



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0046180
(43) 공개일자 2017년04월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/64 (2006.01) A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 213/64 (2013.01)
A61K 31/4355 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7009244
(22) 출원일자(국제) 2015년09월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년04월05일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2015/089332
(87) 국제공개번호 WO 2016/037578
국제공개일자 2016년03월17일
(30) 우선권주장
PCT/CN2014/000834 2014년09월10일 중국(CN)
- (71) 출원인
글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로
프먼트 리미티드
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드
980 (우: 티더블유8 9지에스)
- (72) 발명자
청, 무이
미국 19406 펜실베이니아주 피에이 킹 오브 프러시
아 스웨들랜드 로드 709
데마르티노, 마이클 피.
미국 19406 펜실베이니아주 피에이 킹 오브 프러시
아 스웨들랜드 로드 709
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **형질감염 중 재배열 (RET) 억제제로서의 신규 화합물**

(57) 요약

본 발명은 형질감염 중 재배열 (RET) 키나제의 억제제인 신규 화합물, 그를 함유하는 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 위장 감수성, 운동성 및/또는 분비 및/또는 복부 장애 또는 질환의 정상화, 및/또는 설사-우세형, 변비-우세형 또는 교대 대변 패턴, 기능성 복부팽창, 기능성 변비, 기능성 설사, 상세불명의 기능성 장 장애, 기능성 복부 통증 증후군, 만성 특발성 변비, 기능성 식도 장애, 기능성 위십이지장 장애, 기능성 항문직장 통증, 염증성 장 질환을 포함한 모든 분류의 과민성 장 증후군 (IBS), 증식성 질환 예컨대 비소세포 폐암, 간세포성 암종, 결장직장암, 수질성 갑상선암, 여포성 갑상선암, 역형성 갑상선암, 유두상 갑상선암, 뇌 종양, 복막강암, 고형 종양, 다른 폐암, 두경부암, 신경교종, 신경모세포종, 폰 히펠-린다우 증후군 및 신장 종양, 유방암, 난관암, 난소암, 이행 세포암, 전립선암, 식도 및 위식도 접합부의 암, 담도암, 선암종, 및 증가된 RET 키나제 활성을 갖는 임의의 악성종양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 RET 기능장애와 관련되거나 RET 활성의 조정이 치료 이익을 가질 수 있는 질환과 관련된 치료를 위한, 단독 또는 조합으로의 요법에서의 그의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4412 (2013.01)

A61K 31/4427 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

C07D 401/12 (2013.01)

C07D 405/12 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

C07D 491/048 (2013.01)

(72) 발명자

에이담, 힐러리 쉐크

미국 19406 펜실베이니아주 피에이 킹 오브 프러시아
스웨들랜드 로드 709

관, 허핑 에이미

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지앙
하이-테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 넘버 3

친, 동희

미국 19406 펜실베이니아주 피에이 킹 오브 프러시아
스웨들랜드 로드 709

우, 청더

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지앙
하이-테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 넘버 3

공, 쟈

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지앙
하이-테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 넘버 3

양, 해영

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지앙
하이-테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 넘버 3

유, 하이유

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지앙
하이-테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 넘버 3

장, 지리우

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지앙
하이-테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 넘버 3

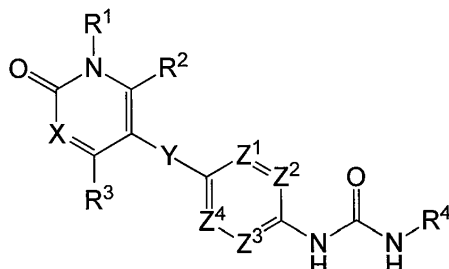
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



여기서

X는 N 또는 CR⁵이고;

Y는 결합 또는 -O-이고;

Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR⁶이고;

R¹은 수소, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 (C₃-C₆)시클로알킬이고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₆)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₆)알킬)((C₁-C₆)알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시는 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시에 의해 임의로 치환되고;

R⁴는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 시아노, 페닐, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, -OR⁷, -CONR⁸R⁹, -SO₂R⁷, 및 -SO₂NR⁸R⁹로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, -NR⁸R⁹ 또는 -CONR⁸R⁹에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴 치환기는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환되고;

R⁵는 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₆)알킬)아미노-, 또는 ((C₁-C₆)알킬)((C₁-C₆)알킬)아미노-이고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시는 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시에 의해 임의로 치환되거나;

또는 R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-로부터 독립적으로 선택

택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^6 은 독립적으로 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 시클로알콕시, 아미노, $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-, 및 $((C_1-C_6)$ 알킬) $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, 또는 $-NR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C_3-C_6) 시클로알킬은 (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 히드록실, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 및 할로 (C_1-C_4) 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬은 (C_1-C_4) 알킬 및 할로 (C_1-C_4) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^8 및 R^9 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 아미노 (C_1-C_4) 알킬-, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_1-C_4) 알킬-, 및 $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_1-C_4) 알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

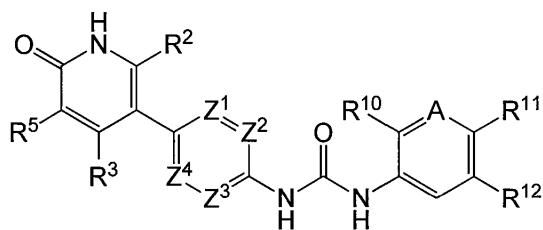
또는 R^8 및 R^9 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 또는 히드록시 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되며;

단 화합물은 1-(4-(5-히드록시-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-페닐우레아, 1-(5-(tert-부틸)이속사졸-3-일)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-에틸페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(p-톨릴)우레아, 1-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아, 또는 1-(4-(tert-부틸)페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 XII에 의해 나타내어진 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 XII>



여기서

A는 N 또는 CR^{13} 이고;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6 이고;

R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 시클로알콕시, 아미노, $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-, 및 $((C_1-C_6)$ 알킬) $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 또는 (C_3-C_6) 시클로알콕시는 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 또는 (C_3-C_6) 시클로알콕시에 의해 임의로 치

환되고;

R^5 는 수소, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 시클로알콕시, 아미노, $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-, 또는 $((C_1-C_6)$ 알킬) $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-이고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 또는 (C_3-C_6) 시클로알콕시는 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, 또는 (C_3-C_6) 시클로알콕시에 의해 임의로 치환되거나;

또는 R^3 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, (C_3-C_6) 시클로알콕시, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, 및 $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^6 은 독립적으로 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 시클로알콕시, 아미노, $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-, 및 $((C_1-C_6)$ 알킬) $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, 또는 $-NR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C_3-C_6) 시클로알킬은 (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 히드록실, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 및 할로 (C_1-C_4) 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬은 (C_1-C_4) 알킬 및 할로 (C_1-C_4) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 아미노 (C_1-C_4) 알킬-, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_1-C_4) 알킬-, 및 $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_1-C_4) 알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 또는 히드록시 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되고;

R^{10} 은 수소, 할로젠, 또는 (C_1-C_4) 알콕시이고;

R^{11} 은 수소, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, $-OR^7$, 또는 $-CONR^8R^9$ 이고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, 또는 $-NR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되고;

R^{12} 는 수소, 할로젠, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬이고;

R^{13} 은 수소, 할로젠, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되며;

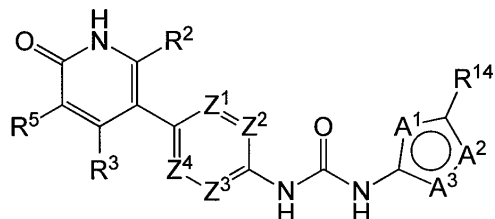
단 화합물은 1-(4-(5-히드록시-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-페닐우레아가 아니고;

단 A가 CR¹³인 경우에, R¹⁰, R¹¹, R¹², 및 R¹³ 중 적어도 1개는 수소이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 XIX에 의해 나타내어진 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 XIX>



여기서

A¹, A², 및 A³ 중 1개는 O, S, 및 NR¹⁵로부터 선택되고, 나머지 2개는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고;

Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR⁶이고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₆)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₆)알킬)((C₁-C₆)알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시는 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시에 의해 임의로 치환되고;

R⁵는 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₆)알킬)아미노-, 또는 ((C₁-C₆)알킬)((C₁-C₆)알킬)아미노-이고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시는 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시에 의해 임의로 치환되거나;

또는 R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R⁶은 독립적으로 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 시아노, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₆)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₆)알킬)((C₁-C₆)알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁷은 (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, 또는 -NR⁸R⁹에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C₃-C₆)시클로알킬은 (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, 히드록실, 히드록시(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 및 할로(C₁-C₄)알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬은 (C₁-C₄)알킬 및 할로(C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 아미노 (C_1-C_4) 알킬-, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_1-C_4) 알킬-, 및 $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_1-C_4) 알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 또는 히드록시 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되고;

R^{14} 는 수소, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 히드록실, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$, 및 $-SO_2NR^8R^9$ 이고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, 또는 $-NR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고;

R^{15} 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 또는 페닐이다.

청구항 4

제1항에 있어서, X는 CR^5 인 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, Y는 결합인 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 수소인 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 및 제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 페닐이고, 이는 플루오린, 염소, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 시아노, (C_1-C_4) 알콕시, 히드록시 (C_2-C_4) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_4) 알콕시-, 아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, (3-메틸옥세탄-3-일)옥시-, 및 $-CONH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, 또는 $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항 및 제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐이고, 이들 각각은 (C_1-C_4) 알킬 및 할로 (C_1-C_4) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 0, 1, 또는 2개는 N이고, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 0, 1, 또는 2개는 CR^6 인 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 수소, (C_1-C_4) 알킬, 또는 (C_1-C_4) 알콕시인 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 수소, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시인 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵은 수소, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시인 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁶은 독립적으로 플루오린, 염소, 메틸, 에틸, 디플루오로 메틸, 시클로프로필, 메톡시, 이소프로폭시, 및 디메틸아미노-로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서, 하기인 화합물:

1-(2-플루오로-4-(7-옥소-6,7-디히드로푸로[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(1-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-4-일)페닐)우레아;

1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(3-(디플루오로메틸)-4-이소프로폭시페닐)-3-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)우레아;

1-(2-플루오로-4-(5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(5'-에톡시-2-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(5'-에톡시-5-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-히드록시에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;

1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(2-시아노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-

4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;

1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;

1-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-(피페라진-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-시클로프로폭시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-메톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-플루오로-4-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아;

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아;

1-(2-(디플루오로메틸)-4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(4-에톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(2-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

- 1-(2-플루오로-4-(5-플루오로-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-플루오로-4-(4-플루오로-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(4-메틸-2-(7-옥소-6,7-디히드로푸로[2,3-c]피리딘-4-일)피리미딘-5-일)우레아;
- 1-(2-플루오로-4-(2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(모르폴리노메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;
- 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

- 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)우레아;
- 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- 2-(4-(3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드;
- 1-(5'-에톡시-4-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 2-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드;
- 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;
- 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(3-(tert-부틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;
- 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- 1-(4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- 1-(2-플루오로-4-(1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-(tert-부톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;

- 1-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- 1-(4-(2-시아노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-((2-시아노프로판-2-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시-1-메틸시클로부톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-이소프로필-3-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(6-클로로-5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아;
- 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;
- 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(6-이소프로폭시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아;
- 1-(3-(디플루오로메틸)-4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- 1-(2-플루오로-4-(5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-플루오로-4-(5-(메틸아미노)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(5'-에톡시-4-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)우레아;
- 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(2-모르폴리노에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(5'-메톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(6-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)피리딘-3-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트

리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(5'-에톡시-6'-에틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(5'-에톡시-5-플루오로-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(6-시클로프로필-5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(5'-에톡시-5-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(5-(3-플루오로프로폭시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;

1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(5'-에톡시-6-메톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(6-(디메틸아미노)-5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)우레아;

1-(5'-에톡시-6-이소프로폭시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-히드록시에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-((1,3-디메틸아제티딘-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2,3-디플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-플루오로-4-(5-(3-플루오로프로폭시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-히드록시프로판-2-일)옥시))-3-(트

리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로폭시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(3-(디플루오로메틸)-4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)페닐)-3-(4-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

1-(4-(2,2-디플루오로-3-히드록시프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

1-(4-(4-(디플루오로메톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

1-(4-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-5-프로폭시-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(히드록시메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로부톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

1-(2-플루오로-4-(5-이소프로폭시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-메틸-4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-플루오로-4-(6-옥소-5-프로폭시-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에톡시)-3-(트리플루오로

메틸)페닐)우레아;

1-(4-((1,3-디메틸피롤리딘-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시프로폭시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-플루오로-4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(6-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-메틸시클로부톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸-1,1-디옥시도티에탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(에톡시메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

1-(2-에톡시-4-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

(S)-1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-플루오로-4-(7-옥소-6,7-디히드로푸로[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;

1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(3-(디플루오로메틸)-4-이소프로폭시페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)우레아;

1-(4-(3,3-디플루오로시클로부톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

4-(3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;

1-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;

1-(4-(5-(디플루오로메톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸테트라히드로푸란-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-플루오로-4-(4-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(3-(디플루오로메틸)-4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;
또는

1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항에 있어서, 하기인 화합물:

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-히드록시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-히드록시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드;

1-(4-(1-아미노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(4-(1-(디메틸아미노)에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아;

1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아;

1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;

1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

1-(2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-

1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(4-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

1-(4-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(4-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;

1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아;

N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;

1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아; 또는

1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

과민성 장 증후군의 치료를 필요로 하는 인간에게 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 과민성 장 증후군을 치료하는 방법.

청구항 18

암의 치료를 필요로 하는 인간에게 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물 또는 제약상 허용되는 염.

청구항 20

과민성 장 증후군의 치료를 위한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 21

암의 치료를 위한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 22

RET에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 23

제22항에 있어서, 질환이 과민성 장 증후군인 용도.

청구항 24

제22항에 있어서, 질환이 암인 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 형질감염 중 재배열 (RET) 키나제의 억제제인 신규 화합물, 그를 함유하는 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 위장 감수성, 운동성 및/또는 분비 및/또는 복부 장애 또는 질환의 정상화, 및/또는 설사-우세형, 변비-우세형 또는 교대 대변 패턴, 기능성 복부팽창, 기능성 변비, 기능성 설사, 상세불명의 기능성 장 장애, 기능성 복부 통증 증후군, 만성 특발성 변비, 기능성 식도 장애, 기능성 위십이지장 장애, 기능성 항문직장 통증, 염증성 장 질환을 포함한 모든 분류의 과민성 장 증후군 (IBS), 증식성 질환 예컨대 비소세포 폐암, 간세포성 암종, 결장직장암, 수질성 갑상선암, 여포성 갑상선암, 역형성 갑상선암, 유두상 갑상선암, 뇌 종양, 복막강암, 고형 종양, 다른 폐암, 두경부암, 신경교종, 신경모세포종, 폰 히펠-린다우 증후군 및 신장 종양, 유방암, 난관암, 난소암, 이행 세포암, 전립선암, 식도 및 위식도 접합부의 암, 담도암 및 선암종, 및 증가된 RET 키나제 활성을 갖는 임의의 악성종양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 RET 기능장애와 관련되거나 RET 활성의 조절이 치료 이익을 가질 수 있는 질환과 관련된 치료를 위한, 단독 또는 조합으로의 요법에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 과민성 장 증후군 (IBS)은 선진국에서 개체의 10-20%에 이환된 흔한 질병이며, 비정상적 배변 습관, 복부팽창 및 내장 과민성을 특징으로 한다 (Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367:1626-1635). IBS의 병인은 공지되어 있지 않지만, 뇌와 위장관 사이의 장애, 장 마이크로바이옴에서의 장애 또는 증가된 염증으로부터 유발된 것으로 여겨진다. 유발된 위장 변화는 정상적인 장 통과에 영향을 미치며, 이는 설사 또는 변비를 유발한다. 게다가, 대부분의 IBS 환자에서 말초 신경계의 감각은 내장 과민성 또는 이질통을 유발한다 (Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16:1444-1454).

[0003] IBS는 기대 수명을 직접 변경하지는 않지만, 환자의 삶의 질에 상당한 영향을 미친다. 더욱이, IBS 연관 건강 관리를 위한 상당한 재정 비용 및 노동자 결근으로 인한 생산성 손실이 존재한다 (Nellesen, D., et al., J. Manag. Care Pharm., 2013, 19:755-764). IBS 환자의 삶의 질에 크게 영향을 미치는 가장 중요한 증상 중 1종은 내장통이다 (Spiegel, B., et al., Am. J. Gastroenterol., 2008, 103:2536-2543). IBS 연관 내장통을 억제하는 분자 전략은 IBS 환자의 삶의 질에 크게 영향을 미치고 연관 비용을 감소시킬 것이다.

[0004] 형질감염 중 재배열 (RET)은 보조-수용체 GDNF 패밀리 수용체 알파-1, 2, 3, 및 4와 각각 조합된 4종의 신경영양 인자인 신경교 세포주-유래 신경영양 인자 (GDNF), 뉴르투린, 아르테민 및 페르세핀 중 1종과 결합 시에 활성화되는 뉴런 성장 인자 수용체 티로신 키나제이다 (Plaza-Menacho, I., et al., Trends Genet., 2006, 22:627-636). RET는 피부 및 장에서 구심성 침해수용체의 발달 및 생존에서 중요한 역할을 하는 것으로 공지되어 있다. RET 키나제 녹-아웃 마우스는 장 뉴런이 결여되어 있고 다른 신경계 이상을 가지며, 이는 발생 중에 기능적 RET 키나제 단백질 산물이 필요하다는 것을 시사한다 (Taraviras, S. et al., Development, 1999, 126:2785-2797). 더욱이, 정상적인 결장 신경지배의 결여로 인한 결장 폐쇄를 특징으로 하는 허쉬쉬스프룽병을 갖는 환자의 집단 연구는 기능적 RET 돌연변이의 가족성 및 산발성 상실 둘 다의 보다 높은 비율을 갖는다 (Butler Tjaden N., et al., Transl. Res., 2013, 162:1-15).

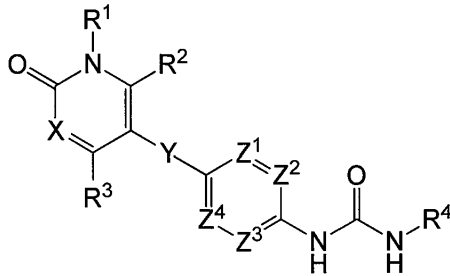
[0005] 유사하게, 이상 RET 키나제 활성화는 다발성 내분비 신생물 (MEN 2A 및 2B), 가족성 수질성 갑상선 암종 (FMTC), 유두상 갑상선 암종 (PTC) 및 허쉬쉬스프룽병 (HSCR)과 연관되어 있다 (Borello, M., et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17:403-419). MEN 2A는 RET의 세포의 시스테인-풍부 도메인에서의 돌연변이로부터 유발된 암 증후군이며, 이는 티로신 키나제 활성화의 구성적 활성화를 초래하는 디설파이드 결합을 통한 이량체화로 이어진다 (Wells Jr, S., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2013, 98:3149-3164). 이러한 돌연변이를 갖는 개체는 수질성 갑상선 암종 (MTC), 부갑상선 증식증, 및 크롬친화세포종이 발병할 수 있다. MEN 2B는 티로신 키나제 특이성을 변화시키는 RET에서의 Met918Thr 돌연변이에 의해 초래된다. MEN 2B는 MEN 2A와 유사하지만, 부갑상선 증식증이 결여되어 있으며, 또한 입술, 혀 및 장관의 다수의 점막 신경절의 발달로 이어진다. 프로모터 및 NH2-말단 도메인 또는 비관련 유전자(들)를 RET 키나제의 COOH-말단에 연결하여 수용체의 구성적으로 활성화된 키메라 형태를 유발하는 염색체 재배열 (RET/PTC)은 PTC에서 종양 개시 사건인 것으로 여겨진다

(Viglietto, G. et al., Oncogene, 1995, 11:1207-1210). PTC는 모든 갑상선 암종의 약 80%를 포괄한다. 이들 데이터는 RET의 억제제가 IBS 및 다른 위장 장애와 연관된 통증의 치료 및 구성적 RET 키나제 활성을 갖는 암의 치료를 위한 매력적인 치료 전략일 수 있다는 것을 제시한다.

발명의 내용

본 발명은 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

<화학식 I>



여기서

X는 N 또는 CR⁵이고;

Y는 결합 또는 -O-이고;

Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR⁶이고;

R¹은 수소, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 (C₃-C₆)시클로알킬이고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₆)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₆)알킬)((C₁-C₆)알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시는 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시에 의해 임의로 치환되고;

R⁴는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 시아노, 페닐, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, -OR⁷, -CONR⁸R⁹, -SO₂R⁷, 및 -SO₂NR⁸R⁹로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, -NR⁸R⁹ 또는 -CONR⁸R⁹에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴 치환기는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환되고;

R⁵는 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₆)알킬)아미노-, 또는 ((C₁-C₆)알킬)((C₁-C₆)알킬)아미노-이고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시는 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시에 의해 임의로 치환되거나;

또는 R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-로부터 독립적으로 선택

택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0018] 각각의 R^6 은 독립적으로 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, 할로 (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 시클로알콕시, 아미노, $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-, 및 $((C_1-C_6)$ 알킬) $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0019] R^7 은 (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, 또는 $-NR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C_3-C_6) 시클로알킬은 (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 히드록실, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 및 할로 (C_1-C_4) 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬은 (C_1-C_4) 알킬 및 할로 (C_1-C_4) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0020] R^8 및 R^9 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 아미노 (C_1-C_4) 알킬-, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_1-C_4) 알킬-, 및 $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_1-C_4) 알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0021] 또는 R^8 및 R^9 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 또는 히드록시 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되며;

[0022] 단 화합물은 1-(4-(5-히드록시-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-페닐우레아, 1-(5-(tert-부틸)이소사졸-3-일)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-에틸페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(p-톨릴)우레아, 1-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아, 또는 1-(4-(tert-부틸)페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아가 아니다.

[0023] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0024] 본 발명은 또한 과민성 장 증후군의 치료를 필요로 하는 인간에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 과민성 장 증후군을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 암의 치료를 필요로 하는 인간에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0025] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 과민성 장 증후군의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 암의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0026] 본 발명은 또한 RET에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 의학의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 과민성 장 증후군의 치료를 위한 의학의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 암의 치료를 위한 의학의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 화합물 A 유리 염기 무수물의 X선 분말 회절 패턴을 제시한다.

도 2는 화합물 A 유리 염기 무수물의 수화물 1의 라만 스펙트럼을 제시한다.

도 3은 화합물 A 유리 염기 무수물의 시차 주사 열량측정 트레이스를 제시한다.

도 4는 화합물 A 유리 염기 무수물의 열중량측정 분석 트레이스를 제시한다.

도 5는 화합물 A 유리 염기 수화물 1의 X선 분말 회절 패턴을 제시한다.

- 도 6은 화합물 A 유리 염기 수화물 1의 라만 스펙트럼을 제시한다.
- 도 7은 화합물 A 유리 염기 수화물 1의 시차 주사 열량측정 트레이스를 제시한다.
- 도 8은 화합물 A 유리 염기 수화물 1의 열중량측정 분석 트레이스를 제시한다.
- 도 9는 화합물 A 유리 염기 수화물 2의 X선 분말 회절 패턴을 제시한다.
- 도 10은 화합물 A 유리 염기 수화물 2의 라만 스펙트럼을 제시한다.
- 도 11은 화합물 A 유리 염기 수화물 2의 시차 주사 열량측정 트레이스를 제시한다.
- 도 12는 화합물 A 유리 염기 수화물 2의 열중량측정 분석 트레이스를 제시한다.
- 도 13은 화합물 A 유리 염기 수화물 3의 X선 분말 회절 패턴을 제시한다.
- 도 14는 화합물 A 유리 염기 수화물 3의 라만 스펙트럼을 제시한다.
- 도 15는 화합물 A 유리 염기 수화물 3의 시차 주사 열량측정 트레이스를 제시한다.
- 도 16은 화합물 A 유리 염기 수화물 3의 열중량측정 분석 트레이스를 제시한다.
- 도 17은 화합물 A 유리 염기 수화물 4의 X선 분말 회절 패턴을 제시한다.
- 도 18은 화합물 A 유리 염기 수화물 4의 라만 스펙트럼을 제시한다.
- 도 19는 화합물 A 유리 염기 수화물 4의 시차 주사 열량측정 트레이스를 제시한다.
- 도 20은 화합물 A 유리 염기 수화물 4의 열중량측정 분석 트레이스를 제시한다.
- 도 21은 화합물 A 유리 염기 수화물 5의 X선 분말 회절 패턴을 제시한다.
- 도 22는 화합물 A 유리 염기 수화물 5의 라만 스펙트럼을 제시한다.
- 도 23은 화합물 A 유리 염기 수화물 5의 시차 주사 열량측정 트레이스를 제시한다.
- 도 24는 화합물 A 유리 염기 수화물 5의 열중량측정 분석 트레이스를 제시한다.
- 도 25는 화합물 A 히드로클로라이드 무수물의 X선 분말 회절 패턴을 제시한다.
- 도 26은 화합물 A 히드로클로라이드 무수물의 라만 스펙트럼을 제시한다.
- 도 27은 화합물 A 히드로클로라이드 무수물의 시차 주사 열량측정 트레이스를 제시한다.
- 도 28은 화합물 A 히드로클로라이드 무수물의 열중량측정 분석 트레이스를 제시한다.
- 도 29는 화합물 A 히드로클로라이드 수화물의 X선 분말 회절 패턴을 제시한다.
- 도 30은 화합물 A 히드로클로라이드 수화물의 라만 스펙트럼을 제시한다.
- 도 31은 화합물 A 히드로클로라이드 수화물의 시차 주사 열량측정 트레이스를 제시한다.
- 도 32는 화합물 A 히드로클로라이드 수화물의 열중량측정 분석 트레이스를 제시한다.
- 도 33은 화합물 A 에실레이트의 X선 분말 회절 패턴을 제시한다.
- 도 34는 화합물 A 에실레이트의 라만 스펙트럼을 제시한다.
- 도 35는 화합물 A 에실레이트의 시차 주사 열량측정 트레이스를 제시한다.
- 도 36은 화합물 A 에실레이트의 열중량측정 분석 트레이스를 제시한다.
- 도 37은 화합물 A 술페이트의 X선 분말 회절 패턴을 제시한다.
- 도 38은 화합물 A 술페이트의 라만 스펙트럼을 제시한다.
- 도 39는 화합물 A 술페이트의 시차 주사 열량측정 트레이스를 제시한다.
- 도 40은 화합물 A 술페이트의 열중량측정 분석 트레이스를 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한
- [0029] X는 N 또는 CR⁵이고;
- [0030] Y는 결합 또는 -O-이고;
- [0031] Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR⁶이고;
- [0032] R¹은 수소, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 (C₃-C₆)시클로알킬이고;
- [0033] R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₆)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₆)알킬)((C₁-C₆)알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시는 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시에 의해 임의로 치환되고;
- [0034] R⁴는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 시아노, 페닐, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, -OR⁷, -CONR⁸R⁹, -SO₂R⁷, 및 -SO₂NR⁸R⁹로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, -NR⁸R⁹ 또는 -CONR⁸R⁹에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴 치환기는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환되고;
- [0035] R⁵는 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₆)알킬)아미노-, 또는 ((C₁-C₆)알킬)((C₁-C₆)알킬)아미노-이고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시는 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시에 의해 임의로 치환되거나;
- [0036] 또는 R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0037] 각각의 R⁶은 독립적으로 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 시아노, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₆)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₆)알킬)((C₁-C₆)알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0038] R⁷은 (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 또는 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, 또는 -NR⁸R⁹에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C₃-C₆)시클로알킬은 (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, 히드록실, 히드록시(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 및 할로(C₁-C₄)알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬은 (C₁-C₄)알킬 및 할로(C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0039] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4) 알킬, 및 할로(C_1-C_4)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

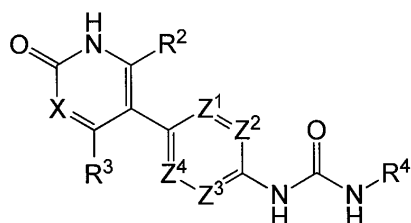
[0040] 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환되며;

[0041] 단 화합물은 1-(4-(5-히드록시-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-페닐우레아, 1-(5-(tert-부틸)이속사졸-3-일)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-에틸페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(p-톨릴)우레아, 1-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아, 또는 1-(4-(tert-부틸)페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아가 아닌 것인

[0042] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0043] 본 발명은 또한 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0044] <화학식 II>

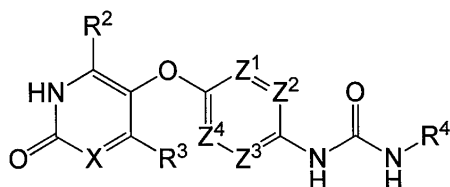


[0045]

[0046] 여기서 X, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 화학식 I에 따라 정의되며, 단 화합물은 1-(4-(5-히드록시-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-페닐우레아가 아니다.

[0047] 본 발명은 또한 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0048] <화학식 III>

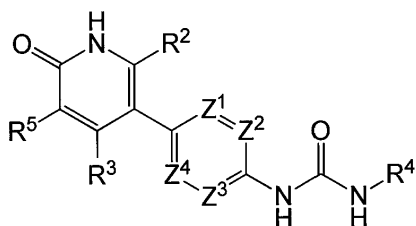


[0049]

[0050] 여기서 X, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 화학식 I에 따라 정의되며, 단 화합물은 1-(5-(tert-부틸)이속사졸-3-일)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-에틸페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아, 1-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(p-톨릴)우레아, 1-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아, 또는 1-(4-(tert-부틸)페닐)-3-(4-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)우레아가 아니다.

[0051] 본 발명은 또한 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0052] <화학식 IV>

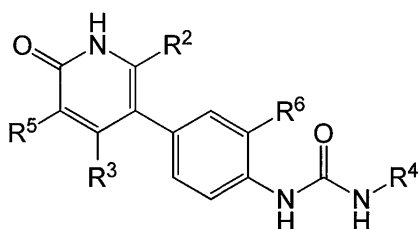


[0053]

[0054] 여기서 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 화학식 I에 따라 정의되며, 단 화합물은 1-(4-(5-히드록시-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-페닐우레아가 아니다.

[0055] 본 발명은 또한 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0056] <화학식 V>

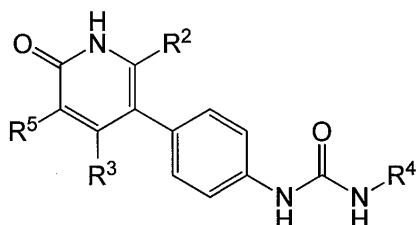


[0057]

[0058] 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^6 는 화학식 I에 따라 정의된다.

[0059] 본 발명은 또한 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0060] <화학식 VI>

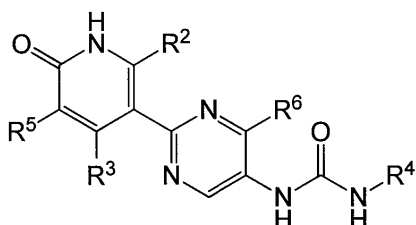


[0061]

[0062] 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 화학식 I에 따라 정의되며, 단 화합물은 1-(4-(5-히드록시-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-페닐우레아가 아니다.

[0063] 본 발명은 또한 화학식 VII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0064] <화학식 VII>

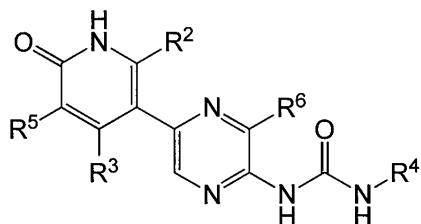


[0065]

[0066] 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^6 는 화학식 I에 따라 정의된다.

[0067] 본 발명은 또한 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0068] <화학식 VIII>

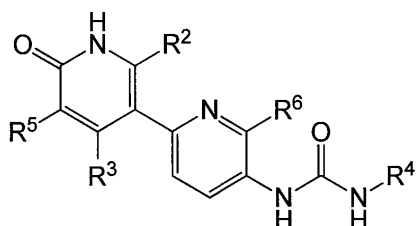


[0069]

[0070] 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^6 은 화학식 I에 따라 정의된다.

[0071] 본 발명은 또한 화학식 IX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0072] <화학식 IX>

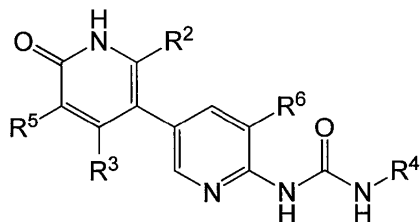


[0073]

[0074] 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^6 은 화학식 I에 따라 정의된다.

[0075] 본 발명은 또한 화학식 X의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0076] <화학식 X>

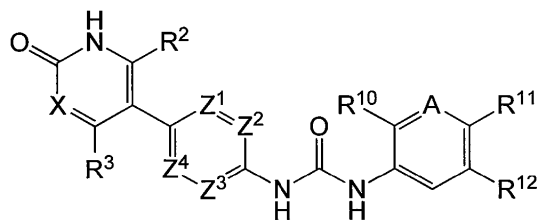


[0077]

[0078] 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^6 은 화학식 I에 따라 정의된다.

[0079] 본 발명은 또한 화학식 XI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0080] <화학식 XI>



[0081]

[0082] 여기서 X, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^2 , 및 R^3 은 화학식 I에 따라 정의되고, 여기서

[0083] A는 N 또는 CR^{13} 이고;

[0084] R^{10} 은 수소, 할로젠, 또는 (C_1-C_4) 알콕시이고;

[0085] R^{11} 은 수소, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드

록실, $-OR^7$, 또는 $-CONR^8R^9$ 이고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, 또는 $-NR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되고;

[0086] R^{12} 는 수소, 할로젠, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬이고;

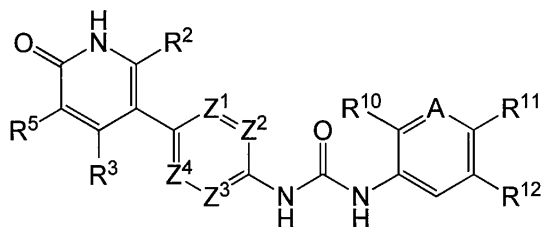
[0087] R^{13} 은 수소, 할로젠, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되며;

[0088] 단 화합물은 1-(4-(5-히드록시-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-페닐우레아가 아니고;

[0089] 단 A가 CR^{13} 인 경우에, R^{10} , R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 적어도 1개는 수소이다.

[0090] 본 발명은 또한 화학식 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0091] <화학식 XII>



[0092]

[0093] 여기서 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^2 , R^3 , 및 R^5 는 화학식 I에 따라 정의되고, 여기서

[0094] A는 N 또는 CR^{13} 이고;

[0095] R^{10} 은 수소, 할로젠, 또는 (C_1-C_4) 알콕시이고;

[0096] R^{11} 은 수소, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, $-OR^7$, 또는 $-CONR^8R^9$ 이고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, 또는 $-NR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되고;

[0097] R^{12} 는 수소, 할로젠, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬이고;

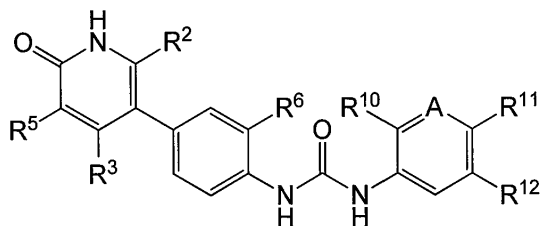
[0098] R^{13} 은 수소, 할로젠, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되며;

[0099] 단 화합물은 1-(4-(5-히드록시-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-페닐우레아가 아니고;

[0100] 단 A가 CR^{13} 인 경우에, R^{10} , R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 적어도 1개는 수소이다.

[0101] 본 발명은 또한 화학식 XIII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0102] <화학식 XIII>



[0103]

[0104] 여기서 R², R³, R⁴, R⁵, 및 R⁶은 화학식 I에 따라 정의되고, 여기서

[0105] A는 N 또는 CR¹³이고;

[0106] R¹⁰은 수소, 할로젠, 또는 (C₁-C₄)알콕시이고;

[0107] R¹¹은 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 시아노, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, -OR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, 또는 -NR⁸R⁹에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환되고;

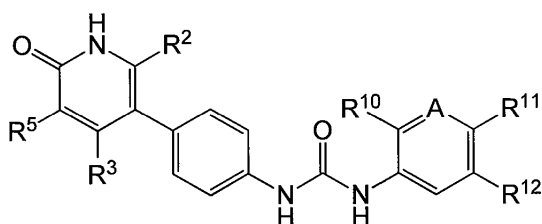
[0108] R¹²은 수소, 할로젠, 또는 할로(C₁-C₄)알킬이고;

[0109] R¹³은 수소, 할로젠, 할로(C₁-C₄)알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환되며;

[0110] 단 A가 CR¹³인 경우에, R¹⁰, R¹¹, R¹², 및 R¹³ 중 적어도 1개는 수소이다.

[0111] 본 발명은 또한 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0112] <화학식 XIV>



[0113]

[0114] 여기서 R², R³, R⁴, R⁵, 및 R⁶은 화학식 I에 따라 정의되고, 여기서

[0115] A는 N 또는 CR¹³이고;

[0116] R¹⁰은 수소, 할로젠, 또는 (C₁-C₄)알콕시이고;

[0117] R¹¹은 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 시아노, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, -OR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, 또는 -NR⁸R⁹에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환되고;

[0118] R^{12} 는 수소, 할로젠, 또는 할로(C_1-C_4)알킬이고;

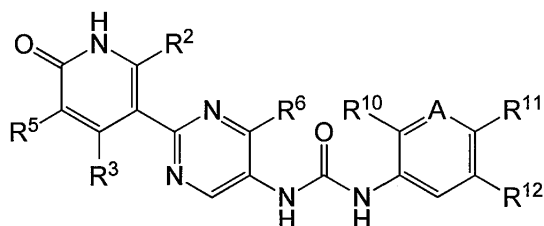
[0119] R^{13} 은 수소, 할로젠, 할로(C_1-C_4)알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환되며;

[0120] 단 화합물은 1-(4-(5-히드록시-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-페닐우레아가 아니고;

[0121] 단 A가 CR^{13} 인 경우에, R^{10} , R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 적어도 1개는 수소이다.

