)-3,4-diflobenzoat (hợp chất e17) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1, hợp chất b2 và hợp chất a12.

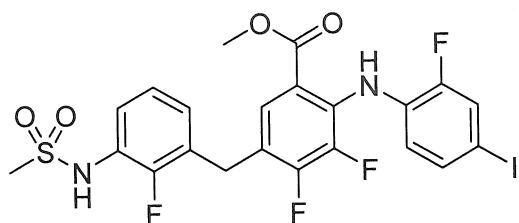
LCMS m/z: 723 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,87 phút (các điều kiện phân tích B)

[0299] Hợp chất e20:

Metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamid)phenyl]metyl]benzoat

[Công thức hóa học 188]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-fluorophenyl)methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, ngoại trừ là pyridin được sử dụng là dung môi.

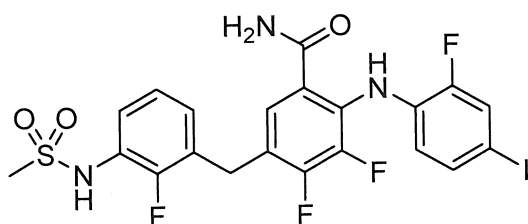
LCMS m/z: 609 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,01 phút (các điều kiện phân tích C)

[0300] Hợp chất E-13:

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)-5-[[2-fluoro-3-(metansulfonamit)phenyl]methyl]benzamid

[Công thức hóa học 189]



Lithi hydroxit monohydrat (7,9 mg, 0,19 mmol) được bổ sung vào dung dịch hỗn hợp của methyl 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)-5-[[2-fluoro-3-(metansulfonamit)phenyl]methyl]benzoat (hợp chất e20, 23,0 mg, 0,038 mmol) trong THF (0,7 mL) và nước (0,3 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và sau đó axit clohydric 1M (0,76 mL) được bổ sung và hỗn hợp được cô thêm ở điều kiện áp suất giảm. Sau đó sau khi bổ sung HOOBt (9,3 mg, 0,057 mmol) và

EDC·HCl (10,9 mg, 0,057 mmol) vào dung dịch DMF khan (0,3 mL) của hỗn hợp thu được, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó sau khi bổ sung dung dịch MeOH amoniac 7M (22 μ L, 0,15 mmol) ở 0°C, khuấy được tiếp tục trong 30 phút. Dung dịch nước axit trifloaxetic 10% (1 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (19,7 mg, 97%) là chất rắn không màu.

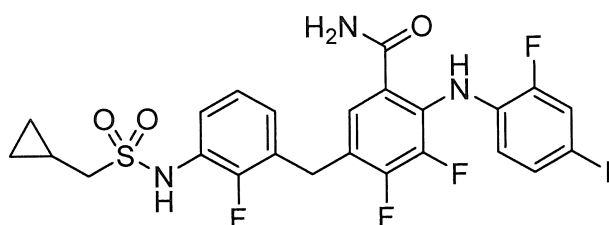
LCMS m/z: 594 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,61 phút (các điều kiện phân tích B)

[0301] Hợp chất E-14:

5-[[3-(Xyclopropylmetylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamit

[Công thức hóa học 190]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất E-13. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa.

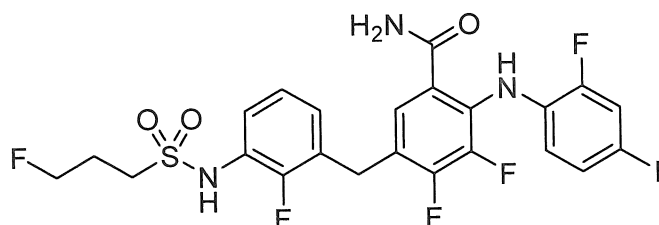
LCMS m/z: 634 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,72 phút (các điều kiện phân tích B)

[0302] Hợp chất E-15:

3,4-Diflo-5-[[2-flo-3-(3-flopropylsulfonylamino)phenyl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 191]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất E-13. Tuy nhiên, DCM khan được sử dụng thay cho DMA khan, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

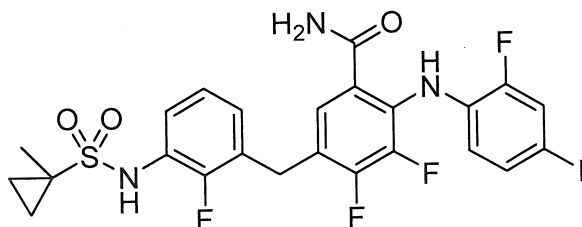
LCMS m/z: 640 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,67 phút (các điều kiện phân tích B)

[0303] Hợp chất E-16:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(1-metylxcyclopropyl)sulfonylamino]phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 192]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với

hợp chất A-25 và hợp chất E-13. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

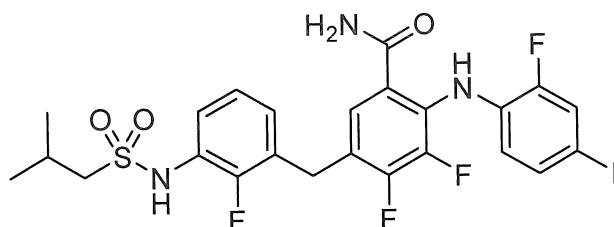
LCMS m/z: 634 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,72 phút (các điều kiện phân tích B)

[0304] Hợp chất E-17:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(2-metylpropylsulfonylamino)phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 193]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất E-13. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

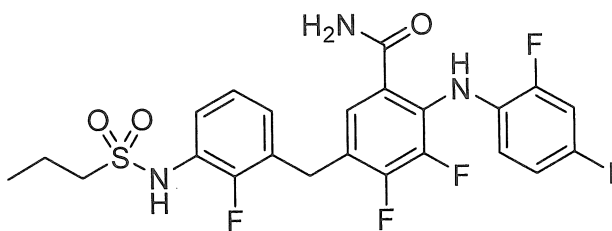
LCMS m/z: 636 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,77 phút (các điều kiện phân tích B)

[0305] Hợp chất E-18:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(propylsulfonylamino)phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 194]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất E-13. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

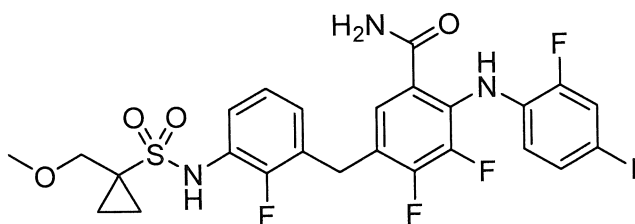
LCMS m/z: 622 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,72 phút (các điều kiện phân tích B)

[0306] Hợp chất E-19:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[[1-(metoxymetyl)xcyclopropyl]sulfonylamino]phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 195]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất E-13. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

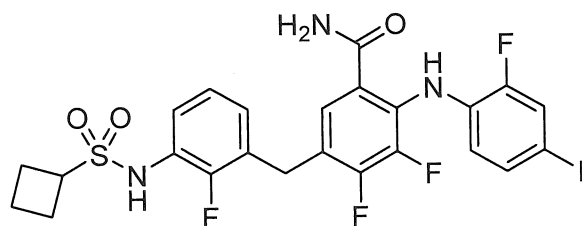
LCMS m/z: 664 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,73 phút (các điều kiện phân tích B)

[0307] Hợp chất E-20:

5-[[3-(Xyclobutylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 196]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất E-13. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

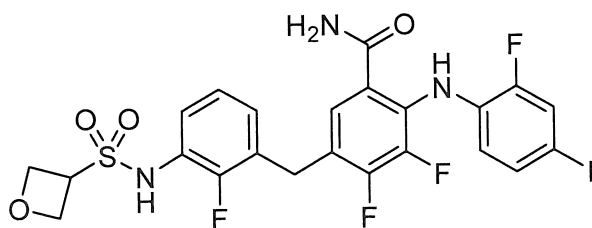
LCMS m/z: 634 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,73 phút (các điều kiện phân tích B)

[0308] Hợp chất E-21:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(oxetan-3-ylsulfonylamino)phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 197]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-

flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất E-13. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa.

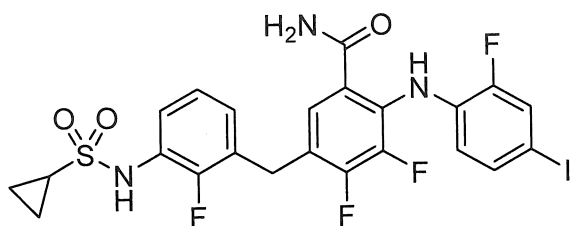
LCMS m/z: 636 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,61 phút (các điều kiện phân tích B)

[0309] Hợp chất E-22:

5-[[3-(Xyclopropylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 198]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất E-13. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa.

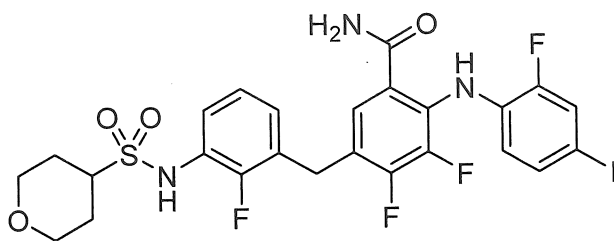
LCMS m/z: 620 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,68 phút (các điều kiện phân tích B)

[0310] Hợp chất E-23:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(oxan-4-ylsulfonylamino)phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 199]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất E-13. Tuy nhiên, trietylamin và DCM khan được sử dụng lần lượt thay cho pyridin và DMA khan, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

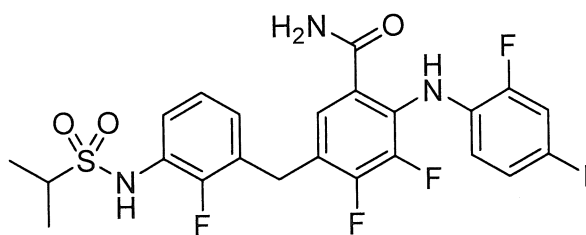
LCMS m/z: 664 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,65 phút (các điều kiện phân tích B)

[0311] Hợp chất E-24:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(propan-2-ylsulfonylamino)phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 200]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất d1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất E-13. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

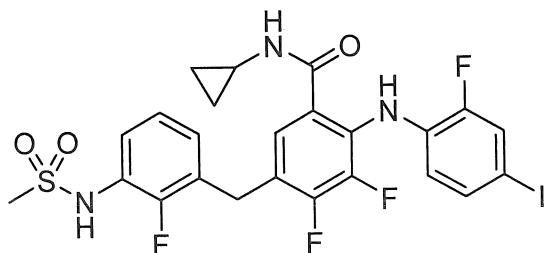
LCMS m/z: 622 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,71 phút (các điều kiện phân tích B)

[0312] Hợp chất E-25:

N-Xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamit)phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 201]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamit)phenyl]metyl]benzoat (hợp chất e20) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

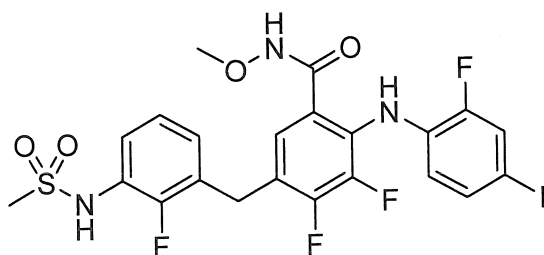
LCMS m/z: 634 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,92 phút (các điều kiện phân tích C)

[0313] Hợp chất E-26:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamit)phenyl]metyl]-N-metoxybenzamid

[Công thức hóa học 202]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamit)phenyl]metyl]benzoat (hợp chất e20) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

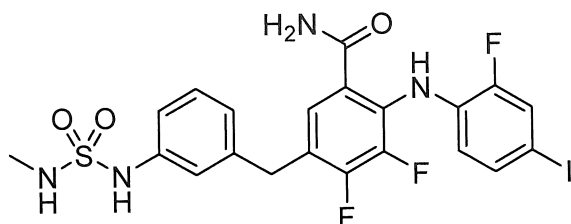
LCMS m/z: 624 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,86 phút (các điều kiện phân tích C)

[0314] Hợp chất F-1:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 203]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzamid (hợp chất c1) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5 và hợp chất A-25. Tuy nhiên, axit 3-aminophenylboronic được sử dụng thay cho axit [2-[(2,4-dimetoxyphenyl)metylamino]-3-flopyridin-4-yl]boronic (hợp chất a4), mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5.

LCMS m/z: 591 [M+H]⁺

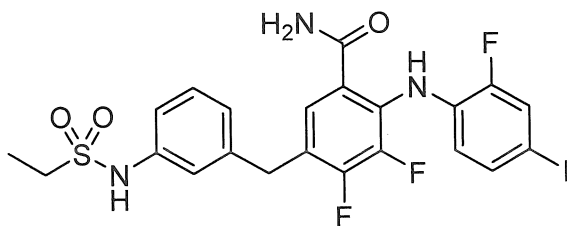
Thời gian lưu giữ HPLC: 0,84 phút (các điều kiện phân tích C)

[0315] Hợp chất F-2:

5-[[3-(Etylsulfonylamino)phenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-

iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 204]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzamid (hợp chất c1) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5 và hợp chất A-25. Tuy nhiên, axit 3-aminophenylboronic được sử dụng thay cho axit [2-[(2,4-dimetoxyphenyl)metylamino]-3-flopyridin-4-yl]boronic (hợp chất a4), mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5. Pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

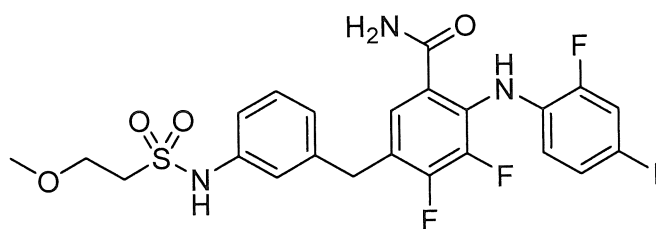
LCMS m/z: 590 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,26 phút (các điều kiện phân tích A)

[0316] Hợp chất F-3:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-(2-metoxyetylsulfonylamino)phenyl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 205]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzamid (hợp chất c1)

và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5 và hợp chất A-25. Tuy nhiên, axit 3-aminophenylboronic được sử dụng thay cho axit [2-[(2,4-dimethoxyphenyl)methylamino]-3-flopyridin-4-yl]boronic (hợp chất a4), mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5. Pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

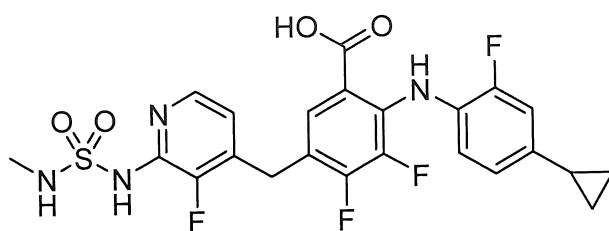
LCMS m/z: 620 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,65 phút (các điều kiện phân tích B)

[0317] Hợp chất g2:

Axit 2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoic

[Công thức hóa học 206]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a9 và hợp chất A-1.

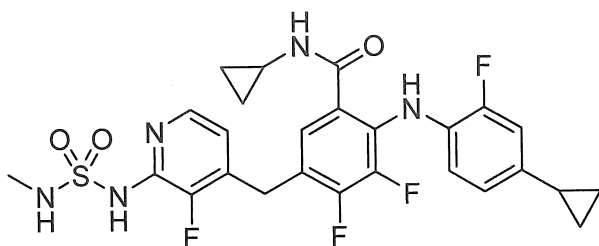
LCMS m/z: 525 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,83 phút (các điều kiện phân tích C)

[0318] Hợp chất G-1:

N-Xyclopropyl-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 207]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoic (hợp chất g2) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a10.

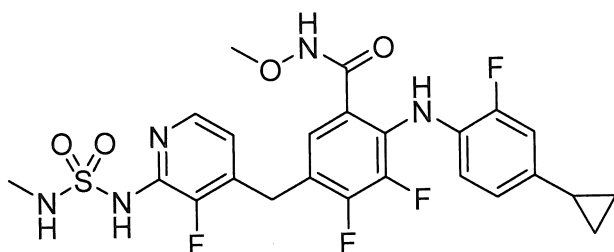
LCMS m/z: 564 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,61 phút (các điều kiện phân tích B)

[0319] Hợp chất G-2:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxymetamit

[Công thức hóa học 208]



Sau khi bổ sung O-methylhydroxyamin hydroclorua (6,4 mg, 0,076 mmol), anhydrit propylphosphonic (trime vòng) (56 μ L, 0,095 mmol) và trietylamin (27 μ L, 0,19 mmol) vào dung dịch DMF khan (0,2 mL) của axit 2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzoic (hợp chất g2, 20 mg, 0,038 mmol), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (14 mg, 66%) là chất rắn không màu.

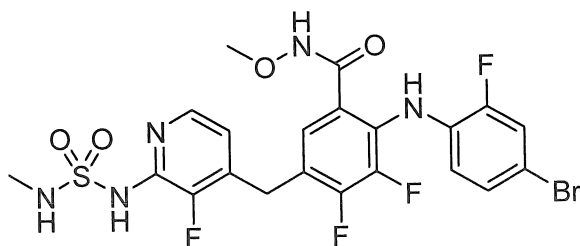
LCMS m/z: 554 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,53 phút (các điều kiện phân tích B)

[0320] Hợp chất G-3:

2-(4-Bromo-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxybenzamid

[Công thức hóa học 209]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a21, hợp chất A-1 và hợp chất G-2.

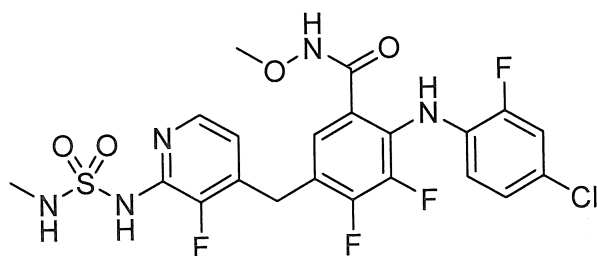
LCMS m/z: 592 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,52 phút (các điều kiện phân tích B)

[0321] Hợp chất G-4:

2-(4-Clo-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxybenzamid

[Công thức hóa học 210]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-

flopyridin-4-yl)methyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất a7) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a21, hợp chất A-1 và hợp chất G-2. Tuy nhiên, đồng(I) clorua được sử dụng thay cho đồng(I) bromua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a21.

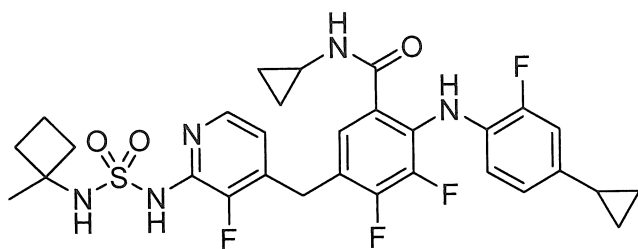
LCMS m/z: 548 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,50 phút (các điều kiện phân tích B)

[0322] Hợp chất G-5:

N-Xyclopropyl-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-[(1-metylxyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 211]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a9, hợp chất a7, hợp chất a12 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a7, và triethylamin được sử dụng thay cho DIPEA, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12, và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

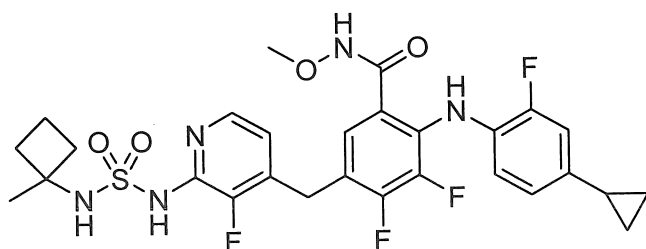
LCMS m/z: 618 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,95 phút (các điều kiện phân tích C)

[0323] Hợp chất G-6:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-[(1-metylxcyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxybenzamid

[Công thức hóa học 212]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a9, hợp chất a7, hợp chất a12 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a7, và triethylamin được sử dụng thay cho DIPEA, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12, và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

LCMS m/z: 608 [M+H]⁺

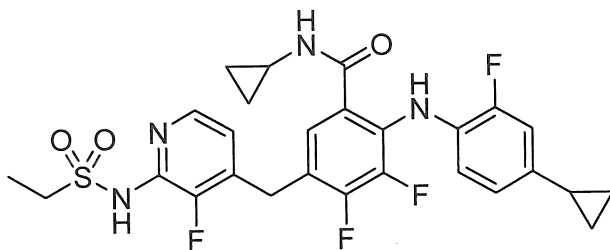
Thời gian lưu giữ HPLC: 0,90 phút (các điều kiện phân tích C)

[0324] Hợp chất G-7:

N-Xyclopropyl-2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-5-[[2-(etylсульfonylamino)-

3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflobenzamid

[Công thức hóa học 213]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất a9, hợp chất a7 và hợp chất a12. Tuy nhiên, trietylamin và DCM khan được sử dụng lần lượt thay cho pyridin và DMA khan, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, và dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a7. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

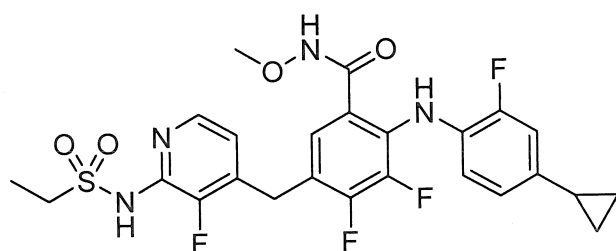
LCMS m/z: 563 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,88 phút (các điều kiện phân tích C)

[0325] Hợp chất G-8:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-5-[[2-(etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-N-metoxibenzamid

[Công thức hóa học 214]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất a9, hợp chất a7 và hợp chất a12. Tuy nhiên, trietylamin và DCM khan được sử dụng lần lượt thay cho pyridin và DMA khan, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, và dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a7. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

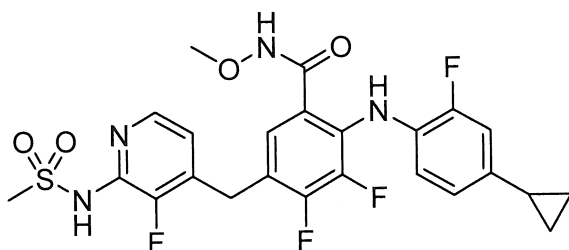
LCMS m/z: 553 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,82 phút (các điều kiện phân tích C)

[0326] Hợp chất G-9:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metansulfonamit)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxybenzamid

[Công thức hóa học 215]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất a6) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất a9, hợp chất a7 và hợp chất a12. Tuy nhiên, trietylamin và DCM khan được sử dụng lần lượt thay cho pyridin và DMA khan, mà được sử dụng

trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, và dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a7. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

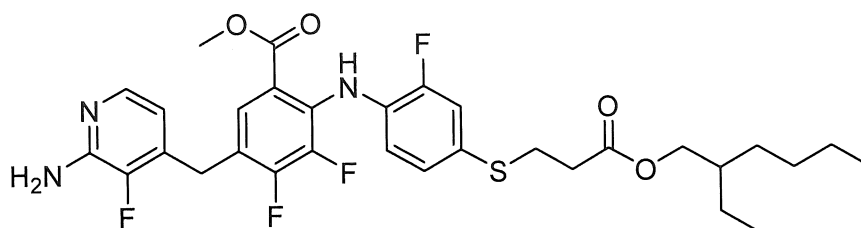
LCMS m/z: 539 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,79 phút (các điều kiện phân tích C)

[0327] Hợp chất h1:

Metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-[4-[3-(2-etylhexaoxy)-3-oxopropyl]sulfanyl-2-floanilino]-3,4-diflobenzoat

[Công thức hóa học 216]



Huyền phù của metyl 5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)benzoat (hợp chất a6, 500 mg, 0,941 mmol), 2-etylhexyl 3-mercaptopropionat (226 mg, 1,04 mmol), Xantphos (109 mg, 0,188 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (86 mg, 0,094 mmol) và DIPEA (0,492 mL, 2,82 mmol) trong 1,4-dioxan (17 mL) được khuấy trong 1 giờ ở 110°C. Sau khi bổ sung axetonitril vào hỗn hợp phản ứng nó được lọc bằng Celite và phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (584 mg, quant.) là dầu nhớt màu vàng.

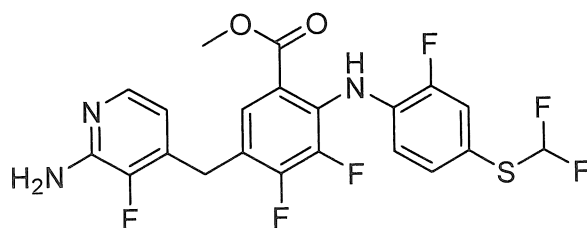
LCMS m/z: 622 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,14 phút (các điều kiện phân tích G)

[0328] Hợp chất h2:

Metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-[4-(diflometylsulfanyl)-2-floanilino]-3,4-diflobenzoat

[Công thức hóa học 217]



Dung dịch metanol (9 mL) của metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-[4-[3-(2-etylhexaoxy)-3-oxopropyl]sulfanyl-2-floanilino]-3,4-diflobenzoat (hợp chất h1, 584 mg, 0,939 mmol) được làm mát tới 0°C, và sau đó dung dịch metanol natri metoxit 25% (1,29 mL, 5,64 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dietyl (bromodiflometyl)phosphonat (1,00 g, 3,76 mmol) sau đó được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới 0°C, dung dịch metanol natri metoxit 25% (1,29 mL, 5,64 mmol) và dietyl (bromodiflometyl)phosphonat (1,51 g, 5,64 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới 0°C, axit formic (0,213 mL, 5,64 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (195 mg, 43%) là chất rắn không màu.

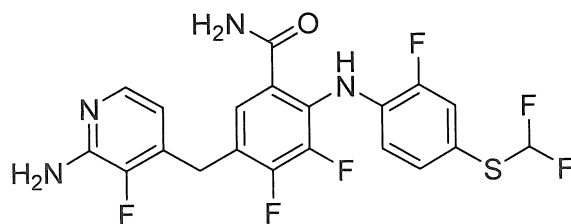
LCMS m/z: 488 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,81 phút (các điều kiện phân tích G)

[0329] Hợp chất h3:

5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-[4-(diflometylsulfanyl)-2-floanilino]-3,4-diflobenzamit

[Công thức hóa học 218]



Hỗn hợp của metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-[4-(diflometylsulfanyl)-2-floanilino]-3,4-diflobenzoat (hợp chất h2, 60,0 mg, 0,123 mmol) và dung dịch MeOH amoniac 7M (1,80 mL, 12,6 mmol) được khuấy trong 6 giờ ở 85°C trong ống hàn kín sử dụng bình phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit trifloaxetic 0,05%/dung dịch axetonitril axit trifloaxetic 0,05%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (53,2 g, 91%) là dầu màu vàng.

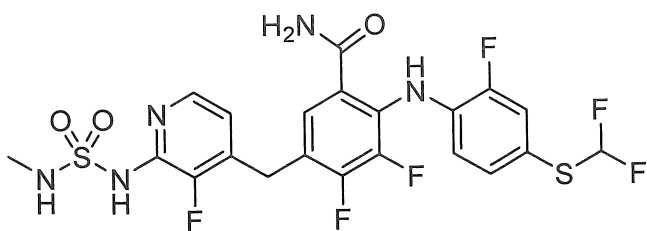
LCMS m/z: 473 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,63 phút (các điều kiện phân tích C)

[0330] Hợp chất H-1:

2-[4-(Diflometylsulfanyl)-2-floanilino]-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl)metyl]benzamit

[Công thức hóa học 219]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-[4-(diflometylsulfanyl)-2-floanilino]-3,4-diflobenzamit (hợp chất h3) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

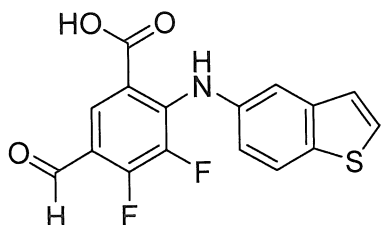
LCMS m/z: 566 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,49 phút (các điều kiện phân tích B)

[0331] Hợp chất h4:

Axit 2-(1-Benzothiophen-5-ylamino)-3,4-diflo-5-formylbenzoic

[Công thức hóa học 220]



Dung dịch THF khan (30 mL) của 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (2,53 g, 17,9 mmol) được làm mát tới -78°C , dung dịch *n*-butyllithi hexan 1,6M (11,2 mL, 17,9 mmol) được bổ sung trong môi trường nitơ, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch THF (9,0 mL) của axit 2,3,4-triflobenzoic (1,50 g, 8,52 mmol) ở -78°C và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, và sau đó DMF khan (0,759 mL, 9,80 mmol) được bổ sung và khuấy được tiếp tục trong 2 giờ ở 0°C . Trong bình riêng biệt, dung dịch THF (30 mL) của benzo[b]thiophenon-5-amin (1,65 g, 11,1 mmol) được làm mát tới -78°C , và sau đó dung dịch THF lithi bis(trimetylsilyl)amit 1,3M (15,1 mL, 19,6 mmol) và hỗn hợp phản ứng trước được bổ sung và hỗn hợp thu được

được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung axit clohydric 2M vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 24 giờ, nước và axit clohydric 2M được bổ sung và chiết được thực hiện với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (609 mg, 21%) là chất rắn màu xám.

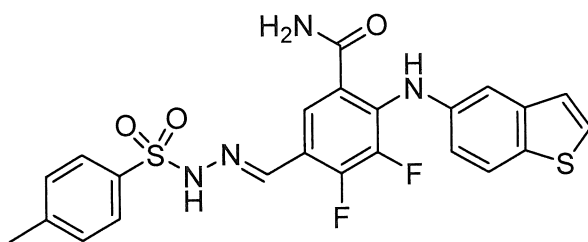
LCMS m/z: 334 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,80 phút (các điều kiện phân tích C)

[0332] Hợp chất h5:

2-(1-Benzothiophen-5-ylamino)-3,4-diflo-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhydrazinyliden]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 221]



Sau khi bổ sung HOObt (595 mg, 3,65 mmol) và EDC·HCl (699 mg, 3,65 mmol) vào huyền phù DMF khan (9,1 mL) của axit 2-(1-benzothiophen-5-ylamino)-3,4-diflo-5-formylbenzoic (hợp chất h4, 608 mg, 1,82 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch MeOH amoniac 7M (0,912 mL, 6,38 mmol) sau đó được bổ sung ở 0°C và khuấy được tiếp tục trong 30 phút, 4-metylbenzensulfonyl hydrazit (340 mg, 1,82 mmol) được bổ sung thêm ở 0°C, và khuấy được tiếp tục trong 16 giờ ở nhiệt độ trong

phòng. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng, axetonitril (14 mL) và axit clohydric 0,1M (100 mL) được bổ sung vào phần lọc được. Chất rắn được lọc và sau đó được rửa bằng nước để tạo ra hợp chất tiêu đề (412 mg, 45%) là chất rắn màu nâu sáng.

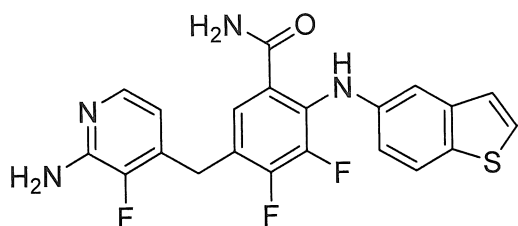
LCMS m/z: 501 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,83 phút (các điều kiện phân tích C)

[0333] Hợp chất h7:

5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(1-benzothiophen-5-ylamino)-3,4-diflobenzamit

[Công thức hóa học 222]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 2-(1-benzothiophen-5-ylamino)-3,4-diflo-5-[(E)-[(4-metylphenyl)sulfonylhidrazinyliden]metyl]benzamid (hợp chất h5) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5 và hợp chất a6.

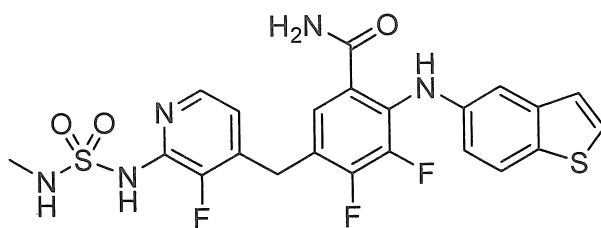
LCMS m/z: 429 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,57 phút (các điều kiện phân tích C)

[0334] Hợp chất H-2:

2-(1-Benzothiophen-5-ylamino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 223]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(1-benzothiophen-5-ylamino)-3,4-diflobenzamit (hợp chất h7) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

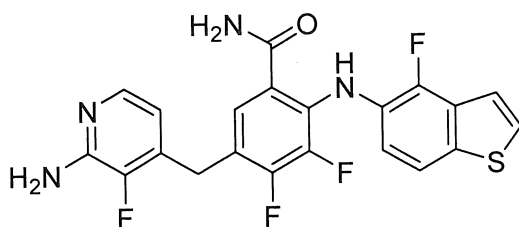
LCMS m/z: 522 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,06 phút (các điều kiện phân tích A)

[0335] Hợp chất h8:

5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-[(4-flo-1-benzothiophen-5-yl)amino]benzamit

[Công thức hóa học 224]



Dung dịch axetonitril khan (0,3 mL) của 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(1-benzothiophen-5-ylamino)-3,4-diflobenzamit (hợp chất h7, 22 mg, 0,051 mmol) được làm mát tới 0°C, và sau đó N-flo-N'-(clometyl)trietylendiamin bis(tetraflororat) (9,5 mg, 0,027 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ. Tiếp theo, N-flo-N'-(clometyl)trietylendiamin bis(tetraflororat) (8,0 mg, 0,023 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit trifloaxetic 0,05%/dung dịch axetonitril axit trifloaxetic

0,05%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (8,0 mg, 35%) là chất rắn màu nâu.

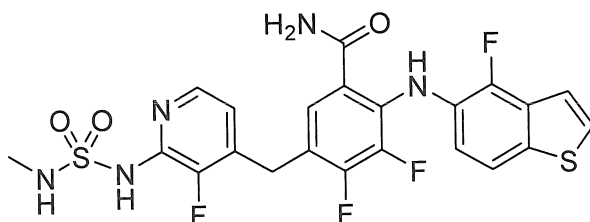
LCMS m/z: 447 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,61 phút (các điều kiện phân tích C)

[0336] Hợp chất H-3:

3,4-Diflo-2-[(4-flo-1-benzothiophen-5-yl)amino]-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 225]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-3,4-diflo-2-[(4-flo-1-benzothiophen-5-yl)amino]benzamid (hợp chất h8) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

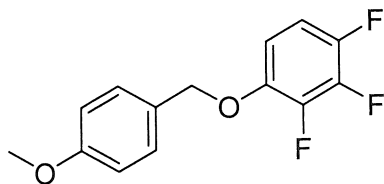
LCMS m/z: 540 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,10 phút (các điều kiện phân tích A)

[0337] Hợp chất h9:

1,2,3-Triflo-4-[(4-metoxypheyl)metoxy]benzen

[Công thức hóa học 226]



Kali carbonat (9,90 g, 71,6 mmol) và 4-metoxymetyl clorua (5,55 mL, 40,9 mmol) được bổ sung vào dung dịch axeton khan (101 mL) của 2,3,4-

triflophenol (5,05 g, 34,1 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 8 giờ ở 70°C. Nước (150 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chiết được thực hiện với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. DMSO (15 mL) và nước (100 mL) được bổ sung vào phần còn lại thu được, và chất rắn thu được được rửa để tạo ra hợp chất tiêu đề (8,72 g, 95%) là chất rắn màu xám.

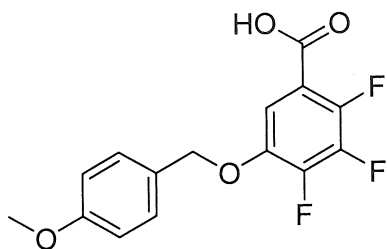
LCMS m/z: 267 [M-H]⁻

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,92 phút (các điều kiện phân tích C)

[0338] Hợp chất h10:

Axit 2,3,4-Triflo-5-[(4-metoxyphenyl)metoxy]benzoic

[Công thức hóa học 227]



Dung dịch THF khan (15 mL) của 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (4,15 mL, 24,6 mmol) được làm mát tới -78°C, và sau đó dung dịch lithi bis(trimethylsilyl)amit hexan 1,6 M (15,4 mL, 24,6 mmol) được bổ sung trong môi trường nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch THF khan (15 mL) của 1,2,3-trifluoro-4-[(4-methoxyphenyl)metoxy]benzen (hợp chất h9, 3,00 g, 11,2 mmol) ở -78°C, và sau đó hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ và được khuấy tiếp trong 30 phút khác trong khi bơm khí cacbon dioxit. Sau đó sau khi bổ sung axit clohydric 1M (60 mL) vào hỗn hợp phản ứng, chiết được thực hiện với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác

nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,32 g, 34%) là chất rắn màu xám.

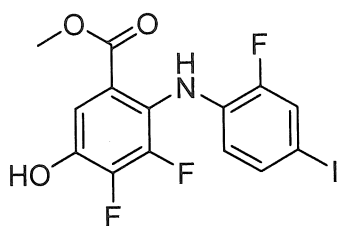
LCMS m/z: 311 $[M-H]^-$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,80 phút (các điều kiện phân tích C)

[0339] Hợp chất h13:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl hydroxybenzoat

[Công thức hóa học 228]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 2,3,4-triflo-5-[(4-metoxypheyl)metoxy]benzoic (hợp chất h10) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5, hợp chất a1 và hợp chất a6. Tuy nhiên, 2-flo-4-iodoanilin được sử dụng thay cho 4-iodo-2-metylanilin, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5, và THF khan được sử dụng thay cho toluen, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a1.

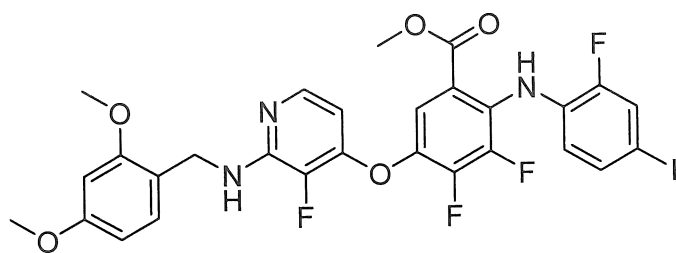
LCMS m/z: 424 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,91 phút (các điều kiện phân tích C)

[0340] Hợp chất h14:

Metyl 5-[2-[(2,4-dimetoxypheyl)metylamino]-3-flopyridin-4-yl]oxy-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat

[Công thức hóa học 229]



Sau khi bổ sung axit [2-[(2,4-dimethoxyphenyl)methylamino]-3-flopyridin-4-yl]boronic (hợp chất a4, 814 mg, 2,66 mmol), các rây phân tử 4A (375 mg), tetrakis(axetonitril)đồng(I) hexaflophosphat (495 mg, 1,33 mmol) và pyridin (0,287 mL, 3,55 mmol) vào dung dịch DCM (15 mL) của 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl hydroxybenzoat (hợp chất h13, 375 mg, 0,886 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, axit [2-[(2,4-dimethoxyphenyl)methylamino]-3-flopyridin-4-yl]boronic (hợp chất a4, 231 mg, 0,753 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Sau đó sau khi bổ sung N-axetylxystein (434 mg, 2,66 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, khuấy được tiếp tục trong 3 giờ. Phần chất rắn được lọc hết và được rửa bằng DCM (10 mL), và phần lọc được được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (168 mg, 28%) là bột.

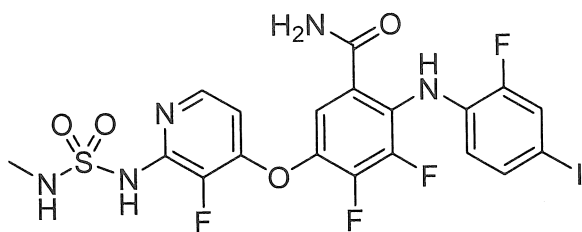
LCMS m/z: 684 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,07 phút (các điều kiện phân tích C)

[0341] Hợp chất H-4:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]oxybenzamid

[Công thức hóa học 230]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[2-[(2,4-dimethoxyphenyl)methylamino]-3-flopyridin-4-yl]oxy-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất h14) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a6, hợp chất E-13 và hợp chất A-1.

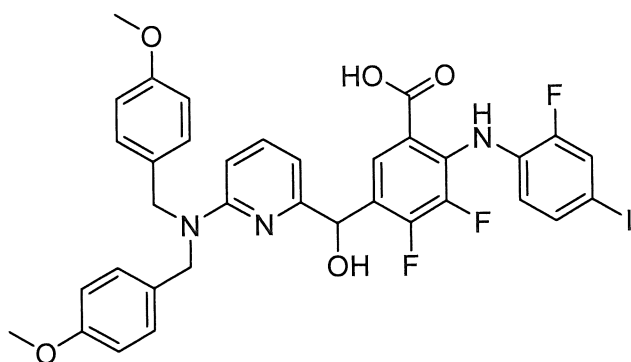
LCMS m/z: 612 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,55 phút (các điều kiện phân tích B)

[0342] Hợp chất h17:

Axit 5-[[6-[bis[(4-Metoxyphenyl)methyl]amino]pyridin-2-yl]-hydroxymethyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic

[Công thức hóa học 231]



Dung dịch THF khan (12 mL) của 6-bromo-N,N-bis(4-metoxybenzyl)pyridin-2-amin (1,22 g, 2,95 mmol) được làm mát tới -40°C, và sau đó dung dịch THF lithi bis(trimetylsilyl)amit 1,6M (1,85 mL, 2,95 mmol) được bổ sung trong môi trường nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch THF khan (2,4 mL) của axit 3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-5-formylbenzoic (414 mg, 0,984 mmol) ở

-78°C, và khuấy được tiếp tục trong 20 phút. Sau đó sau khi bổ sung axit clohydric 1M (2 mL) vào hỗn hợp phản ứng, nó được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (10 mM dung dịch nước amoni axetat/ metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (192 mg, 26%) là chất rắn màu vàng.

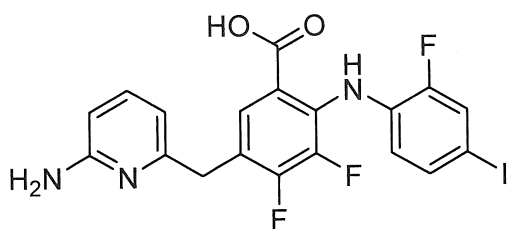
LCMS m/z: 756 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,06 phút (các điều kiện phân tích E)

[0343] Hợp chất h18:

Axit 5-[(6-Aminopyridin-2-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic

[Công thức hóa học 232]



Triethylsilan (0,129 mL, 0,810 mmol), axit trifloaxetic (0,520 mL, 6,75 mmol) và trifloaxit metansulfonic (14 µL, 0,162 mmol) được bổ sung vào dung dịch DCM (0,8 mL) của axit 5-[[6-[bis[(4-metoxypheyl)metyl]amino]pyridin-2-yl]-hydroxymetyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất h17, 130 mg, 0,162 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Triethylsilan (0,129 mL, 0,810 mmol) và trifloaxit metansulfonic (14 µL, 0,162 mmol) sau đó được bổ sung và khuấy được tiếp tục trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (72,7 mg, 90%) là chất rắn màu hồng.

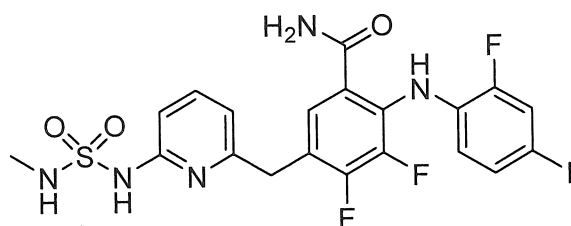
LCMS m/z: 500 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,61 phút (các điều kiện phân tích C)

[0344] Hợp chất H-5:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[6-(metylsulfamoylamino)pyridin-2-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 233]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[(6-aminopyridin-2-yl)metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoic (hợp chất h18) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1.

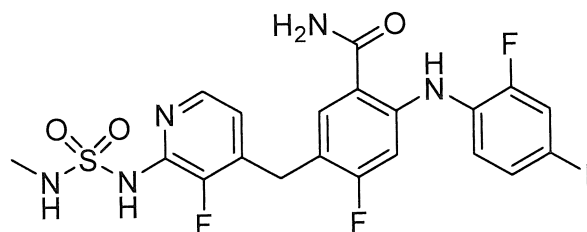
LCMS m/z: 592 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,19 phút (các điều kiện phân tích A)

[0345] Hợp chất I-1:

4-Flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid

[Công thức hóa học 234]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 2,4-diflo-5-vinylbenzoic ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5, hợp chất c6, hợp chất c1, hợp chất a5, hợp chất a6 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 2-flo-4-iodoanilin

được sử dụng thay cho 4-iodo-2-metylanilin, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5.

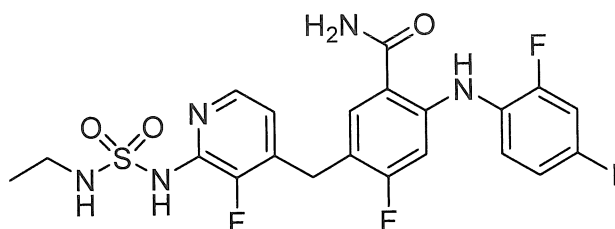
LCMS m/z: 592 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,17 phút (các điều kiện phân tích A)

[0346] Hợp chất I-2:

5-[[2-(Etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 235]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 2,4-difluo-5-vinylbenzoic ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5, hợp chất c6, hợp chất c1, hợp chất a5, hợp chất a6 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 2-flo-4-iodoanilin được sử dụng thay cho 4-iodo-2-metylanilin, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5, và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

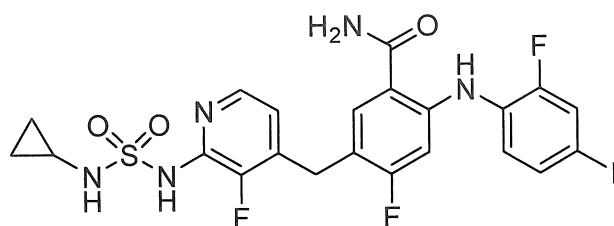
LCMS m/z: 606 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,62 phút (các điều kiện phân tích B)

[0347] Hợp chất I-3:

5-[[2-(Xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid

[Công thức hóa học 236]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 2,4-diflo-5-vinylbenzoic ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5, hợp chất c6, hợp chất c1, hợp chất a5, hợp chất a6 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 2-flo-4-iodoanilin được sử dụng thay cho 4-iodo-2-metylanilin, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5, và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

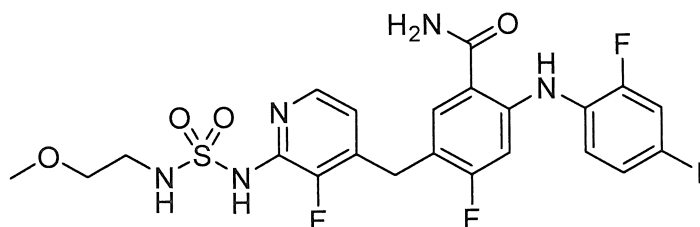
LCMS m/z: 618 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,64 phút (các điều kiện phân tích B)

[0348] Hợp chất I-4:

4-Flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamidit

[Công thức hóa học 237]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 2,4-diflo-5-vinylbenzoic ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5, hợp chất c6, hợp chất c1, hợp chất a5, hợp chất a6 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 2-flo-4-iodoanilin được sử dụng thay cho 4-iodo-2-metylanilin, mà được sử dụng trong ví dụ sản

xuất đối với hợp chất c5, và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

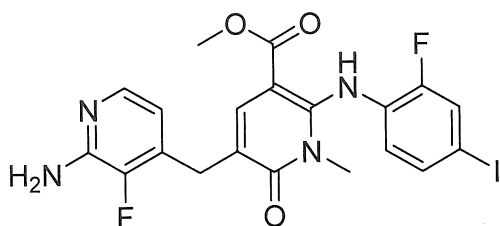
LCMS m/z: 636 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,19 phút (các điều kiện phân tích A)

[0349] Hợp chất j1:

Metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat

[Công thức hóa học 238]



Thionyl clorua (10,6 mL, 145 mmol) được bổ sung vào huyền phù DCM (91 mL) của (2-amino-3-flopyridin-4-yl)metanol (10,3 g, 72,7 mmol) trong suốt khoảng thời gian là 10 phút, và hỗn hợp được khuấy trong 65 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng, chất rắn thu được được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô của 2-amino-4-(clometyl)-3-flopyridin (10,3 g).

[0350] Sản phẩm thô của 2-amino-4-(clometyl)-3-flopyridin (3,47 g) và trikali phosphat (5,00 g, 23,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (39 mL) của metyl 2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-3-carboxylat (7,90 g, 19,7 mmol) và tetrabutylamoni

iodua (0,726 g, 1,97 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở 50°C. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chất rắn thu được được lọc hết và được rửa bằng hỗn hợp lỏng của axetonitril/nước để tạo ra hợp chất tiêu đề (10,3 g, 60%).

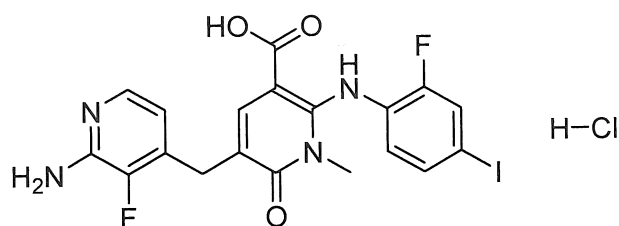
LCMS m/z: 527 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,63 phút (các điều kiện phân tích C)

[0351] Hợp chất j2:

Axit 5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic hydroclorua

[Công thức hóa học 239]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất j1) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a7.

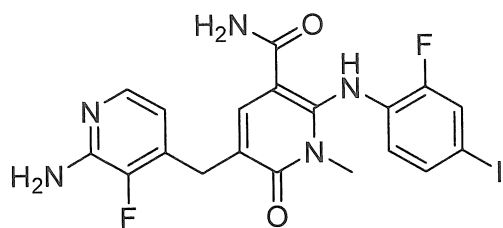
LCMS m/z: 513 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,76 phút (các điều kiện phân tích E)

[0352] Hợp chất j3:

5-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 240]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8.

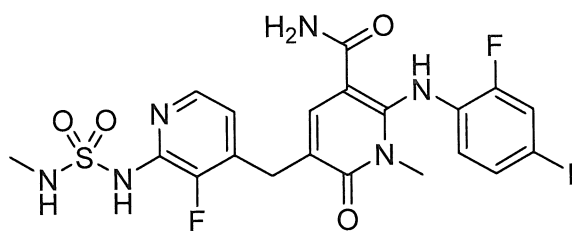
LCMS m/z: 512 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,84 phút (các điều kiện phân tích E)

[0353] Hợp chất J-1:

2-(2-Flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 241]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất j3) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25.

LCMS m/z: 605 [M+H]⁺

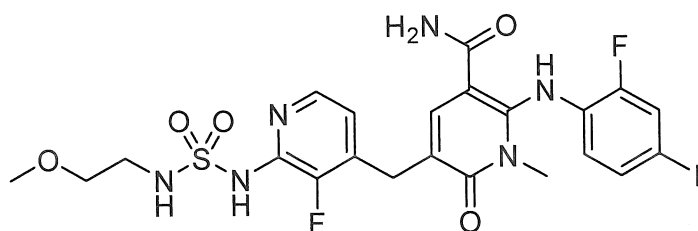
Thời gian lưu giữ HPLC: 0,95 phút (các điều kiện phân tích A)

[0354] Hợp chất J-2:

2-(2-Flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxetylsulfamoylamino)pyridin-

4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 242]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

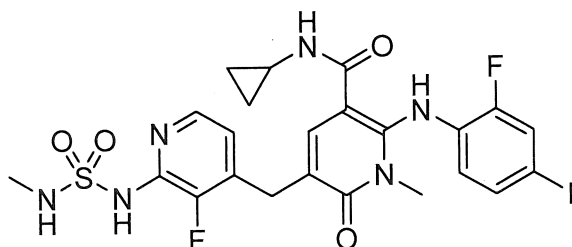
LCMS m/z: 649 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,97 phút (các điều kiện phân tích A)

[0355] Hợp chất J-5:

N-Xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 243]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ

sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1.