[0122] 본 발명은 또한 화학식 XV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0123] <화학식 XV>



[0124]

[0125] 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^6 은 화학식 I에 따라 정의되고, 여기서

[0126] A는 N 또는 CR^{13} 이고;

[0127] R^{10} 은 수소, 할로젠, 또는 (C_1-C_4)알콕시이고;

[0128] R^{11} 은 수소, 할로젠, (C_1-C_6)알킬, 할로(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, 시아노, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, $-OR^7$, 또는 $-CONR^8R^9$ 이고; 여기서 상기 (C_1-C_6)알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, 또는 $-NR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환되고;

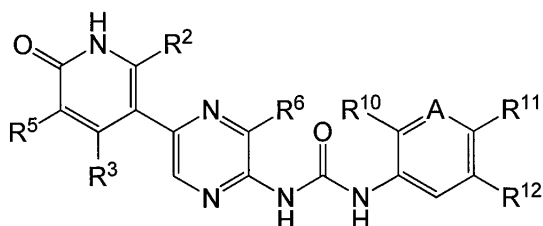
[0129] R^{12} 는 수소, 할로젠, 또는 할로(C_1-C_4)알킬이고;

[0130] R^{13} 은 수소, 할로젠, 할로(C_1-C_4)알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C_1-C_4)알킬, 또는 할로(C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환되며;

[0131] 단 A가 CR^{13} 인 경우에, R^{10} , R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 적어도 1개는 수소이다.

[0132] 본 발명은 또한 화학식 XVI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0133] <화학식 XVI>



[0134]

[0135] 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^6 은 화학식 I에 따라 정의되고, 여기서

[0136] A는 N 또는 CR¹³이고;

[0137] R¹⁰은 수소, 할로젠, 또는 (C₁-C₄)알콕시이고;

[0138] R¹¹은 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 시아노, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, -OR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, 또는 -NR⁸R⁹에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환되고;

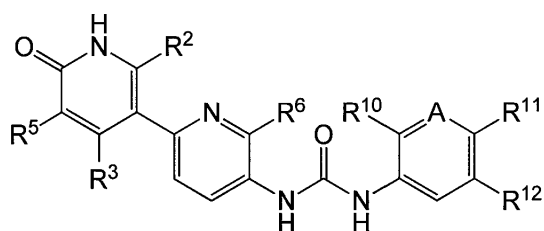
[0139] R¹²은 수소, 할로젠, 또는 할로(C₁-C₄)알킬이고;

[0140] R¹³은 수소, 할로젠, 할로(C₁-C₄)알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환되며;

[0141] 단 A가 CR¹³인 경우에, R¹⁰, R¹¹, R¹², 및 R¹³ 중 적어도 1개는 수소이다.

[0142] 본 발명은 또한 화학식 XVII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0143] <화학식 XVII>



[0144] 여기서 R², R³, R⁴, R⁵, 및 R⁶은 화학식 I에 따라 정의되고, 여기서

[0146] A는 N 또는 CR¹³이고;

[0147] R¹⁰은 수소, 할로젠, 또는 (C₁-C₄)알콕시이고;

[0148] R¹¹은 수소, 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 시아노, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, -OR⁷, 또는 -CONR⁸R⁹이고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, 또는 -NR⁸R⁹에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환되고;

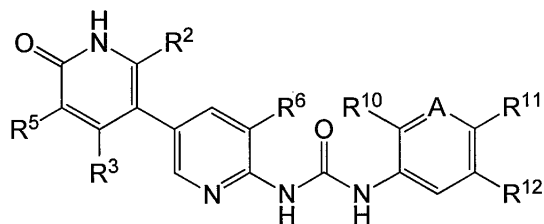
[0149] R¹²은 수소, 할로젠, 또는 할로(C₁-C₄)알킬이고;

[0150] R¹³은 수소, 할로젠, 할로(C₁-C₄)알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환되며;

[0151] 단 A가 CR¹³인 경우에, R¹⁰, R¹¹, R¹², 및 R¹³ 중 적어도 1개는 수소이다.

[0152] 본 발명은 또한 화학식 XVIII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0153] <화학식 XVIII>



[0154]

[0155] 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^6 은 화학식 I에 따라 정의되고, 여기서

[0156] A는 N 또는 CR^{13} 이고;

[0157] R^{10} 은 수소, 할로젠, 또는 (C_1-C_4) 알콕시이고;

[0158] R^{11} 은 수소, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, $-OR^7$, 또는 $-CONR^8R^9$ 이고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, 또는 $-NR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되고;

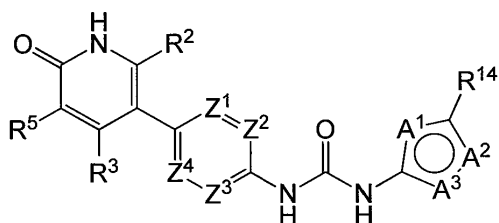
[0159] R^{12} 은 수소, 할로젠, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬이고;

[0160] R^{13} 은 수소, 할로젠, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환되며;

[0161] 단 A가 CR^{13} 인 경우에, R^{10} , R^{11} , R^{12} , 및 R^{13} 중 적어도 1개는 수소이다.

[0162] 본 발명은 또한 화학식 XIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0163] <화학식 XIX>



[0164]

[0165] 여기서 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^2 , R^3 , 및 R^5 는 화학식 I에 따라 정의되고, 여기서

[0166] A^1 , A^2 , 및 A^3 중 1개는 O, S, 및 NR^{15} 로부터 선택되고, 나머지 2개는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고;

[0167] R^{14} 은 수소, 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 히드록실, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$, 및 $-SO_2NR^8R^9$ 이고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, 또는 $-NR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고;

[0168] R^{15} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 또는 페닐이다.

[0169] 또 다른 실시양태에서, X는 CR^5 이다. 구체적 실시양태에서, X는 N이다.

- [0170] 구체적 실시양태에서, Y는 결합이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, Y는 -O-이다.
- [0171] 또 다른 실시양태에서, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6 이고, 여기서 Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 0, 1, 2, 또는 3개는 N이고, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 0, 1, 2, 또는 3개는 CR^6 이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6 이고, 여기서 Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 0, 1, 또는 2개는 N이고, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 0, 1, 또는 2개는 CR^6 이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CH 또는 CR^6 이다. 구체적 실시양태에서, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 1개는 CR^6 이고, 나머지 3개는 각각 독립적으로 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^2 는 CR^6 이고, Z^1 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 은 CR^6 이고, Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 2개는 각각 독립적으로 CR^6 이고, 나머지 2개는 각각 독립적으로 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 CR^6 이고, Z^3 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^2 및 Z^3 는 각각 독립적으로 CR^6 이고, Z^1 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CH이다.
- [0172] 또 다른 실시양태에서, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 1개는 N이고, 나머지 3개는 각각 독립적으로 CH 또는 CR^6 이다. 구체적 실시양태에서, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 1개는 N이고, 나머지 3개는 각각 독립적으로 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 은 N이고, Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CH 또는 CR^6 이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 은 N이고, Z^2 는 CR^6 이고, Z^3 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^2 는 N이고, Z^1 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CH 또는 CR^6 이다. 또 다른 실시양태에서, Z^2 는 N이고, Z^1 은 CR^6 이고, Z^3 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 2개는 N이고, 나머지 2개는 각각 독립적으로 CH 또는 CR^6 이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 2개는 N이고, 나머지 2개는 각각 독립적으로 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 및 Z^4 는 N이고, Z^2 및 Z^3 는 각각 독립적으로 CH 또는 CR^6 이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 및 Z^4 는 N이고, Z^2 및 Z^3 은 각각 독립적으로 CR^6 이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 및 Z^4 는 N이고, Z^2 는 CR^6 이고, Z^3 은 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 및 Z^3 은 N이고, Z^2 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CH 또는 CR^6 이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 및 Z^3 은 N이고, Z^2 및 Z^4 는 각각 독립적으로 CR^6 이다. 또 다른 실시양태에서, Z^1 및 Z^3 은 N이고, Z^2 는 CR^6 이고, Z^4 는 CH이다.
- [0173] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 구체적 실시양태에서, R^1 은 수소, 메틸, 또는 에틸이다. 추가의 구체적 실시양태에서, R^1 은 수소이다.
- [0174] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 수소, 플루오린, 염소, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, (C_3-C_6) 시클로알콕시, 아미노, $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-, 또는 $((C_1-C_6)$ 알킬)((C_1-C_6)알킬)아미노-이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 수소, (C_1-C_4) 알킬, 또는 (C_1-C_4) 알콕시이다. 구체적 실시양태에서, R^2 는 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 또는 에톡시이다. 추가의 구체적 실시양태에서, R^2 는 수소이다.
- [0175] 또 다른 실시양태에서, R^3 은 수소, 플루오린, 염소, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, (C_3-C_6) 시클로알콕시, 아미노, $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-, 또는 $((C_1-C_6)$ 알킬)((C_1-C_6)알킬)아미노-이다. 또 다른 실시양태에서, R^3 은 수소, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 또는 (C_3-C_6) 시클로알콕시이다. 구체적 실시양태에서, R^3 은 수소, 플루오린, 메틸, 히드록실, 메톡시, 디플루오로메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, 이소프로필옥시, 3-플루오로프로필옥시, 시클로프로필옥시, 또는 메틸아미노-이다. 또 다른 실시양태에서, R^3 은 수소 또는 (C_1-C_4) 알콕시이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, R^3 은 수소 또는 에톡시이다. 추가의 구체적 실시양태

에서, R^3 은 에톡시이다. 또 다른 추가의 구체적 실시양태에서, R^3 은 수소이다.

[0176]

또 다른 실시양태에서, R^4 는 페닐이고, 이는 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 페닐, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$, 및 $-SO_2NR^8R^9$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, $-NR^8R^9$ 또는 $-CONR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴 치환기는 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 페닐이고, 이는 플루오린, 염소, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 시아노, (C_1-C_4) 알콕시, 히드록시 (C_2-C_4) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_4) 알콕시-, 아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, (3-메틸옥세탄-3-일)옥시-, 및 $-CONH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, 또는 $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 페닐이고, 이는 (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 및 (3-메틸옥세탄-3-일)옥시-로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C_1-C_4) 알킬은 시아노, 히드록실, 또는 디메틸아미노-에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 페닐이고, 이는 (C_1-C_4) 알킬 및 할로 (C_1-C_4) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C_1-C_4) 알킬은 시아노, 히드록실, 또는 디메틸아미노-에 의해 임의로 치환된다.

[0177]

또 다른 실시양태에서, R^4 는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐이고, 이들 각각은 할로젠, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 페닐, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 히드록실, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$, 및 $-SO_2NR^8R^9$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, $-NR^8R^9$ 또는 $-CONR^8R^9$ 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 5- 또는 6-원 헤테로아릴 치환기는 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐이고, 이들 각각은 플루오린, 염소, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 시아노, (C_1-C_4) 알콕시, 히드록시 (C_2-C_4) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_4) 알콕시-, 아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, 및 $-CONH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, 또는 $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-에 의해 임의로 치환된다.

[0178]

또 다른 실시양태에서, R^4 는 피리디닐이고, 이는 플루오린, 염소, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 시아노, (C_1-C_4) 알콕시, 히드록시 (C_2-C_4) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_4) 알콕시-, 아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, 및 $-CONH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, 또는 $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 피리디닐이고, 이는 (C_1-C_4) 알킬 및 할로 (C_1-C_4) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환

기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 (C₁-C₄)알킬은 시아노, 히드록실, 또는 디메틸아미노-에 의해 임의로 치환된다.

[0179] 또 다른 실시양태에서, R⁴는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐이고, 이들 각각은 (C₁-C₄)알킬 및 할로(C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R⁴는 이속사졸릴이고, 이는 (C₁-C₄)알킬 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0180] 또 다른 실시양태에서, R⁵는 수소, 플루오린, 염소, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₆)알킬)아미노-, 또는 ((C₁-C₆)알킬)((C₁-C₆)알킬)아미노-이다. 또 다른 실시양태에서, R⁵는 수소, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시이다. 구체적인 실시양태에서, R⁵는 수소, 플루오린, 메틸, 히드록실, 메톡시, 디플루오로메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, 이소프로필옥시, 3-플루오로프로필옥시, 시클로프로필옥시, 또는 메틸아미노-이다. 또 다른 실시양태에서, R⁵는 수소 또는 (C₁-C₄)알콕시이다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, R⁵는 수소 또는 에톡시이다. 추가의 구체적인 실시양태에서, R⁵는 에톡시이다. 또 다른 추가의 구체적인 실시양태에서, R⁵는 수소이다.

[0181] 또 다른 실시양태에서, R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 페닐 고리를 나타내고, 이는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, 및 ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 구체적인 실시양태에서, R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 페닐 고리를 나타낸다.

[0182] 또 다른 실시양태에서, R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐을 나타내고, 이들 각각은 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, 또는 ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-에 의해 임의로 치환된다. 구체적인 실시양태에서, R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐을 나타낸다. 추가의 구체적인 실시양태에서, R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 피리디닐을 나타낸다.

[0183] 또 다른 실시양태에서, R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 푸라닐, 디히드로푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 티아디아졸릴을 나타내고, 여기서 상기 푸라닐, 디히드로푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 또는 이소티아졸릴은 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시, (C₃-C₆)시클로알콕시, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, 또는 ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-에 의해 임의로 치환된다. 구체적인 실시양태에서, R³ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 푸라닐, 디히드로푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 티아디아졸릴을 나

타낸다. 또 다른 구체적 실시양태에서, R^3 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 푸라닐, 디히드로푸라닐, 또는 피라졸릴을 나타낸다. 또 다른 구체적 실시양태에서, R^3 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로펜테닐을 나타낸다.

[0184] 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시, (C_3-C_6) 시클로알콕시, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, 및 $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_6)$ 알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 구체적 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오린, 염소, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 시클로프로필, 메톡시, 이소프로폭시, 및 디메틸아미노-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가의 구체적 실시양태에서, R^6 은 플루오린이다. 또 다른 추가의 구체적 실시양태에서, R^6 은 메틸이다.

[0185] 또 다른 실시양태에서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 아미노 (C_1-C_4) 알킬-, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_1-C_4) 알킬-, 및 $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_1-C_4) 알킬-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, R^8 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 또는 히드록시 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0186] 또 다른 실시양태에서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4) 알킬, 및 할로 (C_1-C_4) 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4) 알킬, 및 할로 (C_1-C_4) 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, R^8 및 R^9 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0187] 또 다른 실시양태에서, A는 CR^{13} 이고, R^{13} 은 수소, 할로젠, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐이고, 여기서 상기 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐은 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 또는 할로 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, A는 CR^{13} 이고, R^{13} 은 수소, 플루오린, 염소, 또는 트리플루오로메틸이다. 구체적 실시양태에서, A는 CH이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A는 N이다.

[0188] 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 수소 또는 할로젠이다. 구체적 실시양태에서, R^{10} 은 수소 또는 플루오린이다. 보다 구체적인 실시양태에서, R^{10} 은 수소이다.

[0189] 또 다른 실시양태에서, R^{11} 은 수소, 플루오린, 염소, (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, 시아노, (C_1-C_4) 알콕시, 히드록시 (C_2-C_4) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_4) 알콕시-, 아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노 (C_2-C_4) 알콕시-, (3-메틸옥세탄-3-일)옥시-, 또는 $-CONH_2$ 이고; 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, 또는

$((C_1-C_4)\text{알킬})((C_1-C_4)\text{알킬})\text{아미노-}$ 에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 은 수소, $(C_1-C_4)\text{알콕시}$, 또는 $(C_1-C_6)\text{알킬}$ 이고; 여기서 상기 $(C_1-C_6)\text{알킬}$ 은 시아노, 히드록실, $(C_1-C_4)\text{알콕시}$, 아미노, $((C_1-C_4)\text{알킬})\text{아미노-}$, 또는 $((C_1-C_4)\text{알킬})((C_1-C_4)\text{알킬})\text{아미노-}$ 에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^{11} 은 $(C_1-C_4)\text{알킬}$ 이고, 이는 시아노, 히드록실, $(C_1-C_4)\text{알콕시}$, 아미노, $((C_1-C_4)\text{알킬})\text{아미노-}$, 또는 $((C_1-C_4)\text{알킬})((C_1-C_4)\text{알킬})\text{아미노-}$ 에 의해 임의로 치환된다.

[0190] 또 다른 실시양태에서, R^{12} 는 할로 $(C_1-C_4)\text{알킬}$ 이다. 구체적 실시양태에서, R^{12} 는 트리플루오로메틸이다.

[0191] 또 다른 실시양태에서, A^1 은 CH이고, A^2 는 O이고, A^3 은 N이거나; 또는 A^1 은 CH이고, A^2 는 N이고, A^3 은 O이거나; 또는 A^1 은 CH이고, A^2 는 N이고, A^3 은 NR^{15} 이다. 또 다른 실시양태에서, A^1 은 CH이고, A^2 는 O이고, A^3 은 N이다. 또 다른 실시양태에서, A^1 은 CH이고, A^2 는 N이고, A^3 은 O이다. 또 다른 실시양태에서, A^1 은 CH이고, A^2 는 N이고, A^3 은 NR^{15} 이다.

[0192] 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 수소, 할로젠, $(C_1-C_4)\text{알킬}$, 할로 $(C_1-C_4)\text{알킬}$, 또는 $(C_3-C_6)\text{시클로알킬}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 $(C_1-C_4)\text{알킬}$ 또는 할로 $(C_1-C_4)\text{알킬}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^{14} 는 할로 $(C_1-C_4)\text{알킬}$ 이다.

[0193] 또 다른 실시양태에서, R^{15} 는 수소, $(C_1-C_4)\text{알킬}$, 할로 $(C_1-C_4)\text{알킬}$, $(C_3-C_6)\text{시클로알킬}$, 또는 페닐이다. 구체적 실시양태에서, R^{15} 는 수소, 메틸, 에틸, 또는 페닐이다.

[0194] 특정한 실시양태에서, 본 발명은

[0195] X는 CR^5 이고;

[0196] Y는 결합이고;

[0197] Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6 이고, 여기서 Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 0, 1, 또는 2개는 N이고, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 0, 1, 또는 2개는 CR^6 이고;

[0198] R^1 은 수소이고;

[0199] R^2 는 수소, $(C_1-C_4)\text{알킬}$, 또는 $(C_1-C_4)\text{알콕시}$ 이고;

[0200] R^3 은 수소, 히드록실, $(C_1-C_4)\text{알콕시}$, 또는 $(C_3-C_6)\text{시클로알콕시}$ 이고;

[0201] R^4 는 페닐이고, 이는 플루오린, 염소, $(C_1-C_6)\text{알킬}$, 할로 $(C_1-C_4)\text{알킬}$, 시아노, $(C_1-C_4)\text{알콕시}$, 히드록시 $(C_2-C_4)\text{알콕시-}$, $(C_1-C_4)\text{알콕시}(C_2-C_4)\text{알콕시-}$, 아미노 $(C_2-C_4)\text{알콕시-}$, $((C_1-C_4)\text{알킬})\text{아미노}(C_2-C_4)\text{알콕시-}$, $((C_1-C_4)\text{알킬})((C_1-C_4)\text{알킬})\text{아미노}(C_2-C_4)\text{알콕시-}$, (3-메틸옥세탄-3-일)옥시-, 및 $-\text{CONH}_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 $(C_1-C_6)\text{알킬}$ 은 시아노, 히드록실, $(C_1-C_4)\text{알콕시}$, 아미노, $((C_1-C_4)\text{알킬})\text{아미노-}$, 또는 $((C_1-C_4)\text{알킬})((C_1-C_4)\text{알킬})\text{아미노-}$ 에 의해 임의로 치환되고;

[0202] R^5 는 수소, 히드록실, $(C_1-C_4)\text{알콕시}$, 또는 $(C_3-C_6)\text{시클로알콕시}$ 이고;

[0203] 각각의 R^6 은 독립적으로 플루오린, 염소, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 시클로프로필, 메톡시, 이소프로폭시, 및 디메틸아미노-로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

[0204] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

- [0205] 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은
- [0206] X는 CR⁵이고;
- [0207] Y는 결합이고;
- [0208] Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR⁶이고, 여기서 Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴ 중 0, 1, 또는 2개는 N이고, Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴ 중 0, 1, 또는 2개는 CR⁶이고;
- [0209] R¹은 수소이고;
- [0210] R²는 수소, (C₁-C₄)알킬, 또는 (C₁-C₄)알콕시이고;
- [0211] R³은 수소, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시이고;
- [0212] R⁴는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐이고, 이들 각각은 (C₁-C₄)알킬 및 할로(C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0213] R⁵는 수소, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시이고;
- [0214] 각각의 R⁶은 독립적으로 플루오린, 염소, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 시클로프로필, 메톡시, 이소프로폭시, 및 디메틸아미노-로 이루어진 군으로부터 선택된 것인
- [0215] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0216] 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은
- [0217] Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR⁶이고, 여기서 Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴ 중 0, 1, 또는 2개는 N이고, Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴ 중 0, 1, 또는 2개는 CR⁶이고;
- [0218] R²는 수소, (C₁-C₄)알킬, 또는 (C₁-C₄)알콕시이고;
- [0219] R³은 수소, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시이고;
- [0220] R⁵는 수소, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시이고;
- [0221] A는 N 또는 CR¹³이고;
- [0222] R¹⁰은 수소 또는 할로젠이고;
- [0223] R¹¹은 수소, 플루오린, 염소, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, 시아노, (C₁-C₄)알콕시, 히드록시(C₂-C₄)알콕시-, (C₁-C₄)알콕시(C₂-C₄)알콕시-, 아미노(C₂-C₄)알콕시-, ((C₁-C₄)알킬)아미노(C₂-C₄)알콕시-, ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노(C₂-C₄)알콕시-, (3-메틸옥세탄-3-일)옥시-, 또는 -CONH₂이고; 여기서 상기 (C₁-C₆)알킬은 시아노, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, 또는 ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-에 의해 임의로 치환되고;
- [0224] R¹²는 할로(C₁-C₄)알킬이고;
- [0225] R¹³은 수소, 할로젠, 할로(C₁-C₄)알킬, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지

닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐이고, 여기서 상기 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아지닐은 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 또는 할로(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 것인

- [0226] 화학식 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0227] 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은
- [0228] Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 는 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR⁶이고, 여기서 Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 0, 1, 또는 2개는 N이고, Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 중 0, 1, 또는 2개는 CR⁶이고;
- [0229] R²는 수소, (C₁-C₄)알킬, 또는 (C₁-C₄)알콕시이고;
- [0230] R³은 수소, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시이고;
- [0231] R⁵는 수소, 히드록실, (C₁-C₄)알콕시, 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시이고;
- [0232] A¹은 CH이고, A²는 O이고, A³은 N이거나; 또는 A¹은 CH이고, A²는 N이고, A³은 O이거나; 또는 A¹은 CH이고, A²는 N이고, A³은 NR¹⁵이고;
- [0233] R¹⁴는 (C₁-C₄)알킬 또는 할로(C₁-C₄)알킬이고;
- [0234] R¹⁵는 수소, 메틸, 에틸, 또는 페닐인
- [0235] 화학식 XIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0236] 본 발명은 또한 실험 섹션에 예시된 화합물에 관한 것이다.
- [0237] 본 발명의 구체적 화합물은 하기를 포함한다:
- [0238] 1-(2-플루오로-4-(7-옥소-6,7-디히드로푸로[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0239] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0240] 1-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(1-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-4-일)페닐)우레아;
- [0241] 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0242] 1-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0243] 1-(3-(디플루오로메틸)-4-이소프로폭시페닐)-3-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)우레아;
- [0244] 1-(2-플루오로-4-(5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0245] 1-(5'-에톡시-2-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0246] 1-(5'-에톡시-5-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0247] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-히드록시에틸)-3-(트리플루오

로메틸)페닐)우레아;

- [0248] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;
- [0249] 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0250] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0251] 1-(4-(2-시아노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0252] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;
- [0253] 1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;
- [0254] 1-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-(피페라진-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0255] 1-(4-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0256] 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0257] 1-(4-(5-시클로프로폭시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0258] 1-(4-(5-메톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0259] 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0260] 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0261] 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0262] 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0263] 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0264] 1-(5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0265] 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아;
- [0266] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아;
- [0267] 1-(2-(디플루오로메틸)-4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0268] 1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

- [0269] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0270] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0271] 1-(4-(4-에톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-5-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0272] 1-(4-(2-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0273] 1-(2-플루오로-4-(5-플루오로-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0274] 1-(2-플루오로-4-(4-플루오로-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0275] 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0276] 1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(4-메틸-2-(7-옥소-6,7-디히드로푸로[2,3-c]피리딘-4-일)피리미딘-5-일)우레아;
- [0277] 1-(2-플루오로-4-(2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0278] 1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0279] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0280] 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0281] 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0282] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(모르폴리노메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0283] 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;
- [0284] 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0285] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0286] 1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0287] 1-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0288] 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0289] 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0290] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

- [0291] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0292] 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0293] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0294] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0295] 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0296] 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0297] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0298] 2-(4-(3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드;
- [0299] 1-(5'-에톡시-4-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0300] 2-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드;
- [0301] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0302] 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;
- [0303] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0304] 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0305] 1-(3-(tert-부틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;
- [0306] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0307] 1-(4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0308] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0309] 1-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0310] 1-(4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0311] 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0312] 1-(2-플루오로-4-(1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-4-일)페닐)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로

메틸)페닐)우레아;

- [0313] 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0314] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0315] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0316] 1-(4-(tert-부톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;
- [0317] 1-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0318] 1-(4-(2-시아노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0319] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0320] 1-(4-((2-시아노프로판-2-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0321] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시-1-메틸시클로부톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0322] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-이소프로필-3-메틸피롤리딘-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0323] 1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0324] 1-(6-클로로-5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0325] 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0326] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아;
- [0327] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2,6-디플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0328] N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;
- [0329] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(6-이소프로폭시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아;
- [0330] 1-(3-(디플루오로메틸)-4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0331] 1-(2-플루오로-4-(5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0332] 1-(2-플루오로-4-(5-(메틸아미노)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0333] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0334] 1-(5'-에톡시-4-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트

리플루오로메틸)페닐)우레아;

- [0335] 1-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)우레아;
- [0336] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(2-모르폴리노에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0337] 1-(5'-메톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0338] 1-(6-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)피리딘-3-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0339] 1-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0340] 1-(5'-에톡시-5-플루오로-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0341] 1-(6-시클로프로필-5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0342] 1-(5'-에톡시-5-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0343] 1-(5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0344] 1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(5-(3-플루오로프로폭시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;
- [0345] 1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0346] 1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0347] 1-(5'-에톡시-6-메톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0348] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(피롤리딘-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0349] 1-(6-(디메틸아미노)-5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0350] 1-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0351] 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)우레아;
- [0352] 1-(5'-에톡시-6-이소프로폭시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0353] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-히드록시에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0354] 1-(4-((1,3-디메틸아제티딘-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0355] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시))

-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

- [0356] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2,3-디플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0357] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0358] 1-(2-플루오로-4-(5-(3-플루오로프로폭시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0359] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-히드록시프로판-2-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0360] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로폭시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0361] 1-(3-(디플루오로메틸)-4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)페닐)-3-(4-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0362] 1-(4-(2,2-디플루오로-3-히드록시프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0363] 1-(4-(4-(디플루오로메톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0364] 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0365] 1-(4-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0366] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0367] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0368] 1-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-5-프로폭시-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;
- [0369] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(히드록시메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0370] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0371] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로부톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0372] 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0373] 1-(2-플루오로-4-(5-이소프로폭시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0374] 1-(2-메틸-4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0375] 1-(2-플루오로-4-(6-옥소-5-프로폭시-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0376] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)-

-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

- [0377] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0378] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0379] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0380] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0381] 1-(4-((1,3-디메틸피롤리딘-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0382] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시프로폭시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0383] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0384] 1-(2-플루오로-4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0385] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(6-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아;
- [0386] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(1-메틸시클로부톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0387] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸-1,1-디옥시도티에탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0388] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(에톡시메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0389] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0390] 1-(2-에톡시-4-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0391] (S)-1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0392] 1-(2-플루오로-4-(7-옥소-6,7-디히드로푸로[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)-3-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0393] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0394] 1-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;
- [0395] 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0396] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0397] 1-(3-(디플루오로메틸)-4-이소프로폭시페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-플루오로페

닐)우레아;

- [0398] 1-(4-(3,3-디플루오로시클로부톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0399] 4-(3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;
- [0400] 1-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;
- [0401] 1-(4-(5-(디플루오로메톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에톡시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0402] 1-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0403] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(2-플루오로-4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0404] 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸테트라히드롭란-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0405] 1-(2-플루오로-4-(4-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0406] 1-(3-(디플루오로메틸)-4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아;
- [0407] 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아;
- [0408] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0409] 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-히드록시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0410] 1-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-히드록시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0411] N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드;
- [0412] 1-(4-(1-아미노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0413] 1-(4-(1-(디메틸아미노)에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;
- [0414] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0415] 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아;
- [0416] 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아;
- [0417] 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;
- [0418] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아;
- [0419] 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-

1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

[0420] 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

[0421] 1-(2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)-페닐)-3-(2-(5-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

[0422] 1-(4-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

[0423] 1-(4-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아;

[0424] N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(4-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;

[0425] 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아;

[0426] N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;

[0427] 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아; 및

[0428] 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

[0429] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0430] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상이한 명명 소프트웨어가 사용되는 경우에 본 발명의 화합물이 대체 명칭을 가질 수 있다는 것을 인식하고 있다.

[0431] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한, 특히 대상체가 인간인 요법에 사용하기 위한 화학식 I-XIX의 화합물 또는 예시된 화합물 중 임의의 것 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 특히, RET에 의해 매개되는 질환: 설사-우세형, 변비-우세형 또는 교대 대변 패턴, 기능성 복부팽창, 기능성 변비, 기능성 설사, 상세불명의 기능성 장 장애, 기능성 복부 통증 증후군, 만성 특발성 변비, 기능성 식도 장애, 기능성 위십이지장 장애, 기능성 항문직장 통증, 염증성 장 질환을 포함한 과민성 장 증후군 (IBS), 증식성 질환 예컨대 비소세포 폐암, 간세포성 암종, 결장직장암, 수질성 갑상선암, 여포성 갑상선암, 역형성 갑상선암, 유두상 갑상선암, 뇌 종양, 복막강암, 고형 종양, 다른 폐암, 두경부암, 신경교종, 신경모세포종, 폰 히펠-린다우 증후군 및 신장 종양, 유방암, 난관암, 난소암, 이행 세포암, 전립선암, 식도 및 위식도 접합부의 암, 담도암 및 선암종의 치료에 사용하기 위한 것이다. 특히, 본 발명은 설사-우세형, 변비-우세형 또는 교대 대변 패턴, 기능성 복부팽창, 기능성 변비, 기능성 설사, 상세불명의 기능성 장 장애, 기능성 복부 통증 증후군, 만성 특발성 변비, 기능성 식도 장애, 기능성 위십이지장 장애, 기능성 항문직장 통증, 염증성 장 질환을 포함한 과민성 장 증후군 (IBS), 비소세포 폐암, 간세포성 암종, 결장직장암, 수질성 갑상선암, 여포성 갑상선암, 역형성 갑상선암, 유두상 갑상선암, 뇌 종양, 복막강암, 고형 종양, 다른 폐암, 두경부암, 신경교종, 신경모세포종, 폰 히펠-린다우 증후군 및 신장 종양, 유방암, 난관암, 난소암, 이행 세포암, 전립선암, 식도 및 위식도 접합부의 암, 담도암 및 선암종의 치료에 사용하기 위한 화학식 I-XIX의 화합물 또는 예시된 화합물 중 임의의 것 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0432] 본 발명은 또한 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I-XIX의 화합물 또는 예시된 화합물 중 임의의 것 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RET에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 과민성 장 증후군의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 I-XIX의 화합물 또는 예시된 화합물 중 임의의 것 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 I-XIX의 화합물 또는 예시된 화합물 중 임의의 것 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0433] 본 발명은 또한 요법에서의 화학식 I-XIX의 화합물 또는 예시된 화합물 중 임의의 것의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 특히 RET에 의해 매개되는 질환의 치료에서 활성 치료 물질로서의 본 발명의 화합물의 용도를 추가로 포함한다. 본 발명은 또한 과민성 장 증후군의 치료를 위한 화학식 I-XIX의 화합물 또는 예시된 화합물 중 임의의 것의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 암의 치료를 위한 화학식 I-XIX의 화합물 또는 예시된 화합물 중 임의의 것의 용도에 관한 것이다.

[0434] 의약에서의 그의 잠재적인 용도 때문에, 화학식 I-XIX의 화합물의 염은 바람직하게는 제약상 허용된다. 적합한 제약상 허용되는 염은 문헌 [Berge, Bighley, and Monkhouse, J. Pharm. Sci. (1977) 66, pp 1-19]에 기재된 것들을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염" 내에 포괄되는 염은 본 발명의 화합물의 비-독성 염을 지칭한다. 염기성 아민 또는 다른 염기성 관능기를 함유하는 개시된 화합물의 염은 유리 염기를 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-히드록시산, 예컨대 시트르산 산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 술폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산 등으로 처리하는 것을 포함한, 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 염의 예는 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트 만델레이트, 및 술포네이트, 예컨대 크실렌술포네이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트 및 나프탈렌-2-술포네이트를 포함한다.

[0435] 카르복실산 또는 다른 산성 관능기를 함유하는 개시된 화합물의 염은 적합한 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 양이온을 제공하는 염기를 사용하여 제조될 수 있으며, 이는 알칼리 금속 염 (특히 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속 염 (특히 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄 염 및 암모늄 염, 뿐만 아니라 생리학상 허용되는 유기 염기 예컨대 트리메틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, 피리딘, 피페리딘, 피롤린, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-히드록시에틸아민, 비스-(2-히드록시에틸)아민, 트리-(2-히드록시에틸)아민, 프로카인, 디벤질피페리딘, 데히드로아비에틸아민, N,N'-비스데히드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 콜리딘, 콜린, 퀴닌, 퀴놀린, 및 염기성 아미노산 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0436] 제약상 허용되지 않는 다른 염은 본 발명의 화합물의 제조에 유용할 수 있으며, 이들은 본 발명의 추가 측면을 형성하는 것으로 간주될 것이다. 이들 염, 예컨대 트리플루오로아세트산염은 그 자체로는 제약상 허용되지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 수득함에 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 유용할 수 있다.

[0437] 염기성 아민 또는 다른 염기성 관능기를 함유하는 본 발명의 화합물이 염으로서 단리되는 경우에, 그 화합물의 상응하는 유리 염기 형태는 염을 무기 또는 유기 염기, 적합하게는 화합물의 유리 염기 형태보다 더 높은 pK_a 를 갖는 무기 또는 유기 염기로 처리하는 것을 포함한, 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 유사하게, 카르복실산 또는 다른 산성 관능기를 함유하는 본 발명의 화합물이 염으로서 단리되는 경우에, 그 화합물의 상응하는 유리 산 형태는 염을 무기 또는 유기 산, 적합하게는 화합물의 유리 산 형태보다 더 낮은 pK_a 를 갖는 무기 또는 유기 산으로 처리하는 것을 포함한, 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0438] 본원에 사용된 용어 "화학식 I-XIX의 화합물"은 화학식 I-XIX 중 어느 하나에 따른 1종 이상의 화합물을 지칭한다. 화학식 I-XIX의 화합물은 고체 또는 액체 형태로 존재할 수 있다. 고체 상태에서, 이는 결정질 또는 비결정질 형태로, 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 통상의 기술자는 결정질 또는 비-결정질 화합물에 대해 제약상 허용되는 용매화물이 형성될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 결정질 용매화물에서, 용매 분자는 결정화 동안 결정질 격자에 혼입된다. 용매화물은 비-수성 용매 예컨대 비제한적으로 에탄올, 이소프로판올, DMSO, 아세트산, 에탄올아민 또는 에틸 아세테이트를 수반할 수 있거나, 또는 이들은 결정질 격자에 혼입된 용매로서 물을 수반할 수 있다. 물이 결정질 격자에 혼입된 용매인 용매화물은 전형적으로 "수화물"로 지칭된다. 수화물은 화학량론적 수화물 뿐만 아니라 가변량의 물을 함유하는 조성물을 포함한다. 본 발명은 모든 이러한 용매화

물을 포함한다.