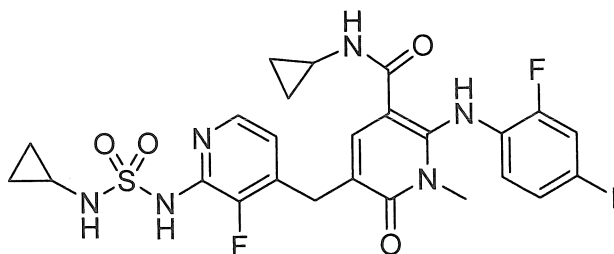
LCMS m/z: 645 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,40 phút (các điều kiện phân tích B)

[0356] Hợp chất J-6:

N-Xyclopropyl-5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-
2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 244]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

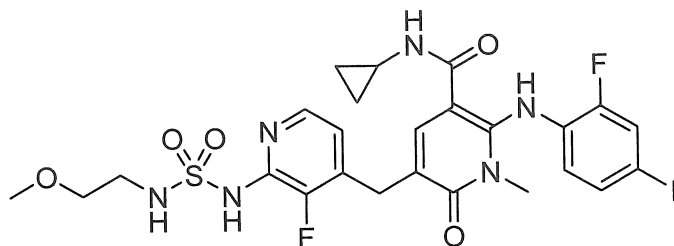
LCMS m/z: 671 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,47 phút (các điều kiện phân tích B)

[0357] Hợp chất J-7:

N-Xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-
metoxyetyl-sulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-
carboxamit

[Công thức hóa học 245]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

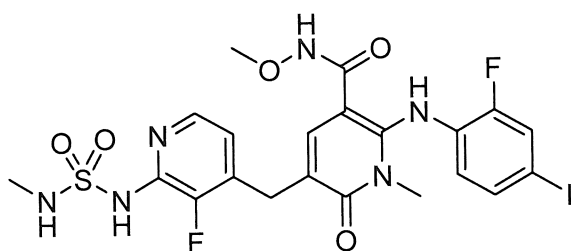
LCMS m/z: 689 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,43 phút (các điều kiện phân tích B)

[0358] Hợp chất J-8:

2-(2-Flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxo-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 246]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1.

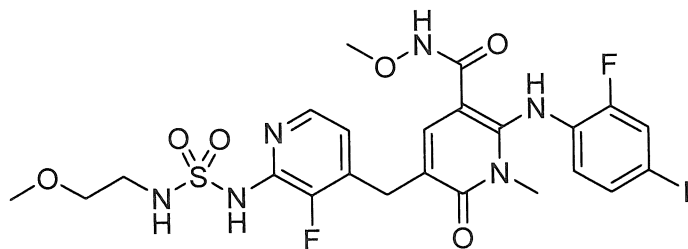
LCMS m/z: 635 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,29 phút (các điều kiện phân tích B)

[0359] Hợp chất J-9:

2-(2-Flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxo-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 247]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) và amin tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

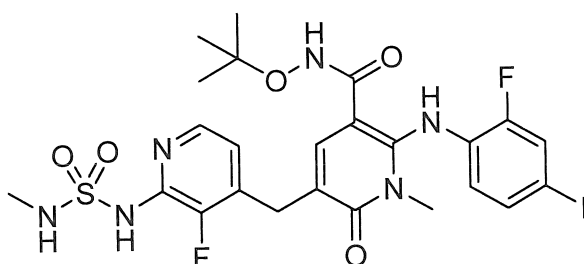
LCMS m/z: 679 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,31 phút (các điều kiện phân tích B)

[0360] Hợp chất J-10:

2-(2-Flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 248]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1.

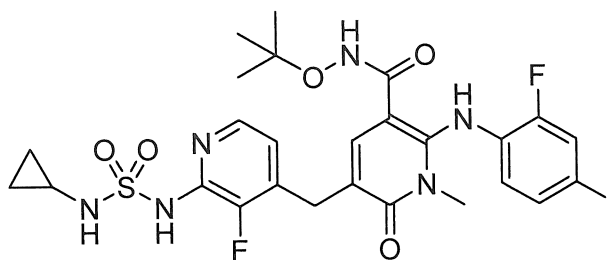
LCMS m/z: 677 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,46 phút (các điều kiện phân tích B)

[0361] Hợp chất J-11:

5-[[2-(Xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 249]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

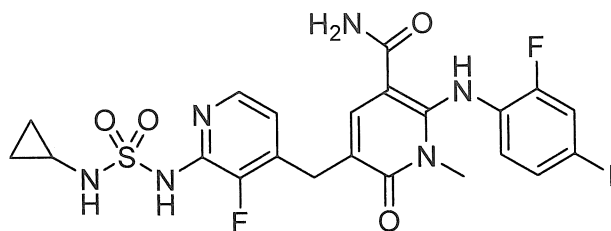
LCMS m/z: 703 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,52 phút (các điều kiện phân tích B)

[0362] Hợp chất J-13:

5-[[2-(Xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 250]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

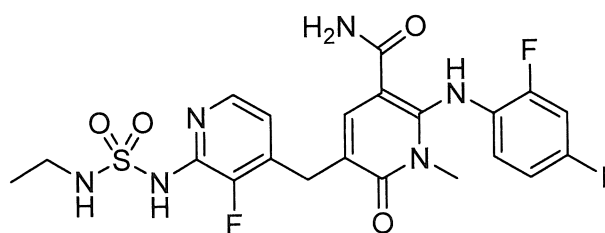
LCMS m/z: 631 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,37 phút (các điều kiện phân tích B)

[0363] Hợp chất J-14:

5-[[2-(Etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 251]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví

dự sản xuất đối với hợp chất A-1.

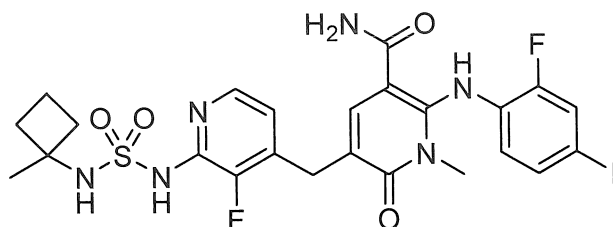
LCMS m/z: 619 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,35 phút (các điều kiện phân tích B)

[0364] Hợp chất J-15:

2-(2-Flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxcyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 252]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ hydroclorua axit 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j2) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

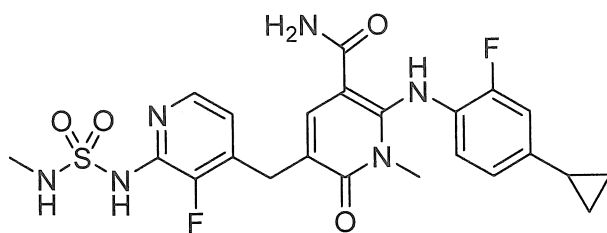
LCMS m/z: 659 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,77 phút (các điều kiện phân tích C)

[0365] Hợp chất J-3:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 253]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất j3) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a9 và hợp chất A-1.

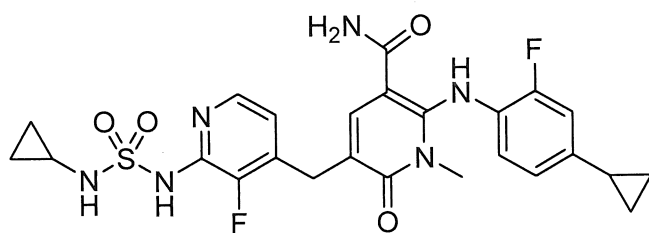
LCMS m/z: 519 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,31 phút (các điều kiện phân tích B)

[0366] Hợp chất J-4:

2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 254]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất j3) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a9 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

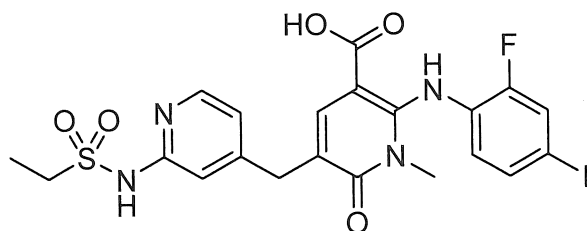
LCMS m/z: 545 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,37 phút (các điều kiện phân tích B)

[0367] Hợp chất j12:

Axit 5-[[2-(Etylsulfonylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flu-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic

[Công thức hóa học 255]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 2-amino-4-(hydroxymetyl)pyridin ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất j1, hợp chất A-25 và hợp chất a7. Tuy nhiên, sulfonyl clorua tương ứng được sử dụng thay cho metylsulfonyl clorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25. Pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa.

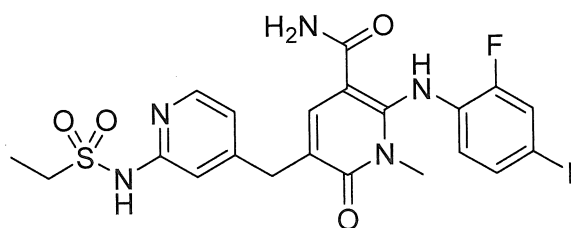
LCMS m/z: 587 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,64 phút (các điều kiện phân tích C)

[0368] Hợp chất J-12:

5-[[2-(Etylsulfonylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flu-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 256]



Dung dịch DMF (85 µL) của axit 5-[[2-(etylsulfonylamino)pyridin-

4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất j12, 10 mg, 0,017 mmol) và amoni clorua (2,74 mg, 0,051 mmol) được làm mát tới 0°C, và sau đó HATU (13,0 mg, 0,034 mmol) và DIPEA (17,9 µL, 0,102 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (7,2 mg, 29%) là chất rắn không màu.

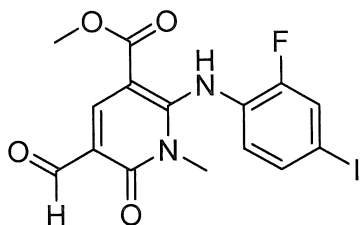
LCMS m/z: 586 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,24 phút (các điều kiện phân tích B)

[0369] Hợp chất k1:

Metyl 2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-formyl-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat

[Công thức hóa học 257]



Sau khi bổ sung (clometylen)dimetyliminium clorua (168 mg, 1,31 mmol) vào dung dịch axetonitril (2,7 mL) của metyl 2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat (132 mg, 0,328 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, khuấy được tiếp tục trong 30 phút, và sau đó chất rắn được lọc hết để tạo ra hợp chất tiêu đề (108 mg, 76%).

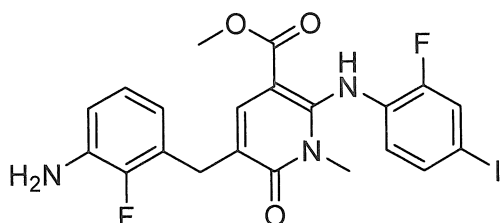
LCMS m/z: 431 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,80 phút (các điều kiện phân tích C)

[0370] Hợp chất k4:

Metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat

[Công thức hóa học 258]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 2-(2-flo-4-iodoanilino)- 5-formyl-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k1) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a2, hợp chất a5 và hợp chất a6. Tuy nhiên, 2-nitrobenzen-1-sulfonohydrazit được sử dụng thay cho 4-metylbenzensulfonyl hydrazit, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a2. Đồng thời, axit [2-flo-3-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]phenyl]boronic và DIPEA được sử dụng lần lượt thay cho axit [2-[(2,4-dimetoxyphenyl)metylamino]-3-flopyridin-4-yl]boronic (hợp chất a4) và kali carbonat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a5.

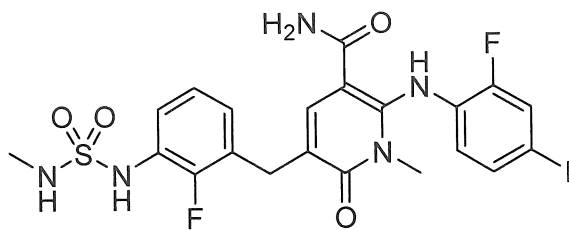
LCMS m/z: 526 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,90 phút (các điều kiện phân tích C)

[0371] Hợp chất K-1:

2-(2-Flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 259]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k4) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, hợp chất a8 và hợp chất A-1.

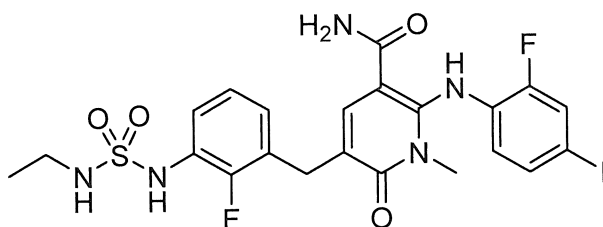
LCMS m/z: 604 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,37 phút (các điều kiện phân tích B)

[0372] Hợp chất K-2:

5-[[3-(Etylsulfamoylamino)-2-flophenyl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 260]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k4) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

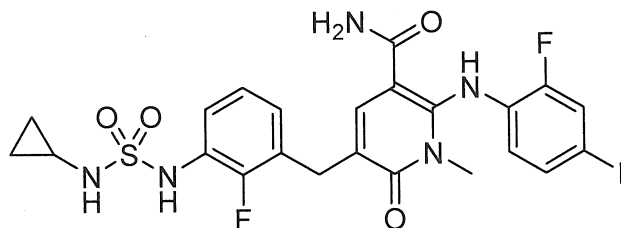
LCMS m/z: 618 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,41 phút (các điều kiện phân tích B)

[0373] Hợp chất K-3:

5-[[3-(Xyclopropylsulfamoylamino)-2-flophenyl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 261]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k4) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, hợp chất a8 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

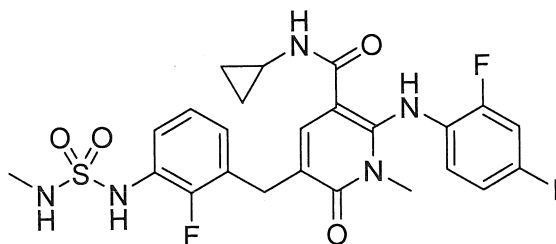
LCMS m/z: 630 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,43 phút (các điều kiện phân tích B)

[0374] Hợp chất K-4:

N-Xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 262]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k4) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, hợp chất a10 và hợp chất A-1.

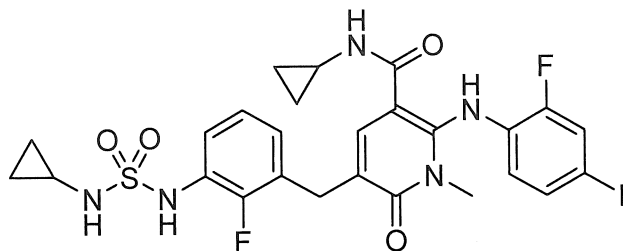
LCMS m/z: 644 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,48 phút (các điều kiện phân tích B)

[0375] Hợp chất K-5:

N-Xyclopropyl-5-[[3-(xyclopropylsulfamoylamino)-2-flophenyl]methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 263]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k4) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, hợp chất a10 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

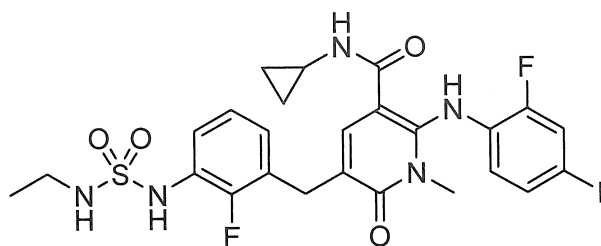
LCMS m/z: 670 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,53 phút (các điều kiện phân tích B)

[0376] Hợp chất K-13:

N-Xyclopropyl-5-[[3-(etyl-sulfamoylamino)-2-flophenyl]methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 264]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k4) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, hợp chất a10 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl metylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

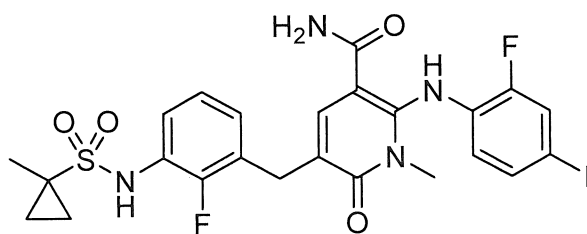
LCMS m/z: 658 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,52 phút (các điều kiện phân tích B)

[0377] Hợp chất K-6:

2-(2-Flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(1-metylxcyclopropyl)sulfonylamino]phenyl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 265]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k4) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a8. Tuy nhiên, pyridin

được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

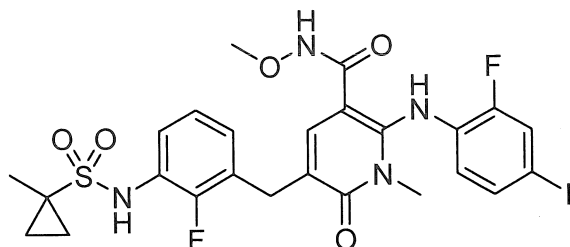
LCMS m/z: 629 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,48 phút (các điều kiện phân tích B)

[0378] Hợp chất K-7:

2-(2-Flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(1-metyl)xyclopropyl)sulfonylamino]phenyl]metyl]-N-metoxo-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 266]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k4) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa. Đồng thời, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

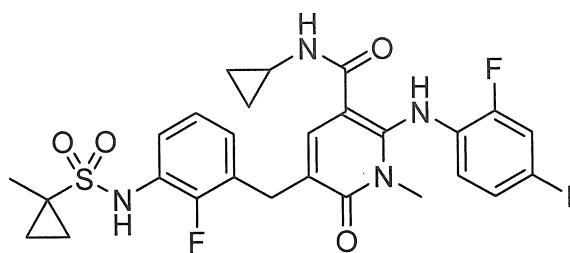
LCMS m/z: 659 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,47 phút (các điều kiện phân tích B)

[0379] Hợp chất K-11:

N-Xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(1-metyl)xyclopropyl)sulfonylamino]phenyl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 267]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k4) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a8. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamit hóa. Amin tương ứng được sử dụng thay cho dung dịch MeOH amoniac 7M, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a8.

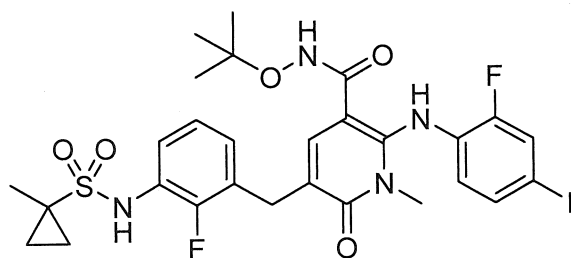
LCMS m/z: 669 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,59 phút (các điều kiện phân tích B)

[0380] Hợp chất K-12:

2-(2-Flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-[(1-metylxcyclopropyl)sulfonylamino]phenyl]metyl]-1-metyl-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 268]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)methyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k4) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ

sản xuất đối với hợp chất A-25, hợp chất b2 và hợp chất a12. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

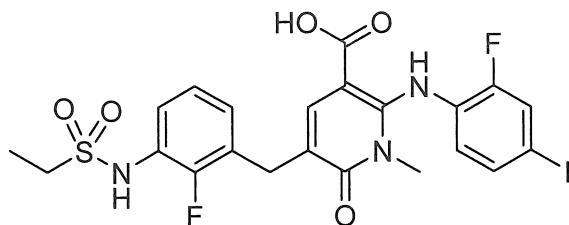
LCMS m/z: 701 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,62 phút (các điều kiện phân tích B)

[0381] Hợp chất k11:

Axit 5-[[3-(Etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic

[Công thức hóa học 269]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-[(3-amino-2-flophenyl)metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất k4) và sulfonyl clorua tương ứng ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25 và hợp chất b2. Tuy nhiên, pyridin được sử dụng là dung môi trong bước sulfonamid hóa.

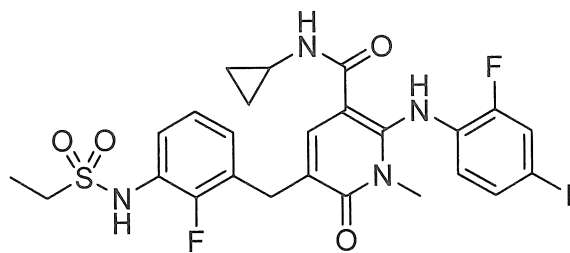
LCMS m/z: 604 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,77 phút (các điều kiện phân tích C)

[0382] Hợp chất K-8:

N-Xyclopropyl-5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 270]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[[3-(ethylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất k11) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a10.

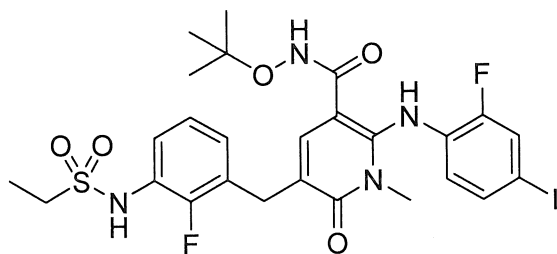
LCMS m/z: 643 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,53 phút (các điều kiện phân tích B)

[0383] Hợp chất K-9:

5-[[3-(Etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 271]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 5-[[3-(ethylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất k11) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

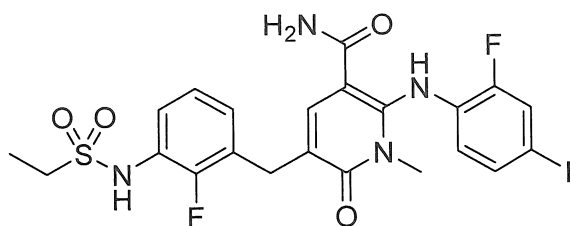
LCMS m/z: 675 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,57 phút (các điều kiện phân tích B)

[0384] Hợp chất K-10:

5-[[3-(Etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 272]



Sau khi bổ sung HOObt (8,92 mg, 0,055 mmol) và EDC·HCl (10,5 mg, 0,055 mmol) vào dung dịch DMF khan (0,264 mL) của axit 5-[[3-(ethylsulfonylamino)-2-fluorophenyl]methyl]-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)-1-methyl-6-oxopyridin-3-carboxylic (hợp chất k11, 22,0 mg, 0,036 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó sau khi bổ sung dung dịch MeOH amoniac 7M (20,8 μ L, 0,146 mmol) ở 0°C, khuấy được tiếp tục trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (15,8 mg, 72%) là chất rắn không màu.

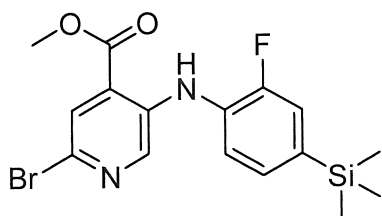
LCMS m/z: 603 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,42 phút (các điều kiện phân tích B)

[0385] Hợp chất 12:

Metyl 2-bromo-5-(2-flo-4-trimetylsilylanilino)pyridin-4-carboxylat

[Công thức hóa học 273]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 2-bromo-5-flopyridin-4-carboxylic ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5 và hợp chất a1. Tuy nhiên, 2-flo-4-trimetylsilylanilin được sử dụng thay cho

4-iodo-2-metylanilin, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5.

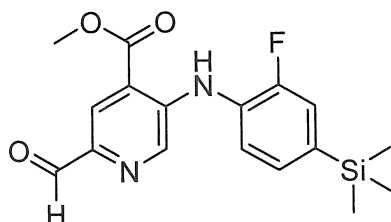
LCMS m/z: 397 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,17 phút (các điều kiện phân tích G)

[0386] Hợp chất 13a:

Metyl 5-(2-flo-4-trimetylsilylanilino)-2-formylpyridin-4-carboxylat

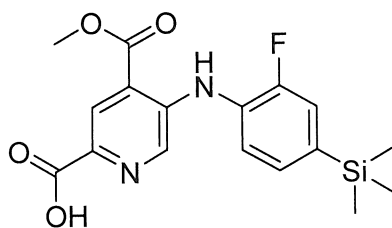
[Công thức hóa học 274]



Hợp chất 13b:

Axit 5-(2-Flo-4-trimetylsilylanilino)-4-metoxycarbonylpyridin-2-carboxylic

[Công thức hóa học 275]



Sau khi bổ sung dung dịch DMF khan (63 mL) của trietylsilan (2,01 mL, 12,6 mmol) vào huyền phù DMF khan (63 mL) của metyl 2-bromo-5-(2-flo-4-trimetylsilylanilino)pyridin-4-carboxylat (hợp chất 12, 2,5 g, 6,29 mmol), 1,1,3-trioxo-1,2-benzothiazol-2-carbaldehyt (2,66 g, 612,6 mmol), Xantphos (728 mg, 1,26 mmol), paladi axetat (141 mg, 0,629 mmol) và natri carbonat (1,67 g, 15,7 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó trong 2,5 giờ ở 75°C. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế

bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất 13a (0,4 g, 18%) và hợp chất 13b (1,4 g, 61%), mỗi loại là chất rắn màu vàng.

Hợp chất 13a

LCMS m/z: 347 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,06 phút (các điều kiện phân tích G)

Hợp chất 13b

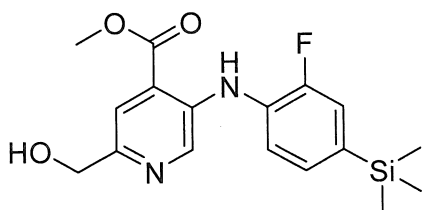
LCMS m/z: 363 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,92 phút (các điều kiện phân tích G)

[0387] Hợp chất 14:

Metyl 5-(2-flu-4-trimetylsilylanilino)-2-(hydroxymetyl)pyridin-4-carboxylat

[Công thức hóa học 276]



Sau khi bổ sung dung dịch THF phức chất boran-tetrahydrofuran 1M (4,33 mL, 4,33 mmol) vào dung dịch THF khan (14 mL) của metyl 5-(2-flu-4-trimetylsilylanilino)-2-formylpyridin-4-carboxylat (hợp chất 13a, 500 mg, 1,44 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Axit axetic (0,496 mL, 8,66 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (360 mg, 72%) là chất rắn màu vàng sáng.

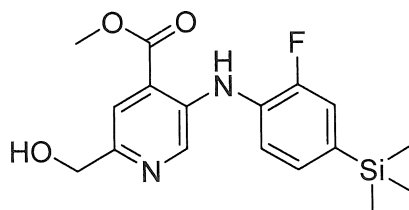
LCMS m/z: 349 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,91 phút (các điều kiện phân tích G)

[0388] Hợp chất 14:

Metyl 5-(2-flo-4-trimetylsilylanilino)-2-(hydroxymetyl)pyridin-4-carboxylat

[Công thức hóa học 277]



Sau khi bổ sung phức chất boran-dimetyl sulfua (0,747 mL, 7,86 mmol) vào dung dịch THF khan (16 mL) của axit 5-(2-flo-4-trimetylsilylanilino)-4-metoxycarbonylpyridin-2-carboxylic (hợp chất 13b, 570 mg, 1,57 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Axit axetic (1,58 mL, 27,6 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (350 mg, 64%) là chất rắn màu vàng sáng.

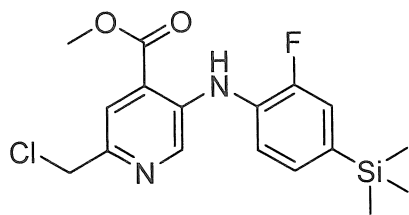
LCMS m/z: 349 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,91 phút (các điều kiện phân tích G)

[0389] Hợp chất 15:

Metyl 2-(clometyl)-5-(2-flo-4-trimetylsilylanilino)pyridin-4-carboxylat

[Công thức hóa học 278]



Sau khi bổ sung thionyl clorua (0,168 mL, 2,30 mmol) vào dung dịch DCM (12 mL) của methyl 5-(2-(2-fluoro-4-(trimethylsilyl)anilino)-2-(hydroxymethyl)pyridin-4-carboxylat (hợp chất 14, 400 mg, 1,15 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 50 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô của hợp chất tiêu đề (400 mg).

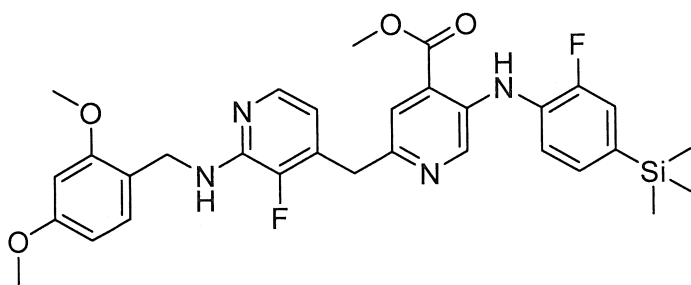
LCMS m/z: 367 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,11 phút (các điều kiện phân tích G)

[0390] Hợp chất 16:

Methyl 2-[[2-[(2,4-dimethoxyphenyl)methylamino]-3-fluoropyridin-4-yl]methyl]-5-(2-fluoro-4-(trimethylsilyl)anilino)pyridin-4-carboxylat

[Công thức hóa học 279]



Huyền phù 1,4-dioxan (17 mL) của methyl 2-(clometyl)-5-(2-(2-fluoro-4-(trimethylsilyl)anilino)pyridin-4-carboxylat (hợp chất 15, 584 mg, 1,59 mmol), axit [2-[(2,4-dimethoxyphenyl)methylamino]-3-fluoropyridin-4-yl]boronic (hợp chất a4, 731 mg, 2,39 mmol), tetrakis(triphenyl)phosphin paladi (184 mg, 0,159 mmol) và kali carbonat (660 mg, 4,78 mmol) được khuấy trong 2 giờ ở 110°C. Nước

được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chiết được thực hiện với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (583 mg, 62%) là chất rắn màu vàng.

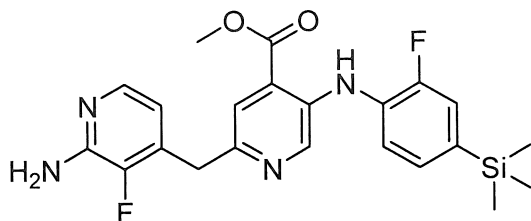
LCMS m/z: 593 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,13 phút (các điều kiện phân tích G)

[0391] Hợp chất 17:

Metyl 2-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-(2-flo-4-trimetylsilylanilino)pyridin-4-carboxylat

[Công thức hóa học 280]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 2-[[2-[(2,4-dimethoxyphenyl)methylamino]-3-flopyridin-4-yl]metyl]-5-(2-flo-4-trimetylsilylanilino)pyridin-4-carboxylat (hợp chất 16) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a6.

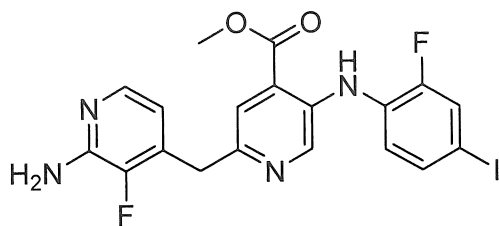
LCMS m/z: 443 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,83 phút (các điều kiện phân tích G)

[0392] Hợp chất 18:

Metyl 2-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-(2-flo-4-iodoanilino)pyridin-4-carboxylat

[Công thức hóa học 281]



Dung dịch DCM khan (14 mL) của methyl 2-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-(2-flo-4-trimetylsilylanilino)pyridin-4-carboxylat (hợp chất 17, 300 mg, 0,678 mmol) được làm mát tới 0°C, iot monoclorua (220 mg, 1,36 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 0°C và sau đó trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha để tạo ra hợp chất tiêu đề (320 mg, 95%) là chất rắn màu vàng.

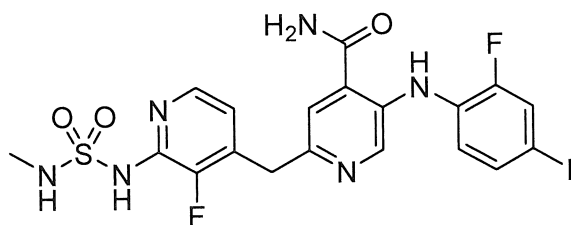
LCMS m/z: 497 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,69 phút (các điều kiện phân tích G)

[0393] Hợp chất L-1:

5-(2-Flo-4-iodoanilino)-2-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]pyridin-4-carboxamit

[Công thức hóa học 282]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 2-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-(2-flo-4-iodoanilino)pyridin-4-carboxylat (hợp chất 18) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a7, hợp chất K-10 và hợp chất A-1.

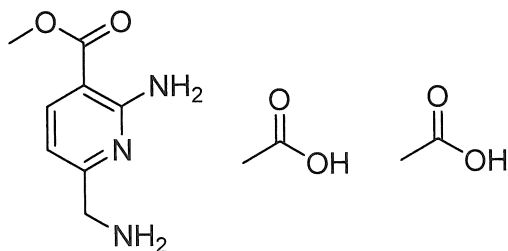
LCMS m/z: 575 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,36 phút (các điều kiện phân tích B)

[0394] Hợp chất m1:

Metyl 2-amino-6-(aminometyl)pyridin-3-carboxylat diacetat

[Công thức hóa học 283]



Sau khi bổ sung paladi trên chất xúc tác bột cacbon được hoạt hóa (10% paladi) (933 mg, 0,877 mmol) vào dung dịch hỗn hợp của metyl 2-amino-6-xyanopyridin-3-carboxylat (9,14 g, 51,6 mmol) trong axit axetic (100 mL) và metanol (100 mL), hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và phần lọc được được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô của hợp chất tiêu đề (15,3 g).

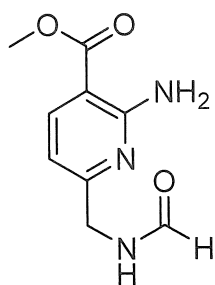
LCMS m/z: 182 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,26 phút (các điều kiện phân tích G)

[0395] Hợp chất m2:

Metyl 2-amino-6-(formamitmetyl)pyridin-3-carboxylat

[Công thức hóa học 284]



Anhydrit axetic (115 mL, 1,22 mol) được bổ sung vào dung dịch axit formic (230 mL) của methyl 2-amino-6-(aminomethyl)pyridin-3-carboxylat diacetat (hợp chất m1, 14,7 g, 48,8 mmol) trong suốt khoảng thời gian là 30 phút, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào phần còn lại thu được, và chiết được thực hiện với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột amino-silicagel (hexan/DCM) để tạo ra hợp chất tiêu đề (8,16 g, 80%) là chất rắn màu vàng.

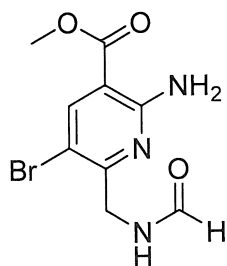
LCMS m/z: 210 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,29 phút (các điều kiện phân tích G)

[0396] Hợp chất m3:

Methyl 2-amino-5-bromo-6-(formamitmetyl)pyridin-3-carboxylat

[Công thức hóa học 285]



Sau khi bổ sung N-bromosuccinimit (7,87 g, 44,2 mmol) vào dung dịch

axetonitril khan (400 mL) của methyl 2-amino-6-(formamitmethyl)pyridin-3-carboxylat (hợp chất m2, 9,25 g, 44,2 mmol) theo vài phần, hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm và nước được bổ sung vào phần còn lại thu được. Chất rắn thu được được rửa bằng nước để tạo ra hợp chất tiêu đề (12,0 g, 94%) là chất rắn màu vàng.

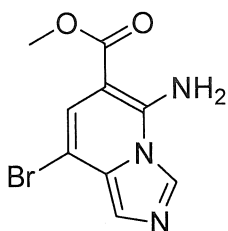
LCMS m/z: 288 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,52 phút (các điều kiện phân tích G)

[0397] Hợp chất m4:

Methyl 5-amino-8-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat

[Công thức hóa học 286]



Sau khi bổ sung phosphoryl clorua (17,5 mL, 187 mmol) vào huyền phù toluen khan (200 mL) của methyl 2-amino-5-bromo-6-(formamitmethyl)pyridin-3-carboxylat (hợp chất m3, 12,0 g, 41,7 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 95°C. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và nước được bổ sung vào phần còn lại thu được. Chất rắn thu được được rửa bằng nước và được hòa tan trong DCM, và sau đó được làm khô trên magie sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (10,5 g, 93%) là chất rắn màu nâu sáng.

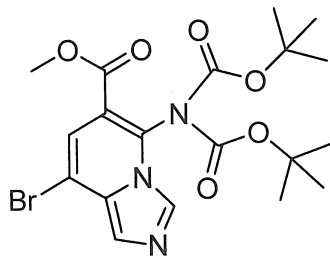
LCMS m/z: 270 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,65 phút (các điều kiện phân tích G)

[0398] Hợp chất m5:

Metyl 5-[bis[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]-8-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat

[Công thức hóa học 287]



Sau khi bổ sung 4-dimethylaminopyridin (143 mg, 1,17 mmol) vào dung dịch DCM khan (50 mL) của metyl 5-amino-8-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat (hợp chất m4, 1,58 g, 5,85 mmol) và di-*tert*-butyl dicarbonat (3,19 g, 14,6 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,5 g, 91%) là chất rắn màu vàng.

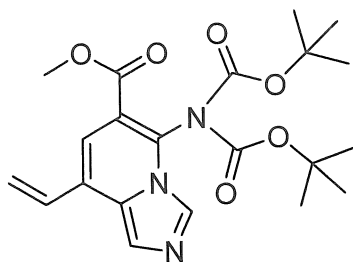
LCMS m/z: 470 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,95 phút (các điều kiện phân tích G)

[0399] Hợp chất m6:

Metyl 5-[bis[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]-8-etenylimidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat

[Công thức hóa học 288]



Huyền phù hỗn hợp của methyl 5-[bis[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]-8-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat (hợp chất m5, 2,5 g, 5,32 mmol), kali vinyl trifloborat (1,07 g, 7,97 mmol), tetrakistriphenylphosphin paladi (614 mg, 0,532 mmol) và xesi carbonat (5,20 g, 16,0 mmol) trong 1,4-dioxan (40 mL) và nước (10 mL) được khuấy trong 2 giờ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được chiết với etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và được làm khô trên magie sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, hỗn hợp được cô ở điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,68 g, 76%) là chất rắn màu vàng.

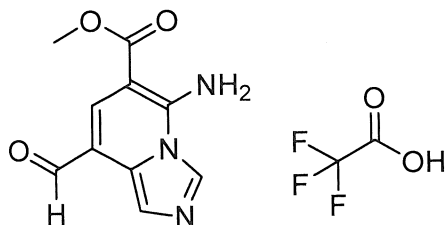
LCMS m/z: 418 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,89 phút (các điều kiện phân tích G)

[0400] Hợp chất m8:

Metyl 5-amino-8-formylimidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat trifloaxetat

[Công thức hóa học 289]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-[bis[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]-8-etenylimidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat (hợp chất m6) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất c6 và hợp

chất a6.

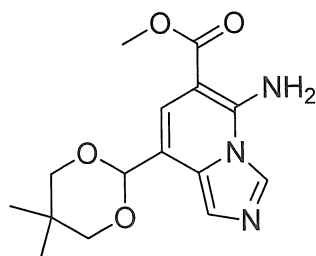
LCMS m/z: 220 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,48 phút (các điều kiện phân tích G)

[0401] Hợp chất m9:

Metyl 5-amino-8-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat

[Công thức hóa học 290]



Huyền phù toluen (30 mL) của metyl 5-amino-8-formylimidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat trifloaxetat (hợp chất m8, 475 mg, 1,43 mmol), axit *p*-toluensulfonic monohydrat (54,2 mg, 0,285 mmol) và 2,2-dimetyl-1,3-propandiol (742 mg, 7,13 mmol) được khuấy qua đêm ở 110°C. DIPEA (1 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha để tạo ra hợp chất tiêu đề (340 mg, 78%) là chất rắn màu đỏ.

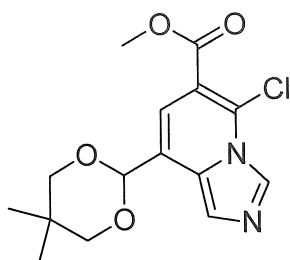
LCMS m/z: 306 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,66 phút (các điều kiện phân tích G)

[0402] Hợp chất m10:

Metyl 5-clo-8-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat

[Công thức hóa học 291]



Huyền phù axetonitril (15 mL) của methyl 5-amino-8-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat (hợp chất m9, 340 mg, 1,11 mmol) được làm mát tới 0°C, và sau đó đồng(I) clorua (165 mg, 1,67 mmol) và đồng(II) clorua (225 mg, 1,67 mmol) được bổ sung. Sau đó sau khi bổ sung *tert*-butyl nitrit (172 mg, 1,67 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha để tạo ra hợp chất tiêu đề (237 mg, 66%) là chất rắn màu đỏ.

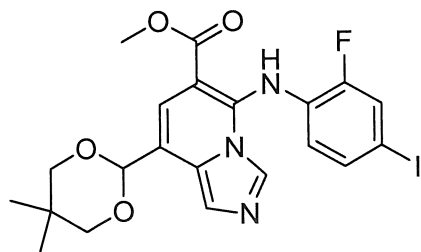
LCMS m/z : 325 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,77 phút (các điều kiện phân tích G)

[0403] Hợp chất m11:

Metyl 8-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-5-(2-flu-4-iodoanilino)imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat

[Công thức hóa học 292]



Huyền phù DMA (4 mL) của methyl 5-clo-8-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat (hợp chất m10, 237 mg, 0,730 mmol), xesi carbonat (713 mg, 2,19 mmol) và 2-flu-4-iodoanilin (346 mg, 1,46 mmol) được khuấy qua đêm ở 50°C. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và

chiết được thực hiện với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha để tạo ra hợp chất tiêu đề (210 mg, 55%) là chất rắn màu vàng.

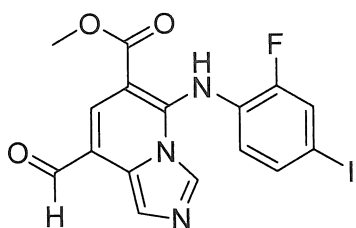
LCMS m/z: 526 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,02 phút (các điều kiện phân tích G)

[0404] Hợp chất m12:

Metyl 5-(2-flo-4-iodoanilino)-8-formylimidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat

[Công thức hóa học 293]



Huyền phù hỗn hợp của metyl 8-(5,5-dimetyl-1,3-dioxan-2-yl)-5-(2-flo-4-iodoanilino)imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat (hợp chất m11, 210 mg, 0,400 mmol) trong nước (2 mL) và TFA (2 mL) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (168 mg, 96%) là chất rắn màu vàng.

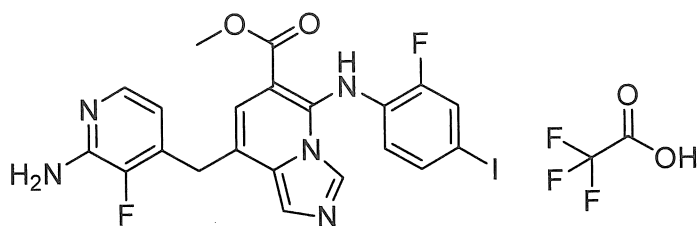
LCMS m/z: 440 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,84 phút (các điều kiện phân tích G)

[0405] Hợp chất m15:

Metyl 8-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-(2-flo-4-iodoanilino)imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat trifloaxetat

[Công thức hóa học 294]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 5-(2-flo-4-iodoanilino)-8-formylimidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat (hợp chất m12) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a2, hợp chất a5 và hợp chất a6. Tuy nhiên, MeOH được sử dụng thay cho EtOH, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a2.

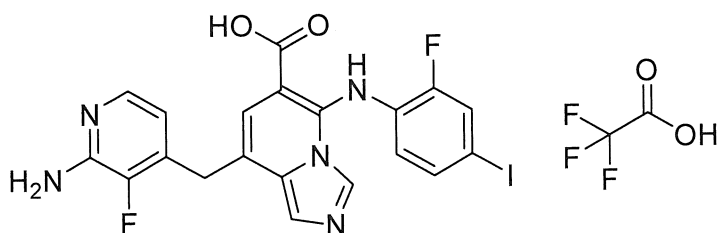
LCMS m/z: 536 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,54 phút (các điều kiện phân tích F)

[0406] Hợp chất m16:

Axit 8-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-(2-flo-4-iodoanilino)imidazo[1,5- a]pyridin-6-carboxylic trifloaxetat

[Công thức hóa học 295]



Huyền phù hỗn hợp của methyl 8-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-(2-flo-4-iodoanilino)imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat trifloaxetat (hợp chất m15, 60 mg, 0,092 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (78 mg, 1,85 mmol) trong THF (3 mL) và nước (2 mL) được khuấy qua đêm ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng cách bổ sung axit formic, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (0,1%

TFA dung dịch nước/ 0,1% TFA dung dịch axetonitril) để tạo ra hợp chất tiêu đề (42 mg, 72%) là chất rắn màu vàng.

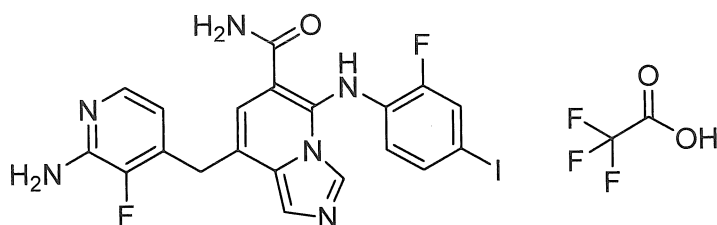
LCMS m/z: 522 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,45 phút (các điều kiện phân tích F)

[0407] Hợp chất m17:

8-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-(2-flo-4-iodoanilino)imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxamit trifloaxetat

[Công thức hóa học 296]



Dung dịch DMF (1,6 mL) của axit 8-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-(2-flo-4-iodoanilino)imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxylic trifloaxetat (hợp chất m16, 42 mg, 0,066 mmol) được làm mát tới 0°C, và sau đó HATU (390 mg, 1,03 mmol), amoni clorua (67,2 mg, 1,26 mmol) và DIPEA (0,253 mL, 1,45 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước TFA 0,1%/dung dịch axetonitril TFA 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (25 mg, 60%) là chất rắn màu vàng.

LCMS m/z: 521 [M+H]⁺

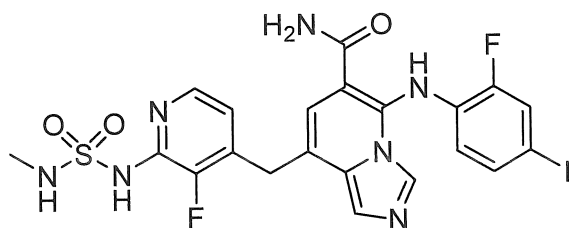
Thời gian lưu giữ HPLC: 0,41 phút (các điều kiện phân tích F)

[0408] Hợp chất M-1:

5-(2-Flo-4-iodoanilino)-8-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-

yl)methyl]imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxamit

[Công thức hóa học 297]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 8-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-(2-flo-4-iodoanilino)imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxamit trifloaxetat (hợp chất m17) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

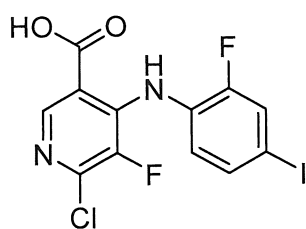
LCMS m/z: 614 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,18 phút (các điều kiện phân tích B)

[0409] Hợp chất n1:

Axit 6-Clo-5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)pyridin-3-carboxylic

[Công thức hóa học 298]



Dung dịch THF khan (8 ml) của 2-flo-4-iodoanilin (2,26 g, 9,52 mmol) được làm mát tới -78°C , và sau đó dung dịch THF/heptan/etylbenzen LDA 2M (7,14 mL, 14,3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Dung dịch THF khan (8 mL) của axit 4,6-diclo-5-flopyridin-3-carboxylic (1,00 g, 4,76 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở -78°C . Nước và axit clohydric 6M sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để điều

chỉnh độ pH tới giữa 1 và 2, và chiết được thực hiện với etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Tái kết tinh (DCM) được thực hiện từ phần còn lại thu được để tạo ra hợp chất tiêu đề (850 mg, 44%) là chất rắn màu nâu sáng.

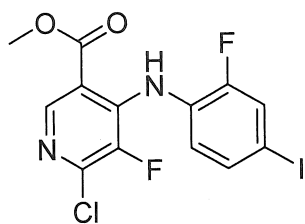
LCMS m/z: 411 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,85 phút (các điều kiện phân tích G)

[0410] Hợp chất n2:

Metyl 6-clo-5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)pyridin-3-carboxylat

[Công thức hóa học 299]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 6-clo-5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)pyridin-3-carboxylic (hợp chất n1) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a1.

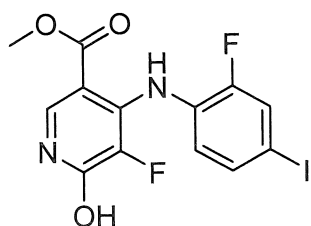
LCMS m/z: 425 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,04 phút (các điều kiện phân tích G)

[0411] Hợp chất n3:

Metyl 5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-6-hydroxypyridin-3-carboxylat

[Công thức hóa học 300]



Kali carbonat (570 mg, 4,12 mmol) và N-hydroxyaxetamit (186 mg, 2,47 mmol) được bổ sung vào dung dịch DMSO (2,75 mL) của metyl 6-clo-5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)pyridin-3-carboxylat (hợp chất n2, 350 mg, 0,824 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 100°C. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất rắn thu được được rửa bằng nước và DCM để tạo ra hợp chất tiêu đề (281 mg, 84%) là chất rắn màu nâu sáng.

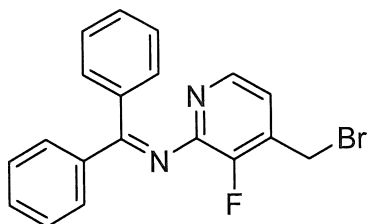
LCMS m/z: 407 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,72 phút (các điều kiện phân tích G)

[0412] Hợp chất n4:

N-[4-(Bromometyl)-3-flopyridin-2-yl]-1,1-diphenylmetanimin

[Công thức hóa học 301]



DIPEA (3,93 mL, 22,5 mmol) và anhydrit metansulfonic (2,07 g, 11,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch DCM khan (37,5 mL) của [2-(benzhydrylideneamino)-3-flopyridin-4-yl]metanol (2,30 g, 7,51 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch THF khan (0,5 mL) của lithi bromua (3,26 g, 37,5 mmol) sau đó được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chiết được thực hiện với DCM. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha để tạo ra hợp chất tiêu đề (990 mg, 34%) là chất bán rắn màu vàng.

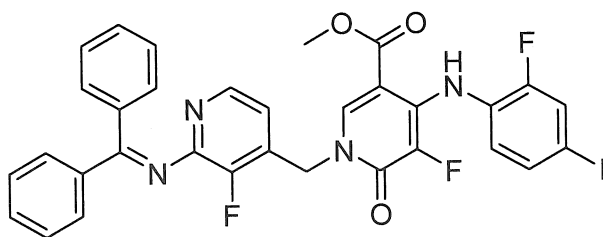
LCMS m/z: 369 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,94 phút (các điều kiện phân tích G)

[0413] Hợp chất n5:

Metyl 1-[[2-(benzhydrylideneamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-6-oxopyridin-3-carboxylat

[Công thức hóa học 302]



Lithi hydrua (1,85 mg, 0,222 mmol) được bổ sung vào dung dịch DMF khan (0,739 mL) của metyl 5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-6-hydroxypyridin-3-carboxylat (hợp chất n3, 30 mg, 0,074 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch THF khan (0,5 mL) của N-[4-(bromometyl)-3-flopyridin-2-yl]-1,1-diphenylmetanimin (hợp chất n4, 82 mg, 0,222 mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch THF khan (0,5 mL) của lithi hydrua (1 mg, 0,126 mmol) và hợp chất n4 (25 mg, 0,068 mmol) sau đó được bổ sung thêm, và khuấy được tiếp tục trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới 0°C, axit axetic (21,1 µL) và nước được bổ sung, và chiết được thực hiện với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và, sau khi lọc hết tác nhân làm khô, được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (19 mg, 37%) là chất rắn không màu.

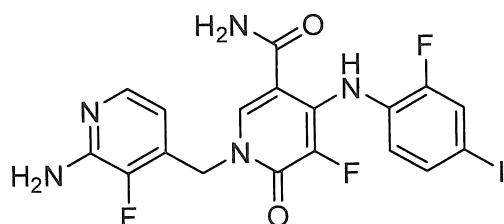
LCMS m/z: 695 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,05 phút (các điều kiện phân tích G)

[0414] Hợp chất n8:

1-[(2-Amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 303]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 1-[[2-(benzhydrylideneamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất n5) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a6, hợp chất a7 và hợp chất K-10. Tuy nhiên, axit clohydric 4M được bổ sung trong bước khởi đầu trong đó phản ứng được thực hiện ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất a6.