- [0439] 통상의 기술자는 결정질 형태로 존재하는 본 발명의 특정 화합물 (그의 다양한 용매화물 포함)이 다형성 (즉, 상이한 결정질 구조로 발생하는 능력)을 나타낼 수 있다는 것을 추가로 인지할 것이다. 이들 상이한 결정질 형태는 전형적으로 "다형체"로서 공지되어 있다. 본 발명은 모든 이러한 다형체를 포함한다. 다형체는 동일한 화학적 조성을 갖지만 패킹, 기하학적 배열 및 결정질 고체 상태의 다른 서술적 특성에 있어서 상이하다. 따라서, 다형체는 상이한 물리적 특성 예컨대 형상, 밀도, 경도, 변형성, 안정성 및 용해 특성을 가질 수 있다. 다형체는 전형적으로 상이한 용점, IR 스펙트럼 및 X선 분말 회절 패턴을 나타내며, 이는 확인에 사용될 수 있다. 통상의 기술자는, 예를 들어 화합물의 제조에 사용되는 반응 조건 또는 시약을 변화 또는 조정함으로써 상이한 다형체가 제조될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 예를 들어, 온도, 압력 또는 용매에서의 변화는 다형체를 생성시킬 수 있다. 추가로, 1종의 다형체는 특정 조건 하에 또 다른 다형체로 자발적으로 전환될 수 있다.
- [0440] 본 발명은 추가로 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기 및 다양한 염의 특정 결정질 형태에 관한 것이다. 특정한 염 형태는 염산 염, 에탄술폰산 염, 및 황산 염을 포함한다.
- [0441] 일부 실시양태에서, 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 무수 유리 염기의 결정질 형태 (화합물 A 유리 염기 무수물)는 Cu K α 방사선을 사용하여 측정 시에, 약 2.2, 4.9, 5.5, 5.7, 11.8, 11.9, 12.8, 12.9, 13.1, 14.3, 16.1, 16.6, 17.1, 17.2, 21.2, 21.3, 21.9, 22.0, 22.7, 22.8, 23.1, 25.3 및 25.4 도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 9개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정 시에, 약 2.2, 4.9, 5.5, 5.7, 11.8, 11.9, 12.8, 12.9, 13.1, 14.3, 16.1, 16.6, 17.1, 17.2, 21.2, 21.3, 21.9, 22.0, 22.7, 22.8, 23.1, 25.3 및 25.4 도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 8개의 회절각 또는 적어도 7개의 회절각 또는 적어도 6개의 회절각 또는 적어도 5개의 회절각 또는 적어도 4개의 회절각을 적어도 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정 시에, 약 2.2, 4.9, 5.5, 5.7, 11.8, 11.9, 12.8, 12.9, 13.1, 14.3, 16.1, 16.6, 17.1, 17.2, 21.2, 21.3, 21.9, 22.0, 22.7, 22.8, 23.1, 25.3 및 25.4 도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.
- [0442] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정 시에, 약 5.7, 11.9, 12.9, 14.3, 16.1 및 23.1 도 2 θ 의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 실질적으로 도 1에 따른 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다.
- [0443] 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 약 409, 442, 467, 585, 708, 743, 773, 790, 851, 904, 950, 1005, 1247, 1314, 1330, 1397, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm⁻¹에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에서 적어도 9개의 피크를 포함하는 라만 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 약 409, 442, 467, 585, 708, 743, 773, 790, 851, 904, 950, 1005, 1247, 1314, 1330, 1397, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm⁻¹에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에서 적어도 8개의 피크 또는 적어도 7개의 피크 또는 적어도 6개의 피크 또는 적어도 5개의 피크 또는 적어도 4개의 피크를 포함하는 라만 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 약 409, 442, 467, 585, 708, 743, 773, 790, 851, 904, 950, 1005, 1247, 1314, 1330, 1397, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm⁻¹에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에서 적어도 3개의 피크를 포함하는 라만 스펙트럼을 특징으로 한다.
- [0444] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 약 1247, 1314, 1330, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm⁻¹에서의 피크를 포함하는 라만 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 실질적으로 도 2에 따른 라만 스펙트럼을 특징으로 한다.
- [0445] 추가 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 실질적으로 도 3에 따른 시차 주사 열량측정 트레이스 및/또는 실질적으로 도 4에 따른 열중량측정 분석 트레이스를 특징으로 한다.

[0446] 추가 실시양태에서, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해할 바와 같이, 화합물 A 유리 염기 무수물은 상기 언급된 실시양태를 특징화하는 분석 데이터의 임의의 조합을 특징으로 한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 실질적으로 도 1에 따른 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 실질적으로 도 2에 따른 라만 스펙트럼 및 실질적으로 도 3에 따른 시차 주사 열량측정 트레이스 및 실질적으로 도 4에 따른 열중량측정 분석 트레이스를 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 실질적으로 도 1에 따른 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 실질적으로 도 2에 따른 라만 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 실질적으로 도 1에 따른 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 실질적으로 도 3에 따른 시차 주사 열량측정 트레이스를 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 실질적으로 도 1에 따른 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 실질적으로 도 4에 따른 열중량측정 분석 트레이스를 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정 시에, 약 5.7, 11.9, 12.9, 14.3, 16.1 및 23.1 도 2 θ 의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴, 및 약 1247, 1314, 1330, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm⁻¹에서의 피크를 포함하는 라만 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정 시에, 약 5.7, 11.9, 12.9, 14.3, 16.1 및 23.1 도 2 θ 의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴, 및 실질적으로 도 3에 따른 시차 주사 열량측정 트레이스를 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 유리 염기 무수물은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정 시에, 약 5.7, 11.9, 12.9, 14.3, 16.1 및 23.1 도 2 θ 의 회절각을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴, 및 실질적으로 도 4에 따른 열중량측정 분석 트레이스를 특징으로 한다.

[0447] XRPD 패턴은, XRPD 패턴이 명시된 값의 ± 0.3 도 2 θ 내의 회절각을 포함하는 경우에, 본원에 명시된 "약" 값의 회절각 (도 2 θ 단위로 표현됨)을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 추가로, 이용된 장치, 습도, 온도, 분말 결정의 배향, 및 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 획득하는데 수반되는 다른 파라미터가 회절 패턴에서의 라인의 외관, 강도 및 위치에서의 일부 가변성을 초래할 수 있다는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지 및 이해되어 있다. 본원에 제공된 도 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33 또는 37의 것에 "실질적으로 따른" X선 분말 회절 패턴은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 도 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33 또는 37의 XRPD 패턴을 제공한 화합물과 동일한 결정 형태를 보여주는 화합물을 나타내는 것으로 간주되는 XRPD 패턴이다. 즉, XRPD 패턴은 도 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33 또는 37의 것과 동일할 수 있거나, 또는 다소 상이할 가능성이 더 클 수 있다. 이러한 XRPD 패턴은 본원에 제시된 회절 패턴 중 어느 하나의 각각의 라인을 반드시 나타내는 것은 아닐 수 있고/거나, 데이터를 획득하는데 수반되는 조건에서의 차이로부터 유발된 상기 라인의 외관, 강도 또는 위치 이동에서의 경미한 변화를 나타낼 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 결정질 화합물의 샘플이 본원에 개시된 형태와 동일한 형태를 갖는지 그와 상이한 형태를 갖는지를 그의 XRPD 패턴의 비교에 의해 결정할 수 있다. 예를 들어, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 샘플의 XRPD 패턴을 도 1과 오버레이하고, 전문지식 및 관련 기술분야의 지식을 사용하여 샘플의 XRPD 패턴이 실질적으로 본원에 개시된 화합물 A 유리 염기 무수물의 XRPD 패턴에 따른 것인지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다. XRPD 패턴이 실질적으로 도 1에 따른 경우에, 샘플 형태는 본원에 개시된 화합물 A 유리 염기 무수물과 동일한 형태를 갖는 것으로 용이하게 및 정확하게 확인될 수 있다.

[0448] 라만 스펙트럼은, 라만 스펙트럼이 명시된 값의 ± 5.0 cm⁻¹ 내의 피크를 포함하는 경우에, 본원에 명시된 "약" 값의 피크 (cm⁻¹ 단위로 표현됨)를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 추가로, 이용된 장치, 습도, 온도, 분말 결정의 배향, 및 라만 스펙트럼을 획득하는데 수반되는 다른 파라미터가 스펙트럼에서의 피크의 외관, 강도 및 위치의 일부 가변성을 초래할 수 있다는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지 및 이해되어 있다. 본원에 제공된 도 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34 또는 38의 것에 "실질적으로 따른" 라만 스펙트럼은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 도 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34 또는 38의 라만 스펙트럼을 제공한 화합물과 동일한 결정 형태를 보여주는 화합물을 나타내는 것으로 간주되는 라만 스펙트럼이다. 즉, 라만 스펙트럼은 도 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34 또는 38의 것과 동일할 수 있거나, 또는 다소 상이할 가능성이 더 클 수 있다. 이러한 라만 스펙트럼은 본원에 제시된 스펙트럼 중 어느 하나의 각각의 피크를 반드시 나타내는 것은 아닐 수 있고/거나, 데이터를 획득하는데 수반되는 조건에서의 차이로부터 유발된 상기 피크의 외관, 강도 또는 위치 이동에서의 경미한 변화를 나타낼 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 결정질 화합물의 샘플이 본원에 개시된 형태와 동일한 형태를 갖는지 그와 상이한 형태를 갖는지를 그의 라만 스펙트럼의 비교에 의해 결정할 수 있다. 예를 들어, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-

3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 샘플의 라만 스펙트럼을 도 2와 오버레이하고, 전문지식 및 관련 기술분야의 지식을 사용하여, 샘플의 라만 스펙트럼이 실질적으로 본원에 개시된 화합물 A 유리 염기 무수물의 라만 스펙트럼에 따른 것인지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다.

- [0449] 화학식 I-XIX의 화합물 또는 그의 염은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다 (예를 들어, 이는 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유함). 개별 입체이성질체 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명의 범주는 입체이성질체의 혼합물 뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로/부분입체이성질체적으로 풍부한 혼합물을 포함한다.
- [0450] 마찬가지로, 화학식 I-XIX의 화합물 또는 염은 그 화학식에 제시된 것 이외의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이들은 본 발명의 범주 내에 또한 포함되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 화학식 I-XIX의 화합물은 피리딘-2-온 모이어티를 함유하는 것으로 도시되어 있으며, 상응하는 2-히드록시피리딘 호변이성질체는 본 발명의 범주 내에 또한 포함된다. 본 발명은 상기 본원에 정의된 특정한 기 모든 조합 및 하위세트를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0451] 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해, 최종 탈보호 스테이지 전 또는 후에 제조될 수 있는 화학식 I-XIX의 화합물의 특정의 보호된 유도체는 그 자체로 약리학적 활성을 보유하는 것은 아닐 수 있지만, 특정 경우에, 경구로 또는 비경구로 투여되고, 그 후에 신체 내에서 대사되어 약리적으로 활성인 본 발명의 화합물을 형성할 수 있는 것으로 인식될 것이다. 이러한 유도체는 따라서 "전구약물"로서 기재될 수 있다. 추가로, 본 발명의 특정 화합물은 본 발명의 다른 화합물의 전구약물로서 작용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 보호된 유도체 및 전구약물이 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0452] 본 발명의 화합물에 적합한 전구약물의 예는 문헌 [Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 - 538 및 Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306 - 316 및 "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1]에 기재되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해, 예를 들어 문헌 [H. Bundgaard in "Design of Prodrugs"]에 기재된 바와 같은 "프로-모이어티"로서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 특정 모이어티는 적절한 관능기가 본 발명의 화합물 내에 존재하는 경우에 이러한 관능기 상에 위치할 수 있는 것으로 추가로 인지될 것이다. 본 발명의 화합물에 바람직한 "프로-모이어티"는 화학식 I-XIX의 화합물의 에스테르, 카르보네이트 에스테르, 헤미-에스테르, 포스페이트 에스테르, 니트로 에스테르, 술페이트 에스테르, 술폭시드, 아마이드, 카르바메이트, 아조-, 포스파미드, 글리코시드, 에테르, 아세탈, 및 케탈 유도체를 포함한다.
- [0453] 본 발명의 화합물을 전구약물로서 투여하는 것은 통상의 기술자가 하기 중 하나 이상을 수행하는 것을 가능하게 할 수 있다: (a) 생체내에서 화합물의 개시를 변형시키는 것; (b) 생체내에서 화합물의 작용 지속기간을 변형시키는 것; (c) 생체내에서 화합물의 수송 또는 분포를 변형시키는 것; (d) 생체내에서 화합물의 용해도를 변형시키는 것; 및 (e) 화합물이 직면하는 부작용 또는 다른 곤란을 극복하는 것.
- [0454] 본 발명은 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 사실 이외에는, 화학식 I-XIX에 언급된 것들과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 또한 포함한다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 아이오딘 및 염소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , 및 ^{125}I 를 포함한다.
- [0455] 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물 및 상기 화합물의 제약상 허용되는 염은 본 발명의 범주 내이다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소 예컨대 ^3H 또는 ^{14}C 가 혼입된 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 인 동위원소는 그의 제조의 용이성 및 검출감도에 있어서 특히 바람직하다. ^{11}C 및 ^{18}F 동위원소는 PET (양전자 방출 단층촬영)에 특히 유용하고, ^{125}I 동위원소는 SPECT (단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영)에 특히 유용하며, 이들 모두는 뇌 영상화에 유용하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소 예컨대 중수소, 즉 ^2H 로의 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 유발된 특성의 치료 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화학식 I 및 하기의 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 용이하게 입수가 가능한 동위원소 표지된 시약으로 치환함

으로써, 하기 반응식 및/또는 실시예에 기재된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

- [0456] 정의
- [0457] 용어는 그의 허용되는 의미 내에서 사용된다. 하기 정의는 정의된 용어를 명확하게 하도록 의도된 것이며, 제한하도록 의도된 것은 아니다.
- [0458] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 포화, 직쇄형, 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 나타낸다. 용어 "(C₁-C₆)알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티를 지칭한다. 예시적인 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, 및 헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0459] 용어 "알킬"이 "할로(C₁-C₄)알킬" 또는 "히드록시(C₁-C₄)알킬"과 같이 다른 치환기와 조합되어 사용되는 경우에, 용어 "알킬"은 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 포괄하도록 의도되며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티를 통해 존재한다. 용어 "할로(C₁-C₄)알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티의 1개 이상의 탄소 원자에서 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 할로겐 원자를 갖는 라디칼을 의미하도록 의도되며, 이는 직쇄 또는 분지쇄 탄소 라디칼이다. 본 발명에 유용한 "할로(C₁-C₄)알킬" 기의 예는 -CHF₂ (디플루오로메틸), -CF₃ (트리플루오로메틸), -CCl₃ (트리클로로메틸), 1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 헥사플루오로이소프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에 유용한 "히드록시(C₁-C₄)알킬" 기의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 및 히드록시이소프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0460] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된, 상기 정의된 알킬 라디칼을 함유하는 기를 지칭한다. 용어 "(C₁-C₄)알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 적어도 1개 및 최대 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 본 발명에 유용한 예시적인 "(C₁-C₄)알콕시" 기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, s-부톡시, 이소부톡시, 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0461] 용어 "알콕시"가 "할로(C₁-C₆)알콕시", "히드록시(C₂-C₄)알콕시" 또는 "(C₁-C₄)알콕시(C₂-C₄)알콕시"와 같이 다른 치환기와 조합되어 사용되는 경우에, 용어 "알콕시"는 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 포괄하도록 의도되며, 여기서 부착 지점은 산소 연결 원자를 통해 알킬 모이어티에 대해 존재한다. 용어 "할로(C₁-C₆)알콕시"는 1개 이상의 탄소 원자에 부착된, 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 할로겐 원자를 갖는 적어도 1개 및 최대 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이러한 라디칼은 산소 연결 원자를 통해 부착된다. 본 발명에 유용한 예시적인 "할로(C₁-C₆)알콕시" 기는 -OCHF₂ (디플루오로메톡시), -OCF₃ (트리플루오로메톡시), 및 -OCH(CF₃)₂ (헥사플루오로이소프로폭시)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에 유용한 "히드록시(C₂-C₄)알콕시" 기의 예는 2-히드록시에톡시 및 2-히드록시이소프로폭시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에 유용한 "(C₁-C₄)알콕시(C₂-C₄)알콕시" 기의 예는 2-메톡시에톡시, 2-에톡시에톡시, 2-이소프로폭시에톡시, 2-메톡시이소프로폭시, 및 2-에톡시이소프로폭시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0462] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족, 포화, 시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 용어 "(C₃-C₆)시클로알킬"은 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 본 발명에 유용한 예시적인 "(C₃-C₆)시클로알킬" 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0463] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬옥시-"는 산소 연결 원자를 통해 부착된, 상기 정의된 시클로알킬 라디칼을 함유하는 기를 지칭한다. 본 발명에 유용한 예시적인 "(C₃-C₈)시클로알킬옥시-" 기는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시, 시클로헵틸옥시, 및 시클로옥틸옥시를 포함한다.
- [0464] 본원에 사용된 "4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬"은 포화 또는 부분 불포화이며, 4, 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하며, 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 비 방향족, 1가 모노시클릭 라디칼을 포함하는 기 또는 모이어티를 나타낸다. 본 발명에 유용한 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 기의 예시적인 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리닐, 티아졸리닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 1,3-디옥솔라닐, 피페리디닐,

피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-옥사티올라닐, 1,3-옥사티아닐, 1,3-디티아닐, 1,4-옥사티올라닐, 1,4-옥사티아닐, 및 1,4-디티아닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0465] 본원에 사용된 "5- 또는 6-원 헤테로아릴"은 적어도 1개의 탄소 원자 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 방향족 1가 모노시클릭 라디칼을 포함하는 기 또는 모이어티를 나타낸다. 선택된 5-원 헤테로아릴 기는 1개의 질소, 산소 또는 황 고리 헤테로원자를 함유하며, 임의로 1, 2, 또는 3개의 추가의 질소 고리 원자를 함유한다. 선택된 6-원 헤테로아릴 기는 1, 2, 또는 3개의 질소 고리 헤테로원자를 함유한다. 본 발명에 유용한 5- 또는 6-원 헤테로아릴 기의 예시적인 예는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 및 트리아지닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0466] 용어 "할로젠" 및 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 아이오도 치환기를 나타낸다. "히드록시" 또는 "히드록실"은 라디칼 -OH를 의미하도록 의도된다. 본원에 사용된 용어 "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.

[0467] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된"은 알킬, 시클로알킬, 페닐 또는 헤테로아릴과 같은 기가 비치환될 수 있거나, 또는 이러한 기가 정의된 바와 같은 1개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있는 것을 나타낸다. 기가 다수의 대안적인 기로부터 선택될 수 있는 경우에, 선택된 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0468] 용어 "독립적으로"는 1개 초과와 치환기가 다수의 가능한 치환기로부터 선택된 경우에 이들 치환기가 동일하거나 상이할 수 있는 것을 의미한다. 명세서 전반에 걸쳐 제공된 화학식 I-XIX의 다양한 기 및 치환기에 대한 대안적인 정의는 개별적으로 본원에 개시된 각각의 화합물 중, 뿐만 아니라 1종 이상의 화합물 중의 기를 특별히 기재하도록 의도된다. 본 발명의 범주는 이들 기 및 치환기 정의의 임의의 조합을 포함한다.

[0469] "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및 투여 형태를 지칭한다.

[0470] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 대상 화합물의 원하는 생물학적 활성을 보유하고 최소의 원하지 않는 독성학적 효과를 나타내는 염을 지칭한다. 이들 제약상 허용되는 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내 제조되거나, 또는 유리 산 또는 유리 염기 형태로 정제된 화합물을 각각 적합한 염기 또는 산과 개별적으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0471] 제약 조성물

[0472] 본 발명은 화학식 I-XIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 부형제 (제약 기술분야에서 담체 및/또는 희석제로도 지칭됨)를 포함하는 제약 조성물 (제약 제제로도 지칭됨)을 추가로 제공한다. 부형제는 제제의 다른 성분과 상용성이며 그의 수용자 (즉, 환자)에게 해롭지 않다는 관점에서 제약상 허용된다.

[0473] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제를 포함한다: 희석제, 충전제, 결합제, 봉해제, 윤활제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 습윤제, 용매, 공-용매, 현탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 향미 차폐제, 착색제, 케이킹방지제, 합습제, 킬레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 및 완충제. 통상의 기술자는 특정의 제약상 허용되는 부형제가 1종 초과와 기능을 제공할 수 있고, 얼마나 많은 부형제가 제제에 존재하고 어떠한 다른 성분이 제제에 존재하는지에 따라 대안적 기능을 제공할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0474] 통상의 기술자는 이들이 적합한 제약상 허용되는 부형제를 본 발명에 사용하기에 적절한 양으로 선택하는 것을 가능하게 하는 관련 기술분야의 지식 및 기술을 보유하고 있다. 추가로, 적합한 제약상 허용되는 부형제를 기재하고 있으며 제약상 허용되는 부형제를 선택하기에 유용할 수 있는, 통상의 기술자가 입수가능한 다수의 자료가 존재한다. 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), 및 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)]을 포함한다.

[0475] 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술 및 방법을 사용하여 제조된다. 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법 중 일부는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)]에 기재되어 있다.

- [0476] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 화학식 I-XIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 부형제와 혼합 (또는 혼합)하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법이 제공된다.
- [0477] 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태일 수 있다. 이러한 단위는 치료 유효 용량의 화학식 I-XIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 다중 단위 투여 형태를 주어진 시간에 투여하여 원하는 치료 유효 용량을 달성할 수 있도록 하는 치료 유효 용량의 분획을 함유할 수 있다. 바람직한 단위 투여 제제는 상기 본원에 언급된 바와 같은 1일 용량 또는 하위-용량, 또는 그의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 것들이다. 게다가, 이러한 제약 조성물은 제약 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0478] 제약 조성물은 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장, 비강, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 경로에 의한 투여에 적합화될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 활성 성분을 부형제(들)와 회합시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0479] 경구 투여에 적합화된 경우에, 제약 조성물은 이산 단위 예컨대 정제 또는 캡슐, 분말 또는 과립, 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액, 식용 폼 또는 껍, 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염 또는 본 발명의 제약 조성물은 또한 "급속-용해" 의약으로서의 투여를 위해 캔디, 웨이퍼 및/또는 혀 테이프 제제에 혼입될 수 있다.
- [0480] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구, 비-독성 제약상 허용되는 불활성 담체 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말 또는 과립은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 유사하게 분쇄된 제약 담체 예컨대 식용 탄수화물 예컨대 예를 들어 전분 또는 만니톨과 혼합함으로써 제조된다. 향미제, 보존제, 분산제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0481] 캡슐은 상기 기재된 바와 같이 분말 혼합물을 제조하고, 형성된 젤라틴 또는 비-젤라틴성 외피에 충전함으로써 제조된다. 활택제 및 윤활제 예컨대 콜로이드성 실리카, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜이 충전 작업 전에 분말 혼합물에 첨가될 수 있다. 캡슐 섭취 시에 의약의 이용가능성을 개선시키기 위해, 봉해제 또는 가용화제 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨이 또한 첨가될 수 있다.
- [0482] 더욱이, 원하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 감미제 예컨대 아카시아, 트라가칸트, 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 봉해제는 비제한적으로 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 겔 등을 포함한다.
- [0483] 정제는, 예를 들어 분말 혼합물을 제조하고, 과립화 또는 슬러깅하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고, 정제로 가압함으로써 제제화된다. 분말 혼합물은 적합하게는 분쇄된 것인 화합물을 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 베이스, 및 임의로 결합제 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 및 알기네이트, 젤라틴, 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용해 지연제 예컨대 파라핀, 흡수 촉진제 예컨대 4급 염, 및/또는 흡수제 예컨대 벤토나이트, 카올린, 또는 인산 이칼슘과 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 결합제 예컨대 시럽, 전분 페이스트, 아카시아 점액, 또는 셀룰로스 또는 중합체 물질의 용액으로 습윤화시키고, 스크린에 강제 통과시킴으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안으로서, 분말 혼합물은 정제 기계에 통과되어, 과립으로 부서지는 불완전하게 형성된 슬러그를 생성시킬 수 있다. 과립은 정제 성형 다이에 점착하는 것을 방지하기 위해 스테아르산, 스테아레이트 염, 활석 또는 미네랄 오일의 첨가에 의해 윤활화될 수 있다. 이어서, 윤활된 혼합물은 정제로 압축된다. 본 발명의 화합물 또는 염은 또한 자유-유동 불활성 담체와 조합되고, 과립화 또는 슬러깅 단계에 통과시키지 않고 직접 정제로 압축될 수 있다. 셀락의 실링 코트로 이루어진 투명 또는 불투명 보호 코팅, 당 또는 중합체 물질의 코팅, 및 왁스의 광택 코팅이 제공될 수 있다. 염료가 상이한 투여량을 구별하기 위해 이들 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0484] 경구 유체 예컨대 용액, 시럽 및 엘릭시르는 주어진 양이 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하도록 하는 투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 적합한 향미 수용액에 용해시킴으로써 제조될 수 있으며, 엘릭시르는 비-독성 알콜성 비히클의 사용을 통해 제조된다. 현탁액은 본 발명의 화합물 또는 염을 비-독성 비히클 중에 분산시킴으로써 제제화될 수 있다. 가용화제 및 유화제, 예컨대 에톡실화 이소스

테아릴 알콜 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 향미 첨가제 에컨대 페퍼민트 오일, 천연 감미제, 사카린 또는 다른 인공 감미제 등이 또한 첨가될 수 있다.

[0485] 적절한 경우에, 경구 투여를 위한 투여 단위 제제는 마이크로캡슐화될 수 있다. 제제는 또한, 예를 들어 미립자 물질을 중합체, 왁스 등에 코팅 또는 포매함으로써, 방출을 연장 또는 지속시키도록 제조될 수 있다.

[0486] 본 발명에서, 제제 및 캡슐은 제약 조성물의 전달에 바람직하다.

[0487] 특정 실시양태에서, 본 발명은 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기를 포함하며, 여기서 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 적어도 10 중량%는 본원에 기재된 화합물 A 유리 염기 무수물로서 존재하는 것인 제약 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기를 포함하며, 여기서 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 적어도 20 중량%, 또는 적어도 30 중량%, 또는 적어도 40 중량%, 또는 적어도 50 중량%, 또는 적어도 60 중량%, 또는 적어도 70 중량%, 또는 적어도 80 중량%, 또는 적어도 90 중량%는 본원에 기재된 화합물 A 유리 염기 무수물로서 존재하는 것인 제약 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기를 포함하며, 여기서 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 적어도 95 중량%, 또는 적어도 96 중량%, 또는 적어도 97 중량%, 또는 적어도 98 중량%, 또는 적어도 99 중량%, 또는 적어도 99.5 중량%, 또는 적어도 99.8 중량%, 또는 적어도 99.9 중량%는 본원에 기재된 화합물 A 유리 염기 무수물로서 존재하는 것인 제약 조성물에 관한 것이다.

[0488] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기를 포함하며, 여기서 유리 염기의 90 중량% 이하는 무정형인 제약 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기를 포함하며, 여기서 유리 염기의 80 중량% 이하, 또는 70 중량% 이하, 또는 60 중량% 이하, 또는 50 중량% 이하, 또는 40 중량% 이하, 또는 30 중량% 이하, 또는 20 중량% 이하, 또는 10 중량% 이하는 무정형인 제약 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기를 포함하며, 여기서 유리 염기의 5 중량% 이하, 또는 4 중량% 이하, 또는 3 중량% 이하, 또는 2 중량% 이하, 또는 1 중량% 이하, 또는 0.5 중량% 이하, 또는 0.2 중량% 이하, 또는 0.1 중량% 이하는 무정형인 제약 조성물에 관한 것이다.

[0489] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기를 포함하며, 여기서 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 90 중량% 이하는 본원에 기재된 화합물 A 유리 염기 무수물 이외의 형태로 존재하는 것인 제약 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기를 포함하며, 여기서 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 80 중량% 이하, 또는 70 중량% 이하, 또는 60 중량% 이하, 또는 50 중량% 이하, 또는 40 중량% 이하, 또는 30 중량% 이하, 또는 20 중량% 이하, 또는 10 중량% 이하는 본원에 기재된 화합물 A 유리 염기 무수물 이외의 형태로 존재하는 것인 제약 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기를 포함하며, 여기서 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 5 중량% 이하, 또는 4 중량% 이하, 또는 3 중량% 이하, 또는 2 중량% 이하, 또는 1 중량% 이하, 또는 0.5 중량% 이하, 또는 0.2 중량% 이하, 또는 0.1 중량% 이하는 본원에 기

재된 화합물 A 유리 염기 무수물 이외의 형태로 존재하는 것인 제약 조성물에 관한 것이다.

- [0490] 본원에 사용된 용어 "치료"는 명시된 상태를 완화하고, 상태의 1종 이상의 증상을 제거 또는 감소시키고, 상태의 진행을 저속화 또는 제거하고, 이전에 앓았거나 또는 진단받았던 환자 또는 대상체에서 상태의 재발을 방지 또는 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0491] 본 발명은 설사-우세형, 변비-우세형 또는 교대 대변 패턴, 기능성 복부팽창, 기능성 변비, 기능성 설사, 상제 불명의 기능성 장 장애, 기능성 복부 통증 증후군, 만성 특발성 변비, 기능성 식도 장애, 기능성 위십이지장 장애, 기능성 항문직장 통증, 염증성 장 질환을 포함한 과민성 장 증후군 (IBS), 증식성 질환 예컨대 비소세포 폐암, 간세포성 암종, 결장직장암, 수질성 갑상선암, 여포성 갑상선암, 역형성 갑상선암, 유두상 갑상선암, 뇌 종양, 복막강암, 고형 종양, 다른 폐암, 두경부암, 신경교종, 신경모세포종, 폰 히펠-린다우 증후군 및 신장 종양, 유방암, 난관암, 난소암, 이행 세포암, 전립선암, 식도 및 위식도 접합부의 암, 담도암 및 선암종 또는 그의 조합을 앓고 있는 포유동물, 특히 인간에서의 치료 방법을 제공한다. 이러한 치료는 상기 포유동물, 특히 인간에게 치료 유효량의 화학식 I-XIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함한다. 치료는 상기 포유동물, 특히 인간에게 화학식 I-XIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 단계를 또한 포함할 수 있다.
- [0492] 본원에 사용된 용어 "유효량"은, 예를 들어 연구원 또는 임상의가 추구하는 조직, 계통, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다.
- [0493] 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 제공받지 않았던 상응하는 대상체에 비해, 질환, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 개선, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도의 감소를 유발하는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 정상적인 생리학적 기능을 증진시키기에 유효한 양을 그의 범주 내에 또한 포함한다. 요법에 사용하기 위해, 치료 유효량의 화학식 I-XIX의 화합물 뿐만 아니라 그의 염은 미가공 화합물질로서 투여될 수 있다. 추가적으로, 활성 성분은 제약 조성물로서 제시될 수 있다. 요법에 사용하기 위해, 치료 유효량의 화학식 I-XIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 미가공 화합물질로서 투여되는 것이 가능하기는 하지만, 이는 전형적으로 제약 조성물 또는 제제의 활성 성분으로서 제시된다.
- [0494] 본 발명의 화합물 또는 그의 염의 정확한 치료 유효량은, 치료될 대상체 (환자)의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 장애 및 그의 중증도, 제약 제제/조성물의 성질, 및 투여 경로를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다수의 요인에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로 담당 의사 또는 수의사에 의해 판단될 것이다. 전형적으로, 화학식 I-XIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 약 0.1 내지 100 mg/kg 수용자 (환자, 포유동물) 체중 범위, 보다 통상적으로 1일에 0.1 내지 10 mg/kg 체중 범위로 치료에 제공될 것이다. 허용되는 1일 투여량은 약 0.1 내지 약 1000 mg/일, 바람직하게는 약 1 내지 약 100 mg/일일 수 있다. 이러한 양은 1일에 단일 용량으로, 또는 총 1일 용량이 동일하도록 하는 1일당 다수회 (예컨대 2, 3, 4, 5회 또는 그 초과)의 하위-용량으로 제공될 수 있다. 그의 염의 유효량은 화학식 I-XIX의 화합물 그 자체의 유효량의 비율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 치료에 대해 본원에 지칭된 다른 상태의 치료에 적절할 것이다. 일반적으로, 적절한 투여의 결정은 의약 또는 제약 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 달성될 수 있다.
- [0495] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 화학식 I-XIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 다른 치료제를 포함하는 조합물을 제공한다. 이러한 조합물은 개별적으로 제시될 수 있거나 (여기서 각각의 활성체는 개별 조성물에 존재함), 또는 활성체는 조합된 조성물로 제시된다.
- [0496] 본 발명의 화합물은 다른 치료제, 특히 화합물의 활성 또는 배치 시간을 증진시킬 수 있는 작용제와 조합 또는 공-투여될 수 있다. 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물의 투여 및 적어도 1종의 다른 치료 방법의 사용을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물의 투여 및 외과적 요법을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 지지적 관리 작용제 (예를 들어, 적어도 1종의 항구토제)의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 다른 화학요법제의 투여를 포함한다. 하나의 특정된 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 항신생물제의 투여를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 개시내용의 RET 억제제가 그 자체로는 활성이 아니거나 유의한 활성이 아니지만, 자립 요법으로서 활성일 수 있거나 그렇지 않을 수 있는 또 다른 요법과 조합되는 경우에, 이러한 조합이 유용한 치료 결과를 제공하는 것인 치료 요법을 포함한다.

- [0497] 본원에 사용된 용어 "공-투여" 및 그의 파생어는 본원에 기재된 바와 같은 RET 억제 화합물, 및 추가의 활성 성분 또는 성분들, 특히 암의 치료에 유용한 것으로 공지된 것들, 예컨대 화학요법 및 방사선 치료의 동시 투여 또는 임의의 방식의 개별 순차적 투여를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 추가의 활성 성분 또는 성분들은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여 시에 유리한 특성을 나타내거나 또는 그러한 것으로 공지된 임의의 화합물 또는 치료제를 포함한다. 바람직하게는, 투여가 동시가 아닌 경우에, 화합물은 서로 근접하여 가까운 시간에 투여된다. 게다가, 화합물이 동일한 투여 형태로 투여되는지의 여부는 문제되지 않으며, 예를 들어 1종의 화합물은 국소로 투여될 수 있고, 또 다른 화합물은 경구로 투여될 수 있다.
- [0498] 전형적으로, 치료될 감수성 종양에 대해 활성을 갖는 임의의 항신생물제는 본 발명에서 명시된 암의 치료에서 공-투여될 수 있다. 이러한 작용제의 예는 문헌 [Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers]에서 찾아볼 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 작용제의 어떠한 조합이 약물 및 수반된 암의 특정한 특징을 기준으로 하여 유용할 것인지를 식별할 수 있을 것이다. 본 발명에 유용한 전형적인 항신생물제는 항미세관제 예컨대 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드; 백금 배위 착물; 알킬화제 예컨대 질소 머스 타드, 옥사자포스포린, 알킬술포네이트, 니트로소우레아, 및 트리아젠; 항생제 예컨대 안트라시클린, 악티노마이신 및 블레오마이신; 토포이소머라제 II 억제제 예컨대 에피도도필로톡신; 항대사물 예컨대 퓨린 및 피리미딘 유사체 및 항-폴레이트 화합물; 토포이소머라제 I 억제제 예컨대 캄프토테신; 호르몬 및 호르몬 유사체; DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제 예컨대 아자시티딘 및 데시타빈; 신호 전달 경로 억제제; 비-수용체 티로신 키나제 혈관 신생 억제제; 면역요법제; 아폽토시스촉진제; 및 세포 주기 신호전달 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0499] 전형적으로, 치료될 감수성 신생물에 대해 활성을 갖는 임의의 화학요법제는 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있으며, 단 특정한 작용제는 본 발명의 화합물을 사용하는 요법과 임상적으로 상용성이다. 본 발명에 유용한 전형적인 항신생물제는 알킬화제, 항대사물, 항종양 항생제, 항유사분열제, 뉴클레오시드 유사체, 토포이소머라제 I 및 II 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체; 레티노이드, 히스톤 데아세틸라제 억제제; 세포 성장 또는 성장 인자 기능의 억제제, 혈관신생 억제제, 및 세린/트레오닌 또는 다른 키나제 억제제를 포함한 신호 전달 경로 억제제; 시클린 의존성 키나제 억제제; 모노클로날, 백신 또는 다른 생물학적 작용제를 포함한 안티센스 요법 및 면역요법제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0500] 뉴클레오시드 유사체는 데옥시뉴클레오타이드 트리포스페이트로 전환되며 시토신 대신에 복제 중인 DNA에 혼입되는 화합물이다. DNA 메틸트랜스퍼라제는 변형된 염기에 공유 결합되어 불활성 효소를 생성시키고 DNA 메틸화를 감소시킨다. 뉴클레오시드 유사체의 예는 골수이형성 장애의 치료에 사용되는 아자시티딘 및 데시타빈을 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제는 피부 T-세포 림프종의 치료를 위한 보리노스타트를 포함한다. HDAC는 히스톤의 탈아세틸화를 통해 염색질을 변형시킨다. 추가로, 이들은 수많은 전사 인자 및 신호전달 분자를 포함한 다양한 기질을 갖는다. 다른 HDAC 억제제가 개발 중이다.
- [0501] 신호 전달 경로 억제제는 세포내 변화를 일으키는 화학 과정을 차단 또는 억제하는 억제제이다. 본원에 사용된 바와 같은 이러한 변화는 세포 증식 또는 분화 또는 생존이다. 본 발명에 유용한 신호 전달 경로 억제제는 수용체 티로신 키나제, 비-수용체 티로신 키나제, SH2/SH3 도메인 차단제, 세린/트레오닌 키나제, 포스파티딜 이노시톨-3-OH 키나제, 미오이노시톨 신호전달 및 Ras 종양유전자의 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 신호 전달 경로 억제제는 상기 기재된 조성물 및 방법에서 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다.
- [0502] 수용체 키나제 혈관신생 억제제는 또한 본 발명에 유용할 수 있다. VEGFR 및 TIE-2와 관련된 혈관신생의 억제제는 신호 전달 억제제와 관련하여 상기 논의된다 (둘 다 수용체 티로신 키나제임). 다른 억제제가 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, VEGFR (수용체 티로신 키나제)을 인식하지 않지만 리간드와 결합하는 항-VEGF 항체; 혈관신생을 억제하는 인테그린 (알파v 베타3)의 소분자 억제제; 엔도스타틴 및 안지오테틴 (비-RTK)은 또한 본 발명의 화합물과의 조합에 유용한 것으로 판명될 수 있다. VEGFR 항체의 한 예는 베바시주맵 (아바스틴(AVASTIN)®)이다.
- [0503] 성장 인자 수용체의 여러 억제제가 개발 중이며, 리간드 길항제, 항체, 티로신 키나제 억제제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및 압타머를 포함한다. 임의의 이들 성장 인자 수용체 억제제는 본원에 기재된 임의의 조성물 및 방법/용도에서 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 트라스투주맵 (헤르셉틴(Herceptin)®)은 성장 인자 기능의 항-erbB2 항체 억제제의 예이다. 성장 인자 기능의 항-erbB1 항체 억제제의 한 예는 세톡시맵 (에르비투스(Erbitux)™, C225)이다. 베바시주맵 (아바스틴®)은 VEGFR에 대해 지시된 모노클로날 항체의 예이다.

표피 성장 인자 수용체의 소분자 억제제의 예는 라파티닙 (타이커브(Tykerb)®) 및 에를로티닙 (타르세바 (TARCEVA)®)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)®)는 PDGFR 억제제의 한 예이다. VEGFR 억제제의 예는 파조파닙 (보트리엔트(Votrient)®), ZD6474, AZD2171, PTK787, 수니티닙 및 소라페닙을 포함한다.

[0504] 항미세관제 또는 항유사분열제는 세포 주기의 M 기 또는 유사분열기 동안 종양 세포의 미세관에 대해 활성인 기 특이적 작용제이다. 항미세관제의 예는 디테르페노이드 및 빈카 알칼로이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0505] 천연 공급원으로부터 유래된 디테르페노이드는 세포 주기의 G₂/M 기에서 작동하는 기 특이적 항암제이다. 디테르페노이드는 미세관과 β-튜불린 서브유닛을 이러한 단백질과 결합함으로써 안정화시키는 것으로 여겨진다. 이어서, 상기 단백질의 해체가 억제되어 유사분열이 정지되고 세포 사멸이 이어지는 것으로 보인다. 디테르페노이드의 예는 파클리탁셀 및 그의 유사체 도세탁셀을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0506] 파클리탁셀, (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린과의 5β,20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사-히드록시탁스-11-엔-9-온 4,10-디아세테이트 2-벤조에이트 13-에스테르는 태평양 주목 탁수스 브레비폴리아(Taxus brevifolia)로부터 단리된 천연 디테르펜 생성물이며, 주사액 탁솔(TAXOL)®로서 상업적으로 입수가능하다. 이는 테르펜의 탁산 패밀리의 구성원이다. 이는 화학적 및 X선 결정학적 방법에 의해 그의 구조를 특정한 문헌 [Wani et al., J. Am. Chem. Soc., 93:2325 (1971)]에 의해 1971년에 처음 단리되었다. 그의 활성에 대한 하나의 메카니즘은 튜불린과 결합하여 암 세포 성장을 억제하는 파클리탁셀의 능력과 관련되어 있다. 문헌 [Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981)]. 일부 파클리탁셀 유도체의 합성 및 항암 작용의 검토에 대해 문헌 [D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235]을 참조한다.

[0507] 파클리탁셀은 미국에서 불응성 난소암의 치료에서의 임상 용도 (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Int. Med., 111:273,1989) 및 유방암의 치료 (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.)에 대해 승인을 받은 바 있다. 이는 피부에서의 신생물 (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) 및 두경부 암종 (Forastire et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990)의 치료를 위한 잠재적 후보이다. 상기 화합물은 또한 다낭성 신장 질환 (Woo et al., Nature, 368:750. 1994), 폐암 및 말라리아의 치료에 대한 잠재력을 나타낸다. 파클리탁셀로의 환자의 치료는 역치 농도 (50nM) 초과에서의 투여 지속기간과 관련된 골수 억제 (다중 세포 계통, 문헌 [Ignoff, R.J. et al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998])를 유발한다 (Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

[0508] 도세탁셀, 5β-20-에폭시-1,2α,4,7β,10β,13α-헥사히드록시탁스-11-엔-9-온 4-아세테이트 2-벤조에이트와의 (2R,3S)-N-카르복시-3-페닐이소세린 N-tert-부틸 에스테르, 13-에스테르, 3수화물은 탁소테레(TAXOTERE)®로서 주사액으로서 상업적으로 입수가능하다. 도세탁셀은 유방암의 치료에 대해 지시된다. 도세탁셀은 유럽 주목의 침엽으로부터 추출된 천연 전구체, 10-데아세틸-바카틴 III를 사용하여 제조된 파클리탁셀 q.v.의 반합성 유도체이다. 도세탁셀의 용량 제한 독성은 호중구감소증이다.

[0509] 빈카 알칼로이드는 페리왕클 식물로부터 유래된 기 특이적 항신생물제이다. 빈카 알칼로이드는 튜불린에 특이적으로 결합함으로써 세포 주기의 M 기 (유사분열)에서 작용한다. 결과적으로, 결합된 튜불린 분자는 미세관으로 중합될 수 없다. 유사분열은 중기에서 정지되어 세포 사멸이 이어지는 것으로 여겨진다. 빈카 알칼로이드의 예는 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0510] 빈블라스틴, 빈카류코블라스틴 술페이트는 주사액으로서 벨반(VELBAN)®으로서 상업적으로 입수가능하다. 이는 다양한 고형 종양의 2차 요법으로서 가능한 적응증을 갖지만, 고환암 및 호지킨병을 포함한 다양한 림프종; 및 림프구성 및 조직구성 림프종의 치료에서 주로 지시된다. 골수억제가 빈블라스틴의 용량 제한 부작용이다.

[0511] 빈크리스틴, 빈카류코블라스틴 22-옥소-, 술페이트는 주사액으로서 온코빈(ONCOVIN)®으로서 상업적으로 입수가능하다. 빈크리스틴은 급성 백혈병의 치료에 대해 지시되며, 호지킨 및 비-호지킨 악성 림프종을 위한 치료 요법에 또한 유용하다. 탈모증 및 신경계 효과가 빈크리스틴의 가장 흔한 부작용이며, 보다 적은 정도로 골수 억제 및 위장 점막염 효과가 발생한다.

- [0512] 비노렐빈 타르트레이트 (나벨빈(NAVELBINE)®)의 주사액으로서 상업적으로 입수가능한 비노렐빈, 3',4'-디데히드로-4'-데옥시-C'-노르빈카류코블라스틴 [R-(R*,R*)-2,3-디히드록시부탄디오에이트 (1:2)(염)]은 반합성 빈카알칼로이드이다. 비노렐빈은 다양한 고형 종양, 특히 비소세포 폐암, 진행성 유방암 및 호르몬 불응성 전립선암의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제, 예컨대 시스플라틴과 조합되어 지시된다. 골수억제가 비노렐빈의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0513] 백금 배위 착물은 DNA와 상호작용하는 비-기 특이적 항암제이다. 백금 착물은 종양 세포에 진입하고, 아쿠아화를 겪고, DNA와 가닥내 및 가닥간 가교를 형성하여 종양에 대해 유해한 생물학적 효과를 유발한다. 백금 배위 착물의 예는 시스플라틴 및 카르보플라틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0514] 시스플라틴, 시스-디아민디클로로백금은 주사액으로서 플라티놀(PLATINOL)®로서 상업적으로 입수가능하다. 시스플라틴은 주로 전이성 고환암 및 난소암 및 진행성 방광암의 치료에서 지시된다. 시스플라틴의 주요 용량 제한 부작용은 수화 및 이뇨에 의해 제어될 수 있는 신독성, 및 이독성이다.
- [0515] 카르보플라틴, 백금, 디암민 [1,1-시클로부탄-디카르복실레이트(2-)-0,0']는 주사액으로서 파라플라틴(PARAPLATIN)®으로서 상업적으로 입수가능하다. 카르보플라틴은 진행성 난소 암종의 1차 및 2차 치료에서 주로 지시된다. 골수 억제가 카르보플라틴의 용량 제한 독성이다.
- [0516] 알킬화제는 비-기 항암 특이적 작용제 및 강한 친전자체이다. 전형적으로, 알킬화제는 알킬화에 의해 DNA 분자의 친핵성 모이머티 예컨대 포스페이트, 아미노, 술프히드릴, 히드록실, 카르복실 및 이미다졸 기를 통해 DNA에 대해 공유 연결을 형성한다. 이러한 알킬화는 핵산 기능을 방해하여 세포 사멸로 이어진다. 알킬화제의 예는 질소 머스타드 예컨대 시클로포스파미드, 멜팔란 및 클로람부실; 알킬 술포네이트 예컨대 부술판; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴; 및 트리아젠 예컨대 다카르바진을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0517] 시클로포스파미드, 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]테트라히드로-2H-1,3,2-옥사자포스포린 2-옥시드 1수화물은 시토크산(CYTOXAN)®으로서 주사액 또는 정제로서 상업적으로 입수가능하다. 시클로포스파미드는 악성 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 탈모증, 오심, 구토 및 백혈구감소증이 시클로포스파미드의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0518] 멜팔란, 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]-L-페닐알라닌은 알케란(ALKERAN)®으로서 주사액 또는 정제로서 상업적으로 입수가능하다. 멜팔란은 다발성 골수종 및 난소의 절제불가능한 상피 암종의 완화적 치료에 대해 지시된다. 골수 억제가 멜팔란의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0519] 클로람부실, 4-[비스(2-클로로에틸)아미노]벤젠부탄산은 류케란(LEUKERAN)® 정제로서 상업적으로 입수가능하다. 클로람부실은 만성 림프성 백혈병, 및 악성 림프종 예컨대 림프육종, 거대 여포성 림프종, 및 호지킨병의 완화적 치료에 대해 지시된다. 골수 억제가 클로람부실의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0520] 부술판, 1,4-부탄디올 디메탄술포네이트는 밀레란(MYLERAN)® 정제로서 상업적으로 입수가능하다. 부술판은 만성 골수 백혈병의 완화적 치료에 대해 지시된다. 골수 억제가 부술판의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0521] 카르무스틴, 1,3-[비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아]는 비크뉴(BICNU)®로서 동결건조된 물질의 단일 바이알로서 상업적으로 입수가능하다. 카르무스틴은 뇌 종양, 다발성 골수종, 호지킨병 및 비-호지킨 림프종을 위한 완화적 치료에 대해 단일 작용제로서 또는 다른 작용제와 조합되어 지시된다. 지연된 골수억제가 카르무스틴의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0522] 다카르바진, 5-(3,3-디메틸-1-트리아제노)-이미다졸-4-카르복사미드는 DTIC-돔(DTIC-Dome)®으로서 물질의 단일 바이알로서 상업적으로 입수가능하다. 다카르바진은 전이성 악성 흑색종의 치료에 대해 지시되고, 호지킨병의 2차 치료에 대해 다른 작용제와 조합되어 지시된다. 오심, 구토 및 식욕부진이 다카르바진의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0523] 항생 항신생물제는 DNA와 결합 또는 그에 삽입되는 비-기 특이적 작용제이다. 전형적으로, 이러한 작용은 안정한 DNA 복합체 또는 가닥 파괴를 유발하여, 핵산의 통상의 기능을 방해하여 세포 사멸로 이어진다. 항생 항신생물제의 예는 악티노마이신 예컨대 닥티노마이신, 안트로시클린 예컨대 다우노루비신 및 독소루비신; 및 블레오마이신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0524] 악티노마이신 D로도 공지된 닥티노마이신은 코스메겐(COSMEGEN)®으로서 주사가 가능한 형태로 상업적으로 입수가능하다. 닥티노마이신은 윌름스 종양 및 횡문근육종의 치료에 대해 지시된다. 오심, 구토 및 식욕부진이 닥티

노마이신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

- [0525] 다우노루비신, (8S,10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- α -L-리코-헥소피라노실)-옥시]-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드는 다우녹숨(DAUNOXOME)®으로서 리포솜 주사가 가능한 형태로서 또는 세루비딘(CERUBIDINE)®으로서 주사가 가능한 형태로서 상업적으로 입수가 가능하다. 다우노루비신은 급성 비립프구성 백혈병 및 진행성 HIV 연관 카포시 육종의 치료에서 완화 유도에 대해 지시된다. 골수억제가 다우노루비신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0526] 독소루비신, (8S,10S)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- α -L-리코-헥소피라노실)옥시]-8-글리콜로일,7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-5,12 나프타센디온 히드로클로라이드는 루벡스(RUBEX)® 또는 아드리아마이신 RDF(ADRIAMYCIN RDF)®로서 주사가 가능한 형태로서 상업적으로 입수가 가능하다. 독소루비신은 급성 림프모구성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병의 치료에 대해 주로 지시되지만, 또한 일부 고형 종양 및 림프종의 치료에 유용한 성분이다. 골수억제가 독소루비신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0527] 블레오마이신, 스트렙토미세스 베르티실루스(*Streptomyces verticillus*)의 균주로부터 단리된 세포독성 당펩티드 항생체의 혼합물은 블레녹산(BLENOXANE)®으로서 상업적으로 입수가 가능하다. 블레오마이신은 편평 세포암종, 림프종 및 고환 암종의 완화적 치료로서 단일 작용제로서 또는 다른 작용제와 조합되어 지시된다. 폐 및 피부 독성이 블레오마이신의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.
- [0528] 토포이소머라제 II 억제제는 에피포도필로톡신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0529] 에피포도필로톡신은 맨드레이크 식물로부터 유래된 기 특이적 항신생물제이다. 에피포도필로톡신은 전형적으로 토포이소머라제 II 및 DNA와 함께 3원 복합체를 형성하여 DNA 가닥 파괴를 유발함으로써 세포 주기의 S 및 G₂기에 있는 세포에 영향을 미친다. 가닥 파괴가 축적되고 세포 사멸이 이어진다. 에피포도필로톡신의 예는 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0530] 에토포시드, 4'-데메틸-에피포도필로톡신 9[4,6-O-(R)-에틸리텐- β -D-글루코피라노시드]는 베페시드(VePESID)®로서 주사액 또는 캡슐로서 상업적으로 입수가 가능하며, 통상적으로 VP-16으로서 공지되어 있다. 에토포시드는 고환암 및 비소세포 폐암의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 골수억제가 에토포시드의 가장 흔한 부작용이다. 백혈구감소증의 발생률이 혈소판감소증보다 더 중증인 경향이 있다.
- [0531] 테니포시드, 4'-데메틸-에피포도필로톡신 9[4,6-O-(R)-테닐리텐- β -D-글루코피라노시드]는 부몬(VUMON)®으로서 주사액으로서 상업적으로 입수가 가능하며, 통상적으로 VM-26으로 공지되어 있다. 테니포시드는 소아에서의 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 골수억제가 테니포시드의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다. 테니포시드는 백혈구감소증 및 혈소판감소증 둘 다를 유발할 수 있다.
- [0532] 항대사물 신생물제는 DNA 합성을 억제하거나 또는 퓨린 또는 피리미딘 염기 합성을 억제하여 DNA 합성을 제한함으로써 세포 주기의 S 기 (DNA 합성)에서 작용하는 기 특이적 항신생물제이다. 결과적으로, S 기가 진행되지 않고 세포 사멸이 이어진다. 항대사물 항신생물제의 예는 플루오로우라실, 메토틱세이트, 시타라빈, 메르캅토피린, 티오구아닌 및 겐시타빈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0533] 5-플루오로우라실, 5-플루오로-2,4-(1H,3H)피리미딘디온은 플루오로우라실로서 상업적으로 입수가 가능하다. 5-플루오로우라실의 투여는 티미딜레이트 합성의 억제로 이어지고, 또한 RNA 및 DNA 둘 다에 혼입된다. 그 결과는 전형적으로 세포 사멸이다. 5-플루오로우라실은 유방, 결장, 직장, 위 및 췌장 암종의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 제시된다. 골수억제 및 점막염은 5-플루오로우라실의 용량 제한 부작용이다. 다른 플루오로피리미딘 유사체는 5-플루오로 테옥시우리딘 (플록수리딘) 및 5-플루오로테옥시우리딘 모노포스페이트를 포함한다.
- [0534] 시타라빈, 4-아미노-1- β -D-아라비노푸라노실-2 (1H)-피리미디논은 시토사르-U(CYTOSAR-U)®로서 상업적으로 입수가 가능하며, 통상적으로 Ara-C로서 공지되어 있다. 시타라빈은 시타라빈의 성장 중인 DNA 채 내로의 말단 혼입에 의해 DNA 채 신장을 억제함으로써 S 기에서 세포 기 특이성을 나타내는 것으로 여겨진다. 시타라빈은 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 다른 시티딘 유사체는 5-아자 시티딘 및 2',2'-디플루오로테옥시 시티딘 (겐시타빈)을 포함한다. 시타라빈은 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 점막염을 유발한다.
- [0535] 메르캅토피린, 1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온 1수화물은 퓨린톨(PURINETHOL)®로서 상업적으로 입수가 가능하다. 메르캅토피린은 아직까지 상세불명의 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S 기에서 세포 기 특이성을 나

타낸다. 메르캅토피린은 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 골수억제 및 위장 점막염이 고용량에서의 메르캅토피린의 예상되는 부작용이다. 유용한 메르캅토피린 유사체는 아자티오프린이다.

[0536] 티오구아닌, 2'-아미노-1,7-디히드로-6H-퓨린-6-티온은 타블로이드(TABLOID)®로서 상업적으로 입수가능하다. 티오구아닌은 아직까지 상세불명의 메카니즘에 의해 DNA 합성을 억제함으로써 S 기에서 세포 기 특이성을 나타낸다. 티오구아닌은 급성 백혈병의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈을 포함한 골수억제가 티오구아닌 투여의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다. 그러나, 위장 부작용이 발생하며, 용량 제한적일 수 있다. 다른 퓨린 유사체는 펜토스타틴, 에리트로히드록시노닐아데닌, 플루다라빈 포스페이트 및 클라드리빈을 포함한다.

[0537] 겐시타빈, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 모노히드로클로라이드 (β -이성질체)는 겐자르(GEMZAR)®로서 상업적으로 입수가능하다. 겐시타빈은 S 기에서 및 G1/S 경계를 통한 세포 진행의 차단에 의해 세포 기 특이성을 나타낸다. 겐시타빈은 국부 진행성 비소세포 폐암의 치료에서 시스플라틴과 조합되어 지시되고, 국부 진행성 췌장암의 치료에서 단독으로 지시된다. 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈을 포함한 골수억제가 겐시타빈 투여의 가장 흔한 용량 제한 부작용이다.

[0538] 메토티렉세이트, N-[4[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노]벤조일-L-글루탐산은 메토티렉세이트 소듐으로서 상업적으로 입수가능하다. 메토티렉세이트는 퓨린 뉴클레오타이드 및 티미딜레이트의 합성에 필요한 디히드로폴산 리덕타제의 억제를 통해 DNA 합성, 복구 및/또는 복제를 억제함으로써 S 기에서 특이적으로 세포 기 효과를 나타낸다. 메토티렉세이트는 용모막암종, 수막 백혈병, 비-호지킨 림프종, 및 유방, 두부, 경부, 난소 및 방광 암종의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 화학요법제와 조합되어 지시된다. 골수억제 (백혈구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈) 및 점막염이 메토티렉세이트 투여의 예상되는 부작용이다.

[0539] 캄프토테신 및 캄프토테신 유도체를 포함한 캄프토테신은 토포이소머라제 I 억제제로서 입수가능하거나 또는 개발 중이다. 캄프토테신 세포독성 활성은 그의 토포이소머라제 I 억제 활성과 관련되어 있는 것으로 여겨진다. 캄프토테신의 예는 이리노테칸, 토포테칸, 및 하기 기재된 7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20-캄프토테신의 다양한 광학 형태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0540] 이리노테칸 HCl, (4S)-4,11-디에틸-4-히드록시-9-[(4-피페리디노피페리디노)카르보닐옥시]-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 히드로클로라이드는 주사액 캄프토사르(CAMPTOSAR)®로서 상업적으로 입수가능하다.

[0541] 이리노테칸은 그의 활성 대사물 SN-38과 함께 토포이소머라제 I - DNA 복합체에 대해 결합하는 캄프토테신의 유도체이다. 세포독성은 토포이소머라제 I : DNA : 이리노테칸 또는 SN-38 3원 복합체와 복제 효소의 상호작용에 의해 유발된 복구불가능한 이중 가닥 파괴의 결과로서 발생하는 것으로 여겨진다. 이리노테칸은 결장 또는 직장의 전이성 암의 치료에 대해 지시된다. 이리노테칸 HCl의 용량 제한 부작용은 호중구감소증을 포함한 골수억제, 및 설사를 포함한 GI 효과이다.

[0542] 토포테칸 HCl, (S)-10-[(디메틸아미노)메틸]-4-에틸-4,9-디히드록시-1H-피라노[3',4',6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14-(4H,12H)-디온 모노히드로클로라이드는 주사액 하이캄틴(HYCANTIN)®으로서 상업적으로 입수가능하다. 토포테칸은 토포이소머라제 I - DNA 복합체와 결합하고 DNA 분자의 비틀림 변형에 대해 반응하는 토포이소머라제 I에 의해 유발된 단일 가닥 파괴의 재라이게이션을 방지하는 캄프토테신의 유도체이다. 토포테칸은 난소암 및 소세포 폐암의 전이성 암종의 2차 치료에 대해 지시된다. 토포테칸 HCl의 용량 제한 부작용은 골수억제, 주로 호중구감소증이다.

[0543] 화합물 제조

[0544] 일반적 합성 반응식

[0545] 본 발명의 화합물은 널리 공지된 표준 합성 방법을 포함한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예시적인 일반적 합성 방법이 하기 제시되며, 이어서 본 발명의 구체적 화합물이 작업 실시예에서 제조된다. 통상의 기술자는 본원에 기재된 치환기가 본원에 기재된 합성 방법과 상용성이 아닌 경우에, 치환기가 반응 조건에 대해 안정한 적합한 보호기로 보호될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 보호기는 목적 중간체 또는 표적 화합물을 제공하기 위해 반응 순서에서의 적합한 지점에서 제거될 수 있다. 하기 기재된 모든 반응식에서, 감수성 또는 반응성기에 대한 보호기는 필요한 경우에 합성 화학의 일반 원리에 따라 사용된다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법에 따라 조작된다 (보호기에 대해 참조로 포함되는 문헌 [T.W. Green 및 P.G.M. Wuts, (1991) Protecting

Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)). 이들 기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백한 방법을 사용하여 화합물 합성의 편리한 스테이지에서 제거된다. 과정 뿐만 아니라 반응 조건 및 이들의 실행 순서의 선택은 본 발명의 화합물의 제조와 일치할 것이다.

[0546]

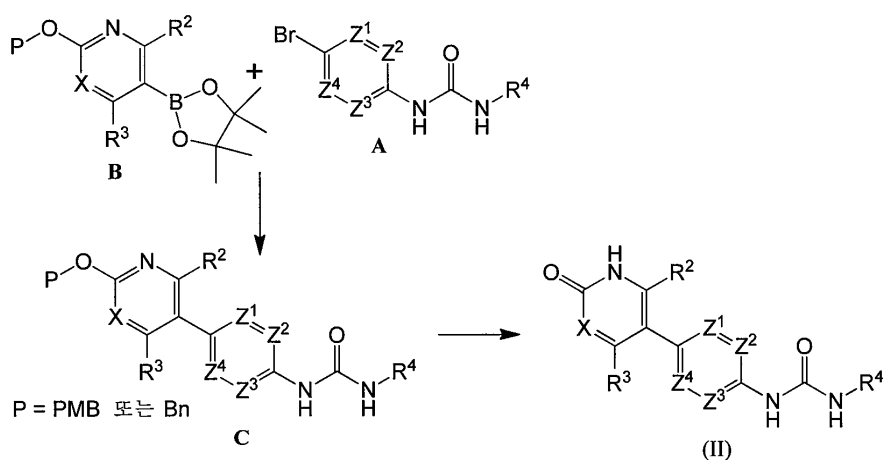
화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체 및 염의 합성은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 하기 반응식 1-5에서 개략화된 바와 같이 달성될 수 있다. 하기 기재에서, 기는 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다. 출발 물질은 상업적으로 입수가가능하거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 상업적으로 입수가가능한 출발 물질로부터 제조된다.

[0547]

화학식 II의 화합물은 반응식 1에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다. 적절하게 치환된 아릴 브로마이드 우레아 중간체 A는 팔라듐 커플링 조건 하에, 예컨대 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 및 Cs_2CO_3 를 사용하여 보로네이트 에스테르 중간체 B와 커플링되어 중간체 C를 생성시킬 수 있다. 파라메톡시벤질 (PMB) 또는 벤질 (Bn) 모이어티의 탈보호는 탄소상 팔라듐의 존재 하에 H_2 분위기 하에 또는 산성 조건 하에, 예컨대 TFA 또는 HCl을 사용하여 달성되어 화학식 II의 화합물을 생성시킬 수 있다.

[0548]

<반응식 1>



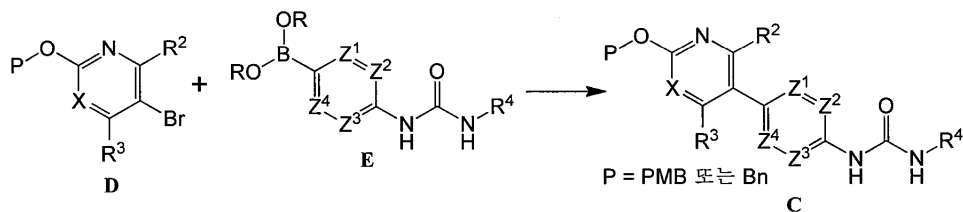
[0549]

[0550]

중간체 C는 또한 반응식 2에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다. 적절하게 치환된 피리디닐 (또는 피리미디닐) 브로마이드 중간체 D는 팔라듐 커플링 조건 하에, 예컨대 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 및 Cs_2CO_3 를 사용하여 보론산 (또는 보로네이트 에스테르) 우레아 중간체 E와 커플링되어 중간체 C를 생성시킬 수 있다. 반응식 1에서의 것들과 유사한 조건은 추가로 중간체 C를 화학식 II의 화합물로 변형시킬 수 있다. 대안적으로, 화학식 II의 화합물은 중간체 D의 비보호된 변이체를 사용함으로써 반응식 2의 절차 후에 직접 제조될 수 있다.

[0551]

<반응식 2>

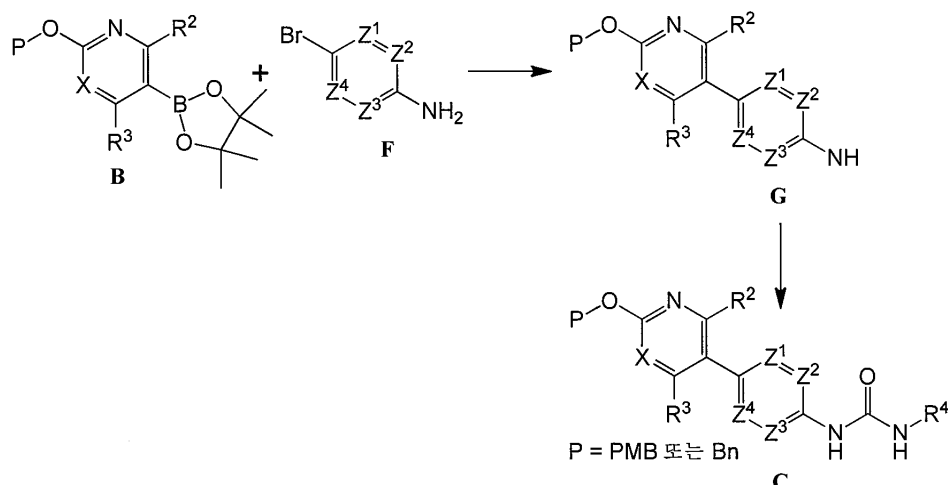


[0552]

[0553]

중간체 C는 또한 반응식 3에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다. 아릴 브로마이드 F는 적절한 조건 하에, 예컨대 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 및 Cs_2CO_3 를 사용하여 보로네이트 에스테르 중간체 B와 커플링되어 중간체 G를 생성시킬 수 있고, 이는 이어서 적절하게 치환된 이소시아네이트와 커플링되어 우레아 중간체 C를 제공할 수 있다. 대안적으로, 중간체 G는 적절한 시약, 예컨대 트리포스젠을 사용하여 이소시아네이트로 변환된 다음, 적절하게 치환된 아민과 커플링되어 우레아 중간체 C를 제공할 수 있다. 반응식 1에서의 것들과 유사한 조건은 추가로 중간체 C를 화학식 II의 화합물로 변형시킬 수 있다.

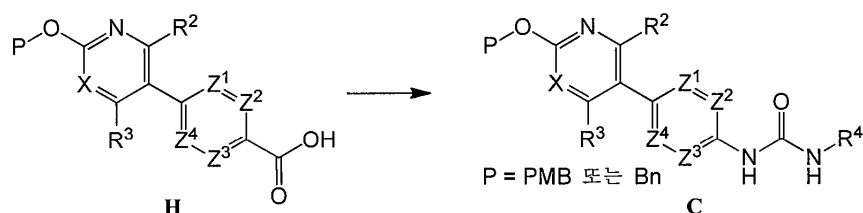
[0554] <반응식 3>



[0555]

[0556] 중간체 C는 또한 반응식 4에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다. 적절하게 치환된 산 H는 적절한 시약, 예컨대 DPPA를 사용하여 이소시아네이트로 변환된 다음, 적절하게 치환된 아민과 커플링되어 우레아 중간체 C를 제공할 수 있다. 반응식 1에서의 것들과 유사한 조건은 추가로 중간체 C를 화학식 II의 화합물로 변형시킬 수 있다.

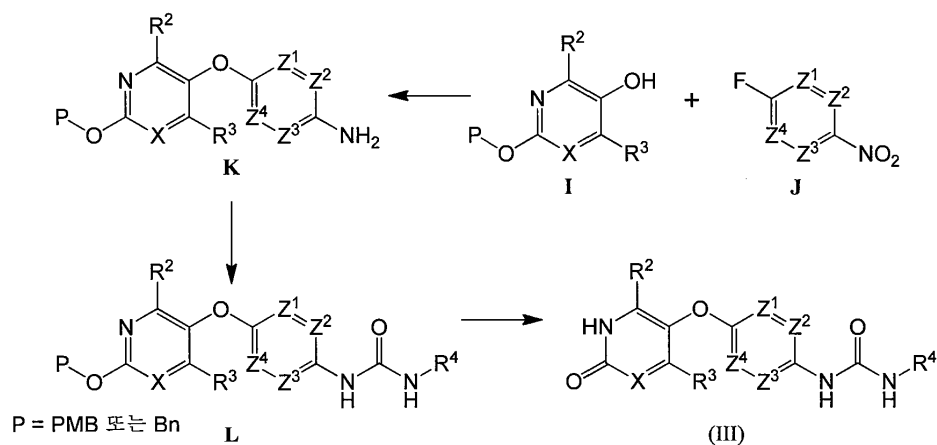
[0557] <반응식 4>



[0558]

[0559] 화학식 III의 화합물은 반응식 5에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다. 적절하게 치환된 히드록시피리딘 I은 니트로 화합물 J와 커플링되어 에테르를 제공할 수 있고, 이는 이어서 적절한 조건 하에, 예컨대 메탄올 중 아연을 사용하여 환원되어 아닐린 중간체 K를 제공할 수 있다. 중간체 K는 적절하게 치환된 이소시아네이트와 커플링되거나, 또는 적절한 시약, 예컨대 트리포스겐을 사용하여 이소시아네이트로 변환된 다음, 적절하게 치환된 아민과 커플링되어 우레아 중간체 L을 제공할 수 있다. 파라메톡시벤질 (PMB) 또는 벤질 (Bn) 모이어티의 탈보호는 탄소 상 팔라듐의 존재 하에 H_2 분위기 하에 또는 산성 조건 하에, 예컨대 TFA 또는 HCl을 사용하여 달성되어 화학식 III의 화합물을 생성시킬 수 있다.

[0560] <반응식 5>



[0561]

[0562] 실험

- [0563] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 이들 실시예는 본 발명의 범주를 제한하도록 의도된 것이 아니라, 통상의 기술자에게 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 제조 및 사용하는 것에 대한 안내를 제공하도록 의도된다. 본 발명의 특정한 실시양태가 기재되어 있지만, 통상의 기술자는 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 시약은 상업적으로 입수가능하거나 또는 문헌에서의 절차에 따라 제조된다. 과정, 반응식 및 실시예의 기재에 사용된 기호 및 규정은 현대 과학 문헌, 예를 들어 문헌 [the Journal of the American Chemical Society 또는 the Journal of Biological Chemistry]에 사용된 것들과 일치한다.
- [0564] 실시예에서:
- [0565] 화학적 이동은 백만분율 (ppm) 단위로 표현되어 있다. 커플링 상수 (J)는 헤르츠 (Hz) 단위이다. 분할 패턴은 겹보기 다중도를 기재하며, s (단일선), d (이중선), t (삼중선), q (사중선), dd (이중 이중선), dt (이중 삼중선), dq (이중 사중선), m (다중선), br (넓음)으로 지정되어 있다.
- [0566] 플래쉬 칼럼 크로마토그래피는 실리카 겔 상에서 수행하였다.
- [0567] 사용된 명명 프로그램은 에이씨디랩스(ACDLABS) 11.0 네임배치(Namebatch), ACD IUPAC 또는 켐바이오드로우 (ChemBioDraw)® 울트라(Ultra)이다.
- [0568] 약어
- [0569] Ac₂O 아세트산 무수물
- [0570] AcOH 아세트산
- [0571] BH₃ · DMS 보란 디메틸 술피드 착물
- [0572] BH₃ · THF 보란 테트라히드로푸란 착물
- [0573] Bn 벤질
- [0574] Boc₂O 디-tert-부틸 디카르보네이트
- [0575] CDCl₃ 클로로포름-d
- [0576] CD₃OD 메탄올-d₄
- [0577] Cs₂CO₃ 탄산세슘
- [0578] DAST 디에틸아미노황 트리플루오라이드
- [0579] DCM 디클로로메탄
- [0580] DIBAL-H 디이소부틸알루미늄 히드라이드
- [0581] DIEA 디이소프로필에틸아민
- [0582] DMAP 4-디메틸아미노피리딘
- [0583] DMF N,N-디메틸포름아미드
- [0584] DMSO-d₆ 디메틸술폰시드-d₆
- [0585] DPPA 디페닐포스포릴 아지드
- [0586] EA 에틸 아세테이트
- [0587] EDC 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
- [0588] ES-LCMS 전기분무 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법
- [0589] EtI 에틸 아이오다이드
- [0590] Et₃N 트리에틸아민

[0591]	EtOH 에탄올
[0592]	g 그램
[0593]	h 시간
[0594]	H ₂ 수소 기체
[0595]	HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0596]	HBr 브로민화수소
[0597]	HCl 염산
[0598]	H ₂ O 물
[0599]	H ₂ O ₂ 과산화수소
[0600]	HOBt 히드록시벤조트리아졸
[0601]	HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
[0602]	H ₃ PO ₂ 포스핀산
[0603]	H ₂ SO ₄ 황산
[0604]	in vacuo 진공 하에
[0605]	K ₂ CO ₃ 탄산칼륨
[0606]	KOAc 아세트산칼륨
[0607]	KOH 수산화칼륨
[0608]	LAH 리튬 알루미늄 히드라이드
[0609]	LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법
[0610]	LiOH 수산화리튬
[0611]	LiOH · H ₂ O 수산화리튬 수화물
[0612]	m-CPBA 메타-클로로퍼옥시벤조산
[0613]	MeCN 아세토니트릴
[0614]	MeI 메틸 아이오다이드
[0615]	MeMgBr 메틸마그네슘 브로마이드
[0616]	MeOH 메탄올
[0617]	mg 밀리그램
[0618]	MgSO ₄ 황산마그네슘
[0619]	min 분
[0620]	mL 밀리리터
[0621]	mmol 밀리몰
[0622]	N ₂ 질소 기체
[0623]	NaBH ₄ 소듐 보로히드라이드

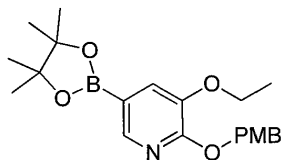
[0624]	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드
[0625]	Na_2CO_3 탄산나트륨
[0626]	NaH 수소화나트륨
[0627]	NaHCO_3 중탄산나트륨
[0628]	NaI 아이오딘화나트륨
[0629]	NaIO_4 과아이오딘산나트륨
[0630]	NaNO_2 아질산나트륨
[0631]	NaOEt 소듐 에톡시드
[0632]	NaOH 수산화나트륨
[0633]	Na_2SO_4 황산나트륨
[0634]	NBS N-브로모숙신이미드
[0635]	n-BuLi n-부틸 리튬
[0636]	NH_4Cl 염화암모늄
[0637]	$(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ 중탄산암모늄
[0638]	NH_4OAc 아세트산암모늄
[0639]	NH_4OH 수산화암모늄
[0640]	NIS N-아이오도숙신이미드
[0641]	NMR 핵 자기 공명
[0642]	Pd/C 탄소 상 팔라듐
[0643]	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
[0644]	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드
[0645]	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
[0646]	PE 석유 에테르
[0647]	PMB p-메톡시벤질
[0648]	POCl_3 옥시염화인
[0649]	rt 실온
[0650]	$\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 염화주석(II) 수화물
[0651]	SOCl_2 티오닐 클로라이드
[0652]	TBME tert-부틸 메틸 에테르
[0653]	TBS tert-부틸디메틸실릴
[0654]	TBSCl tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
[0655]	TFA 트리플루오로아세트산
[0656]	TFAA 트리플루오로아세트산 무수물

[0657] THF 테트라히드로푸란

[0658] TLC 박층 크로마토그래피

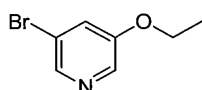
[0659] 중간체의 제조

[0660] 중간체 1: 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘



[0661]

[0662] 단계 1: 3-브로모-5-에톡시피리딘

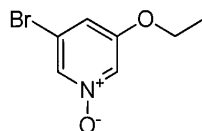


[0663]

[0664] DMF (700 mL) 중 5-브로모피리딘-3-올 (70 g, 402 mmol), K_2CO_3 (111 g, 805 mmol) 및 EtI (69.0 g, 443 mmol)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 물로 희석하고, DCM (2 x 200 mL)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 3-브로모-5-에톡시피리딘 (53 g, 218 mmol, 54.2% 수율)을 수득하였다:

[0665] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19-8.17 (m, 2H), 7.60-7.59 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 202 (M+H).