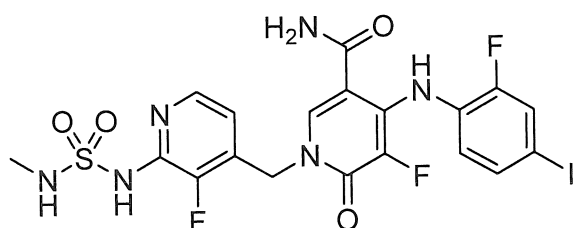
LCMS m/z: 516 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,52 phút (các điều kiện phân tích C)

[0415] Hợp chất N-1:

5-Flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 304]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất n8) ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

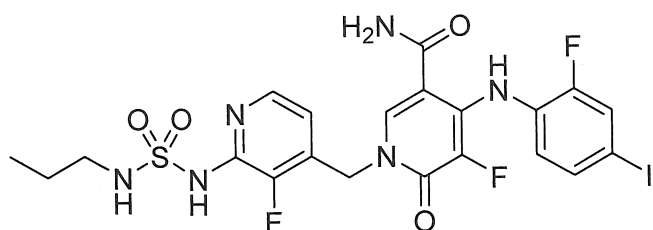
LCMS m/z: 609 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,94 phút (các điều kiện phân tích A)

[0416] Hợp chất N-2:

5-Flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 305]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl]-5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất n8) và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

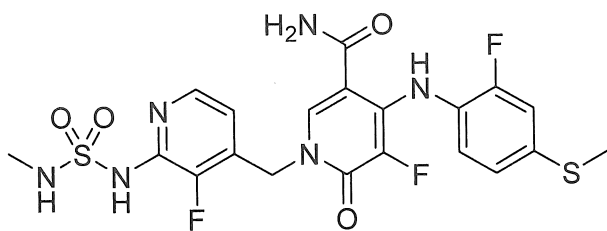
LCMS m/z: 637 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,04 phút (các điều kiện phân tích A)

[0417] Hợp chất N-3:

5-Flo-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-metylsulfanylanilino)-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 306]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)methyl]-5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-6-oxopyridin-3-carboxamit (hợp chất n8) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất a16 và hợp chất A-1.

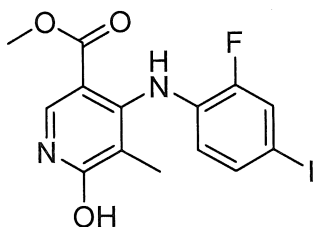
LCMS m/z: 529 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,88 phút (các điều kiện phân tích A)

[0418] Hợp chất p3:

Metyl 4-(2-flo-4-iodoanilino)-6-hydroxy-5-metylpyridin-3-carboxylat

[Công thức hóa học 307]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ axit 4,6-diclo-5-metylpyridin-3-carboxylic ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5, hợp chất a1 và hợp chất n3. Tuy nhiên, 2-flo-4-iodoanilin được sử dụng thay cho 4-iodo-2-metylanilin, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất c5.

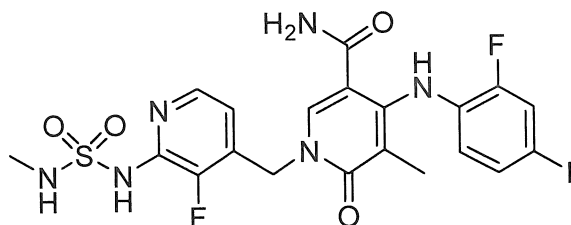
LCMS m/z: 403 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,76 phút (các điều kiện phân tích G)

[0419] Hợp chất P-1:

4-(2-Flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 308]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 4-(2-flo-4-iodoanilino)-6-hydroxy-5-metylpyridin-3-carboxylat (hợp chất p3) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất n4, hợp chất b2, hợp chất m17, hợp chất a6 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, dung dịch nước natri hydroxit 2M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, và dung dịch 1,4-dioxan axit clohydric 4M được sử dụng thay cho axit trifloaxetic, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a6.

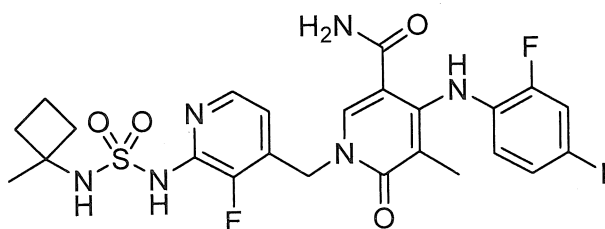
LCMS m/z: 605 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,66 phút (các điều kiện phân tích C)

[0420] Hợp chất P-3:

4-(2-Flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-[(1-metylxcyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 309]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 4-(2-fluoro-4-iodoanilino)-6-hydroxy-5-methylpyridin-3-carboxylat (hợp chất p3) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất n4, hợp chất b2, hợp chất m17, hợp chất a6 và hợp chất A-1. Tuy nhiên, dung dịch nước natri hydroxit 2M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, dung dịch 1,4-dioxan axit clohydric 4M được sử dụng thay cho axit trifloaxetic, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a6, và 4-nitrophenyl sulfamat tương ứng được sử dụng thay cho 4-nitrophenyl methylsulfamat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-1.

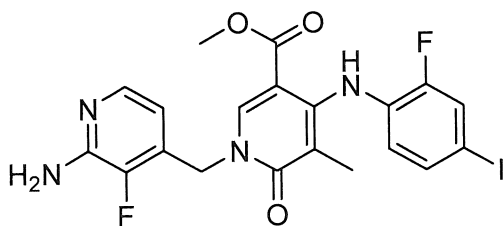
LCMS m/z: 659 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,76 phút (các điều kiện phân tích C)

[0421] Hợp chất p9:

Methyl 4-(2-fluoro-4-iodoanilino)-6-hydroxy-5-methylpyridin-3-carboxylat

[Công thức hóa học 310]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 4-(2-fluoro-4-iodoanilino)-6-hydroxy-5-methylpyridin-3-carboxylat (hợp chất p3) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất n4 và hợp chất a6. Tuy nhiên, di-*tert*-butyl 2-[4-(bromomethyl)-3-fluoropyridin-2-yl]iminopropandioat được sử dụng thay cho N-[4-(bromomethyl)-3-fluoropyridin-2-yl]-1,1-diphenylmetanimin, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất n4, và dung dịch 1,4-dioxan axit clohydric 4M được sử dụng thay cho axit trifloaxetic, mà được sử dụng trong ví

dự sản xuất đối với hợp chất a6.

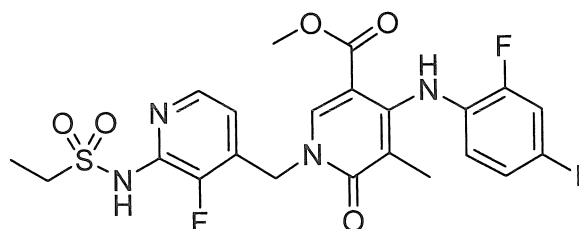
LCMS m/z: 527 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,72 phút (các điều kiện phân tích G)

[0422] Hợp chất p10:

Metyl 1-[[2-(etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat

[Công thức hóa học 311]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 4-(2-flo-4-iodoanilino)-6-hydroxy-5-metylpyridin-3-carboxylat (hợp chất p9) và etylsulfonyl clorua ở cùng các điều kiện như ví dụ sản xuất đối với hợp chất A-25, ngoại trừ là DIPEA được sử dụng thay cho pyridin và DCM khan được sử dụng thay cho DMA khan.

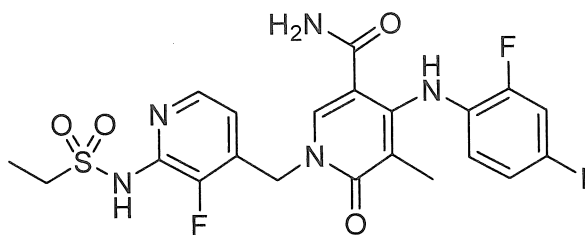
LCMS m/z: 619 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,87 phút (các điều kiện phân tích G)

[0423] Hợp chất P-2:

1-[[2-(Etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 312]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 1-[[2-(ethylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất p10) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2 và hợp chất K-10. Tuy nhiên, dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2.

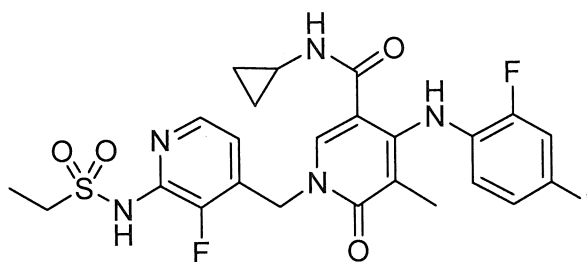
LCMS m/z: 604 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,67 phút (các điều kiện phân tích C)

[0424] Hợp chất P-4:

N-Xyclopropyl-1-[[2-(ethylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 313]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 1-[[2-(ethylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất p10) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2 và hợp chất K-10. Tuy nhiên, dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, và amin tương ứng được sử dụng thay cho dung

dịch MeOH amoniac 7M, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất K-10.

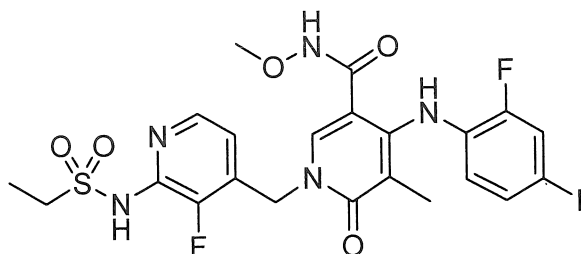
LCMS m/z: 644 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,74 phút (các điều kiện phân tích C)

[0425] Hợp chất P-5:

1-[[2-(Etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxo-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 314]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 1-[[2-(etylsulfonylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất p10) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2 và hợp chất K-10. Tuy nhiên, dung dịch nước natri hydroxit 1M được sử dụng thay cho lithi hydroxit monohydrat, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, và amin tương ứng được sử dụng thay cho dung dịch MeOH amoniac 7M, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất K-10.

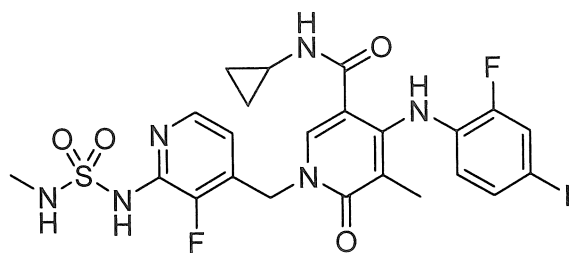
LCMS m/z: 634 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,67 phút (các điều kiện phân tích C)

[0426] Hợp chất P-6:

N-Xyclopropyl-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 315]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 1-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)methyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất p9) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, hợp chất a12 và hợp chất A-25. Tuy nhiên, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp chất a12.

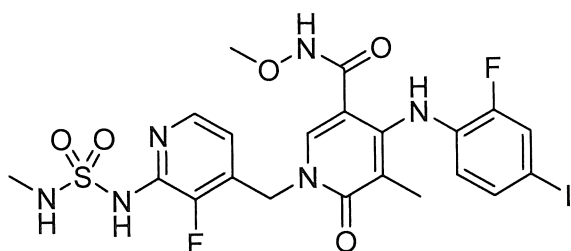
LCMS m/z: 645 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,73 phút (các điều kiện phân tích C)

[0427] Hợp chất P-7:

4-(2-Flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxo-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit

[Công thức hóa học 316]



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ methyl 1-[(2-amino-3-flopyridin-4-yl)methyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxylat (hợp chất p9) ở cùng các điều kiện như các ví dụ sản xuất đối với hợp chất b2, hợp chất a12 và hợp chất A-25. Tuy nhiên, amin tương ứng được sử dụng thay cho *tert*-butoxyamin hydroclorua, mà được sử dụng trong ví dụ sản xuất đối với hợp

chất a12.

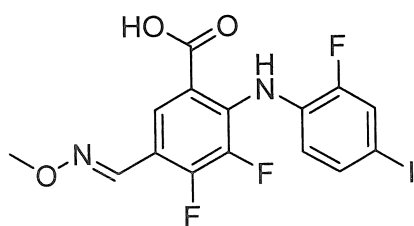
LCMS m/z: 635 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,65 phút (các điều kiện phân tích C)

[0428] Hợp chất aa01:

Axit 3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-metoxyiminometyl]benzoic

[Công thức hóa học 317]

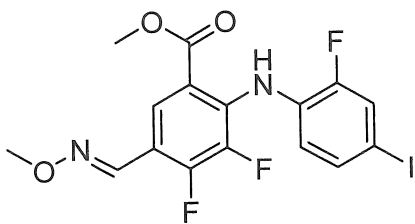


Sau khi tạo huyền phù axit 3,4-diflo-2-((2-flo-4-iodophenyl)amino)-5-formylbenzoic (20,0 g, 47,5 mmol) trong toluen (200 mL), metylhydroxylamin hydroclorua (4,73 g, 56,6 mmol) và trietylamin (5,75 g, 56,8 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở 100°C. Nước (200 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được điều chỉnh tới độ pH 5 bằng axit clohydric 1M và được chiết hai lần với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, phần lọc được được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (20 g, 94%) là chất rắn màu xanh dương.

[0429] Hợp chất aa02:

Metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-metoxyiminometyl]benzoat

[Công thức hóa học 318]

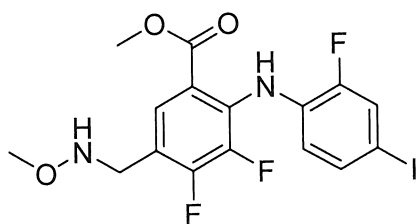


Huyền phù hỗn hợp của axit 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-metoxyiminometyl]benzoic (hợp chất aa01, 6,00 g, 13,3 mmol) trong THF (100 mL) MeOH (50 mL) được làm mát tới 0°C, và sau đó dung dịch hexan diazometyltrimetylsilan 2M (10 mL, 20 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được chiết hai lần với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối bão hòa và được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (5,10 g, 82%) là chất rắn màu trắng hơi xám.

[0430] Hợp chất aa03:

Metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(metoxyamino)metyl]benzoat

[Công thức hóa học 319]



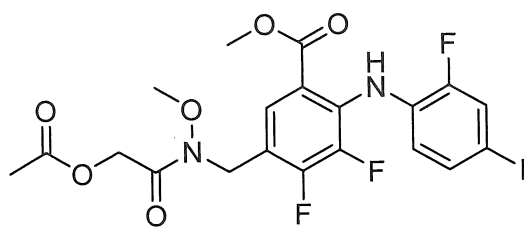
Dung dịch của metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[(E)-metoxyiminometyl]benzoat (hợp chất aa02, 5,00 g, 10,8 mmol) trong diclometan (200 mL) được làm mát tới 0°C, và sau đó axit dicloaxetic (11,0 g, 86,2 mmol) và phức chất boran-pyridin (7,93 g, 86,2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước natri hydro carbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được chiết hai

lần với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối bão hòa và được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, hỗn hợp được cô ở điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất tiêu đề (3,00 g, 60%) là chất rắn màu trắng.

[0431] Hợp chất aa04:

Metyl 5-[[[(2-axetyloxyaxetyl)-metoxyamino]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)]benzoat

[Công thức hóa học 320]



Metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-

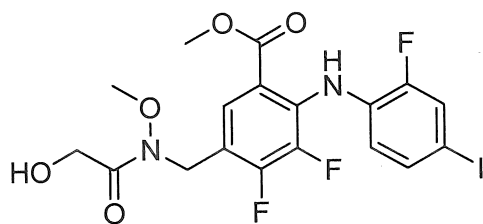
[(metoxyamino)metyl]benzoat (hợp chất aa03, 3,00 g, 6,44 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 mL), và sau đó triethylamin (975 mg, 9,65 mmol) được bổ sung. Sau khi bổ sung thêm 2-clo-2-(hydroxyamino)etyl axetat (923 mg, 6,76 mmol) nhỏ giọt ở -10°C , hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được chiết hai lần với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối bão hòa và được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,1 g, 70%) là chất rắn màu trắng.

[0432] Hợp chất aa05:

Metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[[(2-hydroxyaxetyl)-

metoxyamino]metyl]benzoat

[Công thức hóa học 321]

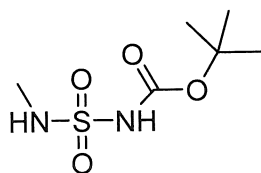


Sau khi hòa tan methyl 5-[[[2-(2-axetyloxyaxetyl)-metoxyamino]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzoat (hợp chất aa04, 2,20 g, 3,89 mmol) trong metanol (100 mL), kali carbonat (536 mg, 3,88 mmol) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở cùng nhiệt độ. Dung dịch nước amoni clorua được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được chiết hai lần với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối bão hòa và được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,80 g, 88%) là chất rắn màu trắng.

[0433] Hợp chất aa06:

tert-Butyl N-(metylsulfamoyl)carbamat

[Công thức hóa học 322]



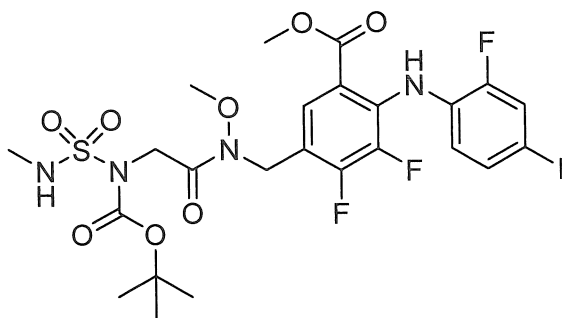
Sau khi hòa tan 2-metyl-propan-2-ol (4,3 g, 58,1 mmol) trong diclometan (100 mL), closulfonyl isoxyanat (8,15 g, 58,5 mmol) được bổ sung ở -5°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Trietylamin (17,4 g, 172 mmol) và dung dịch metylamin diclometan 2M (30 mL) được bổ sung thêm, và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn

hợp phản ứng được rửa bằng axit clohydric 1M và nước muối bão hòa, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (4,0 g, 33%) là chất rắn màu trắng.

[0434] Hợp chất aa07:

Metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[metoxy-2-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl-(metylsulfamoyl)amino]axetyl]amino]metyl]benzoat

[Công thức hóa học 323]

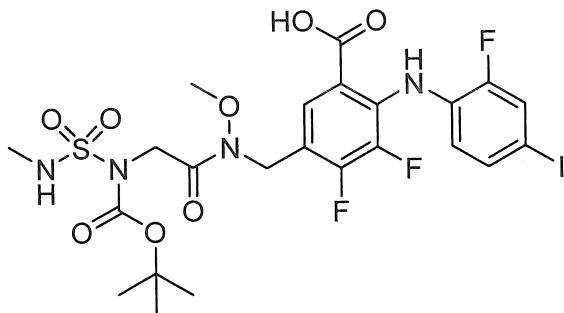


Sau khi hòa tan metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-hydroxyaxetyl)-metoxyamino]metyl]benzoat (hợp chất aa05, 1,80 g, 3,43 mmol) trong THF khan (50 mL), triphenylphosphin (1,35 g, 5,15 mmol) và *tert*-butyl N-(metylsulfamoyl)carbamate (hợp chất aa06, 865 mg, 4,11 mmol) được bổ sung. Diisopropyl azodicarboxylat (1,04 g, 5,15 mmol) cũng được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà sau đó được chiết ba lần với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng nước muối bão hòa và được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, hỗn hợp được cô ở điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/ etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (1,50 g, 61%) là chất rắn màu trắng.

[0435] Hợp chất aa08:

Axit 3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[metoxy-[2-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl-(metylsulfamoyl)amino]axetyl]amino]metyl]benzoic

[Công thức hóa học 324]

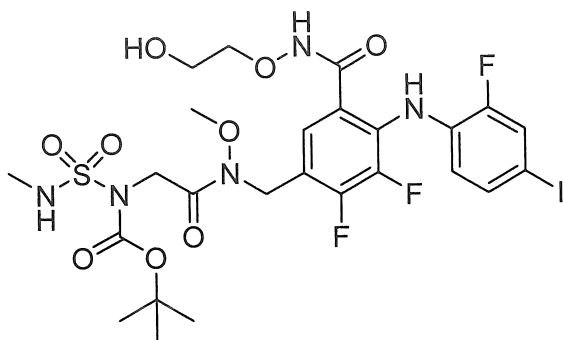


Dung dịch của metyl 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[metoxy-[2-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl-(metylsulfamoyl)amino]axetyl]amino]metyl]benzoat (hợp chất aa07, 1,50 g, 2,09 mmol) trong THF (50 mL) được làm mát tới 0°C, và sau đó dung dịch nước lithi hydroxit 1M (20,9 mL, 20,9 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung axit clohydric 1M vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh nó tới pH 4, nó được chiết hai lần với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối bão hòa và được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit trifloaxetic 0,5%/dung dịch axetonitril axit trifloaxetic 0,5%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (0,80 g, 54%) là chất rắn màu trắng.

[0436] Hợp chất aa09:

tert-Butyl N-[2-[[2,3-diflo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-(2-hydroxyetoxycarbamoyl)phenyl]metyl-metoxamino]-2-oxoetyl]-N-(metylsulfamoyl)carbamate

[Công thức hóa học 325]



Sau khi bổ sung EDC·HCl (33 mg), 3,4-dihydro-3-hydroxy-4-oxo-1,2,3-benzotriazin (28 mg), 2-aminooxyetanol (25 μ L) và DIPEA (0,10 mL) vào dung dịch DMF khan (0,6 mL) của axit 3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[metoxy-2-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl-(metylsulfamoyl)amino]axetyl]amino]metyl]benzoic (hợp chất aa08, 80 mg, 0,114 mmol), hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (49 mg, 56%) là chất lỏng không màu.

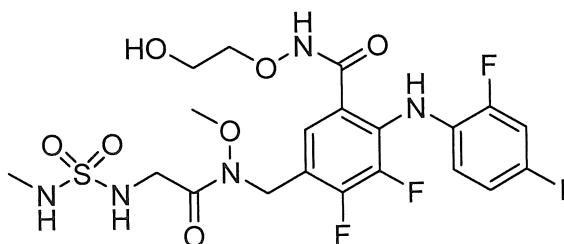
LCMS m/z: 762 $[M+H]^+$

Thời gian lưu giữ HPLC: 0,89 phút (các điều kiện phân tích C)

[0437] Hợp chất AA-1:

3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-(2-hydroxyetoxy)-5-[[metoxy-2-(metylsulfamoyl)amino]axetyl]amino]metyl]benzamit

[Công thức hóa học 326]



Sau khi hòa tan *tert*-butyl N-[2-[[2,3-diflo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-

5-(2-hydroxyetoxycarbonyl)phenyl]metyl-metoxamino]-2-oxoetyl]-N-(metylsulfamoyl)carbamate (hợp chất aa09, 84,9 mg, 1,11 mmol) trong dung dịch 1,4-dioxan axit clohydric 4M (1,7 mL), dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, nó được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axetonitril axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (49 mg, 66%) là chất rắn màu trắng.

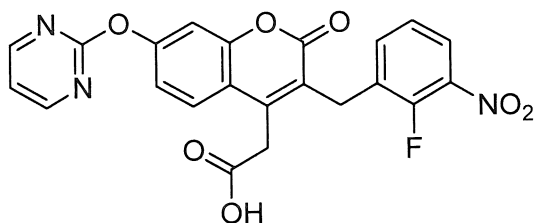
LCMS m/z: 662 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,00 phút (các điều kiện phân tích A)

[0438] Hợp chất aa19:

Axit 2-[3-[(2-Flo-3-nitrophenyl)metyl]-2-oxo-7-pyrimidin-2-yloxychromen-4-yl]Axit axetic

[Công thức hóa học 327]



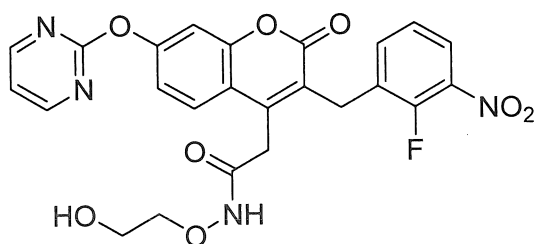
Sau khi bổ sung dung dịch THF (61,4 mL) của lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M vào dung dịch của 3-[(2-flo-3-nitrophenyl)metyl]-4-metyl-7-pyrimidin-2-yloxychromen-2-on (2,50 g, 5,84 mmol) trong THF khan (80 mL) ở -78°C trong môi trường nitơ, hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở 0°C. Cacbon dioxit được bổ sung vào bình phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 60 phút ở -20°C tới 0°C trong môi trường cacbon dioxit. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, chiết được thực hiện với etyl axetat, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm và phần còn lại

thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (2,0 g, 74%) là chất rắn màu vàng.

[0439] Hợp chất aa20:

2-[3-[(2-Flo-3-nitrophenyl)metyl]-2-oxo-7-pyrimidin-2-yloxychromen-4-yl]-N-(2-hydroxyetoxy)axetamit

[Công thức hóa học 328]

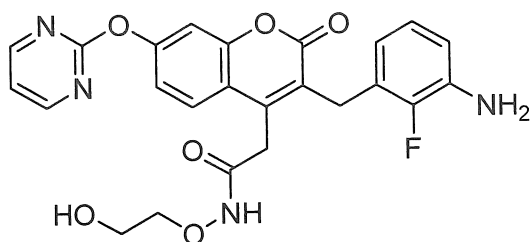


Sau khi hòa tan axit 2-[3-[(2-flo-3-nitrophenyl)metyl]-2-oxo-7-pyrimidin-2-yloxychromen-4-yl]axetic (hợp chất aa19, 100 mg, 0,21 mmol) trong diclometan (10 mL) và DMF khan (1 mL), HATU (91,2 mg, 0,24 mmol) và DIPEA (56,8 mg, 0,44 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch diclometan của 2-aminooxyetanol được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà được khuấy thêm trong 2 giờ. Sau khi bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, nó được chiết ba lần với diclometan và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, phần lọc được được cô ở điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (70 mg, 59%) là chất rắn màu vàng.

[0440] Hợp chất aa21:

2-[3-[(3-Amino-2-flophenyl)metyl]-2-oxo-7-pyrimidin-2-yloxychromen-4-yl]-N-(2-hydroxyetoxy)axetamit

[Công thức hóa học 329]

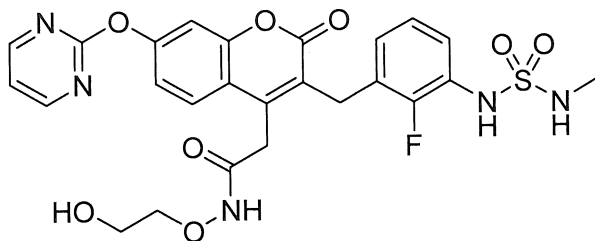


Sau khi hòa tan 2-[3-[(2-fluoro-3-nitrophenyl)methyl]-2-oxo-7-pyrimidin-2-yl]oxychromen-4-yl]-N-(2-hydroxyethoxy)acetamid (hợp chất aa20, 20 mg, 0,04 mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (5 mL), paladi/carbon (5 mg) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất tiêu đề là chất rắn.

[0441] Hợp chất AA-2:

2-[3-[[2-Flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]-2-oxo-7-pyrimidin-2-yl]oxychromen-4-yl]-N-(2-hydroxyetoxy)axetamid

[Công thức hóa học 330]



Sau khi hòa tan 2-[3-[(3-amino-2-fluorophenyl)methyl]-2-oxo-7-pyrimidin-2-yl]oxychromen-4-yl]-N-(2-hydroxyethoxy)acetamid (hợp chất aa12, 95 mg, 0,20 mmol) trong DMF khan (10 mL), pyridin (32 mg, 0,40 mmol) và 4-dimethylaminopyridin (2,4 mg, 0,02 mmol) được bổ sung. Dung dịch của metylsulfamoyl clorua (52 mg, 0,32 mmol) trong DMF khan (5 mL) được bổ sung thêm trong suốt khoảng thời gian là 10 phút ở -40°C , và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở 0°C . Sau đó sau khi bổ sung axit clohydric 1M vào hỗn hợp phản ứng, chiết được thực hiện với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat và nước muối, và sau đó được làm khô

trên natri sulfat khan. Sau khi lọc hết tác nhân làm khô, hỗn hợp được cô ở điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng để tạo ra hợp chất tiêu đề (10 mg, 9%) là chất rắn màu trắng.

LCMS m/z: 574 [M+H]⁺

Thời gian lưu giữ HPLC: 1,06 phút (các điều kiện phân tích A)

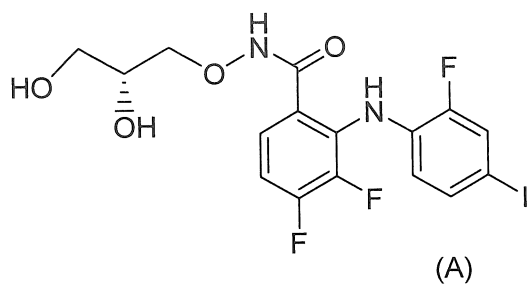
[0442] [Các ví dụ thử nghiệm]

Các hợp chất trong các ví dụ thử nghiệm dưới đây mà được đề cập trong các ví dụ sản xuất được thể hiện bởi cùng các số hiệu hợp chất như trong các ví dụ sản xuất. Hợp chất được biểu thị là “ref-1” là hợp chất được thể hiện bởi công thức (A) dưới đây, là hợp chất 34 trong tài liệu Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, vol. 18, no. 24, p. 6501-6504. Hợp chất được biểu thị là “ref-2” là hợp chất được thể hiện bởi công thức (B) dưới đây, là hợp chất 27 trong tài liệu Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, vol. 23, no. 8, p. 2384-2390. Các hợp chất được biểu thị là “ref-3” và “ref-4” là các hợp chất được thể hiện lần lượt bởi các công thức (C) và (D) dưới đây, là hợp chất 9 và hợp chất 10 trong tài liệu Chem. Med. Chem. 2015, vol. 10, no. 12, p. 2004-2013. Hợp chất được biểu thị là “ref-5” là hợp chất được thể hiện bởi công thức (E) dưới đây, là hợp chất 1 trong tài liệu ACS Medchem. Lett. 2014, vol. 5, no. 4, p. 309-314.

[0443] ref-1:

N-[(2R)-2,3-Dihydroxypropoxy]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid(PD0325901)

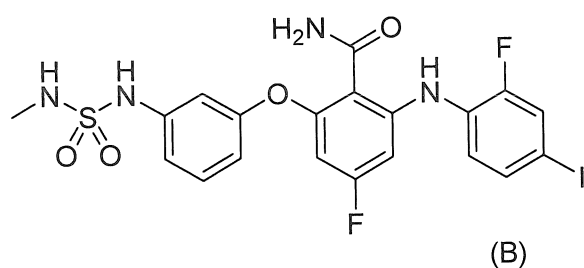
[Công thức hóa học 331]



[0444] ref-2:

4-Flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-6-[3-(metylsulfamoylamino)phenoxy]benzamidit

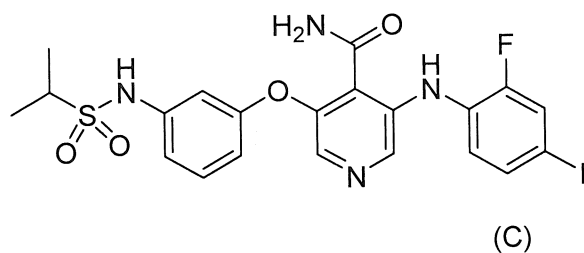
[Công thức hóa học 332]



[0445] ref-3:

3-(2-Flo-4-iodoanilino)-5-[3-(propan-2-ylsulfonylamino)phenoxy]pyridin-4-carboxamidit

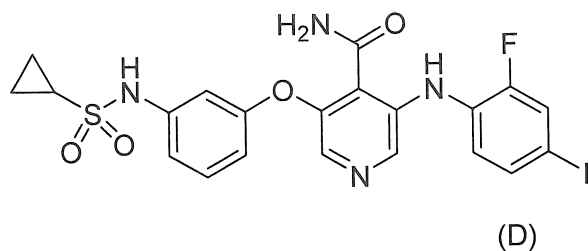
[Công thức hóa học 333]



[0446] ref-4:

3-[3-(Xyclopropylsulfonylamino)phenoxy]-5-(2-flo-4-iodoanilino)pyridin-4-carboxamidit

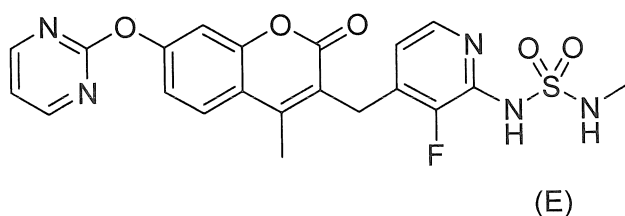
[Công thức hóa học 334]



[0447] ref-5:

3-[[3-Flo-2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]methyl]-4-methyl-7-pyrimidin-2-yloxychromen-2-one(CH5126766)

[Công thức hóa học 335]



[0448] (Ví dụ thử nghiệm 1)

Ảnh hưởng đến sự tương tác giữa RAF1 và MEK1

Các ảnh hưởng của các hợp chất của các Fig.4 đến 11 đến sự tương tác giữa RAF1 và MEK1 được khảo sát như được mô tả dưới đây sử dụng Biacore 8K (GE Healthcare).

[0449] RAF1 dung hợp tag GST (Carna Biosciences) được cố định lên bề mặt của chip cảm biến (Sensor Chip) CM5 (GE Healthcare) sử dụng Kháng thể kháng GST (Anti-GST Antibody) (GE Healthcare). Tiếp theo, dung dịch đệm chạy mẫu (mẫu trắng-blank), dung dịch MEK1 40 nM, hoặc dung dịch hỗn hợp của MEK1 40nM và hợp chất thử nghiệm 3μM được cho chảy trên bề mặt của chip cảm biến trong 120 giây, và dung dịch đệm chạy mẫu sau đó được cho chảy trên nó. MEK1 được sử dụng là protein người tái tổ hợp MEK1, bất hoạt (Thermo Fisher Scientific). Dung dịch đệm chạy mẫu được sử dụng là PBS (Sigma-Aldrich) với sự bổ sung DTT 1mM (Wako), MgCl₂ 10mM (Wako),

ATP 500 μ M (Wako), Tween20 0,01% (Junsei-Kagaku) và DMSO 1% (Sigma-Aldrich), và dung dịch đệm chạy mẫu này cũng được sử dụng để điều chế dung dịch mẫu. Phép đo được thực hiện ở 15°C. Cả RAF1 và MEK1 được đưa đi xử lý loại phospho với lambda protein phosphatase (Lambda Protein Phosphatase) (New England Biolabs) trước khi sử dụng, và MEK1 được tinh chế bằng sắc ký rây phân tử.

[0450] Các đồ thị cảm biến thu được (các đồ thị thể hiện thay đổi theo thời gian về lượng của MEK1 liên kết với RAF1 được cố định) được quy chiếu kép bằng Biacore Insight Evaluation Software, và sự chuẩn hóa của các đồ thị cảm biến bởi lượng của RAF1 được cố định được thực hiện sử dụng TIBCO Spotfire. Các đồ thị cảm biến được chuẩn hóa được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.4 đến Fig.11. ID thực nghiệm, Số kênh trong Biacore, và số hợp chất được liệt kê theo thứ tự trên mỗi đồ thị cảm biến (với “không có hợp chất” nghĩa là không có hợp chất thử nghiệm xuất hiện). Đối với mỗi đồ thị cảm biến, trục hoành (trục X) thể hiện thời gian (giây) sau khi bắt đầu bổ sung dung dịch mẫu và trục tung (trục Y) thể hiện lượng được chuẩn hóa của liên kết của MEK1.

[0451] (Ví dụ thử nghiệm 2)

Ảnh hưởng đến sự phosphoryl hóa của MEK và ERK

Các ảnh hưởng của các hợp chất được liệt kê trên Fig.12 (ref-5 và hợp chất A-1) đến sự phosphoryl hóa nội bào của MEK và ERK được khảo sát bởi kỹ thuật thâm tách miễn dịch (Western blotting) như được mô tả dưới đây.

[0452] Các tế bào A549 được cấy trong tám 12 lỗ ở 400.000 tế bào mỗi lỗ và được nuôi cấy trong thiết bị ủ khí cacbon dioxit 5% ở 37°C sử dụng môi trường Dulbecco Modified Eagle với sự bổ sung huyết thanh bào thai bò 10% (Sigma). Vào ngày tiếp theo, hợp chất thử nghiệm (ref-5 0,3 μ M hoặc hợp chất A-1

0,05 μ M) hoặc DMSO được bổ sung vào môi trường nuôi cấy và được nuôi cấy trong 30 phút hoặc 2 giờ, và các tế bào được thu hoạch bằng dụng cụ nạo tế bào và được hòa tan. Protein được chiết được tách bằng SDS-PAGE và được chuyển tới màng PVDF. Sau khi phong bế, màng PVDF được xử lý với kháng thể Phospho-MEK1/2 (Ser217/221), kháng thể MEK1/2, kháng thể Phospho-ERK1/2 (Thr202/Tyr204), hoặc kháng thể ERK1/2 (tất cả thuộc Cell Signaling Technology, Inc.). Sau khi rửa kháng thể sơ cấp, nó được xử lý bằng kháng thể thứ cấp được đánh dấu HRP (Cell Signaling Technology, Inc.), và sau khi rửa, tín hiệu được phát hiện bằng phát huỳnh quang hóa học sử dụng Chemi-Lumi One Super (Nacalai Tesque Inc.). Fig.12 là các hình ảnh điện di thể hiện các kết quả của kỹ thuật thẩm tách miễn dịch (Western blotting). Trên Fig.12, “p-MEK” và “p-ERK” lần lượt thể hiện MEK được phosphoryl hóa và ERK được phosphoryl hóa.

[0453] (Ví dụ thử nghiệm 3)

Hoạt tính ức chế MEK1

Hoạt tính ức chế MEK1 của các hợp chất được liệt kê trong Bảng 3 dưới đây được đánh giá bằng phương pháp phân cực huỳnh quang như được mô tả dưới đây.

[0454] Hợp chất thử nghiệm, CRAF (Thermo Fisher Scientific Inc.), MEK1 (Thermo Fisher Scientific Inc.) và ERK2 (Carna Biosciences, Inc.) được trộn trong chất đệm chứa ATP và được cho phản ứng trong 60 phút ở 30°C. ERKtide được đánh dấu FAM (Molecular Devices Corp.) sau đó được bổ sung và phản ứng được tiếp tục trong 45 phút ở 30°C. IMAP (nhãn hiệu được đăng ký) Progressive Binding chất phản ứng (Molecular Devices Corp.) được bổ sung thêm, và phản ứng được tiếp tục trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo phản ứng, huỳnh quang phân cực được đo bằng bộ đọc tám huỳnh quang

và nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) được tính toán dựa trên sự ức chế theo phần trăm so với đối chứng không có hợp chất thử nghiệm. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

[0455] (Ví dụ thử nghiệm 4)

Hoạt tính ức chế BRAF

Hoạt tính ức chế BRAF của các hợp chất được liệt kê trong Bảng 3 dưới đây được đánh giá bằng phân tích chuyển đổi năng lượng cộng hưởng huỳnh quang- huỳnh quang phân giải theo thời gian như được mô tả dưới đây.

[0456] Hợp chất thử nghiệm, BRAF (Eurofins Genomics KK.) và MEK1 (Thermo Fisher Scientific Inc.) được trộn trong chất đệm chứa ATP và được cho phản ứng trong 90 phút ở 30°C. Kháng thể Eu-Phospho-MEK1/2(Ser217/221) LANCE (nhãn hiệu được đăng ký) (Perkin-Elmer) sau đó được bổ sung, và phản ứng được tiếp tục trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo phản ứng, chuyển đổi năng lượng cộng hưởng huỳnh quang được đo bằng bộ đọc tấm huỳnh quang và nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) được tính toán dựa trên sự ức chế theo phần trăm so với đối chứng không có hợp chất thử nghiệm. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

[0457] (Ví dụ thử nghiệm 5)

Hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào

Hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào của các hợp chất được liệt kê trong Bảng 3 dưới đây được đánh giá bằng cách đo lượng của ATP trong các tế bào sống như được mô tả dưới đây.

[0458] Hợp chất thử nghiệm được pha loãng tuần tự bằng DMSO và sau đó được pha loãng 25 lần bằng nước muối được đệm phosphat không có Ca^{2+} , Mg^{2+} , và sau đó được phân phối vào tấm 96 lỗ ở 5 μ L mỗi lỗ. Huyền phù tế bào

chứa nồng độ được chỉ ra dưới đây của các tế bào ung thư phổi của người A549, Calu-6 hoặc NCI-H2122 (tất cả thu được từ ATCC) được điều chế sử dụng môi trường được chỉ ra dưới đây với sự bổ sung huyết thanh bào thai bò 10% (Sigma). Huyền phù tế bào được phân phối vào tấm bổ sung hợp chất thử nghiệm ở 95 μ L mỗi lỗ và được nuôi cấy trong thiết bị ủ khí cacbon dioxid 5% ở 37°C. Sau 4 ngày, 80 μ L CellTiter-Glo (nhãn hiệu được đăng ký) (Promega Corp.) được bổ sung vào mỗi lỗ và sự phát quang sinh học được đo bằng bộ đọc tấm huỳnh quang. Nồng độ ức chế 50% (IC₅₀) được tính toán dựa trên sự ức chế theo phần trăm so với đối chứng không có hợp chất thử nghiệm. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

A549: Môi trường Dulbecco Modified Eagle (Sigma); 2000 tế bào/95 μ L

Calu-6: Môi trường Eagle Minimum Essential (Sigma); 4000 tế bào/95 μ L

NCI-H2122: Môi trường nuôi cấy RPMI-1640 (Sigma); 2000 tế bào/95 μ L

[0459] (Ví dụ thử nghiệm 6)

Tính ổn định tiểu thể (microsome) gan người

Các hợp chất được liệt kê trong Bảng 3 dưới đây được thử nghiệm đối với tính ổn định chuyển hóa ở các tiểu thể (microsome) gan người như được mô tả dưới đây sử dụng Biomek3000 (Beckman Coulter).

[0460] Phân phối 400 μ L các tiểu thể gan người 1mg/mL (XENOTECH)/chất đệm kali phosphat 0,1M (pH 7,4) vào mỗi lỗ của tấm 96 lỗ. Dung dịch DMSO (4 μ L) của hợp chất thử nghiệm 200 μ M sau đó được bổ sung, và ủ được tiến hành đến khi đạt tới 37°C. Bổ sung dung dịch (200 μ L) chứa NADPH 2mM

(ORIENTAL YEAST)/chất đệm kali phosphat 0,1M (pH 7,4) mà đã được ủ ở 37°C vào hỗn hợp phản ứng này (200 μ L). Ở 0 phút, 5 phút, 15 phút hoặc 30 phút sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng (50 μ L) được bổ sung vào axetonitril (100 μ L) để dừng phản ứng phản ứng chuyển hóa. Sau khi phản ứng chuyển hóa dừng lại, dung dịch nước varfarin 1 μ M (50 μ L) được bổ sung vào mỗi hỗn hợp phản ứng làm nội chuẩn. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được phân tích bởi LC/MS/MS (LC: NEXERA by Shimadzu; MS: 4000Q trap by ABSciex; cột: cột Ascentis Express C18 HPLC (5 cm $\times$ 2,1 mm, 2,7 μ m); phương pháp ion hóa: ion hóa phun điện). Phần trăm còn lại so với lượng của hợp chất thử nghiệm ở 0 phút được tính toán từ tỷ lệ diện tích đỉnh thu được của hợp chất thử nghiệm so với nội chuẩn. Hằng số tốc độ thải trừ (ke) được tính toán từ thời gian ủ và phần trăm còn lại sử dụng phương trình tốc độ thải trừ cơ bản, và độ thanh thải nội tại của gan (CLint) được tính toán sử dụng công thức được thể hiện dưới đây. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

$$CL_{int} (\mu\text{L/phút/mg}) = ke (\text{phút}^{-1}) / \text{nồng độ tiêu thể gan người (mg protein}/\mu\text{L})$$

[0461] [Bảng 3-1]

Bảng 3

Hợp chất số	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μ L/phút/mg)
A-1	17	1	26	64	5	1
A-2	5	3	1	2	0,1	25
A-3	31	5	25	28	13	10
A-4	17	2	5	7	1	21
A-5	10	5	5	12	1	36
A-6	12	10	17	19	3	20
A-7	18	5	2	18	1	28
A-8	3	4	0,4	2	0,1	33
A-9	4	4	2	7	0,4	56
A-10	5	7	0,1	ND	0,2	89
A-11	7	9	1	ND	1	128
A-12	13	6	6	18	5	121
A-13	1	3	1	3	0,3	31
A-14	2	3	11	27	1	39
A-15	8	4	2	5	1	57
A-16	8	3	14	ND	3	47
A-17	6	4	53	ND	15	6

A-18	8	4	5	7	2	53
A-19	30	3	6	ND	5	35
A-20	23	2	7	ND	6	14
A-21	5	4	31	ND	14	4
A-22	6	2	31	ND	10	47
A-23	35	5	5	ND	1	< 1
A-24	129	3	11	51	4	48
A-25	5	2	0,5	2	0,2	7
A-26	5	9	7	ND	2	13
A-27	32	7	24	ND	10	4
A-28	13	9	5	ND	2	11
A-29	14	11	28	ND	6	18
A-30	9	8	3	8	1	10

[Bảng 3-2]

Bảng 3 (tiếp theo)

Hợp chất số	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/phút/mg)
A-31	49	6	20	31	7	9
A-32	25	6	7	ND	5	19
A-33	10	2	27	68	8	6
A-34	81	3	27	79	12	17
A-35	66	28	21	34	4	15
A-36	74	5	26	61	17	18
A-37	50	7	21	26	7	10
A-38	16	3	66	122	15	17
A-39	41	14	30	79	7	ND
A-40	19	2	4	12	2	2
A-41	29	7	12	8	2	5
A-42	18	6	9	68	7	6
A-43	41	10	2	ND	13	37
A-44	2	19	ND	ND	1	ND
A-45	2	6	5	ND	1	ND
A-46	811	30	ND	367	31	23
A-47	39	21	ND	104	17	38
B-1	2	5	6	11	2	15
B-2	4	3	1	7	1	53
B-3	82	4	2	14	1	22
B-4	19	5	2	6	1	28
B-5	93	6	7	29	5	22
B-6	97	15	2	16	1	20
B-8	47	7	95	233	14	24
B-9	2	4	10	ND	7	11
B-10	22	11	72	33	8	3
B-11	19	3	18	43	16	26
B-12	61	8	14	30	8	39
B-13	13	10	26	34	14	66
B-14	104	13	ND	74	11	4

[Bảng 3-3]

Bảng 3 (tiếp theo)

Hợp chất số	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	Clint (μL/phút/mg)
B-15	8	4	ND	60	6	13
B-16	4	12	ND	9	1	10
C-1	72	4	7	16	4	10
C-2	104	2	16	ND	7	17
C-3	12	3	1	ND	0,4	9
C-4	224	23	7	ND	43	40
C-5	56	3	22	ND	4	29
C-6	268	9	6	31	4	74
D-1	96	1	9	ND	5	25
D-2	242	3	9	ND	5	103
D-3	130	1	26	ND	12	68
D-4	196	3	16	67	5	9
D-5	169	7	10	71	5	28
D-6	55	8	8	24	2	34
D-7	282	4	3	9	2	11
D-8	161	21	66	112	8	20
D-9	252	24	ND	28	3	53
D-10	261	34	ND	307	28	107
D-11	6	3	ND	2	0,3	24
D-12	15	14	ND	6	0,4	18
D-13	29	18	ND	6	1	88
D-14	1596	7	ND	117	10	15
D-15	1242	17	ND	118	11	91
D-16	48	6	ND	17	1	51
E-1	40	12	2	6	0,4	17
E-2	86	22	6	19	2	42
E-3	33	5	4	7	2	149
E-4	131	11	6	26	5	168
E-5	19	8	5	17	3	78
E-6	34	17	8	28	6	105

[Bảng 3-4]

Bảng 3 (tiếp theo)

Hợp chất số	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	Clint (μL/phút/mg)
E-7	334	6	1	8	0,4	5
E-8	137	2	3	ND	2	1
E-9	95	11	7	57	6	13
E-10	84	23	4	27	3	51
E-11	454	5	6	73	6	11
E-12	260	17	3	8	2	160
E-13	290	1	30	84	6	25
E-14	343	17	13	71	7	22
E-15	287	4	20	152	7	21
E-16	352	12	33	87	7	< 1
E-17	199	6	31	110	7	24
E-18	366	5	7	122	8	29
E-19	332	34	9	87	9	115
E-20	467	13	37	103	11	18

E-21	189	24	30	109	14	13
E-22	302	4	6	87	3	18
E-23	61	6	31	47	4	98
E-24	189	20	26	63	5	10
E-25	284	11	ND	28	7	8
E-26	13	6	ND	5	0,6	13
F-1	246	5	7	ND	3	10
F-2	383	5	8	66	8	15
F-3	380	5	8	118	24	28
G-1	222	12	21	65	6	32
G-2	6	3	2	13	0,4	31
G-3	15	5	7	47	2	29
G-4	53	4	28	259	12	26
G-5	751	78	ND	374	57	86
G-6	32	15	ND	23	2	57
G-7	2468	46	ND	443	75	21

[Bảng 3-5]

Bảng 3 (tiếp theo)

Hợp chất số	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	Clint (μL/phút/mg)
G-8	53	7	ND	232	25	26
G-9	230	13	ND	444	67	22
H-1	7	2	9	21	5	39
H-2	49	2	31	ND	16	77
H-3	2	4	5	ND	1	149
H-4	8	12	9	6	1	11
H-5	115	2	6	ND	4	26
I-1	25	3	5	15	3	19
I-2	47	3	25	103	11	12
I-3	55	2	32	120	21	16
I-4	275	4	444	ND	83	25
J-1	58	4	38	29	8	11
J-2	495	11	351	ND	130	16
J-3	308	11	854	972	123	23
J-4	877	14	> 2000	> 2000	1061	67
J-5	117	8	7	29	4	20
J-6	86	7	14	27	7	45
J-7	627	12	101	380	29	30
J-8	15	2	24	77	5	3
J-9	64	3	167	232	17	23
J-10	42	10	8	13	2	28
J-11	48	17	13	27	6	47
J-12	2287	ND	226	471	180	19
J-13	29	4	196	281	80	39
J-14	22	3	121	123	37	34
J-15	56	12	ND	284	46	225
K-1	55	3	3	14	4	97
K-2	73	4	6	27	6	234
K-3	84	5	9	31	10	247
K-4	106	11	6	25	5	129

[Bảng 3-6]

Bảng 3 (tiếp theo)

Hợp chất số	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	Clint (µL/phút/mg)
K-5	139	9	25	110	23	245
K-6	227	15	25	83	21	499
K-7	31	14	9	27	7	357
K-8	209	14	68	122	29	103
K-9	23	8	17	34	8	185
K-10	128	8	25	81	16	69
K-11	278	15	93	230	85	437
K-12	10	14	7	27	6	546
K-13	115	9	18	53	13	321
L-1	6	2	21	41	17	10
M-1	5	4	27	28	13	59
N-1	1	2	20	ND	28	8
N-2	1	1	193	ND	60	11
N-3	4	5	475	ND	311	19
P-1	2	ND	ND	22	6	15
P-2	8	ND	ND	337	109	3
P-3	3	10	ND	223	96	37
P-4	34	16	ND	45	24	1
P-5	11	11	ND	447	31	2
P-6	13	9	ND	8	4	4
P-7	7	7	ND	72	7	12
Ref-1	7	17	7	91	7	20
Ref-2	364	12	8	35	3	12
Ref-3	5	12	2	10	1	11
Ref-4	11	9	2	18	2	32
Ref-5	292	11	113	418	27	< 1

ND: Không được xác định

[0462] (Ví dụ thử nghiệm 7)

Hiệu quả chống khối u *in vivo*

Hiệu quả của hợp chất A-1 chống các tế bào ung thư đột biến KRAS được đánh giá như được mô tả dưới đây sử dụng chuột có khối u.

[0463] Các tế bào ung thư phổi ở người đột biến Calu-6 KRAS được cấy ghép vào chuột trụi lông (CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj, giống cái, 5 tuần tuổi, Charles River) bằng cách tiêm dưới da huyền phù tế bào vào cạnh bụng sử dụng kim 26G. Những con chuột này được chia thành 5 nhóm (8 con mỗi nhóm) theo liều lượng của hợp chất thử nghiệm và cách cho dùng hợp chất thử nghiệm được bắt

đầu ở 17 ngày sau khi cấy ghép, khi thể tích khối u đạt xấp xỉ 200 mm³. Chuột trong 4 nhóm (các nhóm xử lý A-1) được cho dùng qua đường miệng 0,0625 mg/kg, 0,25 mg/kg, 1 mg/kg hoặc 4 mg/kg hợp chất A-1 mỗi lần sử dụng DMSO 10%/Cremophor EL 10%/PEG400 15%/HPCD 15% là dung môi (tá dược). Chuột trong nhóm còn lại (đối chứng tá dược) được cho dùng qua đường miệng một mình dung môi. Việc cho dùng hợp chất thử nghiệm hoặc dung môi được thực hiện một lần mỗi ngày trong 10 ngày.