[0666] 단계 2: 3-브로모-5-에톡시피리딘 1-옥시드

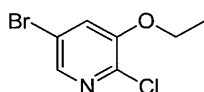


[0667]

[0668] 0°C에서 DCM (200 mL) 중 3-브로모-5-에톡시피리딘 (53 g, 262 mmol)의 용액에 m-CPBA (67.9 g, 393 mmol)를 30분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 15시간 동안 교반한 후, 혼합물을 $Na_2S_2O_3$ 용액으로 세척하고, DCM (2 x 300 mL)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 유기 상을 농축시켜 3-브로모-5-에톡시피리딘 1-옥시드 (40 g, 165 mmol, 62.9% 수율)를 수득하였다:

[0669] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19-8.18 (m, 1H), 8.08-8.07 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 4.17-4.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 217 (M+H).

[0670] 단계 3: 5-브로모-2-클로로-3-에톡시피리딘



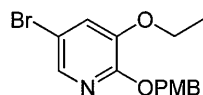
[0671]

[0672] 0°C에서 DCM (200 mL) 중 3-브로모-5-에톡시피리딘 1-옥시드 (40 g, 183 mmol)의 용액에 $POCl_3$ (159 mL, 1701 mmol)을 30분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 이어서, 생성된 용액을 45°C로 15시간 동안 가온하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM (2 x 200 mL)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-브로모-2-클로로-3-에톡시피리딘 (30 g, 60.9 mmol, 33.2% 수율)을 수득하였다:

[0673] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17-4.12 (m,

2H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 235 (M+H).

[0674] 단계 4: 5-브로모-3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘

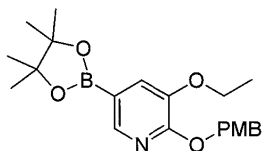


[0675]

[0676] DMF (200 mL) 중 (4-메톡시페닐)메탄올 (16.71 g, 121 mmol)의 혼합물에 0℃에서 NaH (3.96 g, 165 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 5-브로모-2-클로로-3-에톡시피리딘 (26 g, 110 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80-90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (20 mL)에 의해 켄칭하고, DCM (2 x 200 mL)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (10% EA/90% PE, 360 g 실리카 칼럼)에 의해 정제하였다. TLC (EA/PE = 5:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-브로모-3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (36 g, 74.5 mmol, 67.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[0677] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 6.89-6.87 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H) 3.77 (s, 3H), 2.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 338 (M+H).

[0678] 단계 5: 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

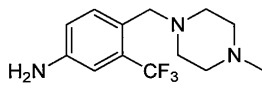


[0679]

[0680] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (250 mL) 중 5-브로모-3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (10 g, 29.6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (8.26 g, 32.5 mmol) 및 KOAc (7.25 g, 73.9 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf) (1.082 g, 1.478 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시킨 다음, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (9.2 g, 23.88 mmol, 81.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

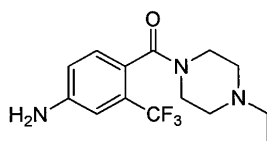
[0681] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 386.0 (M+H).

[0682] 중간체 2: 4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-3-트리플루오로메틸-페닐아민



[0683]

[0684] 단계 1: (4-아미노-2-트리플루오로메틸-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메탄론



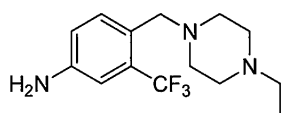
[0685]

[0686] DCM (200 mL) 중 4-아미노-2-트리플루오로메틸-벤조산 (15 g, 73.1 mmol), HOBT (14.56 g, 95 mmol), EDC (16.82 g, 88 mmol), Et₃N (20.38 mL, 146 mmol), 1-에틸-피페라진 (8.35 g, 73.1 mmol)의 혼합물을 25℃에서

2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (200 mL)을 첨가한 다음, H₂O, 2 mol/L NaOH (2 x 150 mL) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (4-아미노-2-트리플루오로메틸-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논 (20 g, 65.2 mmol, 89.0% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[0687] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 4H), 2.33-2.31 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 302 (M+H).

[0688] 단계 2: 4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-3-트리플루오로메틸-페닐아민

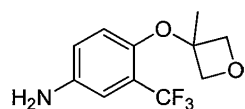


[0689]

[0690] THF (500 mL) 중 (4-아미노-2-트리플루오로메틸-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논 (20 g, 66.4 mmol)의 혼합물에 BH₃·DMS (19.91 mL, 199 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH를 첨가하여 킨칭한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE:EA = 2:1, R_f = 0.35) 상에서 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (14 g, 46.0 mmol, 69.4% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[0691] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.45-2.39 (m, 8H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 288 (M+H).

[0692] 중간체 3: 4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)아닐린



[0693]

[0694] 단계 1: 3-메틸옥세탄-3-올

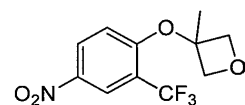


[0695]

[0696] 0℃로 냉각시킨 THF (300 mL) 중 옥세탄-3-올 (8 g, 111 mmol)의 혼합물에 MeMgBr (74.0 mL, 222mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl (수성)로 킨칭하였다. 침전물을 여과하고, DCM으로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 3-메틸옥세탄-3-올 (7.5 g, 85 mmol, 77% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[0697] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.61 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.56 (s, 3H).

[0698] 단계 2: 3-메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페녹시)옥세탄



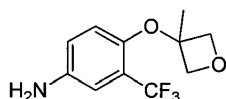
[0699]

[0700] MeCN (100 mL) 중 1-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (10 g, 47.8 mmol) 및 3-메틸옥세탄-3-올 (3.51 mL, 47.8 mmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃ (46.7 g, 143 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA =

20:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 3-메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페녹시)옥세탄 (10 g, 35.8 mmol, 74.8% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[0701] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H); ES-LCMS m/z 278 (M+H).

[0702] 단계 3: 4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)아닐린

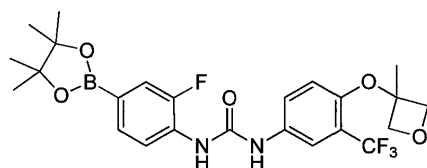


[0703]

[0704] MeOH (50 mL) 중 3-메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페녹시)옥세탄 (10 g, 36.1 mmol) 및 Pd/C (0.384 g, 3.61 mmol; 10%)의 반응 혼합물을 H_2 분위기 (50 psi) 하에 40°C에서 20시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 농축시켜 4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (8.5 g, 34.1 mmol, 95% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다:

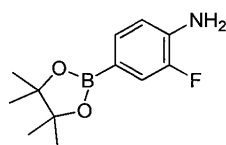
[0705] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.68 (s, 3H); ES-LCMS m/z 248 (M+H).

[0706] 중간체 4: 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[0707]

[0708] 단계 1: 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린

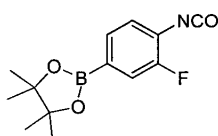


[0709]

[0710] 20°C에서 N_2 하에 교반하는 1,4-디옥산 (500 mL) 중 4-브로모-2-플루오로아닐린 (40 g, 211 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (64.1 g, 253 mmol) 및 KOAc (41.3 g, 421 mmol)의 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (7.70 g, 10.53 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (44 g, 158 mmol, 74.9% 수율)을 수득하였다:

[0711] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.40 (m, 2H), 6.75-6.71 (m, 1H), 1.30 (s, J = 3.6 Hz, 12H); ES-LCMS m/z 238.1 (M+H).

[0712] 단계 2: 2-(3-플루오로-4-이소시아네이토펜일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

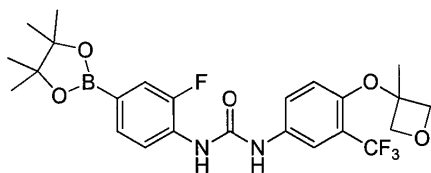


[0713]

[0714] THF (10 mL) 중 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (500 mg, 2.109 mmol)의

혼합물에 트리포스겐 (250 mg, 0.844 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 잔류물을 증발시켜 2-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (500 mg, 1.616 mmol, 77% 수율)을 수득하였다; ES-LCMS m/z 296.1 (M+MeOH+H).

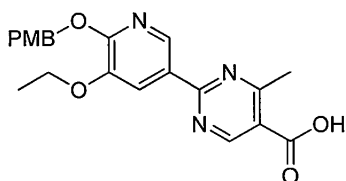
- [0715] 단계 3: 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



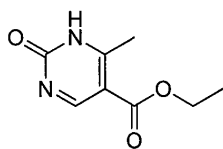
- [0716]
- [0717] THF (10 mL) 중 2-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (500 mg, 1.901 mmol)의 혼합물에 4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (517 mg, 2.091 mmol) 및 Et₃N (0.530 mL, 3.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 TLC (PE/EA = 3:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (500 mg, 0.980 mmol, 51.6% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

- [0718] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.76 (d J = 2.8 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.62-6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.91-4.89 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63-4.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71(s, 3H), 1.33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 511.2 (M+H).

- [0719] 중간체 5: 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산



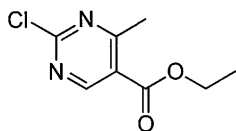
- [0720]
- [0721] 단계 1: 에틸 6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트



- [0722]
- [0723] 트리에톡시메탄 (136 g, 916 mmol) 중 우레아 (50 g, 833 mmol), 에틸 3-옥소부타노에이트 (119 g, 916 mmol)의 용액을 28시간 동안 교반하면서 EtOH를 80℃에서 N₂ 분위기 하에 증류시켰다. 이어서, 혼합물을 20℃로 냉각시키고, EtOH (800 mL)를 첨가하고, EtOH (500 mL) 중 NaOEt (85 g, 1249 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 혼합물을 20℃로 냉각시킨 다음, 물 (400 mL)을 첨가하고, AcOH (60 mL)를 20-30℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 여과하고, 고체를 물 (200 mL)로 세척한 다음, 건조시켜 에틸 6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (70 g, 384 mmol, 46.2% 수율)를 수득하였다.

- [0724] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS m/z 183.2 (M+H).

[0725] 단계 2: 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트

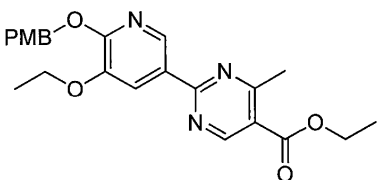


[0726]

[0727] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 에틸 6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (62 g, 340 mmol)의 용액에 POCl₃ (496 g, 3233 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.7)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (9 g, 44.9 mmol, 13.18% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[0728] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0729] 단계 3: 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트

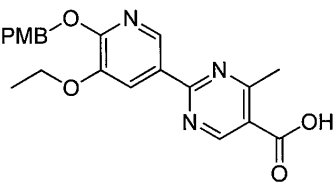


[0730]

[0731] 20℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (6.67 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (6.34 g, 16.45 mmol), 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (3 g, 14.95 mmol) 및 Cs₂CO₃ (9.74 g, 29.9 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf) (0.547 g, 0.748 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 용기를 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1, 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (6 g, 14.17 mmol, 95% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[0732] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 3H), 1.48 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS m/z 424.1 (M+H).

[0733] 단계 4: 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산



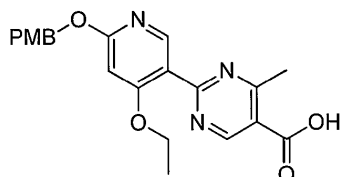
[0734]

[0735] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 THF (20 mL) 중 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (6 g, 14.17 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (11.34 mL, 28.3 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 진한 HCl을 사용하여 pH = 7.0

으로 교반하면서 중화시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 여과물 케이크를 물 (10 mL)로 세척하였다. 여과물 케이크를 진공 하에 건조시켜 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (4 g, 10.12 mmol, 71.4% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

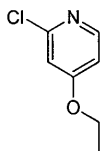
[0736] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS m/z 396.1 (M+H).

[0737] 중간체 6: 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산



[0738]

[0739] 단계 1: 2-클로로-4-에톡시피리딘

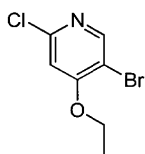


[0740]

[0741] THF (2 L) 중 2-클로로-4-니트로피리딘 (170 g, 1070 mmol)의 혼합물을 NaOEt (109.45 g, 1610 mmol)에 천천히 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS 및 TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과물의 대부분의 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EA (800 mL x 3)로 추출하고, 유기 층을 포화 NaCl 용액 (1 L)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-클로로-4-에톡시피리딘 (157 g, 1.0 mol, 92% 수율)을 고체로서 수득하였다:

[0742] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 3H); ES-LCMS m/z 158 (M+H).

[0743] 단계 2: 5-브로모-2-클로로-4-에톡시피리딘

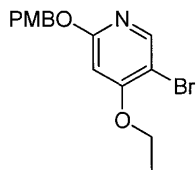


[0744]

[0745] 고체 2-클로로-4-에톡시피리딘 (100 g, 0.63 mol)을 H_2SO_4 (500 mL)에 천천히 첨가하였다. 이어서, 1-브로모피리딘-2,5-디온 (124.2 g, 0.70 mol)을 실온에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.5)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 빙수 (2 L)에 붓고, EA (1 L x 3)로 추출하였다. 유기 층을 포화 Na_2CO_3 용액 (1 L x 2)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 60:1-30:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-브로모-2-클로로-4-에톡시피리딘 (60.9 g, 0.26 mol, 40% 수율)을 수득하였다:

[0746] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.32-4.10 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 3H); ES-LCMS m/z 237 (M+2).

[0747] 단계 3: 5-브로모-4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘

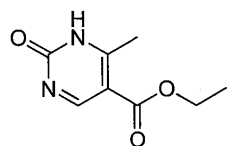


[0748]

[0749] 톨루엔 (500 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-에톡시피리딘 (75 g, 317.1 mmol)의 혼합물을 (4-메톡시페닐)메탄올 (52.6 g, 380.6 mmol), KOH (35.6 g, 634.3 mmol) 및 18-크라운-6 (8.4 g, 31.2 mmol)에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2-메톡시-2-메틸프로판 (500 mL)과 염수 (800 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 (PE/EA = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 5-브로모-4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (72.2 g, 221 mmol, 70% 수율)을 수득하였다:

[0750] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.43 (q, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 338 (M+2H).

[0751] 단계 4: 에틸 6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트

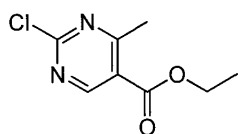


[0752]

[0753] 트리에톡시메탄 (136 g, 916 mmol) 중 우레아 (50 g, 833 mmol), 에틸 3-옥소부타노에이트 (119 g, 916 mmol)의 용액을 28시간 동안 교반하면서 EtOH를 80℃에서 N_2 분위기 하에 증류시켰다. 이어서, 혼합물을 20℃로 냉각시키고, EtOH (800 mL)를 첨가하고, EtOH (500 mL) 중 NaOEt (85 g, 1249 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 혼합물을 20℃로 냉각시킨 다음, 물 (1 L)을 첨가하고, AcOH (60 mL)를 20℃-30℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 여과하고, 고체를 물 (200 mL)로 세척하고, 건조시켜 에틸 6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (70 g, 384 mmol, 46.2% 수율)를 수득하였다:

[0754] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z 183.1 (M+H).

[0755] 단계 5: 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트

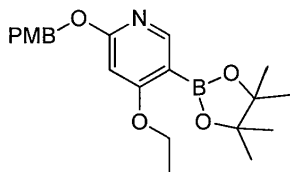


[0756]

[0757] 20℃에서 N_2 하에 교반하는 에틸 6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (62 g, 340 mmol)의 용액에 POCl_3 (496 g, 3233 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO_3 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.7)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (9 g, 44.9 mmol, 13.18% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[0758] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 201.1 (M+H).

[0759] 단계 6: 4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

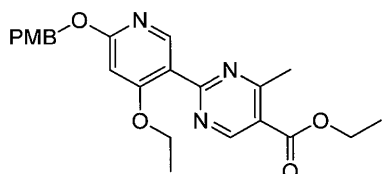


[0760]

[0761] -70℃에서 N₂ 하에 교반하는 THF (25 mL) 중 5-브로모-4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (5 g, 14.78 mmol)의 용액에 n-BuLi (6.51 mL, 16.26 mmol)를 1분 동안 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액에 교반하면서 -70℃에서 THF (1 mL) 중 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (3.03 g, 16.26 mmol)을 첨가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 NH₄Cl 용액을 첨가하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (4 g, 10.38 mmol, 70.2% 수율)을 수득하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.2):

[0762] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 386.1 (M+H).

[0763] 단계 7: 에틸 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트

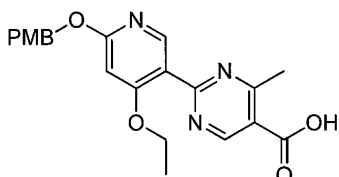


[0764]

[0765] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (15 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (4.99 g, 12.96 mmol), 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (2 g, 9.97 mmol) 및 Cs₂CO₃ (6.50 g, 19.94 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf) (0.365 g, 0.498 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 용기를 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20% EA: 80% PE, 60 g 실리카 칼럼)에 의해 정제하였다. TLC (EA: PE = 2:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (3.5 g, 8.27 mmol, 83% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[0766] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.44-1.36 (m, 6H); ES-LCMS m/z 424.0 (M+H).

[0767] 단계 8: 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산

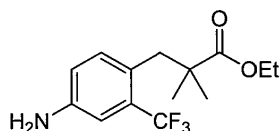


[0768]

[0769] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 THF (10 mL) 중 에틸 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (3.5 g, 8.27 mmol)의 용액에 H₂O 중 LiOH의 용액 (6.61 mL, 16.53 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 12시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 진한 HCl을 사용하여 pH = 7.0으로 교반하면서 중화시켰다. 이어서, 용액을 진공 하에 농축시켜 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산을 수득하였다:

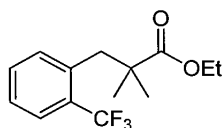
[0770] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS m/z: 396.1 (M+H).

[0771] 중간체 7: 에틸 3-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트



[0772]

[0773] 단계 1: 에틸 2,2-디메틸-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트

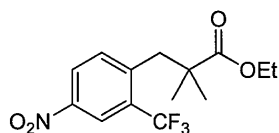


[0774]

[0775] 0℃로 냉각시킨 THF (300 mL) 중 디이소프로필아민 (8.00 mL, 57.1 mmol)의 혼합물에 n-BuLi (24.60 mL, 61.5 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, -30℃로 냉각시킨 혼합물에 THF (2 mL) 중 에틸 이소부티레이트 (6.12 g, 52.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 -30℃에서 THF (5 mL) 중 1-(브로모메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (10.5 g, 43.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 전체 혼합물을 -30℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl (수성)로 켄칭하고, EA로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 200:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2,2-디메틸-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트 (10 g, 35.3 mmol, 80.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[0776] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H); ES-LCMS m/z 275 (M+H).

[0777] 단계 2: 에틸 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트



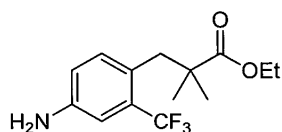
[0778]

[0779] 0℃로 냉각시킨 H₂SO₄ (5 mL, 94 mmol) 중 에틸 2,2-디메틸-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트 (10 g, 36.5 mmol)의 용액에 포타슘 니트로퍼옥소산 (4.05 g, 40.1 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트 (8.5 g, 24.54 mmol, 67.3% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[0780] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4

Hz, 1H), 5.97-5.83 (m, 2H); ES-LCMS m/z 320 (M+H).

[0781] 단계 3: 에틸 3-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트

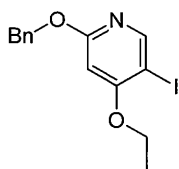


[0782]

[0783] MeOH (50 mL) 중 에틸 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트 (8.5 g, 26.6 mmol) 및 Pd/C (0.283 g, 2.66 mmol)의 반응 혼합물을 H-큐브 (설정: 50°C, 50 psi, 24시간)를 사용하여 수소화시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 3-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (7 g, 22.42 mmol, 84.0% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

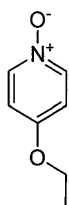
[0784] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (s, 6H); ES-LCMS m/z 290 (M+H).

[0785] 중간체 8: 2-(벤질옥시)-4-에톡시-5-아이오도피리딘



[0786]

[0787] 단계 1: 4-에톡시피리딘 1-옥시드

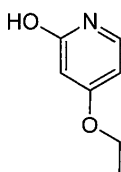


[0788]

[0789] THF (500 mL) 중 4-니트로피리딘 1-옥시드 (50 g, 357 mmol)의 혼합물에 NaOEt (48.6 g, 714 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 잔류물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 25:1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 25:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-에톡시피리딘 1-옥시드 (25 g, 162 mmol, 45.3% 수율)의 암적색 고체를 수득하였다:

[0790] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.18 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 140.0(M +H).

[0791] 단계 2: 4-에톡시피리딘-2-올



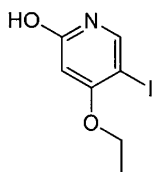
[0792]

[0793] Ac_2O (36.7 g, 359 mmol) 중 4-에톡시피리딘 1-옥시드 (5 g, 35.9 mmol)의 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 가열

하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 MeOH (25 mL) 및 H₂O (25 mL) 중에 용해시키고, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-에톡시피리딘-2-올 (2.5 g, 16.17 mmol, 45.0% 수율)의 암황색 고체를 수득하였다:

[0794] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 5.86-7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 140.0 (M +H).

[0795] 단계 3: 4-에톡시-5-아이오도피리딘-2-올

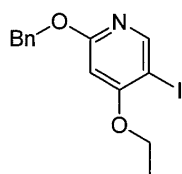


[0796]

[0797] DMF (30 mL) 중 4-에톡시피리딘-2-올 (2.5 g, 17.97 mmol)의 혼합물에 NIS (4.04 g, 17.97 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 4-에톡시-5-아이오도피리딘-2-올 (1.2 g, 4.30 mmol, 23.9% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[0798] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70(s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 1.48 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 265.8 (M+H).

[0799] 단계 4: 2-(벤질옥시)-4-에톡시-5-아이오도피리딘

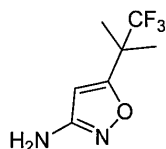


[0800]

[0801] THF (10 mL) 중 4-에톡시-5-아이오도피리딘-2-올 (800 mg, 3.02 mmol)의 혼합물에 (브로모메틸)벤젠 (619 mg, 3.62 mmol) 및 탄산은 (1665 mg, 6.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 잔류물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 혼합물을 H₂O로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 2-(벤질옥시)-4-에톡시-5-아이오도피리딘 (800 mg, 1.915 mmol, 63.4% 수율)을 수득하였다:

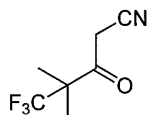
[0802] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.12-4.07 (m, 2H), 1.48 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 355.9 (M+H).

[0803] 중간체 9: 5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-아민



[0804]

[0805] 단계 1: 5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸-3-옥소펜탄니트릴

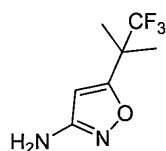


[0806]

[0807] -78℃로 냉각시킨 THF (300 mL) 중 MeCN (3.32 mL, 97 mmol)의 혼합물에 n-BuLi (56.4 mL, 141 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -30℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 메틸 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로파노에이트 (15 g, 88 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, DCM/MeOH (10:1)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸-3-옥소펜탄니트릴 (5 g, 27.9 mmol, 31.7% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[0808] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.75 (s, 2H), 1.41 (s, 6H).

[0809] 단계 2: 5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-아민

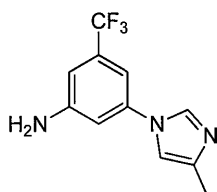


[0810]

[0811] 0℃로 냉각시킨 H₂O (25 mL) 중 히드록실아민 히드록로라이드 (3.10 g, 44.7 mmol)의 혼합물에 NaHCO₃ (3.94 g, 46.9 mmol)을 첨가하여 pH = 7.5로 조정하였다. 이어서, 혼합물에 MeOH (25 mL) 중 5,5,5-트리플루오로-4,4-디메틸-3-옥소펜탄니트릴 (4 g, 22.33 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 15시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH = 1.0으로 산성화시킨 다음, 2시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 4 M NaOH에 의해 pH = 8.0으로 중화시켰다. 혼합물을 DCM/MeOH (10:1)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-아민 (2 g, 9.06 mmol, 40.6% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

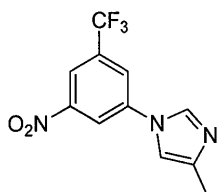
[0812] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.78 (s, 1H), 3.93 (s., 2H), 1.51 (s, 6H); ES-LCMS m/z 195 (M+1).

[0813] 중간체 10: 3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린



[0814]

[0815] 단계 1: 4-메틸-1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸



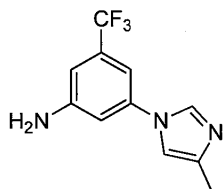
[0816]

[0817] DMF (15 mL) 중 4-메틸-1H-이미다졸 (1.178 g, 14.35 mmol)의 현탁액을 DMF (15 mL) 중 1-플루오로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (2 g, 9.56 mmol)의 용액에 첨가하였다. Cs₂CO₃ (6.23 g, 19.13 mmol)을 첨가하고,

혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-메틸-1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸 (800 mg, 2.95 mmol, 30.8% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[0818] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61-8.78 (m, 1H), 8.44-8.51 (m, 1H), 8.31-8.39 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); ES-LCMS m/z 272.0 (M+H).

[0819] 단계 2: 3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린

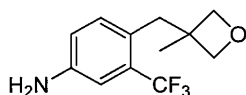


[0820]

[0821] MeOH (15 mL) 중 4-메틸-1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸 (800 mg, 2.95 mmol)의 현탁액을 MeOH (15 mL) 중 Pd/C (5.02 μL, 0.078 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 염기성 조건)에 의해 정제하여 3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (321.83 mg, 1.334 mmol, 86.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다. TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.3):

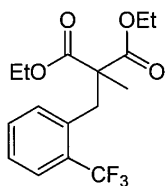
[0822] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02-6.76 (m, 3H), 2.31-2.17 (m, 3H); ES-LCMS m/z 242.1 (M+H).

[0823] 중간체 11: 4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린



[0824]

[0825] 단계 1: 디에틸 2-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)벤질)말로네이트



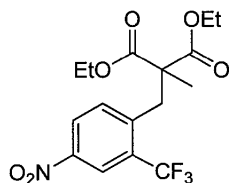
[0826]

[0827] 0℃로 냉각시킨 THF (100 mL) 중 디에틸 2-메틸말로네이트 (4.37 g, 25.1 mmol)의 용액에 NaH (1.506 g, 37.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 1-(브로모메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (5 g, 20.92 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.6)는 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 H₂O (50 mL)로 켄칭하고, EA (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 50:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 디에틸 2-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)벤질)말로네이트 (4 g, 8.02 mmol, 38.3% 수율)를 수득하였다:

[0828] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H),

7.27-7.21 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 1.30-1.21 (m, 9H); ES-LCMS m/z: 333.2 (M+H).

[0829] 단계 2: 디에틸 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)말로네이트

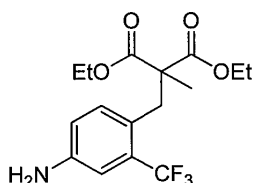


[0830]

[0831] 0℃로 냉각시킨 H₂SO₄ (15 mL, 281 mmol) 중 디에틸 2-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)벤질)말로네이트 (4 g, 12.04 mmol)의 용액에 포타슘 니트로퍼옥소산 (1.339 g, 13.24 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (100)에 붓고, EA (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 포화 Na₂CO₃ (100 mL x 2)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 디에틸 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)말로네이트 (4.5 g, 10.00 mmol, 83% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[0832] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.19 (s, 4H), 3.58 (s, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (d, J = 3.2 Hz, 6H); ES-LCMS m/z: 378.1 (M+H).

[0833] 단계 3: 디에틸 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤질)-2-메틸말로네이트

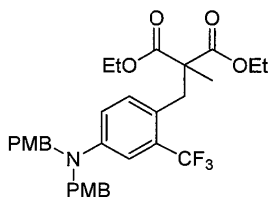


[0834]

[0835] MeOH (200 mL) 중 디에틸 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)말로네이트 (4.5 g, 11.93 mmol) 및 Pd/C (0.127 g, 1.193 mmol)의 반응 혼합물을 25℃에서 H₂ 분위기 하에 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 디에틸 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤질)-2-메틸말로네이트 (4.1 g, 9.67 mmol, 81% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다:

[0836] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.03-6.93 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.20 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 348.1 (M+H).

[0837] 단계 4: 디에틸 2-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤질)-2-메틸말로네이트

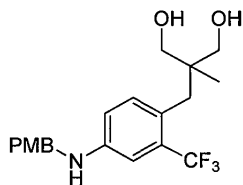


[0838]

[0839] DMF (50 mL) 중 디에틸 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤질)-2-메틸말로네이트 (4.1 g, 11.80 mmol), 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠 (5.55 g, 35.4 mmol) 및 Cs₂CO₃ (26.9 g, 83 mmol)의 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM (150 mL)에 첨가하고, 여과하였다. 여과물을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 디에틸 2-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤질)-2-메틸말로네이트 (3 g, 3.83 mmol, 32.4% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[0840] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.45-7.30 (m, 4H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.46 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 588.1 (M+H).

[0841] 단계 5: 2-(4-((4-메톡시벤질)아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤질)-2-메틸프로판-1,3-디올

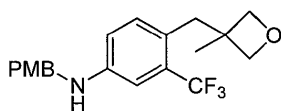


[0842]

[0843] 0℃로 냉각시킨 THF (100 mL) 중 디에틸 2-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤질)-2-메틸말로네이트 (4.3 g, 7.32 mmol)의 혼합물을 LAH (1.111 g, 29.3 mmol)에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15% NaOH (수성, 40 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0.35)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(4-((4-메톡시벤질)아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤질)-2-메틸프로판-1,3-디올 (3 g, 6.45 mmol, 88% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[0844] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 3H), 6.73 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 0.63 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 406.1 (M+Na).

[0845] 단계 6: N-(4-메톡시벤질)-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린

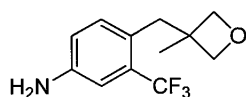


[0846]

[0847] 0℃로 냉각시킨 THF (50 mL) 중 2-(4-((4-메톡시벤질)아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤질)-2-메틸프로판-1,3-디올 (3 g, 7.82 mmol)의 혼합물에 n-BuLi (4.69 mL, 11.74 mmol)를 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (2.238 g, 11.74 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 또 다른 n-BuLi (4.69 mL, 11.74 mmol)를 첨가하고, 60℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl (수성, 50 mL)로 켄칭하고, EA (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 N-(4-메톡시벤질)-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (1 g, 1.888 mmol, 24.13% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[0848] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30-7.22 (m, 2H), 6.94-6.80 (m, 4H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.85-3.76 (m, 3H), 2.92 (s, 2H), 1.33 (s, 3H); ES-LCMS m/z 388.0 (M+Na).

[0849] 단계 7: 4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린



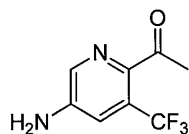
[0850]

[0851] MeOH (50 mL) 중 N-(4-메톡시벤질)-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (1 g, 2.74 mmol)의 혼합물을 Pd/C (0.291 g, 2.74 mmol)에 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 (50 psi, 50℃, 2시간) 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (500 mg, 1.788 mmol, 65.3% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[0852] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.97 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.65 (d,

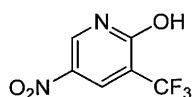
$J = 5.2$ Hz, 2H), 4.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.32 (s, 3H); ES-LCMS m/z 246.1 (M+H).

[0853] 중간체 12: 1-(5-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄논



[0854]

[0855] 단계 1: 5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올

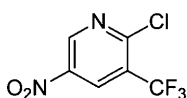


[0856]

[0857] 3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올 (2 g, 12.26 mmol)의 혼합물에 0℃에서 질산 (1.644 mL, 36.8 mmol) 및 H_2SO_4 (12.03 g, 123 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 5시간 동안 60℃로 가온하고, 냉각시키고, 얼음 150 g에 첨가하였다. 혼합물을 EA (2 x 100 mL)로 추출하고, H_2O (100 mL)로 세척하여 유기 층을 수득하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올 (2.2 g, 8.99 mmol, 73.3% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[0858] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.91 (d, $J = 2.43$ Hz, 1H), 9.42 (d, $J = 2.43$ Hz, 1H); ES-LCMS m/z 209.0 (M+H).

[0859] 단계 2: 2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘

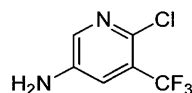


[0860]

[0861] 5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올 (2 g, 9.61 mmol)의 혼합물에 $SOCl_2$ (21.04 mL, 288 mmol) 및 DMF (0.074 mL, 0.961 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, EA (2 x 100 mL)로 추출하고, H_2O (100 mL)로 세척하여 유기 층을 수득하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘 (2 g, 5.30 mmol, 55.1% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[0862] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.91 (d, $J = 2.43$ Hz, 1H), 9.42 (d, $J = 2.43$ Hz, 1H).

[0863] 단계 3: 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민

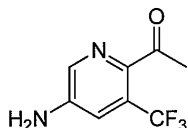


[0864]

[0865] AcOH (10 mL) 중 2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘 (2 g, 8.83 mmol)의 혼합물에 철 (2.465 g, 44.1 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시킨 다음, 수성 NaOH로 세척하고, EA로 추출하였다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 8:1, $R_f = 0.6$)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (1 g, 4.58 mmol, 51.9% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[0866] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 5H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.47 (t, $J = 6.62$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 197.0 (M+H).

[0867] 단계 4: 1-(5-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에타논

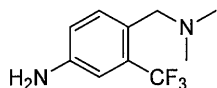


[0868]

[0869] MeOH (3 mL) 중 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (200 mg, 1.018 mmol)의 혼합물에 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (200 mg, 1.018 mmol), NaHCO₃ (171 mg, 2.035 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (74.5 mg, 0.102 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 N₂ 분위기 하에 30분 동안 마이크로웨이브 하에 교반하였다. 이어서, 반응 잔류물을 여과하고, 고체를 MeOH로 세척하였다. 이어서, 6M HCl을 용액에 첨가하였으며, 이를 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(5-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에타논 (120 mg, 0.500 mmol, 49.1% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

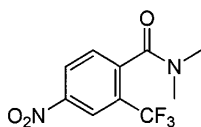
[0870] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, J = 2.43 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.43 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H); ES-LCMS m/z 205.0 (M+H).

[0871] 중간체 13: 4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린



[0872]

[0873] 단계 1: N,N-디메틸-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

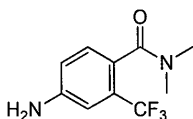


[0874]

[0875] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 DCM (150 mL) 중 4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤조산 (10 g, 42.5 mmol), 디메틸아민 히드록로라이드 (4.51 g, 55.3 mmol) 및 Et₃N (17.78 mL, 128 mmol)의 용액에 HATU (19.41 g, 51.0 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 DCM과 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N,N-디메틸-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (10 g, 25.2 mmol, 59.2% 수율)를 수득하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0.6):

[0876] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.79 (s, 6H); ES-LCMS m/z 263.0 (M+H).

[0877] 단계 2: 4-아미노-N,N-디메틸-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



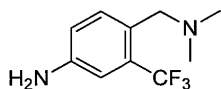
[0878]

[0879] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 MeOH (100 mL) 중 N,N-디메틸-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (10 g, 25.2 mmol)의 용액에 Pd/C (1 g, 9.40 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 H₂ 분위기 하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 4-아미노-N,N-디메틸-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (8.3 g, 23.59 mmol, 94.0% 수율)를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4):

[0880] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.95 (br. s., 2H), 3.08 (s, 3H), 2.80 (s, 3H); ES-LCMS m/z 233.0 (M+H).

[0881] 단계 3: 4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린

[0882]

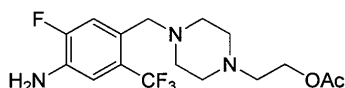


[0883] 20℃에서 N_2 분위기 하에 교반하는 THF (100 mL) 중 4-아미노-N,N-디메틸-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (8.3 g, 23.59 mmol)의 용액에 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (11.20 mL, 118 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 MeOH를 첨가한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30:1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (4 g, 18.33 mmol, 78.0% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[0884] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, 8.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.96 (s, 6H); ES-LCMS m/z 219.2 (M+H).

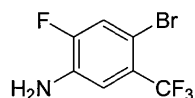
[0885] 중간체 14: 2-(4-(4-아미노-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트

[0886]



[0887] 단계 1: 4-브로모-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린

[0888]

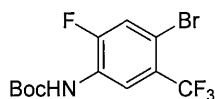


[0889] DMF (60 mL) 중 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (4 g, 22.33 mmol)의 혼합물에 NBS (4.77 g, 26.8 mmol)를 첨가하고, 이를 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)와 포화 NaHCO_3 (30 mL x 3) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰으며, 이를 정제하지 않고 4-브로모-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (4.8 g, 17.80 mmol, 80.0% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다:

[0890] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.35 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 259.0, 260.0 (M+H).

[0891] 단계 2: tert-부틸 (4-브로모-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트

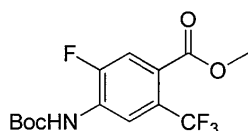
[0892]



[0893] THF (30 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (3 g, 11.13 mmol)의 혼합물에 Boc_2O (3.88 mL, 16.69 mmol) 및 DMAP (2.039 g, 16.69 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 (4-브로모-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (3.1 g, 7.53 mmol, 67.7% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다:

[0894] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.82 (dd, J = 8.60, 4.63 Hz, 2 H), 1.42 (s, 9 H).

[0895] 단계 3: 메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트

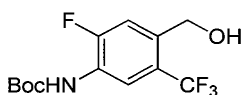


[0896]

[0897] MeOH (15 mL) 중 tert-부틸 (4-브로모-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (4 g, 9.72 mmol)의 혼합물에 PdCl₂(dppf) (0.711 g, 0.972 mmol) 및 Et₃N (2.71 mL, 19.43 mmol)을 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 CO 분위기 하에 50 psi에서 12시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0.3)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (2.8 g, 7.71 mmol, 79.0% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다:

[0898] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.58 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.90 (br. s., 1H), 3.90 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

[0899] 단계 4: tert-부틸 (2-플루오로-4-(히드록시메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트

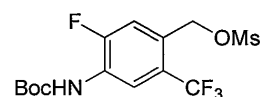


[0900]

[0901] DCM (50 mL) 중 메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (2.8 g, 7.71 mmol)의 혼합물에 DIBAL-H (23.14 mL, 23.14 mmol)를 N₂ 분위기 하에 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (50 mL x 3) 사이에 분배하고, 포화 염수 (30 mL x 3) 용액으로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 (2-플루오로-4-(히드록시메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (2.4 g, 6.05 mmol, 78.0% 수율)를 색상 오일로서 수득하였다:

[0902] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.36-8.16 (m, 1H), 7.49 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

[0903] 단계 5: 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질 메탄술포네이트

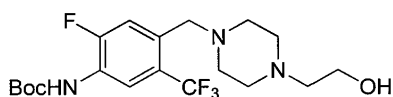


[0904]

[0905] DCM (30 mL) 중 tert-부틸 (2-플루오로-4-(히드록시메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (2.4 g, 6.05 mmol)의 혼합물에 -78℃에서 트리에틸아민 (1.225 g, 12.11 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (1.040 g, 9.08 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (40 mL x 3)으로 추출하고, 포화 염수 (30 mL x 3) 용액으로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질 메탄술포네이트 (2.5 g, 4.84 mmol, 80.0% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[0906] ¹H NMR (메탄올-d₄, 400 MHz) δ 8.69 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.55 ppm (s, 9H).

[0907] 단계 6: tert-부틸 (2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트



[0908]

[0909]

MeCN (50 mL) 중 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질 메탄술포네이트 (2.5 g, 4.84 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (2.007 g, 14.52 mmol) 및 2-(피페라진-1-일)에탄올 (0.756 g, 5.81 mmol)을 첨가하였으며, 이를 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 에틸 아세테이트 (50 mLx3)와 포화 $NaHCO_3$ (30 mLx3) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 (2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (2.4 g, 4.56 mmol, 94.0% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[0910]

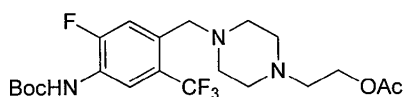
1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.30-8.20 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.70-2.44 (m, 10H), 1.53 (s, 9H); ES-LCMS m/z 422.3(M +H).

[0911]

단계 7:

[0912]

2-(4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트



[0913]

[0914]

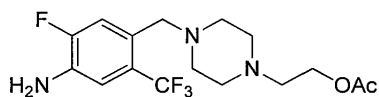
DCM (50 mL) 중 tert-부틸 (2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (2.4 g, 4.56 mmol)의 혼합물에 피리딘 (1.802 g, 22.78 mmol), DMAP (0.557 g, 4.56 mmol) 및 아세트산 무수물 (2.326 g, 22.78 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 에틸 아세테이트 (30 mLx3)와 포화 $NaHCO_3$ 용액 (20 mLx3) 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰으며, 이를 칼럼 (DCM: MeOH= 20:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 2-(4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-피페라진-1-일)에틸 아세테이트 (2.4 g, 4.14 mmol, 91.0% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[0915]

1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.31-8.19 (m, 1H), 7.55 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.78-2.67 (m, 6H), 2.56 (br. s., 4H), 2.05 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); ES-LCMS m/z 464.3(M +H).

[0916]

단계 8: 2-(4-(4-아미노-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트



[0917]

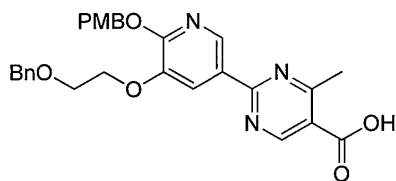
[0918]

디클로로메탄 (DCM) (20 mL) 중 2-(4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트 (2.4 g, 4.30 mmol)의 혼합물에 염화수소, 메탄올 (용매화물) (10.75 mL, 4 N, 43.0 mmol)을 첨가하고, 이를 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물 2-(4-(4-아미노-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트 (1.8 g, 3.72 mmol, 86.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다:

[0919]

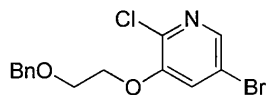
1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.43-4.31 (m, 2H), 3.85-3.67 (m, 4H), 3.67-3.57 (m, 4H), 3.46 (br. s., 2H), 2.12 (d, J = 1.3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 364.2(M +H).

[0920] 중간체 15: 2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산



[0921]

[0922] 단계 1: 3-(2-(벤질옥시)에톡시)-5-브로모-2-클로로피리딘

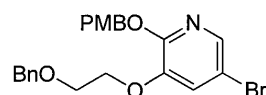


[0923]

[0924] DMF (40 mL) 중 ((2-브로모에톡시)메틸)벤젠 (4.54 g, 21.11 mmol)의 혼합물에 5-브로모-2-클로로피리딘-3-올 (4 g, 19.19 mmol)을 첨가하고, 이를 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x3)로 추출하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 3-(2-(벤질옥시)에톡시)-5-브로모-2-클로로피리딘 (6.5 g, 17.36 mmol, 90% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

[0925] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43-7.15 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.30-4.27 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H); ES-LCMS m/z 342.0, 344.0(M +H)

[0926] 단계 2: 3-(2-(벤질옥시)에톡시)-5-브로모-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘

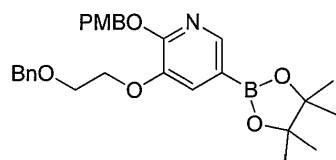


[0927]

[0928] 톨루엔 (60 mL) 중 3-(2-(벤질옥시)에톡시)-5-브로모-2-클로로피리딘 (6 g, 17.5 mmol)의 혼합물에 수산화칼륨 (1.965 g, 35.0 mmol), (4-메톡시페닐)메탄올 (2.90 g, 21.01 mmol) 및 18-크라운-6 (0.463 g, 1.751 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 (PE/EtOAc = 5:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 3-(2-(벤질옥시)에톡시)-5-브로모-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (6.8 g, 14.16 mmol, 81% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

[0929] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.25 (m, 5H), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H); ES-LCMS m/z 324.0, 326.0(M -PMB+H).

[0930] 단계 3: 3-(2-(벤질옥시)에톡시)-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

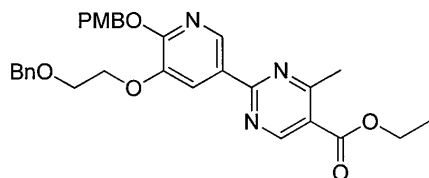


[0931]

[0932] 1,4-디옥산 (60 mL) 중 3-(2-(벤질옥시)에톡시)-5-브로모-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (4 g, 9.00 mmol)의 혼합물에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.286 g, 9.00 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.329 g, 0.450 mmol) 및 아세트산칼륨 (2.65 g, 27.0 mmol)을 N_2 분위기 하에 첨가하고, 이를 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 3-(2-(벤질옥시)에톡시)-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (4.5 g, 8.21 mmol, 91% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

[0933] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.13 (s, 1H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 5H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.20 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.32 (s, 12H); ES-LCMS m/z 492.2(M +H)

[0934] 단계 4: 에틸 2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트

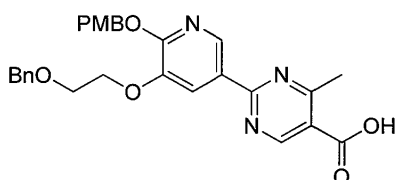


[0935]

[0936] 1,4-디옥산 (60 mL) 및 물 (20 mL) 중 3-(2-(벤질옥시)에톡시)-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (4.2g, 8.55 mmol)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (1.715 g, 8.55 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.625 g, 0.855 mmol) 및 Cs_2CO_3 (5.57 g, 17.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 (PE/EtOAc = 3:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 에틸 2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (4.1 g, 6.77 mmol, 79% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[0937] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.09 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 16.3 Hz, 5H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.26 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 530.2(M +H).

[0938] 단계 5: 2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산

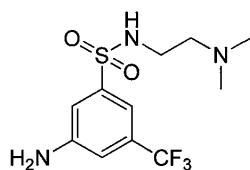


[0939]

[0940] THF (20 mL) 및 물 (20 mL) 중 에틸 2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (4 g, 7.55 mmol)의 혼합물에 LiOH (0.543 g, 22.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 교반한 다음, pH=7이 달성될 때까지 수성 HCl (2N)로 처리하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 건조시켜 2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (2.6 g, 4.44 mmol, 58.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

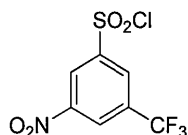
[0941] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.89 (s, 1H), 8.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35-7.12 (m, 5H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.34-4.25 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); ES-LCMS m/z 502.2(M +H).

[0942] 중간체 16: 3-아미노-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드



[0943]

[0944] 단계 1: 3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠-1-술포닐 클로라이드

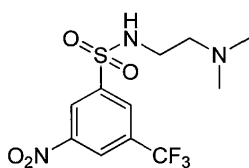


[0945]

[0946] -10°C 에서 N_2 분위기 하에 교반하는 진한 HCl (20 mL) 및 아세트산 (6 mL) 중 3-니트로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (4.6 g, 22.32 mmol)의 용액에 H_2O (3 mL) 중 아질산나트륨 (1.694 g, 24.55 mmol)을 15분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 45분 동안 교반하면서 온도를 -10°C 내지 -5°C 로 유지하였다. 디아조화가 완결되면, 빙초산 (60 mL)을 100 mL 비커에 두고, 자석으로 교반하였다. 이산화황을 아세트산의 표면 아래에 침지된 소결된 단부를 갖는 버블러 튜브에 의해 포화가 분명할 때까지 도입하였다. 염화구리(I) (0.552 g, 5.58 mmol)를 용액에 첨가하였다. 이산화황의 도입을 황색-녹색 현탁액이 청색-녹색이 될 때까지 계속하였다. 대부분의 고체가 이 시간 (15-20분) 동안 용해되었다. 이어서, 혼합물을 빙조에 두고, 교반하면서 냉각시켰다. 온도가 10°C 에 도달되면, 디아조화 반응 혼합물을 이산화황 용액에 조금씩 10분 기간에 걸쳐 첨가하였다. 상당한 발포가 각각의 첨가 후에 발생하였고, 온도가 첨가 동안 상승하였지만, 30°C 를 초과하지 않았다. 모든 디아조늄 염 혼합물을 첨가한 후, 혼합물을 빙수에 부었다. 이어서, 용액을 EtOAc (60 mL)와 포화 NaHCO_3 (30 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠-1-술포닐 클로라이드의 조 생성물 (4.42 g, 9.16 mmol, 41.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 TLC ($\text{PE/EtOAc} = 10:1$, $R_f = 0.5$)에 의해 검출하였다:

[0947] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

[0948] 단계 2: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠술포나미드

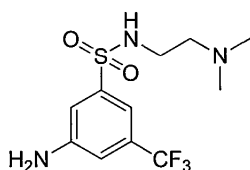


[0949]

[0950] 25°C 에서 교반하는 DCM (15 mL) 중 3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠-1-술포닐 클로라이드 (2 g, 6.91 mmol)의 용액에 N,N-디메틸에탄-1,2-디아민 (0.913 g, 10.36 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었고, 용액을 DCM (60 mL)과 포화 NaHCO_3 (30 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼 크로마토그래피 ($\text{DCM/MeOH} = 20:1$ 에서 $10:1$)에 의해 정제하였다. TLC ($\text{DCM/MeOH} = 10:1$, $R_f = 0.4$)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠술포나미드 (1.200 g, 3.41 mmol, 49.4% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[0951] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.15 (s, 6H); ES-LCMS m/z : 342.1 (M+H).

[0952] 단계 3: 3-아미노-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술포나미드



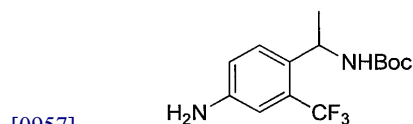
[0953]

[0954] N_2 분위기 하에 교반하는 메탄올 (20 mL) 중 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠술포나미드

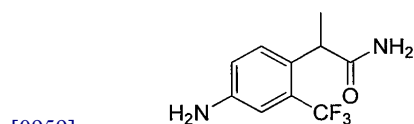
아미드 (1.2 g, 3.52 mmol)의 용액에 Pd/C (10%, 0.374 g, 0.352mmol)를 한 번에 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 진공 하에 탈기하고, H₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 15 psi의 H₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 셀라이트(celite)의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 DCM (30 mL)으로 세척하였다. 합한 여과물을 농축 건조시켜 3-아미노-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드의 조 생성물 (1 g, 3.08 mmol, 88.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다:

[0955] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.19 (br. s., 2H), 3.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H); ES-LCMS m/z: 312.1 (M+H).

[0956] 중간체 17: tert-부틸 (1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바메이트



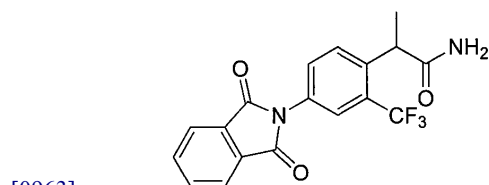
[0958] 단계 1: 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드



[0960] 황산 (8 mL, 150 mmol) 중 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (800 mg, 3.74 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (20 mL)에 천천히 첨가하고, 50% NaOH의 과량의 용액에 의해 염기성화시켰다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드 (700 mg, 2.86 mmol, 77.0% 수율)를 수득하였다. TLC (PE/EtOAc = 1:1, R_f = 0.5).

[0961] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 233.0 (M+H).

[0962] 단계 2: 2-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드

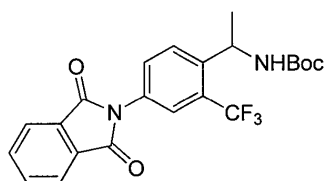


[0963]

[0964] 아세트산 (10 mL) 중 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드 (700 mg, 3.01 mmol)의 혼합물에 이소벤조푸란-1,3-디온 (670 mg, 4.52 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 (10 mL)을 첨가하고, EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5:1~2:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 2:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드 (900 mg, 2.434 mmol, 81.0% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[0965] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03-7.96 (m, 2H), 7.95-7.88 (m, 3H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 363.0 (M+H).

[0966] 단계 3: tert-부틸 (1-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바메이트

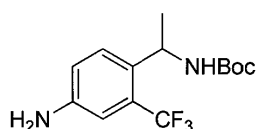


[0967]

[0968] tert-부탄올 (15 mL) 중 2-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-프로판아미드 (900 mg, 2.484 mmol)의 혼합물에 [비스(트리플루오로아세톡시)아이오도]벤젠 (1602 mg, 3.73 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 30분 동안 교반하였다. 피리딘 (0.603 mL, 7.45 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5:1~2:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 2:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (1-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바메이트 (660 mg, 1.291 mmol, 52.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[0969] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (dd, J = 3.2, 5.6 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 3.2, 5.6 Hz, 2H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 1.40 (s, 12H); ES-LCMS m/z 457.0 ($\text{M}+\text{Na}$)

[0970] 단계 4: tert-부틸 (1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바메이트

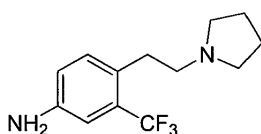


[0971]

[0972] 에탄올 (10 mL) 중 tert-부틸 (1-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바메이트 (660 mg, 1.519 mmol)의 혼합물에 히드라진 (0.281 mL, 7.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC (PE/EtOAc = 1:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 (1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바메이트 (400 mg, 1.052 mmol, 69.2% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

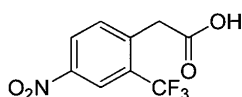
[0973] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 5.00-4.99 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 12H) ES-LCMS m/z 327.1 ($\text{M}+\text{Na}$).

[0974] 중간체 18: 4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린



[0975]

[0976] 단계 1: 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산



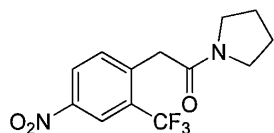
[0977]

[0978] 빙조 중 0℃에서 교반하는 H_2SO_4 (15 mL) 중 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트니트릴 (3 g, 16.20 mmol)의 용액에 포타슘 니트로퍼옥소산 (1.638 g, 16.20 mmol)을 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0.35) 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었으며, 얼음 15 g을 첨가하고, 혼합물을 110℃로 15시간 동안 가열하였다. TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.25) 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었고, 목적 생성물이 관찰되었다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 빙수 20 mL를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 물 (10 mL x 3)로

세척하고, 진공 하에 건조시켜 순수 생성물 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (3.5 g, 13.35 mmol, 82.0% 수율)을 수득하였다:

[0979] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H).

[0980] 단계 2: 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(피롤리딘-1-일)에타논

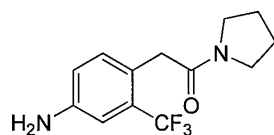


[0981]

[0982] 피리딘 (20 mL) 중 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (2.5 g, 10.03 mmol)의 용액에 피롤리딘 (1.070 g, 15.05 mmol)을 한 번에, 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥사이드 (13 mL, 10.03 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 빙수 40 mL를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20:1에서 15:1)에 의해 정제하여 순수 생성물 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(피롤리딘-1-일)에타논 (2.189 g, 5.36 mmol, 53.4% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다:

[0983] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H); ES-LCMS: m/z 303.1 (M+H).

[0984] 단계 3: 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(피롤리딘-1-일)에타논

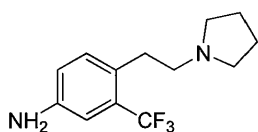


[0985]

[0986] N_2 분위기 하에 교반하는 메탄올 (15 mL) 중 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(피롤리딘-1-일)에타논 (2.19 g, 7.25 mmol)의 용액에 Pd/C (10%, 0.077 g, 0.725 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 진공 하에 탈기하고, H_2 로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 18°C에서 15 psi의 H_2 하에 12시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 셀라이트의 출발 물질이 소실되었음을 나타내었으며, 반응 혼합물을 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 세척하였다. 합한 여과물을 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3:1에서 1:1)에 의해 정제하여 순수 생성물 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(피롤리딘-1-일)에타논 (1.44 g, 4.97 mmol, 68.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

[0987] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 3.80 (br. s., 2H), 3.69 (s, 2H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H); ES-LCMS: m/z 273.1 (M+H).

[0988] 단계 4: 4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린



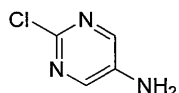
[0989]

[0990] 테트라히드로푸란 (THF) (15 mL) 중 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(피롤리딘-1-일)에타논 (1.44 g, 5.29 mmol)의 용액에 $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (3.01 mL, 31.7 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 18°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS 분석이 출발 물질이 소실되었음을 나타낸 후에, 혼합물을 빙조에서 0°C로 냉각시켰다. 이어서, MeOH 2 mL를 적가하여 혼합물을 채팅하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (60 mL) 중

에 용해시키고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (1.2 g, 4.04 mmol, 76.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[0991] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 3.79 (br. s., 2H), 3.36-3.24 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H); ES-LCMS: m/z 271.0 (M+BH₃), 259.1 (M+H).

[0992] 중간체 19: 2-클로로피리미딘-5-아민

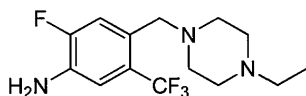


[0993]

[0994] 메탄올 (150 mL) 중 2-클로로-5-니트로피리미딘 (5 g, 31.3 mmol) 및 아연 (20.49 g, 313 mmol)의 용액에 0℃에서 염화암모늄 (16.77 g, 313 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS 분석이 출발 물질이 소실되었음을 나타낸 후에, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3/1에서 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-클로로피리미딘-5-아민 (1 g, 7.72 mmol, 24.63% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

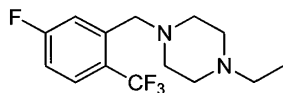
[0995] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.04 (s, 2H); ES-LCMS m/z 130.1 (M+H).

[0996] 중간체 20: 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린



[0997]

[0998] 단계 1: 1-에틸-4-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진

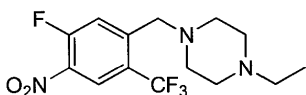


[0999]

[1000] DCM (60 mL) 중 5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (2 g, 10.41 mmol) 및 1-에틸피페라진 (1.783 g, 15.62 mmol)의 용액을 20℃에서 교반하였다. 2시간 후, 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (6.62 g, 31.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 밤새 교반하였다. LCMS 분석이 출발 물질이 소실되었음을 나타낸 후에, 혼합물을 H₂O (30 mL) 중에 용해시키고, 수성 NaHCO₃을 사용하여 pH 8로 조정하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 0에서 20:1)에 의해 정제하여 1-에틸-4-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진 (3 g, 8.74 mmol, 84% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[1001] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dt, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.24 (br. s., 4H), 3.13 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.77 (br. s., 4H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 291.1 (M+H).

[1002] 단계 2: 1-에틸-4-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진



[1003]

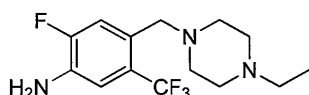
[1004] 황산 (6 mL, 113 mmol) 중 1-에틸-4-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진 (3 g, 10.33 mmol)의 용액에 질산 (0.716 g, 11.37 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 50℃

에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, TLC 분석 (PE/EA = 10:1)은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었으며, 혼합물을 수성 NaOH에 의해 pH 8로 조정하고, EA (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 H₂O (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 1-에틸-4-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-피페라진 (2.2g, 6.56 mmol, 63.5% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[1005] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 10H), 1.14 - 1.10 (m, 3H); ES-LCMS m/z 336.1 (M+H)

[1006] 단계 3: 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린

[1007]

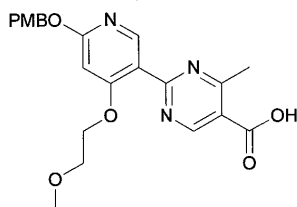


[1008] 메탄올 (100 mL) 중 1-에틸-4-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진 (2.2 g, 6.56 mmol) 및 아연 (4.29 g, 65.6 mmol)의 용액에 염화암모늄 (3.51 g, 65.6 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS 분석이 출발 물질이 소실되었음을 나타낸 후에, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (이동상 A: 0.05% NH₃.H₂O 용액인 물/ 이동상 B: MeCN/ 유량: 80 mL/분/ 검출: UV 220 nm / 254 nm/ 칼럼: 페노메넥스 제미니(Phenomenex Gemini) C18 250*50mm, 10um/ 칼럼 온도: RT/ 구매 프로파일 설명: 40-70 (B%))에 의해 정제하여 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.7 g, 2.265 mmol, 34.5% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1009] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.31 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.74 - 2.15 (m, 10H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 306.1 (M+H).

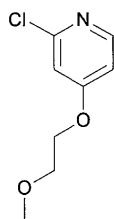
[1010] 중간체 21:

[1011] 2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산.



[1012]

[1013] 단계 1: 2-클로로-4-(2-메톡시에톡시)피리딘.



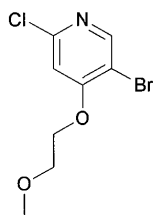
[1014]

[1015] 0℃로 냉각시킨 THF (100 mL) 중 2-메톡시에탄올 (5.62 g, 73.8 mmol)의 혼합물에 60% NaH (2.95 g, 73.8 mmol)를 조금씩, 이어서 2-클로로-4-니트로피리딘 (9 g, 56.8 mmol)을 첨가하였다. 전체 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 8:1~2:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 5:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-클로로-4-(2-메톡시에톡시) 피리딘 (11 g, 55.7 mmol, 98.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[1016] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.87-6.72 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.77-3.67

(m, 2H), 3.41 (s, 3H); LCMS(m/z) 188.1 (M+H).

[1017] 단계 2: 5-브로모-2-클로로-4-(2-메톡시에톡시)피리딘.

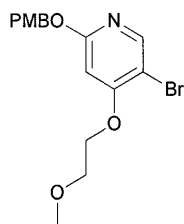


[1018]

[1019] 2-클로로-4-(2-메톡시에톡시)피리딘 (11 g, 58.6 mmol) 및 H₂SO₄ (100 mL, 1876 mmol)의 용액에 NBS (11.48 g, 64.5 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 냉수 (500 mL)에 붓고, 2 mol/L NaOH를 사용하여 pH = 7.5로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (5% EtOAc: 95% 석유 에테르, 100 g 실리카 칼럼)에 의해 정제하였다. TLC (EtOAc: 석유 에테르 = 1:5, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-브로모-2-클로로-4-(2-메톡시에톡시)피리딘 (6.9 g, 23.30 mmol, 39.7% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[1020] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.45 (s, 3H); ES-LCMS m/z 266.0, 268.0 (M+H).

[1021] 단계 3: 5-브로모-2-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘.

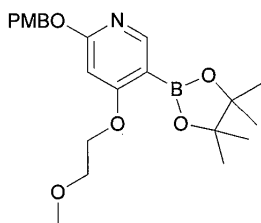


[1022]

[1023] 톨루엔 (50 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-(2-메톡시에톡시)피리딘 (4.0 g, 15.01 mmol), 18-크라운-6 (0.198 g, 0.750 mmol) 및 (4-메톡시페닐)메탄올 (2.488 g, 18.01 mmol)의 혼합물에 KOH (2.53 g, 45.0 mmol)를 첨가하였다. 전체 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10% EtOAc: 90% 석유 에테르, 50 g 실리카 칼럼)에 의해 정제하였다. TLC (EtOAc: 석유 에테르 = 1:5, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-브로모-2-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘 (5.0 g, 12.22 mmol, 81.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다:

[1024] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 368.1, 370.1 (M+H).

[1025] 단계 4: 2-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘



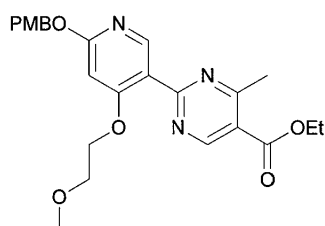
[1026]

[1027] THF (30 mL) 중 5-브로모-2-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘 (2 g, 5.43 mmol)의 혼합물에

BuLi (3.26 mL, 2.5 N, 8.15 mmol)를 -78℃에서 천천히 질소 분위기 하에 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (1.213 g, 6.52 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (2.5 g, 2.71 mmol, 49.9% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1028] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.92-6.88 (m, 3H), 5.25-5.22 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 3H), 1.35-1.29 (m, 12H); LCMS(m/z): 416.1 (M+H).

[1029] 단계 5: 에틸 2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트

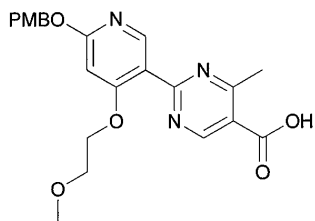


[1030]

[1031] 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (5 mL) 중 2-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (2 g, 4.82 mmol), PdCl₂(dppf) (0.176 g, 0.241 mmol), 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (1.159 g, 5.78 mmol), K₂CO₃ (4.82 mL, 9.63 mmol)의 현탁액을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (40 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축을 여과하고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10% EtOAc: 90% 석유 에테르, 20 g 실리카 칼럼)에 의해 정제하였다. TLC (EtOAc: 석유 에테르 = 1:5, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (1.1 g, 1.941 mmol, 40.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1032] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.18-9.13 (m, 1H), 8.50-8.44 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.56-6.51 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.47-4.36 (m, 3H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 3H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 1.45-1.40 (m, 3H); LCMS(m/z) 454.1 (M+H).

[1033] 단계 6: 2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산

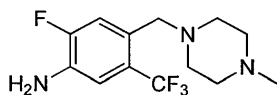


[1034]

[1035] THF (15 mL) 및 물 (5 mL) 중 에틸 2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (1.1 g, 2.426 mmol), 수산화리튬, H₂O (0.305 g, 7.28 mmol)의 현탁액을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메닉스 제미니 C18 250*50 10u; 이동상: 0.05%암모니아-ACN; 구배: 12에서 42까지의 B, 30분 내; 유량: 90 mL/분; 파장: 220 /254 nm)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (800 mg, 1.692 mmol, 69.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1036] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93-8.86 (m, 1H), 8.35-8.27 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 3H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.31 (br. s., 3H), 2.78-2.74 (m, 3H); LCMS(m/z): 426.1 (M+H).

[1037] 중간체 22: 2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)아닐린



[1038]

[1039] 단계 1: 1-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-4-메틸피페라진

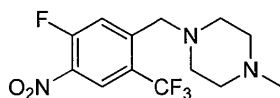


[1040]

[1041] DCM (150 mL) 중 5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (4 g, 20.82 mmol) 및 1-메틸피페라진 (3.13 g, 31.2 mmol)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 2시간 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (3.93 g, 62.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 H_2O (80 mL)로 세척하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (DCM에서 DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 1-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-4-메틸피페라진 (2.41 g, 37% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[1042] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.73 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.55 (brs, 8H), 2.32 (s, 3H); ES-LCMS m/z : 277.2 (M+H).

[1043] 단계 2: 1-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-4-메틸피페라진

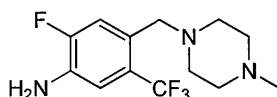


[1044]

[1045] 황산 (20 mL) 중 1-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-4-메틸피페라진 (3 g, 10.86 mmol)의 용액에 질산 (0.728 mL, 16.29 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 빙수에 붓고, 수성 NaOH에 의해 pH = 8로 조정하였다. 혼합물을 EA (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-4-메틸피페라진 (3.3 g, 9.76 mmol, 90% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[1046] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.78 (brs, 4H), 2.62 (br. s., 4H), 2.48 (s, 3H); ES-LCMS m/z : 322.1 (M+H).

[1047] 단계 3: 2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)아닐린



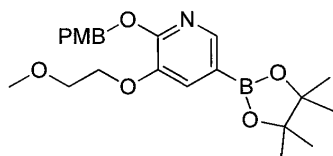
[1048]

[1049] 메탄올 (100 mL) 중 1-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-4-메틸피페라진 (3.3 g, 10.27 mmol) 및 10% Pd/C (0.4 g, 0.376 mmol)의 용액을 H_2 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 50:1에서 20:1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에

의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (1.4 g, 4.09 mmol, 39.8% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

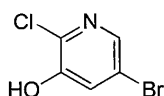
[1050] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.31 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.53 (br. s., 8H), 2.32 - 2.29 (m, 3H); ES-LCMS m/z 292.1 (M+H).

[1051] 중간체 23: 2-((4-메톡시벤질)옥시)-3-(2-메톡시에톡시)-5-(4,4,5,5-테트라-메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘



[1052]

[1053] 단계 1: 5-브로모-2-클로로피리딘-3-올

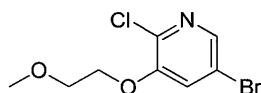


[1054]

[1055] 브로민화수소산 (200 mL, 3683 mmol) 중 5-브로모-2-클로로-3-메톡시피리딘 (36 g, 162 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 포화 NaHCO_3 용액으로 염기성화시키고, EtOAc (600 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1:0-2:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 2:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-브로모-2-클로로피리딘-3-올 (21 g, 86 mmol, 52.9% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[1056] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 208.0, 210.0 (M+H).

[1057] 단계 2: 5-브로모-2-클로로-3-(2-메톡시에톡시)피리딘

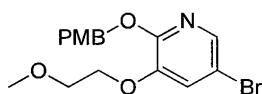


[1058]

[1059] DMF (15 mL) 중 5-브로모-2-클로로피리딘-3-올 (5 g, 23.99 mmol), 1-브로모-2-메톡시-에탄 (5.00 g, 36.0 mmol) 및 K_2CO_3 (6.63 g, 48.0 mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (PE에서 PE/EA = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-브로모-2-클로로-3-(2-메톡시에톡시)피리딘 (5 g, 18.39 mmol, 77% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1060] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.07 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.47 (d, J = 3.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 265.9, 267.9 (M+H).

[1061] 단계 3: 5-브로모-2-((4-메톡시벤질)옥시)-3-(2-메톡시에톡시)피리딘



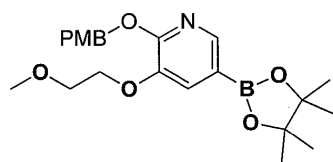
[1062]

[1063] DMF (50 mL) 중 5-브로모-2-클로로-3-(2-메톡시에톡시)피리딘 (5.3 g, 19.89 mmol)의 용액에 0°C에서 60% NaH (1.193 g, 29.8 mmol)를 첨가하였다. 0.5시간 후, (4-메톡시페닐)메탄올 (3.30 g, 23.86 mmol)을 첨가하였다.

생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EA (60 mL)와 물 (40 mL) 사이에 분배하고, EtOAc (60 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1에서 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-브로모-2-((4-메톡시벤질)옥시)-3-(2-메톡시에톡시)피리딘 (4.3 g, 11.09 mmol, 55.8% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1064] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.14 - 4.12 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.38 (s, 3H); ES-LCMS m/z 368.0, 370.0 (M+H).

[1065] 단계 4: 2-((4-메톡시벤질)옥시)-3-(2-메톡시에톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

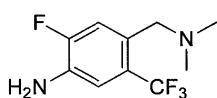


[1066]

[1067] 1,4-디옥산 (100 mL) 중 5-브로모-2-((4-메톡시벤질)옥시)-3-(2-메톡시에톡시)피리딘 (3 g, 8.15 mmol), 4,4,4',4'',5,5,5'',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.276 g, 8.96 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.596 g, 0.815 mmol) 및 아세트산칼륨 (1.599 g, 16.29 mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1에서 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5/1, R_f = 0.45)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-((4-메톡시벤질)옥시)-3-(2-메톡시에톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (3.6 g, 7.80 mmol, 96% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다:

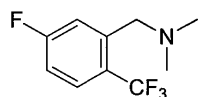
[1068] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.13 - 4.10 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 296.2 (M+H-PMB).

[1069] 중간체 24: 4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린



[1070]

[1071] 단계 1: 1-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-N,N-디메틸메탄아민

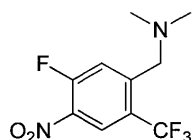


[1072]

[1073] 아세트니트릴 (20 mL) 중 2-(브로모메틸)-4-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.5 g, 1.945 mmol), 디메틸아민 히드로클로라이드 (0.190 g, 2.334 mmol), Et_3N (0.597 mL, 4.28 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (20 mL x 2)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-N,N-디메틸메탄아민 (400 mg, 1.808 mmol, 93% 수율)을 수득하였다:

[1074] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71-7.75 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.29 (s, 6H); ES-LCMS m/z 222 (M+H).

[1075] 단계 2: 1-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-N,N-디메틸메탄아민

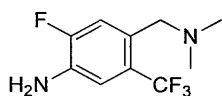


[1076]

[1077] H₂SO₄ (24.10 μ l, 0.452 mmol) 중 1-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-N,N-디메틸메탄아민 (100 mg, 0.452 mmol)의 혼합물에 질산 (28.5 mg, 0.452 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 얼음/물에 부었다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH=9로 조정하고, DCM (20 mL x 2)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-N,N-디메틸메탄아민 (100 mg, 0.376 mmol, 83% 수율)을 수득하였다:

[1078] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62-7.64 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 1.52 (s, 6H); ES-LCMS m/z 267 (M+H).

[1079] 단계 3: 4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린

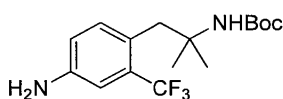


[1080]

[1081] 메탄올 (50 mL) 중 1-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-N,N-디메틸메탄아민 (4.6 g, 17.28 mmol) 및 아연 (11.30 g, 173 mmol)의 혼합물에 NH₄Cl (9.24 g, 173 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (100 mL)과 H₂O (50 mL) 사이에 분배하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 3.5 g을 수득하였다. 정제용 HPLC (기기: DC/칼럼: 제미니 C18 150*25mm*10 μ l /이동상 A: 물(물+0.1% HCl)/이동상B:아세토니트릴/구배:43-63B%)/유량:25ml/분/실행 시간: 15분)에 의해 정제 후에 회백색 고체 4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 디히드로클로라이드 (560.65 mg, 1.814 mmol, 10.5% 수율)를 수득하였다:

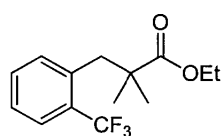
[1082] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.42 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.88 (s, 6H); ES-LCMS m/z 237.1 (M+H).

[1083] 중간체 25: tert-부틸 (1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸-프로판-2-일)카르바메이트



[1084]

[1085] 단계 1: 에틸 2,2-디메틸-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트



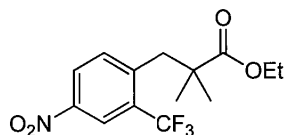
[1086]

[1087] -30℃로 냉각시킨 THF (1 L) 중 에틸 이소부티레이트 (37.9 g, 326 mmol)의 혼합물에 LDA (188 mL, 377 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 -30℃에서 THF (150 mL) 중 1-(브로모메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (60 g, 251 mmol)의 용액을 첨가하였다. 전체 혼합물을 -30℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl (수성, 200 mL)로 키텅하였다. 혼합물을 H₂O (200 mL)에 첨가하고, EtOAc (800 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (800 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 200:1)에 의해 정제하

였다. TLC (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2,2-디메틸-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트 (57.5 g, 83.2% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1088] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H).