[0464] Các thể tích khối u được đo ở 20 ngày, 24 ngày và 27 ngày sau cấy ghép. Các thể tích khối u được tính toán bằng công thức được thể hiện dưới đây sau khi đo các đường kính dài và các đường kính ngắn của khối u sử dụng thước cặp. Các kết quả được thể hiện trên Fig.13. Fig.13 là đồ thị thể hiện thay đổi theo thời gian về thể tích khối u (trung bình $\pm$ SD). Trục hoành (trục X) thể hiện ngày sau cấy ghép và trục tung (trục Y) thể hiện thể tích khối u.

Thể tích khối u (mm³) = $1/2 \times$ đường kính dài (mm) $\times$ đường kính ngắn (mm) $\times$ đường kính ngắn (mm)

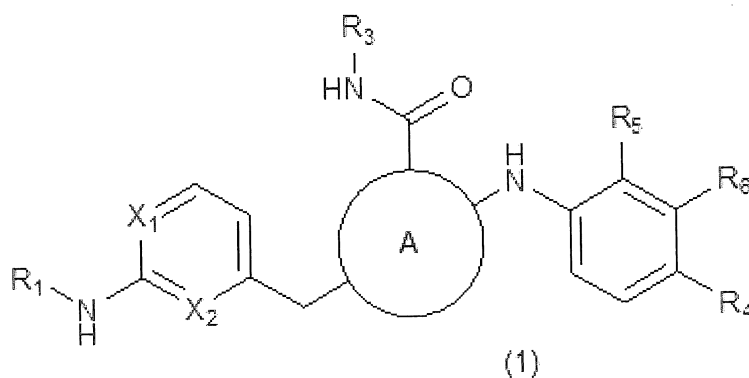
Khả năng áp dụng công nghiệp

[0465] Các hợp chất, các muối hoặc các solvat, các tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK, các tác nhân ức chế MEK, các dược phẩm, và các tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào theo sáng chế có thể sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh tế bào, cụ thể là các bệnh ung thư.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (1) dưới đây hoặc muối được dụng của nó hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này:

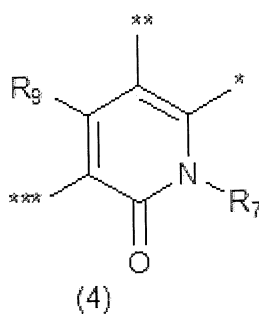
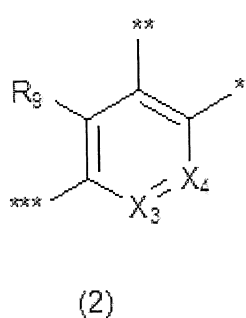
[Công thức hóa học 1]



trong đó:

vòng A là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2) hoặc (4) dưới đây (trong đó các liên kết được biểu thị bằng *, ** và *** lần lượt được liên kết với -NH-, -CONH- và -CH₂-):

[Công thức hóa học 2]



X₁, X₂, X₃ và X₄ mỗi nhóm độc lập là -CR₂= hoặc -N=;

R₂ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R₁ là -S(=O)₂-NH-R₈ hoặc -S(=O)₂-R₈;

R₈ là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm

C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thể tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl;

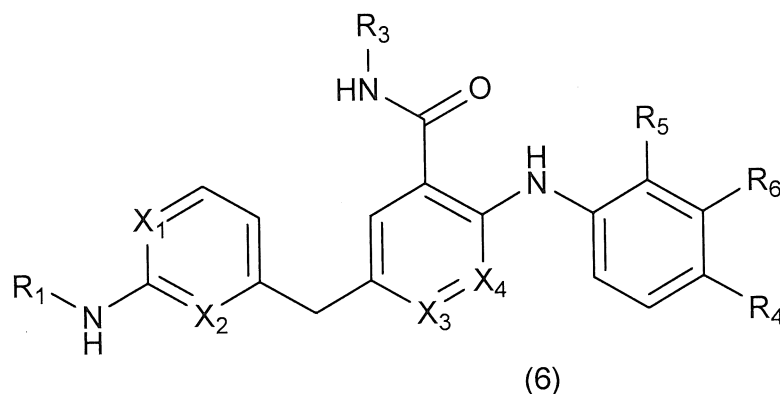
R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl;

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl; và

R_9 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl.

2. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (1) là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (6) dưới đây:

[Công thức hóa học 3]



trong đó:

X_1 , X_2 , X_3 và X_4 mỗi nhóm độc lập là $-CR_2=$ hoặc $-N=$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_1 là $-S(=O)_2-NH-R_8$ hoặc $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy

ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl; và

R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl.

3. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

R_8 là nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkoxy) hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử halogen; và

R_6 là nguyên tử hydro và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl.

4. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R_8 là nhóm C1-4 alkyl (nhóm C1-4 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử flo hoặc nhóm C1-4 alkoxy) hoặc nhóm xyclopropyl (nhóm xyclopropyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-4 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl, nhóm xyclopropyl, hoặc nhóm

C1-4 alkoxy (nhóm C1-4 alkoxy được thể tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử flo; và

R_6 là nguyên tử hydro và R_4 là nguyên tử iot hoặc nhóm xyclopropyl.

5. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R_2 là nguyên tử flo;

R_1 là $-S(=O)_2-NH-R_8$;

R_8 là nhóm C1-4 alkyl;

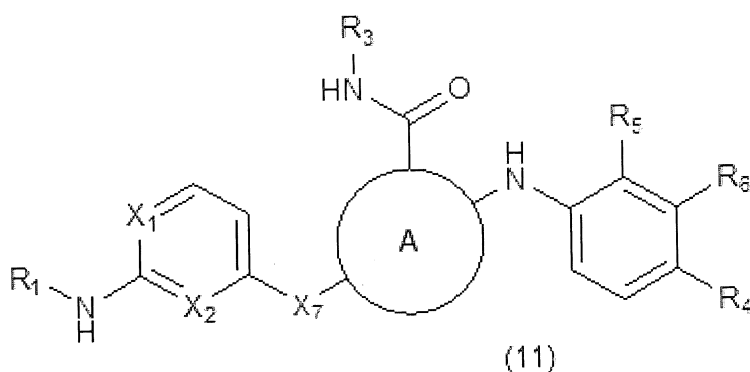
R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm xyclopropyl;

R_5 là nguyên tử flo; và

R_6 là nguyên tử hydro và R_4 là nguyên tử iot hoặc nhóm xyclopropyl.

6. Tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK chứa hợp chất được biểu hiện bằng công thức chung (11) dưới đây hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này làm thành phần hoạt chất

[Công thức hóa học 4]

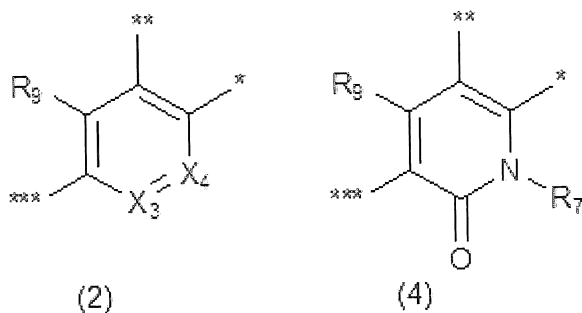


trong đó:

vòng A là nhóm được thể hiện bởi công thức chung (2) hoặc (4) dưới đây (trong đó các liên kết được biểu thị bởi *, **, và *** được liên kết lần lượt

với -NH-, -CONH- và -X₇-):

[Công thức hóa học 5]



X₁, X₂, X₃ và X₄ mỗi nhóm độc lập là -CR₂= hoặc -N=;

R₂ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

X₇ là -CH₂-;

R₁ là -S(=O)₂-NH-R₈ hoặc -S(=O)₂-R₈;

R₈ là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R₃ là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R₅ là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl;

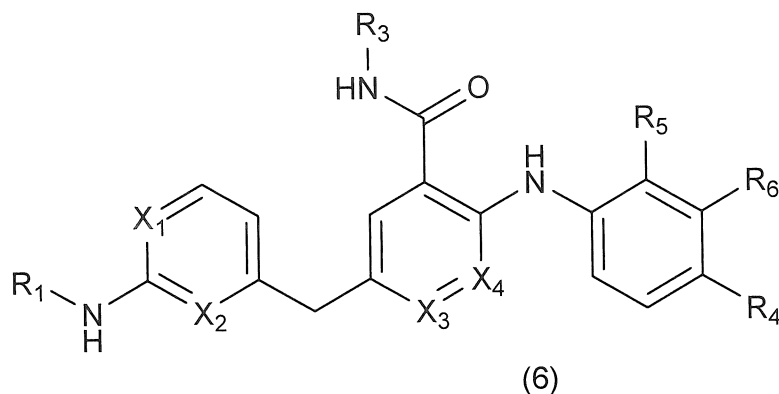
R₆ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R₄ là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl;

R₇ là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl; và

R₉ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl.

7. Tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK theo điểm 6, trong đó hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (11) là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (6) dưới đây:

[Công thức hóa học 6]



trong đó:

X_1 , X_2 , X_3 và X_4 mỗi nhóm độc lập là $-CR_2=$ hoặc $-N=$;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-6 alkyl;

R_1 là $-S(=O)_2-NH-R_8$ hoặc $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm C3-6 xycloalkyl được thể tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thể tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl; và

R_6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkyl và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl.

8. Tác nhân làm ổn định phức chất RAF/MEK theo điểm 6 hoặc 7, trong đó:

R_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

R_8 là nhóm C1-6 alkyl (nhóm C1-6 alkyl được thể tùy ý bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-6 alkoxy) hoặc nhóm C3-6 xycloalkyl một vòng (nhóm

C3-6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C1-6 alkyl);

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, hoặc nhóm C1-6 alkoxy (nhóm C1-6 alkoxy được thế tùy ý bằng nhóm hydroxy);

R_5 là nguyên tử halogen; và

R_6 là nguyên tử hydro và R_4 là nguyên tử halogen hoặc nhóm xyclopropyl.

9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này, hợp chất này được lựa chọn trong số:

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid,

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

N-xyclopropyl-5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid,

N-xyclopropyl-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxibenamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-

(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propan-2-ylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metoxymetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-metylpropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxcyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-hydroxyetoxi)benzamid,

5-[[3-(etilsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid,

5-[[3-(etilsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxibenamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamid)phenyl]metyl]benzamid,

4-flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-

(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

N-xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-metylxcyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxibenzamid,

3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-metylsulfanylanilino)benzamid,

2-(4-etylnyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

2-(4-bromo-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

2-(2-clo-4-iodoanilino)-5-[[3-(etylsulfonylamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-N-metoxibenzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(oxan-4-ylsulfonylamino)phenyl]metyl]benzamid,

2-[4-(diflometylsulfanyl)-2-floanilino]-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

3,4-diflo-2-[(4-flo-1-benzothiophen-5-yl)amino]-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]oxybenzamid,

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxy-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid,

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-N-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]-6-oxopyridin-3-carboxamit,

5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit,

5-(2-flo-4-iodoanilino)-2-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]pyridin-4-carboxamit,

5-(2-flo-4-iodoanilino)-8-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]imidazo[1,5-a]pyridin-6-carboxamit,

5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamit,

5-flo-4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-6-oxopyridin-3-carboxamit,

4-(2-flo-4-iodoanilino)-1-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit, và

1-[[2-(etylsulfonoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-4-(2-flo-4-iodoanilino)-5-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit.

10. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này, hợp chất này được lựa chọn trong số:

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamit,

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamit,

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamit,

N-xyclopropyl-5-[[2-(etylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-
3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid,

N-xyclopropyl-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(2-floetylsulfamoylamino)pyridin-
4-yl]metyl]-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-
(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-[(2-metylpropan-2-
yl)oxy]benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-
(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-metoxibenamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-
(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid,

5-[[2-(xyclopropylsulfamoylamino)-3-flopyridin-4-yl]metyl]-3,4-
diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(propan-2-
ylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-
metoxyetylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(2-
metylpropylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-[(1-
metylxcyclobutyl)sulfamoylamino]pyridin-4-yl]metyl]benamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-
(propylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-

(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-N-(2-hydroxyetoxy)benzamid,

5-[[3-(etylsulfonamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)benzamid,

5-[[3-(etylsulfonamino)-2-flophenyl]metyl]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-N-metoxibenamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metyl]benamid,

3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[2-flo-3-(metansulfonamid)phenyl]metyl]benamid,

4-flo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid, và

N-xyclopropyl-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid.

11. Hợp chất hoặc muối được dùng của nó, hoặc solvat được dùng của hợp chất hoặc muối này, hợp chất này được lựa chọn trong số:

N-xyclopropyl-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid,

2-(2-flo-4-iodoanilino)-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]-1-metyl-6-oxopyridin-3-carboxamid, và

2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid.

12. 2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benamid hoặc muối được dùng của

nó, hoặc solvat được dùng của hợp chất hoặc muối này.

13. 2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid hoặc muối natri của nó, hoặc solvat được dùng của hợp chất hoặc muối này.

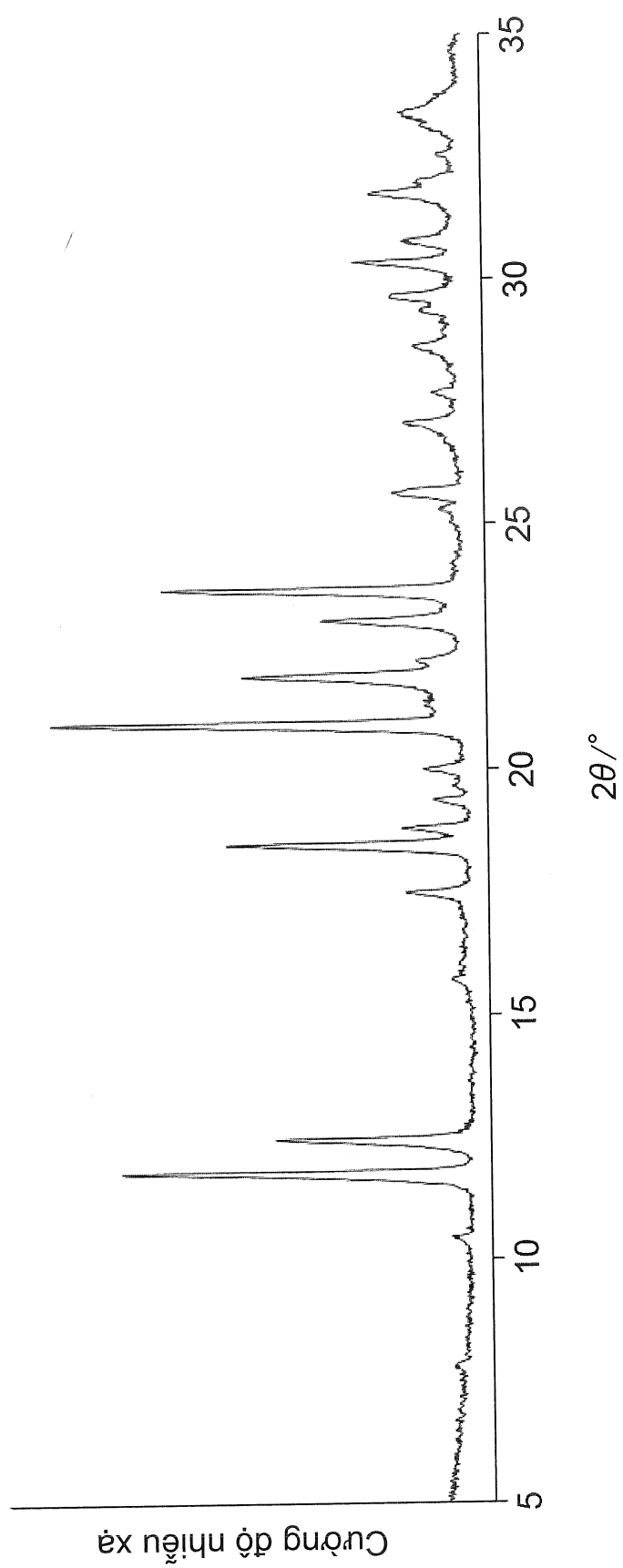
14. 2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid hoặc muối được dùng của nó.

15. 2-(4-Xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid hoặc muối natri của nó.

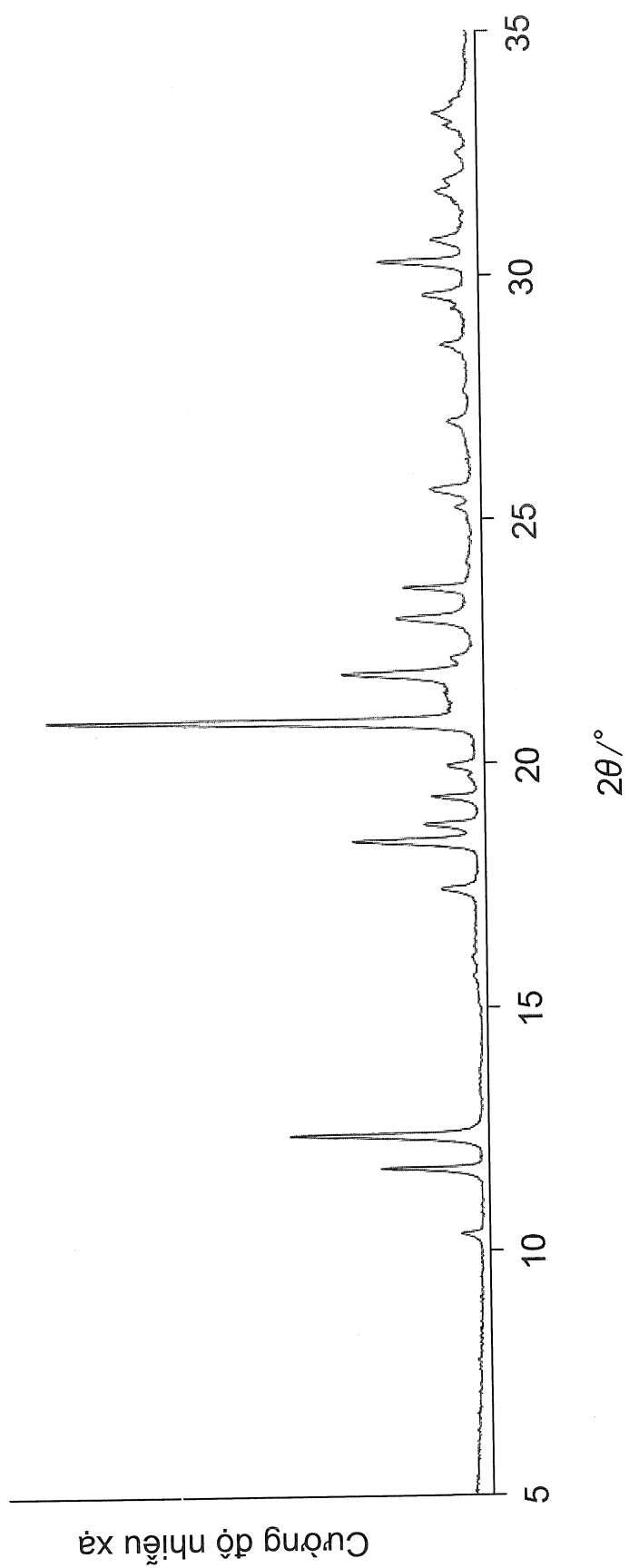
16. Muối natri của 2-(4-xyclopropyl-2-floanilino)-3,4-diflo-5-[[3-flo-2-(metylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]metyl]benzamid.