[1089] 단계 2: 에틸 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트

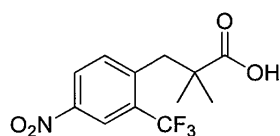


[1090]

[1091] 0℃로 냉각시킨 H_2SO_4 (500 mL) 중 에틸 2,2-디메틸-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트 (115 g, 419.1 mmol)의 용액에 KNO_3 (44.4 g, 440.8 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (1.5 L)에 붓고, EtOAc (1 L x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 Na_2CO_3 용액 (1 L x 3)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트 (120 g, 376.1 mmol, 89.5% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다:

[1092] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.24-1.17 (m, 6H); ES-LCMS m/z : 320 (M+H).

[1093] 단계 3: 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판산

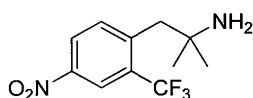


[1094]

[1095] THF (60 mL) 중 에틸 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로파노에이트 (20 g, 62.6 mmol)의 용액에 NaOH (39.2 mL, 313 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, THF를 제거하였다. 혼합물의 pH를 진한 HCl을 사용하여 pH = 1-2로 조정하였다. 혼합물을 DCM (30 mLx3)으로 추출하였다. 유기 상을 물 (20 mLx2) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 = 20 g) (PE/EtOAc = 10:1에서 PE/EtOAc = 1:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1:1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판산 (16.04 g, 52.3 mmol, 84% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1096] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41-8.26 (m, 1H), 7.70-7.54 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 1.28 (s, 6H).

[1097] 단계 4: 2-메틸-1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-2-아민



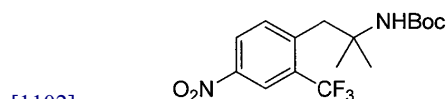
[1098]

[1099] Et_3N (8.21 mL, 58.9 mmol)을 톨루엔 (160 mL) 중 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판산 (16.04 g, 55.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 디페닐 포스포라지데이트 (16.22 g, 58.9 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 냉각시키고, 물 (3x50 mL)로 세척하고, 톨루엔 상을 분리하고,

Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 15% 염산 (36 mL) 및 아세트산 (36 mL)의 혼합물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 12시간 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)와 물 (40 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (3x20 mL)로 추출하였다. 이어서, 수성 층을 2N NaOH를 사용하여 pH = 9로 조정하고, EtOAc (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시켜 2-메틸-1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-2-아민 (8 g, 27.5 mmol, 49.9% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[1100] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 8.03-7.86 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 1.18 (s, 6H); ES-LCMS m/z 263.4 (M+H).

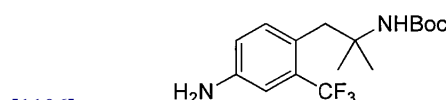
[1101] 단계 5: tert-부틸 (2-메틸-1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-2-일)-카르바메이트



[1103] THF (60 mL) 중 2-메틸-1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-2-아민 (6 g, 22.88 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (22.88 mL, 45.8 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (5.99 g, 27.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 에틸 아세테이트 (20 mL)와 물 (40 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 (2-메틸-1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-2-일)카르바메이트 (6.675 g, 16.12 mmol, 70.5% 수율)를 수득하였다. TLC (PE/EtOAc = 5:1, R_f = 0.6):

[1104] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.39-8.25 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.40 (br. s., 2H), 1.51 (s, 9H), 1.25 (s, 6H); ES-LCMS m/z 307.3 (M-t-Bu+H).

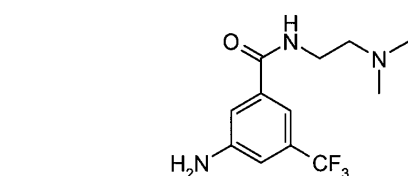
[1105] 단계 6: tert-부틸 (1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트



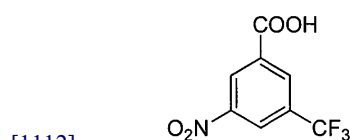
[1107] 메탄올 (60 mL) 중 tert-부틸 (2-메틸-1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-2-일)카르바메이트 (6.675 g, 18.42 mmol)의 현탁액에 탄소 상 팔라듐 (물 중 10%, 0.196 g, 1.842 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 (15 Psi) 하에 20℃에서 5시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 (1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트 (4.5 g, 8.53 mmol, 46.3% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.4);

[1108] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.78 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.18 (br. s., 6H).

[1109] 중간체 26: 3-아미노-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



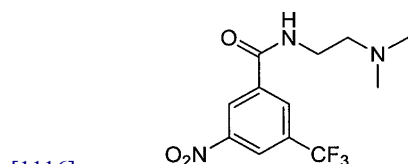
[1111] 단계 1: 3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤조산



[1113] 황산 (50 mL, 938 mmol) 중 3-(트리플루오로메틸)벤조산 (5 g, 26.3 mmol)의 혼합물에 질산 (3.53 mL, 79 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 90℃로 1시간에 걸쳐 가온하였다. 이어서, 혼합물을 빙수에 적가하였다. 이어서, 혼합물을 여과하여 3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (5 g, 20.20 mmol, 77% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1114] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

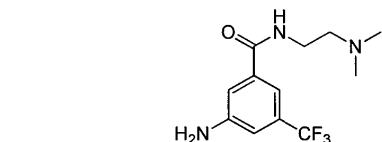
[1115] 단계 2: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[1117] DCM (20 mL) 중 3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (500 mg, 2.127 mmol)의 혼합물에 N^1, N^1 -디메틸에탄-1,2-디아민 (0.112 mL, 2.339 mmol), HATU (970 mg, 2.55 mmol) 및 DIEA (0.557 mL, 3.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO_3 용액 (20 mL)을 첨가하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드 (400 mg, 1.114 mmol, 52.4% 수율)를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0.4):

[1118] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 3.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.34-2.29 (m, 6H); ES-LCMS m/z 306.1(M+H).

[1119] 단계 3: 3-아미노-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드

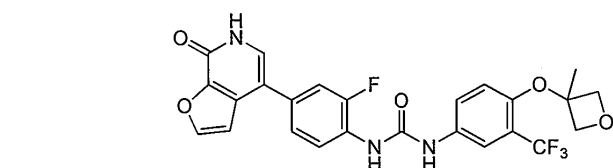


[1121] 메탄올 (20 mL) 중 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (400 mg, 1.310 mmol)의 혼합물에 Pd/C (10%, 40 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 농축시켜 3-아미노-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (300 mg, 0.926 mmol, 70.7% 수율)를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.2):

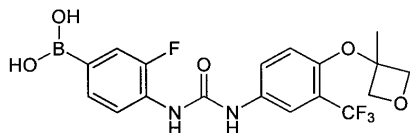
[1122] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.28 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.50 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H); ES-LCMS m/z 276.1 (M+H).

[1123] 본 발명의 화합물의 제조

[1124] 실시예 1: 1-(2-플루오로-4-(7-옥소-6,7-디히드로프로[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1126] 단계 1: (3-플루오로-4-(3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페닐)보론산

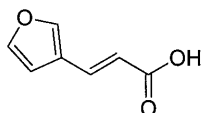


[1127]

[1128] 아세톤 (50 mL) 및 물 (50 mL) 중 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (6g, 11.76 mmol), NH_4OAc (2.72 g, 35.3 mmol)의 혼합물에 NaIO_4 (7.54 g, 35.3 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (3-플루오로-4-(3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페닐)보론산 (4.5g, 9.32 mmol, 79% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[1129] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12-8.08 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57-7.44 (br, 3H), 6.65-6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93-4.91 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.66-4.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74(s, 3H); ES-LCMS m/z 429.1 (M+H).

[1130] 단계 2: (E)-3-(푸란-3-일)아크릴산

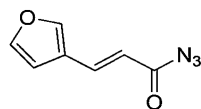


[1131]

[1132] 피리딘 (15 mL) 중 푸란-3-카르보알데히드 (2.3 g, 23.94 mmol)의 현탁액에 말론산 (2.74 g, 26.3 mmol)을 첨가하였다. 피페리딘 (0.204 g, 2.394 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 용액을 물 (10 mL)에 붓고, 6M HCl로 산성화시켰다. 생성된 용액을 EA로 희석하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. (E)-3-(푸란-3-일)아크릴산 (2.49 g, 18.03 mmol, 75% 수율)을 수득하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6):

[1133] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.20-6.16 (d, J = 15.6 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 139.0 (M+H).

[1134] 단계 3: (E)-3-(푸란-3-일)아크릴로일 아지드



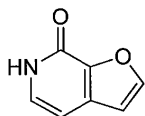
[1135]

[1136] THF (10 mL) 중 (E)-3-(푸란-3-일)아크릴산 (2.49 g, 18.03 mmol)의 용액에 Et_3N (2.189 g, 21.63 mmol)을 첨가하였다. DPPA (5.46 g, 19.83 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 EA와 포화 NaHCO_3 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH로 세척하고, 여과하여 (E)-3-(푸란-3-일)아크릴로일 아지드 (3.46g, 21.21 mmol, 118% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1137] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.16 (s, 3H);

[1138] ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.69 (s, 1H), 7.65-7.61 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.15-6.11 (d, J = 16 Hz, 1H).

[1139] 단계 4: 푸로[2,3-c]피리딘-7(6H)-온

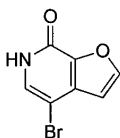


[1140]

[1141] 1,2-디클로로벤젠 (31.2 g, 212 mmol) 중 (E)-3-(푸란-3-일)아크릴로일 아지드 (3.46 g, 21.21 mmol)의 용액에 I₂ (0.022 g, 0.085 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 180℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 1:1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 푸로[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (765 mg, 5.66 mmol, 26.7% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1142] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96-7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20-7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.84-6.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70-6.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 241 (M+H).

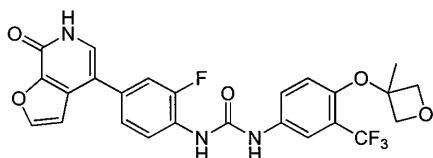
[1143] 단계 5: 4-브로모푸로[2,3-c]피리딘-7(6H)-온



[1144]

[1145] AcOH (5 mL) 중 푸로[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (20 mg, 0.148 mmol)의 용액에 Br₂ (7.63 μL, 0.148 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 4-브로모푸로[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (16 mg, 0.075 mmol, 50.5% 수율)을 수득하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6): ES-LCMS m/z 214.9-215.9 (M+H).

[1146] 단계 6: 1-(2-플루오로-4-(7-옥소-6,7-디히드로푸로[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



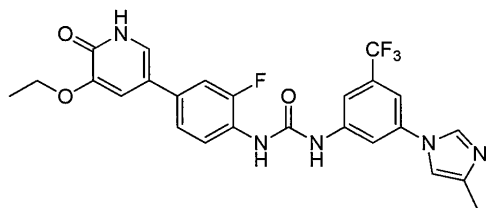
[1147]

[1148] 1,4-디옥산 (1.8 mL) 및 물 (0.600 mL) 중 (3-플루오로-4-(3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페닐)보론산 (100 mg, 0.234 mmol)의 현탁액을 1,4-디옥산 (1.8 mL) 및 물 (0.600 mL) 중 4-브로모푸로[2,3-c]피리딘-7(6H)-온 (50 mg, 0.234 mmol)의 용액에 첨가하였다. PdCl₂(dppf) (17.09 mg, 0.023 mmol) 및 Cs₂CO₃ (190 mg, 0.584 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 110℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-4-(7-옥소-6,7-디히드로푸로[2,3-c]피리딘-4-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (16.89 mg, 0.033 mmol, 13.97% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1149] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22-8.20 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56-7.53(m, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.63-6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90-4.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.64-4.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H); ES-LCMS m/z 518.1 (M+H).

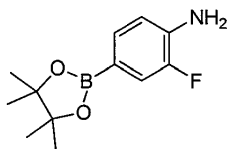
[1150] 실시예 2: 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-

일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1151]

[1152] 단계 1: 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린

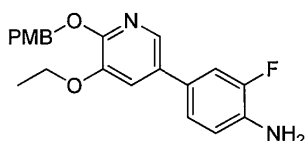


[1153]

[1154] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (500 mL) 중 4-브로모-2-플루오로아닐린 (40 g, 211 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (64.1 g, 253 mmol) 및 KOAc (41.3 g, 421 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf) (7.70 g, 10.53 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (44 g, 158 mmol, 74.9% 수율)을 수득하였다:

[1155] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.40 (m, 2H), 6.75-6.71 (m, 1H), 1.30 (s, J = 3.6 Hz, 12H); ES-LCMS m/z 238.1 (M+H).

[1156] 단계 2: 4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로아닐린

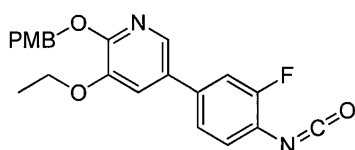


[1157]

[1158] 1,4-디옥산 (30 mL) 및 물 (10.0 mL) 중 5-브로모-3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (5 g, 14.78 mmol)의 혼합물에 5-브로모-3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (5 g, 14.78 mmol), Cs₂CO₃ (9.63 g, 29.6 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (1.082 g, 1.478 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 N₂ 하에 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 잔류물을 여과하고, 여과물을 농축시켰으며, 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 8/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 8/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로아닐린 (4 g, 9.77 mmol, 66.1% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1159] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 369.1 (M +H).

[1160] 단계 3: 3-에톡시-5-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘

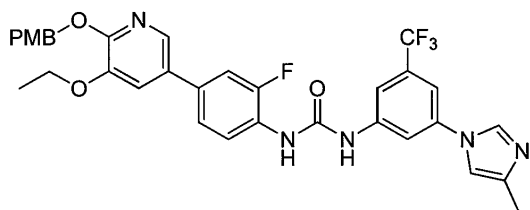


[1161]

[1162] THF (10 mL) 중 4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로아닐린 (197 mg, 0.535 mmol)의 현탁액을 THF (10 mL) 중 트리포스젠 (71.4 mg, 0.241 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5분 동

안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 3-에톡시-5-(3-플루오로-4-이소시아네이토편)-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (200 mg, 0.507 mmol, 95% 수율)을 수득하였다. TLC (PE/EA = 5/1, R_f = 0.5): ES-LCMS m/z 307.1 (M-87H).

- [1163] 단계 4: 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

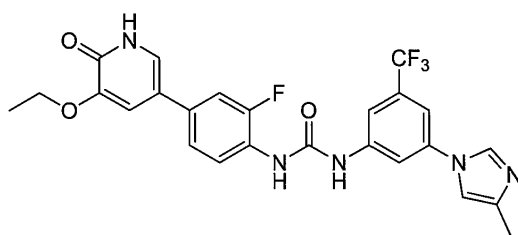


[1164]

- [1165] THF (10 mL) 중 3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (129 mg, 0.535 mmol)의 현탁액을 THF (10 mL) 중 3-에톡시-5-(3-플루오로-4-이소시아네이토편)-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (212 mg, 0.535 mmol)의 용액에 첨가하였다. Et_3N (0.186 mL, 1.337 mmol) 및 DMAP (6.53 mg, 0.053 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO_3 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (80 mg, 0.126 mmol, 23.53% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

- [1166] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 6H), 6.90-6.88 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.42-1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 636.0 (M+H).

- [1167] 단계 5: 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



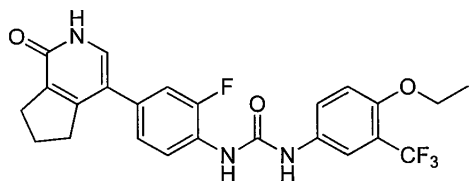
[1168]

- [1169] MeOH (10 mL) 중 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (80 mg, 0.126 mmol)의 현탁액을 MeOH (10 mL) 중 Pd/C (26.8 mg, 0.252 mmol) (10%)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에 26°C에서 10시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/ H_2O , 염기성 조건)에 의해 정제하여 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (14.40 mg, 0.028 mmol, 22.20% 수율)의 백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4):

- [1170] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36-7.35 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.13-4.11 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.48-1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 516.1 (M+H).

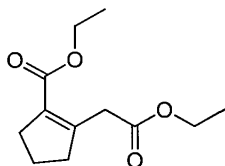
- [1171] 실시예 3: 1-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(1-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로헥

타[c]피리딘-4-일)페닐)우레아



[1172]

[1173] 단계 1: 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소에틸)시클로펜트-1-엔카르복실레이트

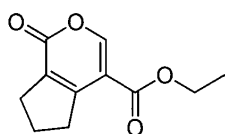


[1174]

[1175] 톨루엔 (300 mL) 중 에틸 2-(트리페닐포스포라닐리덴)아세테이트 (89 g, 256 mmol), 에틸 2-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (40 g, 256 mmol)의 혼합물을 120℃에서 34시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 제거하고, 잔류물을 EA (2 x 200 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (40 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 (PE:EA = 20:1)에 의해 정제하여 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소에틸)시클로펜트-1-엔카르복실레이트 (15 g, 23% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다:

[1176] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.28 (m, 8H); ES-LCMS m/z 227.1 (M+H).

[1177] 단계 2: 에틸 1-옥소-1,5,6,7-테트라히드로시클로펜타[c]피란-4-카르복실레이트

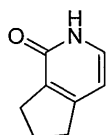


[1178]

[1179] DMF (50 mL) 중 에틸 2-(2-에톡시-2-옥소에틸)시클로펜트-1-엔카르복실레이트 (7.5 g, 33.1 mmol), 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (3.95 g, 33.1 mmol)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 제거하고, 잔류물을 칼럼 (PE:EA=5:1)에 의해 정제하여 1-옥소-1,5,6,7-테트라히드로시클로펜타[c] 피란-4-카르복실레이트 (1.2 g, 10.61% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다:

[1180] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.18 (m, 5H), 1.88 (m, 2H), 1.21(m, 5H); ES-LCMS m/z 209.1 (M+H).

[1181] 단계 3: 2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-1-온

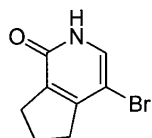


[1182]

[1183] EtOH (1 mL) 중 에틸 1-옥소-1,5,6,7-테트라히드로시클로펜타[c]피란-4-카르복실레이트 (200 mg, 0.961 mmol), 암모니아 (0.208 mL, 9.61 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-1-온 (23 mg, 16.67% 수율)을 수득하였다:

[1184] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.9-2.72 (m, 4H), 2.06 (m, 2H); ES-LCMS m/z 136.1 (M+H).

[1185] 단계 4: 4-브로모-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-1-온

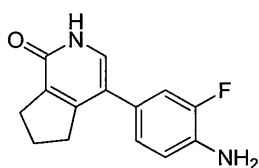


[1186]

[1187] AcOH (2 mL) 중 2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-1-온 (34 mg, 0.252 mmol), 브로민 (0.016 mL, 0.302 mmol)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 갈색 고체가 소실되었으며, 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM:MeOH = 40:1)에 의해 정제하여 4-브로모-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-1-온 (50 mg, 91% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다:

[1188] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (s, 1H), 2.94 (m, 4H), 2.15 (m, 2H); ES-LCMS m/z 215.9 (M+2H).

[1189] 단계 5: 4-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-1-온

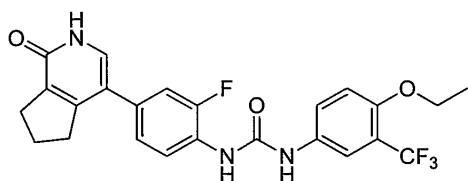


[1190]

[1191] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 4-브로모-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-1-온 (20 mg, 0.093 mmol), 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (22.15 mg, 0.093 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6.84 mg, 9.34 μmol), K_2CO_3 (25.8 mg, 0.187 mmol)의 혼합물을 90℃에서 30분 동안 마이크로웨이브 하에 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 용매를 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 4-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-1-온 (11 mg, 48.2% 수율)을 수득하였다:

[1192] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.25 (m, 1H), 7.0-6.42 (m, 3H), 2.96-2.78 (m, 4H), 2.08 (m, 2H); ES-LCMS m/z 245.1 (M+H).

[1193] 단계 6: 1-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(1-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-4-일)페닐)우레아



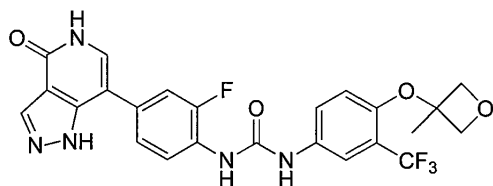
[1194]

[1195] THF (3 mL) 중 4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (9.23 mg, 0.045 mmol), 트리포스젠 (6.01 mg, 0.020 mmol)의 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였으며, LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 용매를 농축시켜 1-에톡시-4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (10.1 mg, 0.041 mmol, 92% 수율)을 수득하였다. THF (4 mL) 중 1-에톡시-4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (10 mg, 0.043 mmol), 4-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-1-온 (10.57 mg, 0.043 mmol), Et_3N (6.03 μL , 0.043 mmol)의 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하고, 용매를 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-에톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(1-옥소-2,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[c]피리딘-4-일)페닐)우레아 (5 mg, 24.31% 수율)를 수득하였다:

[1196] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.30 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-

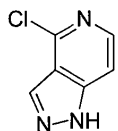
LCMS m/z 476.1 (M+H).

[1197] 실시예 4: 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1198]

[1199] 단계 1: 4-클로로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘

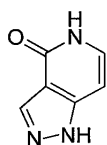


[1200]

[1201] DME (10 mL) 중 2,4-디클로로니코틴알데히드 (800 mg, 4.55 mmol) 및 히드라진 (364 mg, 9.09 mmol)의 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1, 800 mL)에 의해 정제하여 4-클로로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (400 mg, 2.474 mmol, 54.4% 수율)을 수득하였다:

[1202] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.85 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 154.0 (M+H).

[1203] 단계 2: 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4(5H)-온

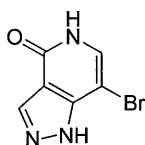


[1204]

[1205] 4-클로로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘 (400 mg, 2.60 mmol), AcOH (29.8 mL, 521 mmol) 및 물 (0.1 mL)의 혼합물을 100°C에서 8시간 동안 교반하였으며, LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 용매를 농축시켜 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-올 (300 mg, 2.027 mmol, 78% 수율)을 수득하였다:

[1206] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.87 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

[1207] 단계 3: 7-브로모-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4(5H)-온

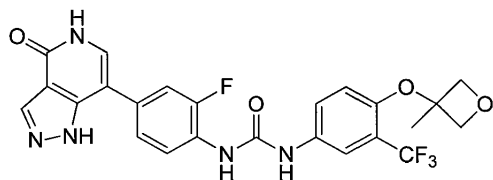


[1208]

[1209] AcOH (5 mL) 중 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4(5H)-온 (80 mg, 0.592 mmol), Br₂ (0.031 mL, 0.592 mmol)의 혼합물을 30°C에서 8시간 동안 교반하고, 용매를 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 7-브로모-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4(5H)-온 (65 mg, 0.301 mmol, 50.8% 수율)을 수득하였다:

[1210] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.2-12.9 (m, 1H), 10.4-10.0 (m, 1H), 7.7-7.3 (m, 1H), 6.57-6.42 (m, 1H); ES-LCMS m/z 214.0, 216.0 (M+H).

[1211] 단계 4: 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1212]

[1213]

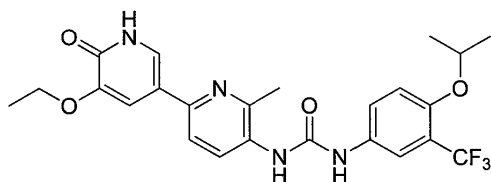
DMF (2 mL) 및 물 (0.2 mL) 중 7-브로모-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4(5H)-온 (20 mg, 0.093 mmol), 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (40.0 mg, 0.093 mmol), PdCl₂(dppf)-DCM 부가물 (7.63 mg, 9.34 μmol), K₂CO₃ (25.8 mg, 0.187 mmol)의 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 하에 130분 동안 교반하였으며, 용매를 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f =0.35)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (1.33 mg, 2.480 μmol, 2.65% 수율)를 수득하였다:

[1214]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD+DMSO-d₆) δ 8.49-8.21 (m, 2H), 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 1.72 (s, 1H); ES-LCMS m/z 518.1 (M+H).

[1215]

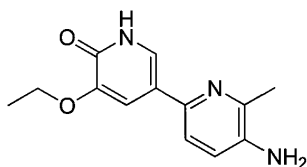
실시예 5: 1-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1216]

[1217]

단계 1: 5-아미노-5'-에톡시-6-메틸-[2,3'-비피리딘]-6'(1'H)-온



[1218]

[1219]

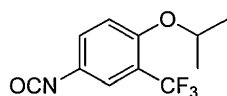
MeOH (10 mL) 중 6'-(벤질옥시)-5'-에톡시-6-메틸-5-니트로-2,3'-비피리딘 (150 mg, 0.411 mmol) 및 Pd/C (2.184 mg, 0.021 mmol)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (EA: PE = 1:1)에 의해 정제하여 5-아미노-5'-에톡시-6-메틸-[2,3'-비피리딘]-6'(1'H)-온 (80 mg, 0.245 mmol, 59.6% 수율)을 수득하였다:

[1220]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.46 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.07-7.05 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H); 2.38 (s, 3H), 1.45(t, J = 7.00 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 246 (M+H).

[1221]

단계 2: 4-이소시아네이트-1-이소프로폭시-2-(트리플루오로메틸)벤젠



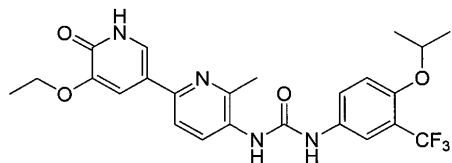
[1222]

[1223]

THF (10 mL) 중 4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)아닐린 히드로클로라이드 (70 mg, 0.274 mmol)의 혼합물에 Et₃N (0.038 mL, 0.274 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 30분 동안 60℃로 가열하고, 혼합물을 농축시켜 4-이소시아네이트-1-이소프로폭시-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (60 mg, 0.224 mmol, 82% 수율)을 수득하였다: ES-

LCMS m/z 278 (M+33).

[1224] 단계 3: 1-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

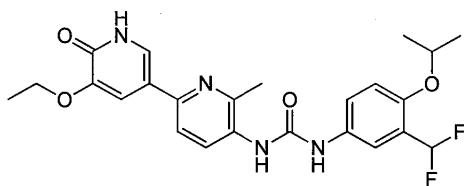


[1225]

[1226] THF (10 mL) 중 5-아미노-5'-에톡시-6-메틸-[2,3'-비피리딘]-6'(1H)-온 (60 mg, 0.245 mmol) 및 4-이소시아네이트-1-이소프로폭시-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (60.0 mg, 0.245 mmol)의 혼합물에 Et₃N (0.102 mL, 0.734 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 30분 동안 60℃로 가열하고, 혼합물을 농축시킨 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(5'-에톡시-6'-히드록시-6-메틸-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드 (54.09 mg, 0.102 mmol, 41.6% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

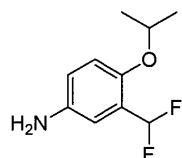
[1227] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.83 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79-7.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 5.80 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20-7.17 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 6.20 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 7.00 Hz, 2H), 2.77-2.75 (d, J = 8.00 Hz, 3H), 1.51 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.36-1.34 (d, J = 6.00 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 491 (M+H).

[1228] 실시예 6: 1-(3-(디플루오로메틸)-4-이소프로폭시페닐)-3-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)우레아



[1229]

[1230] 단계 1: 3-(디플루오로메틸)-4-이소프로폭시아닐린

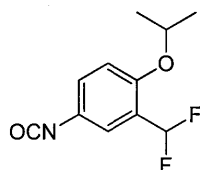


[1231]

[1232] MeOH (20 mL) 중 2-(디플루오로메틸)-1-이소프로폭시-4-니트로벤젠 (200 mg, 0.865 mmol), NH₄Cl (463 mg, 8.65 mmol) 및 아연 (566 mg, 8.65 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (200 mL x 2)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 3-(디플루오로메틸)-4-이소프로폭시아닐린 (150 mg, 0.482 mmol, 55.7% 수율)을 수득하였다:

[1233] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.90-6.80 (m, 3H), 6.85 (t, J = 56.00 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 1.26-1.25 (d, J = 6.00 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 202 (M+H).

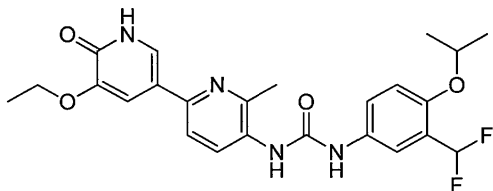
[1234] 단계 2: 2-(디플루오로메틸)-4-이소시아네이트-1-이소프로폭시벤젠



[1235]

[1236] THF (10 mL) 중 3-(디플루오로메틸)-4-이소프로폭시아닐린 (200 mg, 0.994 mmol)의 혼합물에 트리포스겐 (118 mg, 0.398 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 30분 동안 60℃로 가열하고, 혼합물을 농축시켜 4-시아네이토-2-(디플루오로메틸)-1-이소프로폭시벤젠 (210 mg, 0.620 mmol, 62.4% 수율)을 수득하였다: ES-LCMS m/z 260 (M+33).

[1237] 단계 3: 1-(3-(디플루오로메틸)-4-이소프로폭시페닐)-3-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)우레아

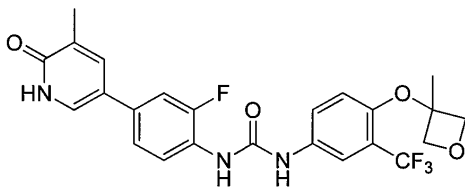


[1238]

[1239] THF (10 mL) 중 5-아미노-5'-에톡시-6-메틸-[2,3'-비피리딘]-6'(1'H)-온 (100 mg, 0.408 mmol), 4-시아네이토-2-(디플루오로메틸)-1-이소프로폭시벤젠 (93 mg, 0.408 mmol)의 혼합물에 Et₃N (0.114 mL, 0.815 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60℃로 30분 동안 가열하고, 농축시킨 다음, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(3-(디플루오로메틸)-4-이소프로폭시페닐)-3-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)우레아 히드로클로라이드 (16.72 mg, 0.032 mmol, 7.80% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

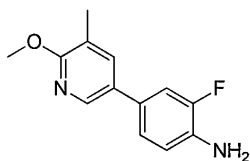
[1240] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.71-8.69 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.40, 1H), 7.07 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.33-1.31 (d, J = 6.00 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 473 (M+H).

[1241] 실시예 7: 1-(2-플루오로-4-(5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1242]

[1243] 단계 1: 2-플루오로-4-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)아닐린

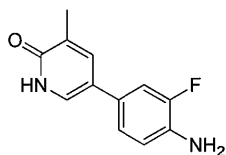


[1244]

[1245] 물 (3 mL) 및 1,4-디옥산 (9 mL) 중 (6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)보론산 (300 mg, 1.797 mmol), 4-브로모-2-플루오로아닐린 (341 mg, 1.797 mmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃ (1171 mg, 3.59 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (65.7 mg, 0.090 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 EA 및 물 중에 용해시키고, EA로 추출하여 유기 층을 수득하였다. 유기 층을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-플루오로-4-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)아닐린 (320 mg, 1.378 mmol, 77% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1246] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J=2.8 Hz 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (dd, J =2.0 Hz 및 12 Hz, 1H), 7.19 (dd, J =2.0 Hz 및 12 Hz, 1H), 6.84 (dd, J =9.2 Hz 및 8.0 Hz, 1H) 3.97 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), ES-LCMS m/z 233.1 (M+H).

[1247] 단계 2: 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)-3-메틸피리딘-2(1H)-온

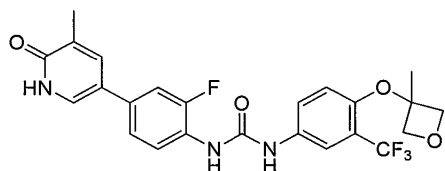


[1248]

[1249] HBr/H₂O (10 mL) 중 2-플루오로-4-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)아닐린 (170 mg, 0.732 mmol)의 용액을 100℃에서 N₂ 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하고, 잔류물을 EA 중에 용해시켰다. 유기 상을 포화 NaHCO₃ 용액 (10 mL), 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (120 mg, 0.550 mmol, 75% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1250] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, J=6 Hz 1H), 7.86(d, J=6 Hz 1H) 7.71 (d, J =12 Hz,1H), 7.60 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), ES-LCMS m/z 219.1 (M+H).

[1251] 단계 3: 1-(2-플루오로-4-(5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

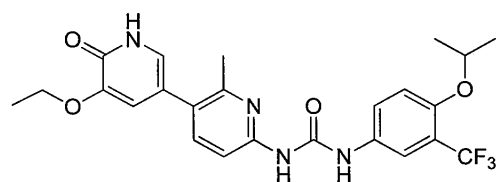


[1252]

[1253] 실온에서 N₂ 하에 교반하는 THF (10 mL) 중 4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (50 mg, 0.202 mmol)의 용액에 트리포스겐 (24.01 mg, 0.081 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 40분 동안 교반하였다. 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (44.1 mg, 0.202 mmol) 및 Et₃N (0.085 mL, 0.607 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반한 다음, HPLC에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-4-(5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (26 mg, 0.052 mmol, 25.9% 수율)를 수득하였다:

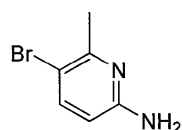
[1254] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (t, J=8.4 Hz 1H), 7.86 (dd, J=1.6 Hz 및 8 Hz 2H) 7.59 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.66 (d, J=8 Hz 1H), ES-LCMS m/z 492.1 (M+H).

[1255] 실시예 8: 1-(5'-에톡시-2-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1256]

[1257] 단계 1: 5-브로모-6-메틸피리딘-2-아민



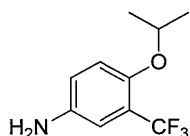
[1258]

[1259] MeOH (20 mL) 중 6-메틸피리딘-2-아민 (5 g, 46.2 mmol)의 용액을 N₂ 하에 0℃에서 교반하였다. NBS (8.23 g, 46.2 mmol)를 용액에 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에

서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO_3 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-6-메틸피리딘-2-아민 (3 g, 16.04 mmol, 34.7% 수율)을 수득하였다.

[1260] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), ES-LCMS m/z 188.9 (M+H).

[1261] 단계 2: 4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)아닐린

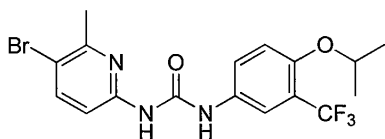


[1262]

[1263] MeOH (30 mL) 중 1-이소프로폭시-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (2 g, 8.03 mmol) 및 Pd/C (0.2 g, 1.879 mmol)의 현탁액을 H_2 분위기 하에 30°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (1.8 g, 7.06 mmol, 88% 수율)을 수득하였다.

[1264] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (m, 2H), 6.90 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.32 (d, J = 2.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 220.0 (M+H).

[1265] 단계 3: 1-(5-브로모-6-메틸피리딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

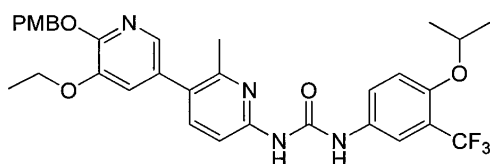


[1266]

[1267] THF (20 mL) 중 5-브로모-6-메틸피리딘-2-아민 (1 g, 5.35 mmol) 및 트리포스겐 (0.714 g, 2.406 mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에 60°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 15분 동안 교반하였다. Et_3N (2.236 mL, 16.04 mmol) 및 4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (1.172 g, 5.35 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하여 11-(5-브로모-6-메틸피리딘-2-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (500 mg, 1.157 mmol, 21.64% 수율)를 수득하였다;

[1268] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 9.6 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.30 (s, 6H). ES-LCMS m/z 432.0 (M+H).

[1269] 단계 4: 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시))-2-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1270]

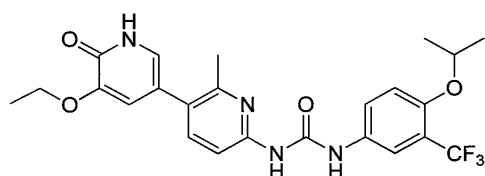
[1271] 디옥산/물 (20 mL) 중 Cs_2CO_3 (0.846 g, 2.60 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.095 g, 0.130 mmol), 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1 g, 2.60 mmol) 및 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (1.130 g, 2.60 mmol)의 용액을 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3:1)에 의해 정제하여 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시))-2-메틸-[3,3'-비피리

딘]-6-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (400 mg, 0.652 mmol, 25.1% 수율)를 수득하였다;

[1272] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.14 (d, J = 2 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.20 (s, 6H). ES-LCMS m/z 611.1 (M+H).

[1273] 단계 5: 1-(5'-에톡시-2-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[1274]

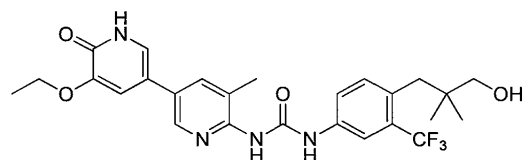


[1275] TFA:DCM (20 mL) 중 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-2-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (400 mg, 0.655 mmol)의 용액을 N_2 하에 25°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/ H_2O , 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(5'-에톡시-2-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-이소프로폭시-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (34.63 mg, 0.071 mmol, 10.78% 수율)를 수득하였다.

[1276] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OH) δ 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.6 Hz, J = 2.0 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.45 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), ES-LCMS m/z 491.2 (M+H).