17. Dược phẩm chứa hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 làm hoạt chất.

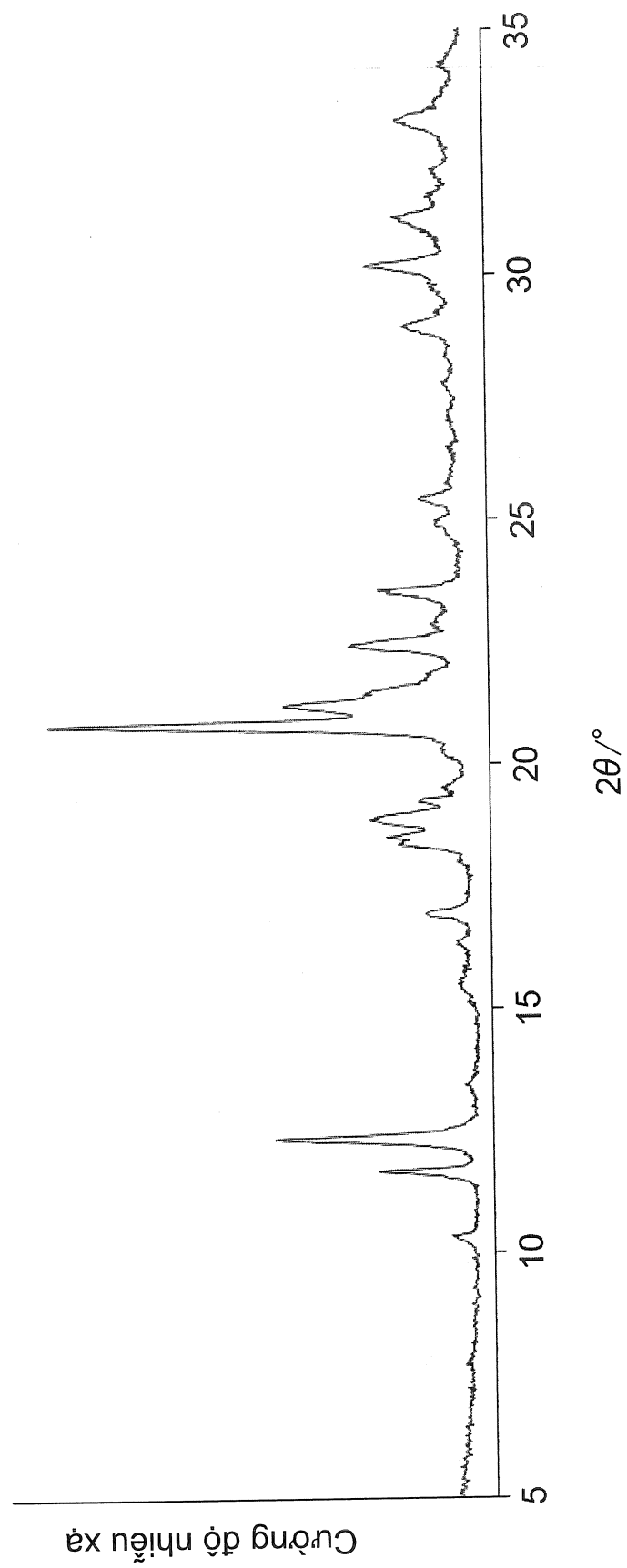
1 / 13

Fig.1

2 / 13

Fig.2

3 / 13

Fig.3

4 / 13

Fig.4

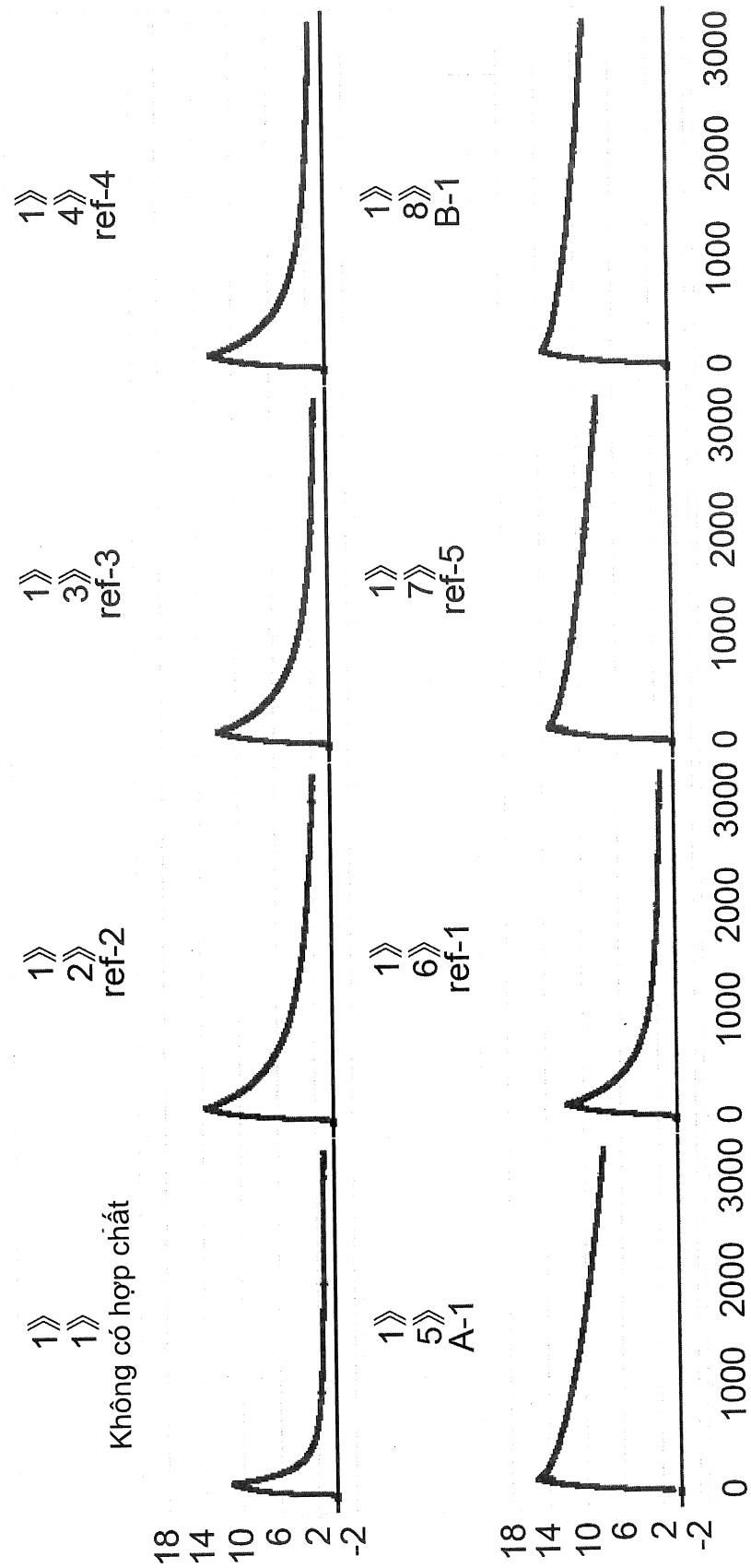


Fig.5

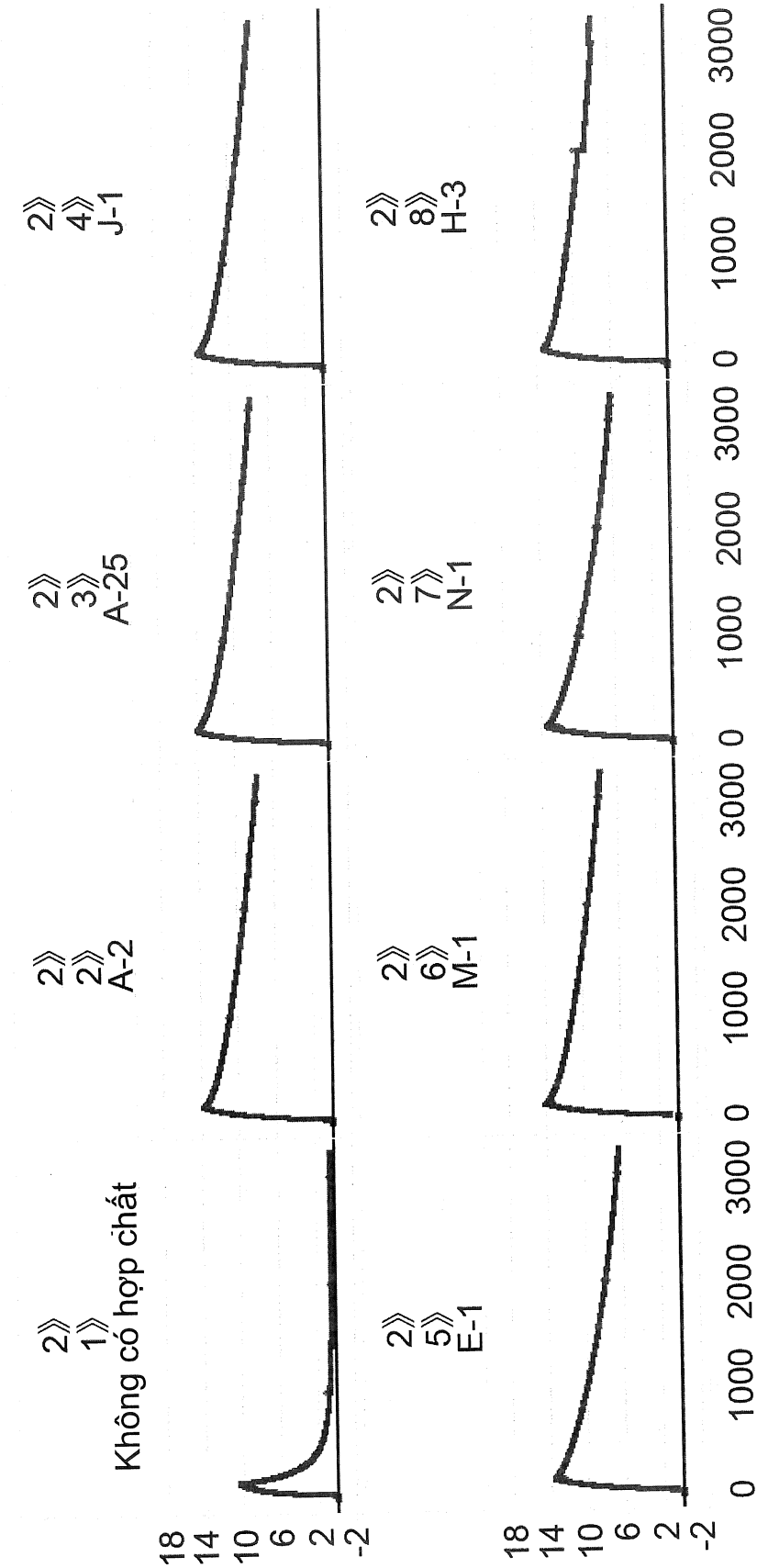
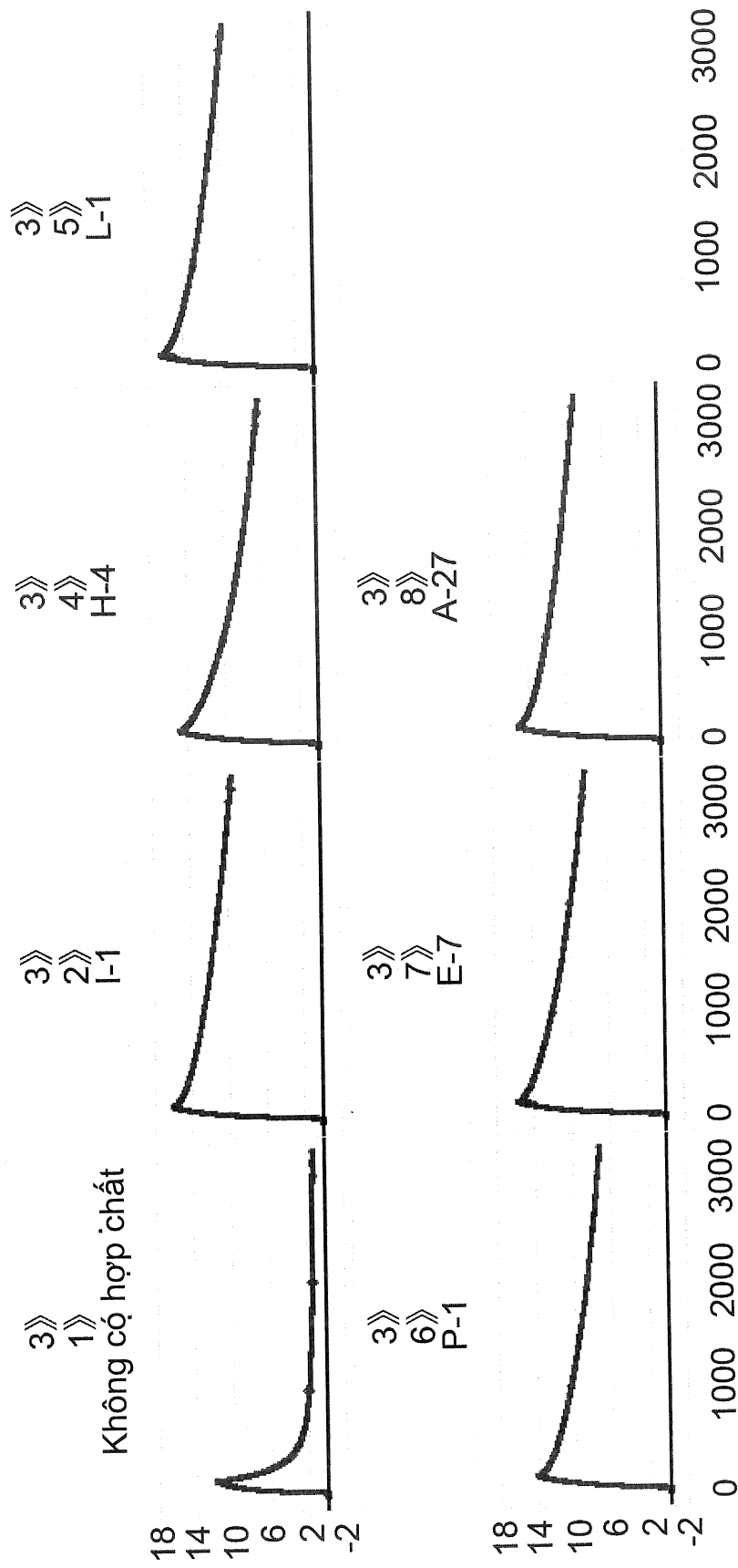


Fig.6



7 / 13

Fig.7

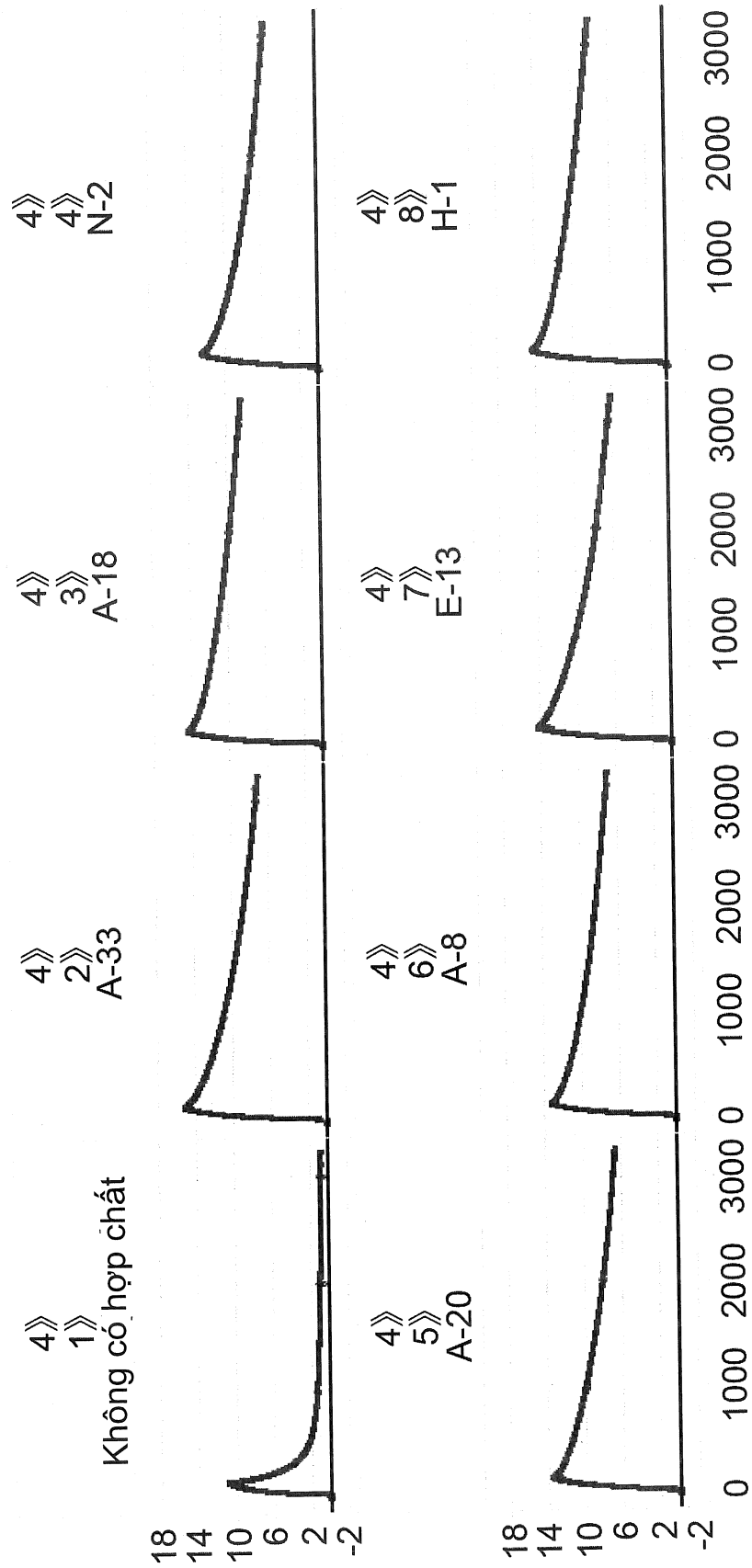


Fig.8

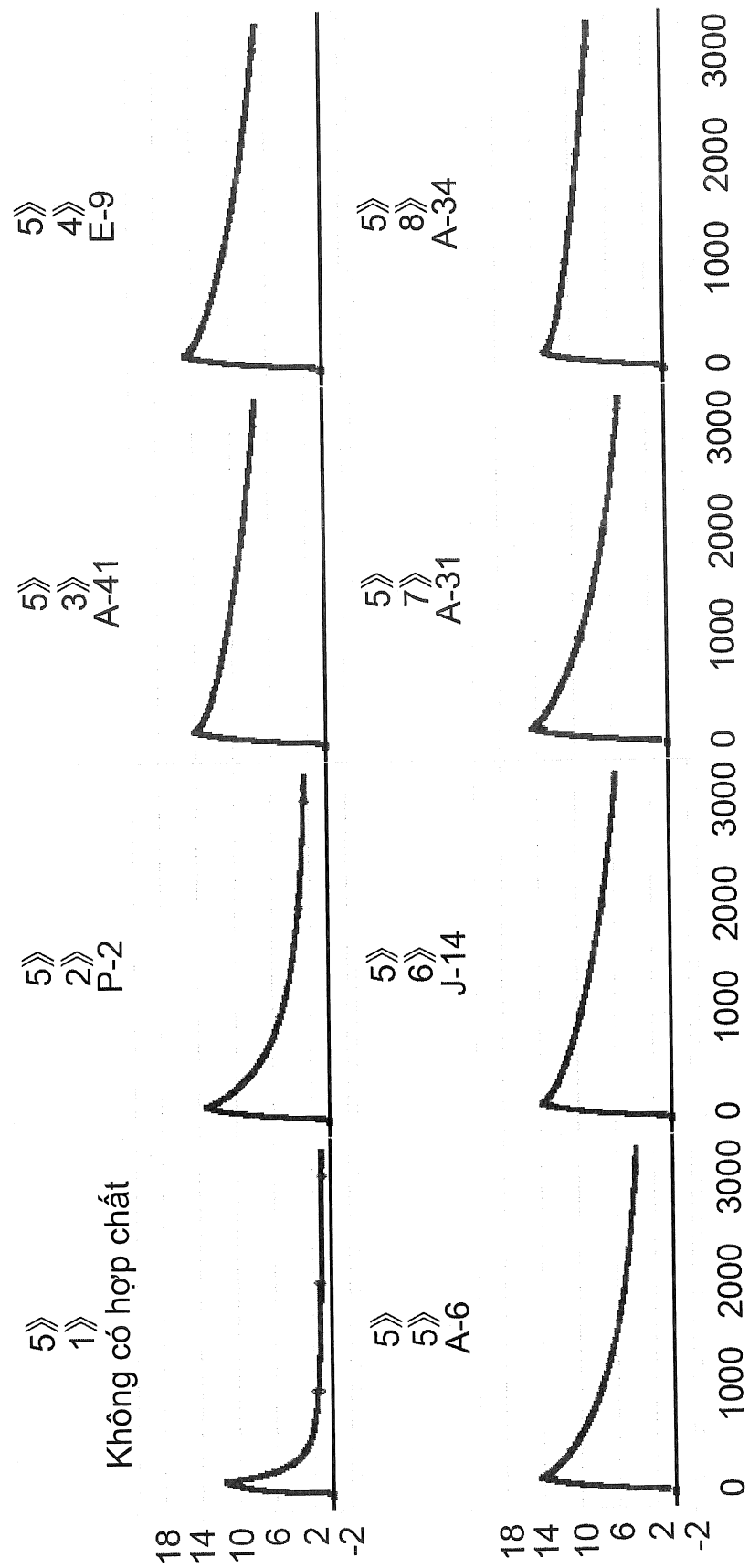
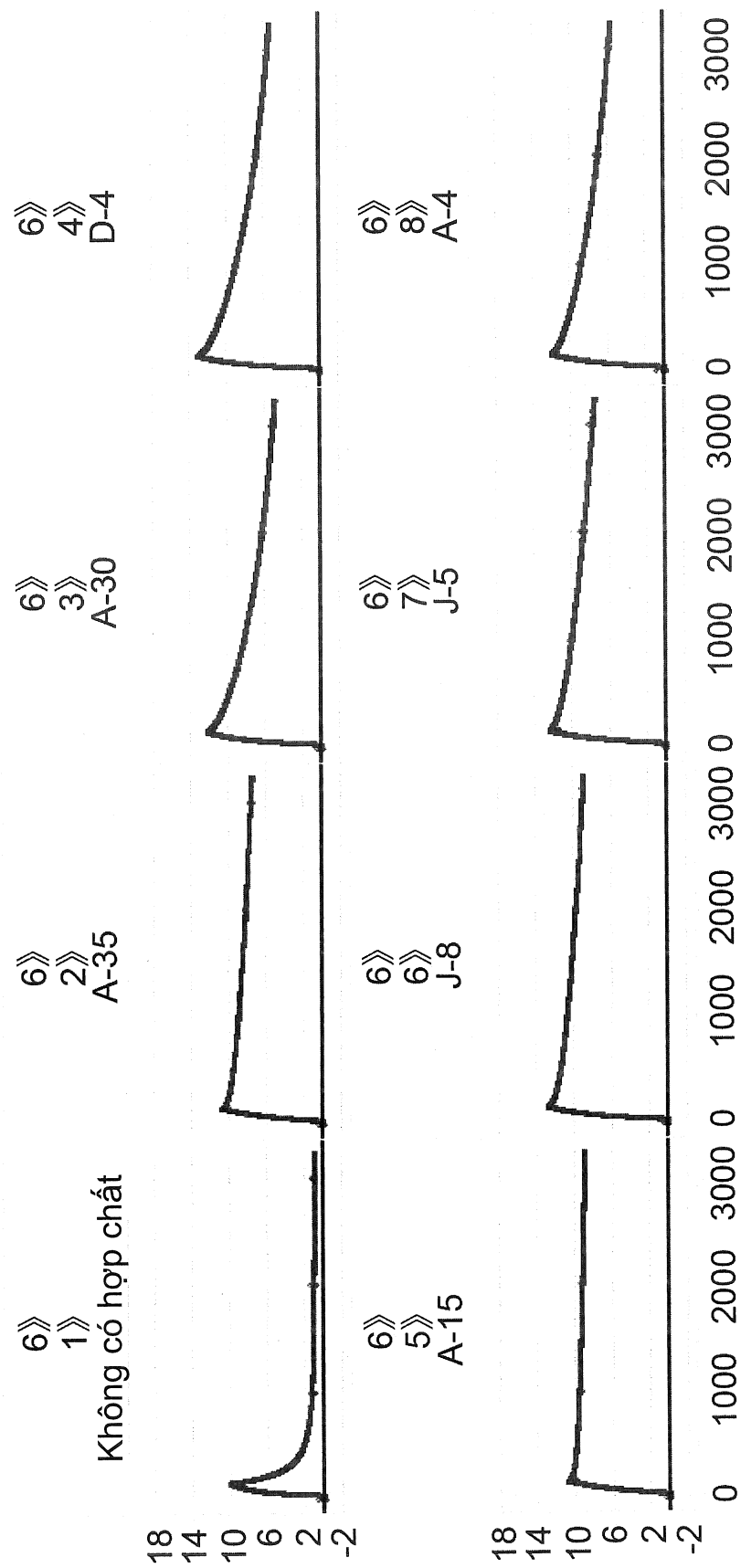


Fig.9



10 / 13

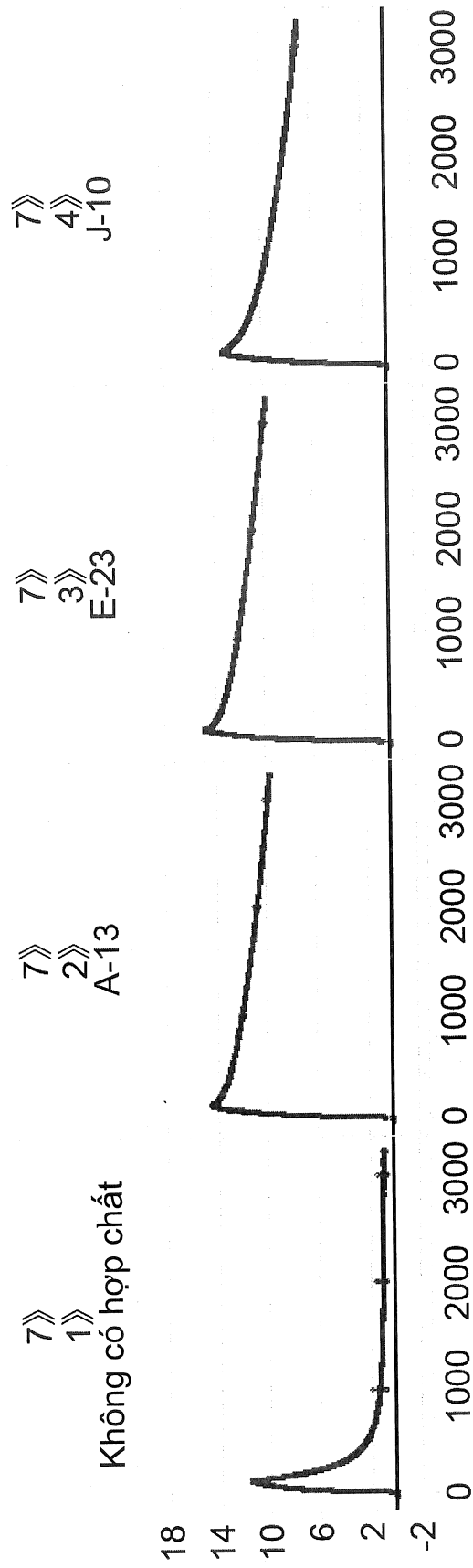
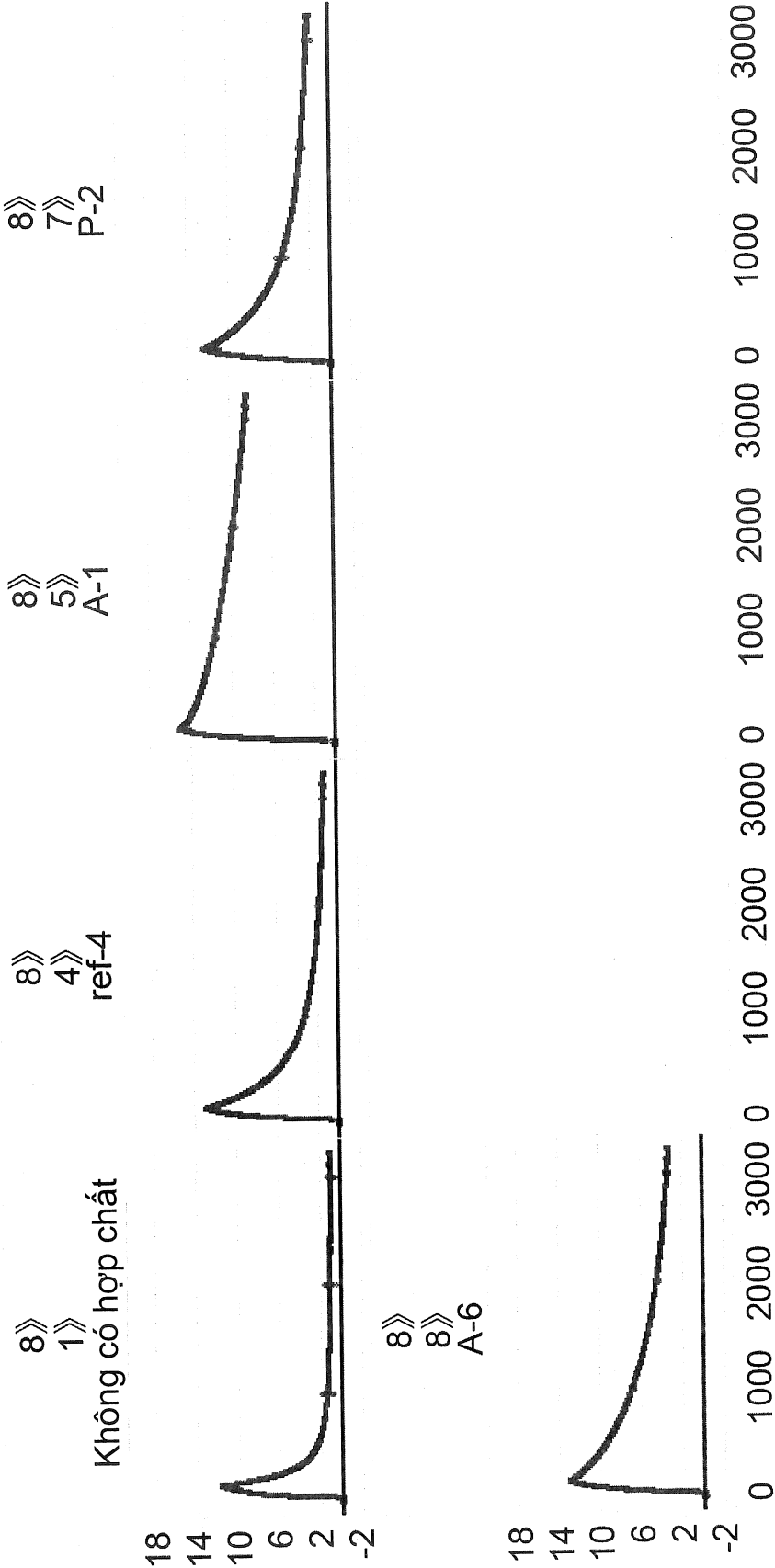
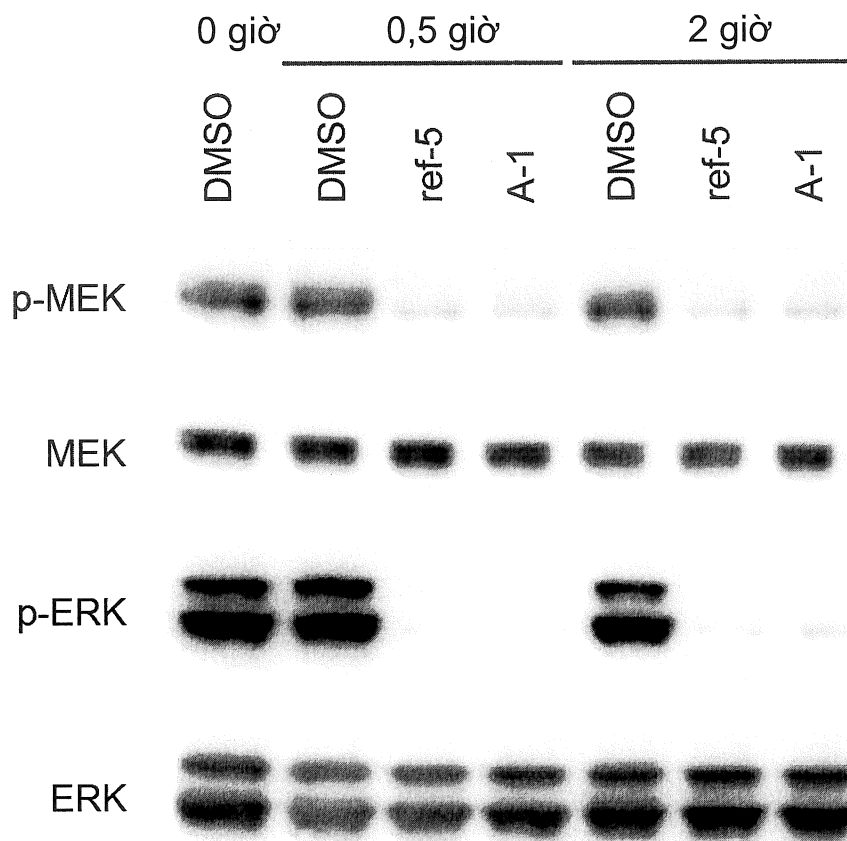
Fig.10

Fig.11





13 / 13

Fig.13