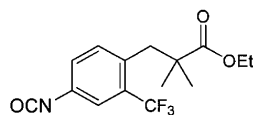
[1277] 실시예 9: 1-(5'-에톡시-5-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[1278]



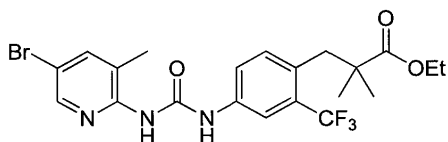
[1279] 단계 1: 에틸 3-(4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트

[1280]



[1281] THF (30 mL) 중 에틸 3-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (300 mg, 1.037 mmol)의 용액에 트리포스겐 (108 mg, 0.363 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 60°C에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 반응 용액을 증발 건조시켜 에틸 3-(4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (250 mg, 0.725 mmol, 69.9% 수율)를 수득하였다: ES-LCMS m/z 348.1 (M+MeOH).

[1282] 단계 2: 에틸 3-(4-(3-(5-브로모-3-메틸피리딘-2-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트



[1283]

[1284]

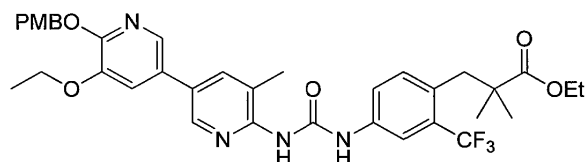
THF (30 mL) 중 2-((3-(4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노일)옥시)에탄-1-일륨 (250 mg, 0.795 mmol), 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민 (149 mg, 0.795 mmol)의 용액에 DMAP (194 mg, 1.591 mmol) 및 Et₃N (0.222 mL, 1.591 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS 분석이 출발 물질이 소실되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 EA (40 mL)로 추출하고, 유기 층을 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하였다. 유기 상을 증발 건조시키고, 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 순수 생성물 에틸 3-(4-(3-(5-브로모-3-메틸피리딘-2-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (200 mg, 0.262 mmol, 32.9% 수율)를 수득하였다:

[1285]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 6H); ES-LCMS m/z 502.1 (M+H).

[1286]

단계 3: 에틸 3-(4-(3-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-5-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트



[1287]

[1288]

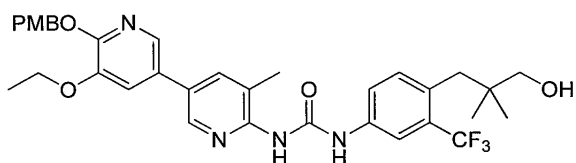
1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL)을 포함하는 반응 용기 중 2-((3-(4-(3-(5-브로모-3-메틸피리딘-2-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노일)옥시)에탄-1-일륨 (100 mg, 0.199 mmol), 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (77 mg, 0.199 mmol), PdCl₂(dppf) (14.60 mg, 0.020 mmol) 및 Cs₂CO₃ (195 mg, 0.598 mmol)의 용액을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 110℃에서 20분 동안 가열하였다. LCMS 분석이 정확한 생성물이 관찰되었음을 나타낸 후에, 반응 용액을 증발 건조시키고, 잔류물을 DCM (40 mL)으로 추출하고, H₂O (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 순수 생성물 2-((3-(4-(3-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-5-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노일)옥시)에탄-1-일륨 (50 mg, 0.067 mmol, 33.6% 수율)을 수득하였다:

[1289]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (br. s., 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02-8.07 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.06-4.21 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.08-1.31 (m, 9H); ES-LCMS m/z 681.2 (M+H).

[1290]

단계 4: 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-5-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1291]

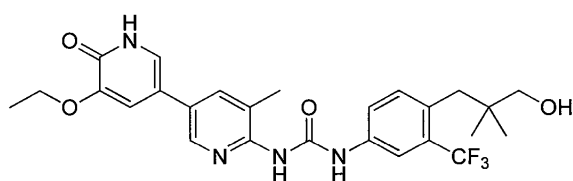
[1292]

THF (10 mL) 중 에틸 3-(4-(3-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-5-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (50 mg, 0.073 mmol)의 용액에 LAH (8.36 mg, 0.220 mmol)

1)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS 분석이 출발 물질이 소실되었음을 나타낸 후에, 반응 용액을 물 (2 mL), NaOH (6 mL) 및 물 (2 mL)에 의해 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 DCM (30 mL)으로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 40/1, R_f = 0.54)에 의해 정제하여 순수 생성물 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-5-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (40 mg, 0.047 mmol, 63.6% 수율)를 수득하였다:

[1293] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.91 (br. s., 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.82-3.76 (m, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (s, 6H); ES-LCMS m/z 639.2 (M+H).

[1294] 단계 5: 1-(5'-에톡시-5-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

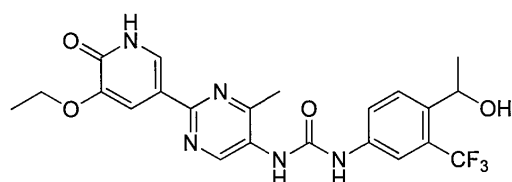


[1295]

[1296] MeOH 중 HCl (8 mL, 32.0 mmol) 중 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-5-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (20 mg, 0.031 mmol)의 용액을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. LCMS 분석이 출발 물질이 소실되었음을 나타낸 후에, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 정제용 HPLC (기기: DB /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 40-60(B%))에 의해 정제하여 회백색 고체 1-(5'-에톡시-5-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (7.36 mg, 0.014 mmol, 44.1% 수율)를 수득하였다:

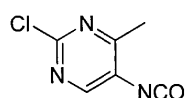
[1297] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.18-4.136 (m, 2H), 3.32 (br. s., 2H), 2.82 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (s, 6H); ES-LCMS m/z 519.1 (M+H).

[1298] 실시예 10: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-히드록시에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1299]

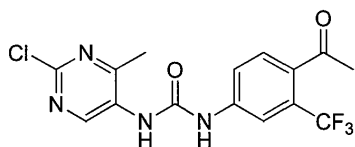
[1300] 단계 1: 2-클로로-5-이소시아네이트-4-메틸피리미딘



[1301]

[1302] THF (20 mL) 중 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민 (300 mg, 2.090 mmol)의 용액에 트리포스젠 (620 mg, 2.090 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 20분 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다: ES-LCMS m/z 202.1 (M+MeOH).

[1303] 단계 2: 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

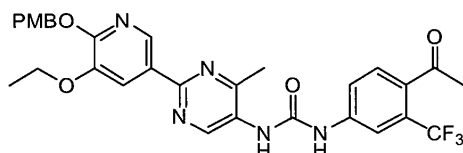


[1304]

[1305] THF (20 mL) 중 1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)에타논 (419 mg, 2.064 mmol)의 용액에 DMAP (126 mg, 1.032 mmol), Et₃N (0.863 mL, 6.19 mmol) 및 THF (5 mL) 중 2-클로로-5-이소시아네이트-4-메틸피리미딘 (350 mg, 2.064 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 반응 용액을 DCM (60 mL)으로 추출하고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 2/1에서 1/2)에 의해 정제하여 순수 생성물 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (300 mg, 0.757 mmol, 36.7% 수율)를 수득하였다:

[1306] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); ES-LCMS m/z 373.0 (M+H).

[1307] 단계 3: 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

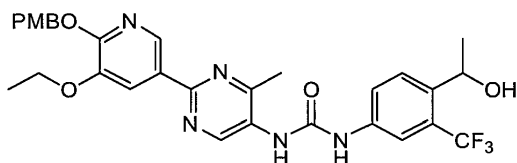


[1308]

[1309] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (200 mg, 0.537 mmol), 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (207 mg, 0.537 mmol), PdCl₂(dppf) (39.3 mg, 0.054 mmol) 및 Cs₂CO₃ (524 mg, 1.610 mmol)의 용액을 110℃에서 마이크로웨이브에서 20분 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 정확한 질량이 관찰되었음을 나타내었다. 반응 용액을 증발 건조시키고, DCM (40 mL)으로 추출하고, H₂O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.52)에 의해 정제하여 생성물 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (250 mg, 0.243 mmol, 45.4% 수율)를 수득하였다:

[1310] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 476.1 (M-PMB+H), 596.1 (M+H).

[1311] 단계 4: 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-히드록시에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



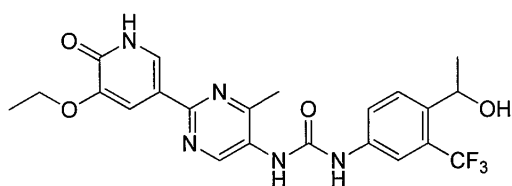
[1312]

[1313] THF (5 mL) 중 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (140 mg, 0.235 mmol)의 용액에 NaBH₄ (44.5 mg, 1.175 mmol)를 조금씩

첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 물 (10 mL)을 적가하여 반응 용액을 켜청하였다. 혼합물을 EA (30 mL)로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.56)에 의해 정제하여 생성물 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-히드록시에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (100 mg, 0.100 mmol, 42.7% 수율)를 수득하였다:

[1314] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 598.1 (M+H).

[1315] 단계 5: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-히드록시에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

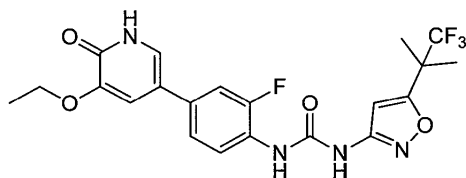


[1316]

[1317] MeOH (20 mL) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-히드록시에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (80 mg, 0.134 mmol)의 용액에 10% Pd/C (14.25 mg, 0.134 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기에서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 정제용 HPLC (기기: 길슨(Gilson) 215/칼럼: 제미니 C18 10u 150*25mm/이동상 A: 물(0.01mol/L (NH₄)HCO₃)/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 28-58(B%))에 의해 정제하여 순수 생성물 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-히드록시에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (8.61 mg, 0.018 mmol, 13.35% 수율)를 수득하였다:

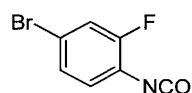
[1318] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (br. s., 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 478.1 (M+H).

[1319] 실시예 11: 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이소시아졸-3-일)우레아



[1320]

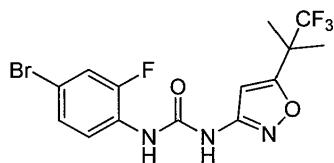
[1321] 단계 1: 4-브로모-2-플루오로-1-이소시아네이트벤젠



[1322]

[1323] THF (30 mL) 중 4-브로모-2-플루오로아닐린 (720 mg, 3.79 mmol)의 혼합물에 트리포스겐 (450 mg, 1.516 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 4-브로모-2-플루오로-1-이소시아네이트벤젠 (750 mg, 3.47 mmol, 92% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다; ES-LCMS m/z 249.9 (M+MeOH+H).

[1324] 단계 2: 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아

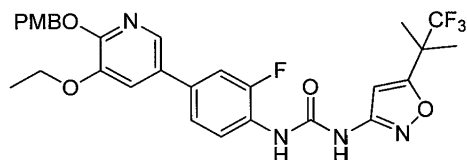


[1325]

[1326] THF (50 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-이소시아네이트벤젠 (751 mg, 3.48 mmol)의 혼합물에 5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-아민 (450 mg, 2.318 mmol) 및 Et₃N (0.645 mL, 4.64 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (220 mg, 0.536 mmol, 23.14% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1327] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.07 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.4, 10.8 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 1.58 (s, 6H); ES-LCMS m/z 412.0, 410.0 (M+H).

[1328] 단계 3: 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아

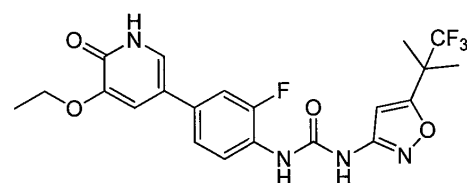


[1329]

[1330] 물 (1 mL) 및 1,4-디옥산 (3 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (250 mg, 0.649 mmol), 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (220 mg, 0.536 mmol)의 혼합물에 N₂ 분위기 하에 Cs₂CO₃ (423 mg, 1.298 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-DCM 부가물 (53.0 mg, 0.065 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하고, 마이크로웨이브 오븐으로 130℃에서 30분 동안 조사하였다. 혼합물을 농축시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기부를 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (150 mg, 0.161 mmol, 24.74% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[1331] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.22 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 5H), 6.95-6.81 (m, 3H), 5.38-5.35 (m, 2H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.62-1.37 (m, 9H); ES-LCMS m/z 589.0 (M+H).

[1332] 단계 4: 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아

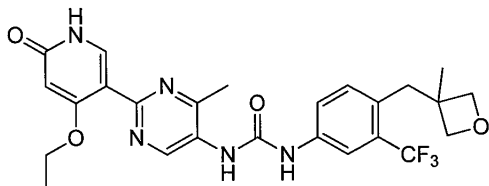


[1333]

[1334] 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (150 mg, 0.255 mmol) 및 TFA (DCM 중 10%, 100 mL)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (84.37 mg, 0.177 mmol, 87% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

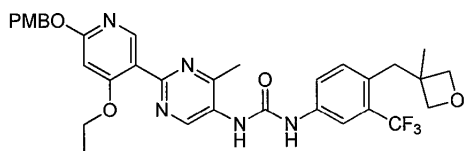
[1335] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.0, 12.4 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 469.1 (M+H).

[1336] 실시예 12:
1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1337]

[1338] 단계 1: 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

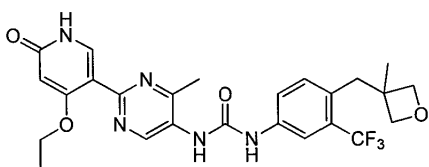


[1339]

[1340] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (200 mg, 0.506 mmol)의 혼합물에 Et_3N (0.106 mL, 0.759 mmol)을 첨가하고, 25°C에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 DPPA (209 mg, 0.759 mmol)를 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (124 mg, 0.506 mmol)을 첨가하고, 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (80 mg, 0.107 mmol, 21.08% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1341] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 2H), 5.99-5.96 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 2H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 1.37-1.35 (m, 3H), 1.18 (s, 3H); ES-LCMS (m/z): 638.2 (M+H).

[1342] 단계 2: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

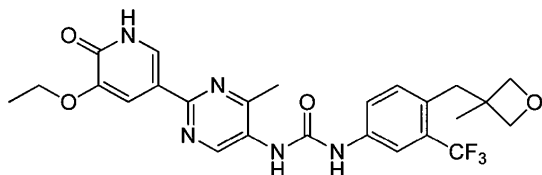


[1343]

[1344] 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (80 mg, 0.125 mmol) 및 TFA (DCM 중 10%, 30 mL)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: 길슨 GX 281; 칼럼: 제미니 150*25mm*5um; 이동상 A: 물 (0.05% 암모니아 용액); 이동상 B: MeCN; 구배: 36-66(B%); 유량: 25 mL/분; 실행 시간: 10분)에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (4.58 mg, 8.85 μmol , 7.05% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

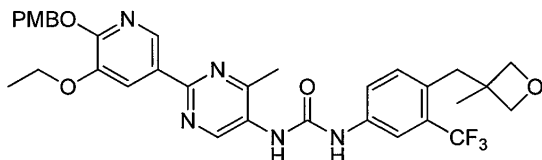
[1345] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.44-1.29 (m, 6H); ES-LCMS m/z : 518.1 (M+H).

[1346] 실시예 13:
1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1347]

[1348] 단계 1:
1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

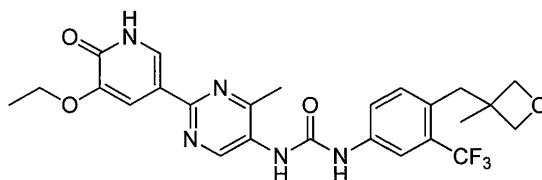


[1349]

[1350] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (180 mg, 0.455 mmol)의 혼합물에 Et_3N (0.095 mL, 0.683 mmol)을 첨가하고, 25°C에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 DPPA (188 mg, 0.683 mmol)를 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (112 mg, 0.455 mmol)을 첨가하고, 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (100 mg, 0.133 mmol, 29.3% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1351] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.07-8.06 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.59-2.52 (m, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H); ES-LCMS (m/z): 638.1 (M+H).

[1352] 단계 2: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1353]

[1354] 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (100 mg, 0.157 mmol) 및 TFA (DCM 중 10%, 30 mL)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: 길슨 GX 281; 칼럼: 제미니 150*25mm*5um; 이동상 A: 물 (0.05% 암모니아 용액); 이동상 B: MeCN; 구배: 40-70(B%); 유량: 25 mL/분; 실행 시간: 10분)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (49 mg, 0.092 mmol, 58.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1355] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (s, 6H); ES-LCMS m/z : 518.1 (M+H).

[1356] 실시예 14: 1-(4-(2-시아노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

[1357]

[1358] 단계 1: 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판산

[1359]

[1360] MeOH (30 mL) 중 에틸 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판노에이트 (2 g, 6.26 mmol)의 혼합물에 물(30 mL) 중 LiOH (0.450 g, 18.79 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60°C에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 6.0 mol/L HCl에 의해 pH = 6.0으로 산성화시킨 다음, DCM/MeOH (10/1, 50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판산 (1.5 g, 4.48 mmol, 71.5% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1361] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 1.17 (s, 6H).

[1362] 단계 2: 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드

[1363]

[1364] 0°C로 냉각시킨 DCM (250 mL) 중 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판산 (8.5 g, 29.2 mmol) 및 DMF (0.2 mL)의 혼합물에 옥살릴 디클로라이드 (3.07 mL, 35.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (250 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 NH_3 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EA (200 mL)와 H_2O (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드 (5.5 g, 10.74 mmol, 36.8% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[1365] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 1.18 (s, 6H); ES-LCMS (m/z): 291.0 (M+H).

[1366] 단계 3: 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴

[1367]

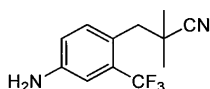
[1368] DCM (50 mL) 중 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드 (5 g, 17.23 mmol) 및 Et_3N (7.20 mL, 51.7 mmol)의 혼합물을 TFAA (3.65 mL, 25.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10시간 동안

교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 및 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (4 g, 13.55 mmol, 79% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1369] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 1.43 (s, 6H); ES-LCMS (m/z): 290.0 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$).

[1370] 단계 4: 3-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판니트릴

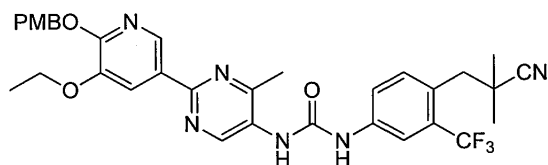
[1371]



[1372] EA (100 mL) 중 2,2-디메틸-3-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (4 g, 14.69 mmol)의 혼합물에 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.20 g, 58.8 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액을 사용하여 pH = 7.5로 중화시켰다. 혼합물을 EA (100 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0.45)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 3-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판니트릴 (3.5 g, 13.29 mmol, 90% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1373] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 2.90 (s, 2H), 1.34 (s, 6H); ES-LCMS m/z : 243.1 ($\text{M}+\text{H}$).

[1374] 단계 5: 1-(4-(2-시아노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

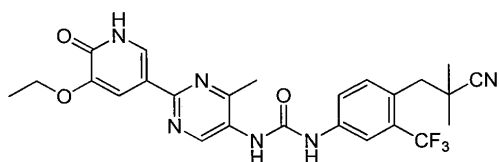


[1375]

[1376] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (200 mg, 0.503 mmol)의 혼합물에 Et_3N (0.105 mL, 0.755 mmol)을 첨가하고, 25°C에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 DPPA (208 mg, 0.755 mmol)를 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 3-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판니트릴 (122 mg, 0.503 mmol)을 첨가하고, 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(4-(2-시아노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (80 mg, 0.113 mmol, 22.5% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1377] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.04 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.50-1.45 (m, 3H), 1.38 (s, 6H); ES-LCMS (m/z): 515.1 ($\text{M}+\text{PMB}+\text{H}$).

[1378] 단계 6: 1-(4-(2-시아노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

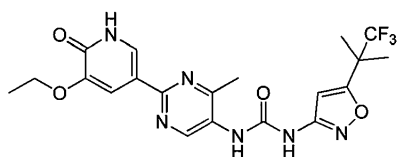


[1379]

[1380] 1-(4-(2-시아노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (80 mg, 0.126 mmol) 및 TFA (DCM 중 10%, 30 mL)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: 길슨 GX 281; 칼럼: 제미니 150*25mm*5um; 이동상 A: 물 (0.05% 암모니아 용액); 이동상 B: MeCN; 구배: 42-72(B%); 유량: 25 mL/분; 실행 시간: 10분)에 의해 정제하여 1-(4-(2-시아노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (22.67 mg, 0.043 mmol, 34.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

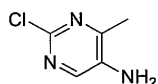
[1381] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 6H); ES-LCMS m/z: 515.1 (M+H).

[1382] 실시예 15: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아



[1383]

[1384] 단계 1: 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민

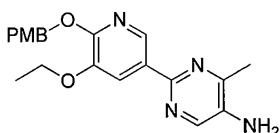


[1385]

[1386] 20℃에서 N_2 하에 교반하는 MeOH (100 mL) 중 2,4-디클로로-6-메틸-5-니트로피리미딘 (10 g, 48.1 mmol) 및 NH_4Cl (25.7 g, 481 mmol)의 용액에 아연 (31.4 g, 481 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 50시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30:1)에 의해 정제하였다. TLC (EA/EA=1 = 1:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민 (2 g, 13.93 mmol, 29.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1387] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.88 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 144.2 (M+H).

[1388] 단계 2: 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-아민



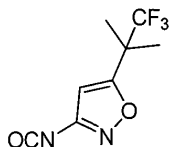
[1389]

[1390] 20℃에서 N_2 하에 교반하는 DMF (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (3.22 g, 8.36 mmol), 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민 (1 g, 6.97 mmol) 및 Cs_2CO_3 (5.67 g, 17.41 mmol)의 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.244 g, 0.348 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 용기를 110℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그

래피 (PE/EA = 1:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-아민 (1.6 g, 4.37 mmol, 62.7% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1391] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.68 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 367.1 (M+H).

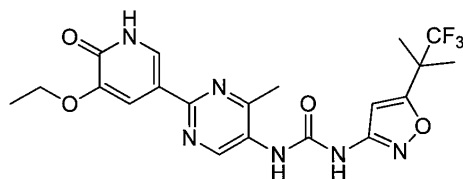
[1392] 단계 3: 3-이소시아네이트-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸



[1393]

[1394] THF (30 mL) 중 5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-아민 (300 mg, 1.545 mmol) 및 트리포스젠 (183 mg, 0.618 mmol)의 혼합물을 50°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 3-이소시아네이트-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸 (300 mg, 1.186 mmol, 77% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ES-LCMS m/z : 253.0 (M+MeOH).

[1395] 단계 4: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아

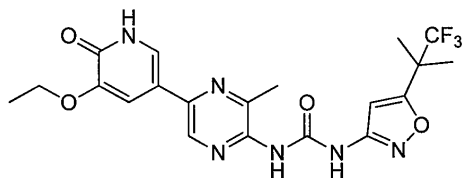


[1396]

[1397] THF (50 mL) 중 3-이소시아네이트-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸 (100 mg, 0.454 mmol)의 혼합물에 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-아민 (100 mg, 0.273 mmol) 및 Et_3N (0.126 mL, 0.908 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 THF (15 mL) 중 3-이소시아네이트-5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸 (100 mg, 0.454 mmol)의 또 다른 용액을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/ MeOH = 10: 1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (60 mg, 0.102 mmol)의 황색 고체를 수득하였다. TFA (DCM 중 10%, 30 mL) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (60 mg, 0.102 mmol)의 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/ H_2O , 염기성 조건)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (5.97 mg, 0.013 mmol, 2.82% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1398] ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ : 9.09 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.48 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 467.1 (M+H).

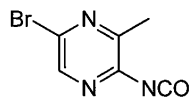
[1399] 실시예 16: 1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아



[1400]

[1401]

단계 1: 5-브로모-2-이소시아네이트-3-메틸피라진



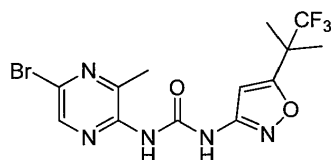
[1402]

[1403]

THF (30 mL) 중 5-브로모-3-메틸피라진-2-아민 (450 mg, 2.393 mmol)의 혼합물에 트리포스겐 (284 mg, 0.957 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 5-브로모-2-이소시아네이트-3-메틸피라진 (500 mg, 0.963 mmol, 40.2% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ES-LCMS m/z 247.9 (M+MeOH+H).

[1404]

단계 2: 1-(5-브로모-3-메틸피라진-2-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아



[1405]

[1406]

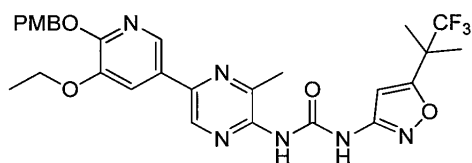
THF (50 mL) 중 5-브로모-2-이소시아네이트-3-메틸피라진 (507 mg, 2.369 mmol)의 혼합물에 5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-아민 (400 mg, 2.060 mmol) 및 Et_3N (0.573 mL, 4.12 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 1-(5-브로모-3-메틸피라진-2-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (150 mg, 0.187 mmol, 9.10% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1407]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.79 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.52 (s, 6H); ES-LCMS m/z 409.9 (M+2).

[1408]

단계 3: 1-(5-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아



[1409]

[1410]

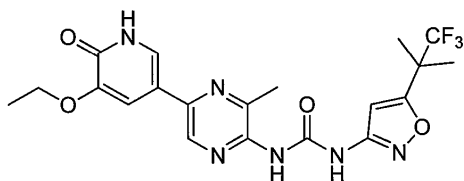
물 (1 mL) 및 1,4-디옥산 (3 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (80 mg, 0.208 mmol), 1-(5-브로모-3-메틸피라진-2-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (85 mg, 0.208 mmol)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 Cs_2CO_3 (135 mg, 0.415 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15.19 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하고, 마이크로웨이브 오븐으로 120°C에서 30분 동안 조사하였다. 혼합물을 농축시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기부를 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(5-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (20 mg, 0.014 mmol, 6.57% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1411]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.44 (d,

$J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.42 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.23-4.17 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.72-1.51 (m, 6H), 1.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 587.1 (M+H).

[1412] 단계 4: 1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아

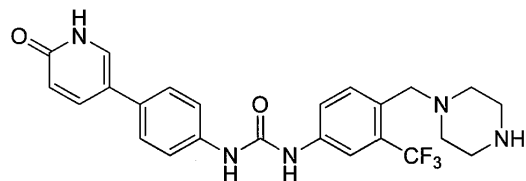


[1413]

[1414] 1-(5-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (20 mg, 0.034 mmol) 및 HCl (디옥산 중 4 mol/L, 20 mL)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 히드로클로라이드 (1.2 mg, 2.386 μ mol, 7.00% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

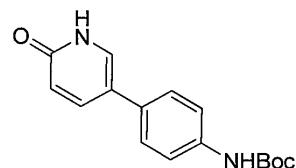
[1415] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.92 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 467.2 (M+H).

[1416] 실시예 17: 1-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-(피페라진-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1417]

[1418] 단계 1: tert-부틸 (4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)카르바메이트

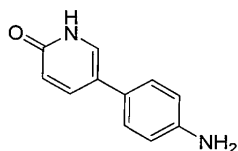


[1419]

[1420] 물 (3 mL) 및 1,4-디옥산 (9 mL) 중 5-브로모피리딘-2-올 (600 mg, 3.45 mmol), (4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)페닐)보론산 (817 mg, 3.45 mmol)의 혼합물에 N₂ 분위기 하에 Cs₂CO₃ (2247 mg, 6.90 mmol), PdCl₂(dppf) (126 mg, 0.172 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하고, 마이크로웨이브 오븐으로 100°C에서 1시간 동안 조사하였다. 혼합물을 농축시키고, EA로 추출하였다. 유기 상을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)카르바메이트 (100 mg, 0.349 mmol, 10.13% 수율)를 수득하였다:

[1421] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.67 (dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.40 (s, 9H); ES-LCMS m/z 287.2 (M+H).

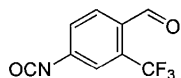
[1422] 단계 2: 5-(4-아미노페닐)피리딘-2(1H)-온



[1423]

[1424] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐카르바메이트 (100 mg, 0.349 mmol)의 용액에 TFA (39.8 mg, 0.349 mmol)를 첨가한 다음, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 5-(4-아미노페닐)피리딘-2(1H)-온 (60 mg, 0.322 mmol, 92% 수율)을 수득하였다: ES-LCMS m/z 187.1 (M+H).

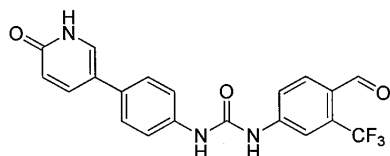
[1425] 단계 3: 4-이소시아네이토-2-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드



[1426]

[1427] THF (30 mL) 중 4-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (90 mg, 0.476 mmol)의 혼합물에 탄산 디트리클로로메틸 에스테르 (56.5 mg, 0.190 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 4-이소시아네이토-2-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (100 mg, 0.465 mmol, 98% 수율)를 수득하였다.

[1428] 단계 4: 1-(4-포르밀-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아

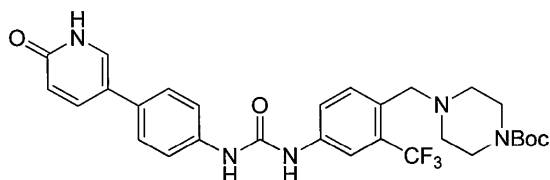


[1429]

[1430] THF (15 mL) 중 5-(4-아미노페닐)피리딘-2(1H)-온 (60 mg, 0.322 mmol)의 혼합물에 4-이소시아네이토-2-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (90 mg, 0.419 mmol), Et₃N (65.2 mg, 0.644 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM: MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 1-(4-포르밀-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아 (20 mg, 0.050 mmol, 15.47% 수율)를 수득하였다:

[1431] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.20 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 402.1 (M+H).

[1432] 단계 5: tert-부틸 4-(4-(3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트

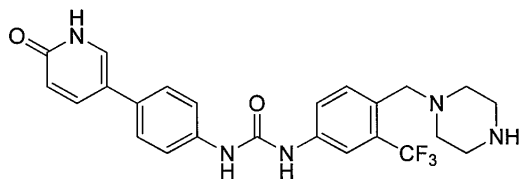


[1433]

[1434] DCM (10 mL) 중 1-(4-포르밀-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아 (35 mg, 0.087 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.031 mL, 0.174 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.031 mL, 0.174 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 NaBH(OAc)₃ (18.48 mg, 0.087 mmol)을 조금씩 첨가한 다음, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(4-(3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.035 mmol, 40.1% 수율)를 수득하였다:

ES-LCMS m/z 572.2 (M+H).

- [1435] 단계 6: 1-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-(피페라진-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

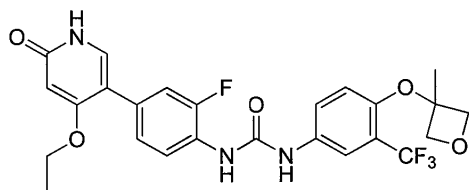


[1436]

- [1437] tert-부틸 4-(4-(3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.035 mmol) 및 HCl/MeOH (4 mol/L, 10 mL, 40.0 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-(피페라진-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 디히드로클로라이드 (2.48 mg, 4.56 μmol, 13.02% 수율)를 수득하였다:

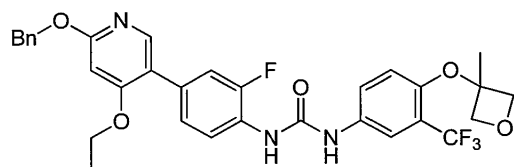
- [1438] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.59 (m, 4H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.39 (s, 4H); ES-LCMS m/z 472.2 (M+H).

- [1439] 실시예 18: 1-(4-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1440]

- [1441] 단계 1: 1-(4-(6-(벤질옥시)-4-에톡시피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

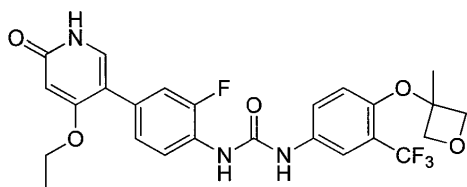


[1442]

- [1443] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 2-(벤질옥시)-4-에톡시-5-아이오도피리딘 (150mg, 0.422 mmol)의 혼합물에 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (237 mg, 0.465 mmol), Cs_2CO_3 (275 mg, 0.845 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (30.9 mg, 0.042 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 N_2 분위기 하에 30분 동안 마이크로웨이브 하에 교반하였다. 이어서, 반응 잔류물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(4-(6-(벤질옥시)-4-에톡시피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (100 mg, 0.147 mmol, 34.8% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

- [1444] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.89 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 612.2 (M+H).

- [1445] 단계 2: 1-(4-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1446]

[1447]

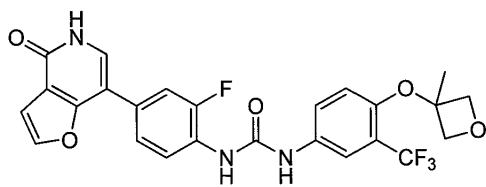
MeOH (10 mL) 중 1-(4-(6-(벤질옥시)-4-에톡시피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (100 mg, 0.164 mmol)의 혼합물에 Pd/C (20 mg, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 잔류물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(4-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (40.13 mg, 0.077 mmol, 47.1% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1448]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.30 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 522.2 (M+H).

[1449]

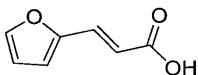
실시예 19: 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1450]

[1451]

단계 1: (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산



[1452]

[1453]

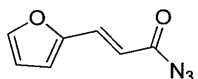
피리딘 (300 mL) 중 푸란-2-카르브알데히드 (30 g, 312 mmol) 및 말론산 (35.7 g, 343 mmol)의 혼합물에 실온에서 피페리딘 (3.09 mL, 31.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (200 mL)에 붓고, 6M 염산으로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산 (32 g, 227 mmol, 72.7% 수율)을 수득하였다:

[1454]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 2.0, 3.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 15.6 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 139.1 (M+H).

[1455]

단계 2: (E)-3-(푸란-2-일)아크릴로일 아지드



[1456]

[1457]

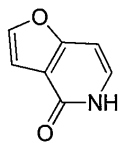
THF (50 mL) 중 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산 (25 g, 181 mmol) 및 Et₃N (30.3 mL, 217 mmol)의 혼합물에 빙냉 하에 DPPA (54.8 g, 199 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EA (300 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액 (300 mL)의 혼합물에 붓고, 혼합물을 EA (200 mL)로 추출하였다. 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 MeOH로 세척하여 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴로일 아지드 (24 g, 144 mmol, 80% 수율)를 수득하였다:

[1458]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J =

2.0, 3.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

[1459] 단계 3: 푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온

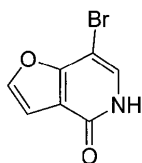


[1460]

[1461] 톨루엔 (100 mL) 중 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴로일 아지드 (10 g, 61.3 mmol)의 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 1,2-디클로로벤젠 (90 g, 613 mmol) 및 아이오딘 (0.062 g, 0.245 mmol) 중에 용해시켰다. 혼합물을 180℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 MeOH (200 mL) 중에 용해시켰다. 침전물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, TBME (50 mL)로 세척하여 푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (5 g, 31.5 mmol, 51.3% 수율)을 수득하였다:

[1462] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.2, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 136.1 (M+H).

[1463] 단계 4: 7-브로모푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온

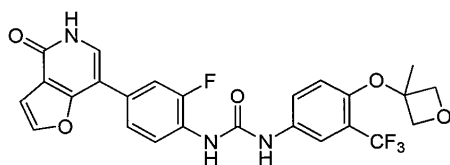


[1464]

[1465] MeCN (50 mL) 중 푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (5 g, 37.0 mmol)의 혼합물에 MeCN 중 NBS (8.56 g, 48.1 mmol)의 용액을 0℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 현탁액을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 10분 동안 가온하였다. 물 (250 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 회백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 7-브로모푸로 [3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (1.5 g, 5.96 mmol, 16.10% 수율)을 수득하였다:

[1466] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 214.0, 215.9 (M+H).

[1467] 단계 5: 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

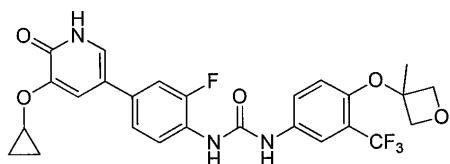


[1468]

[1469] 1,4-디옥산 (12 mL) 및 물 (4 mL) 중 7-브로모푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (250 mg, 1.168 mmol)의 혼합물에 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (656 mg, 1.285 mmol), PdCl₂(dppf) (85 mg, 0.117 mmol) 및 Cs₂CO₃ (761 mg, 2.336 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 마이크로웨이브 하에 110℃에서 30분 동안 교반하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (48.18 mg, 0.089 mmol, 7.63% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

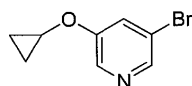
[1470] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 4H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H); ES-LCMS m/z 518.0 (M+H).

- [1471] 실시예 20: 1-(4-(5-시클로프로폭시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1472]

- [1473] 단계 1: 3-브로모-5-시클로프로폭시피리딘

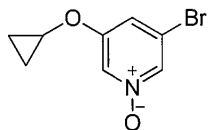


[1474]

- [1475] DMF (50 mL) 중 5-브로모피리딘-3-올 (5 g, 28.7 mmol)의 혼합물에 브로모시클로프로판 (3.82 g, 31.6 mmol), NaI (0.431 g, 2.87 mmol) 및 K_2CO_3 (7.94 g, 57.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 150°C에서 32시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 농축시키고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 3-브로모-5-시클로프로폭시피리딘 (1.5 g, 5.61 mmol, 19.51% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

- [1476] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31-8.28 (m, 2H), 7.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 0.84-0.78 (m, 4H); ES-LCMS m/z 214.0, 216.0 (M+H).

- [1477] 단계 2: 3-브로모-5-시클로프로폭시피리딘 1-옥시드

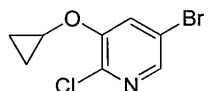


[1478]

- [1479] DCM (50 mL) 중 3-브로모-5-시클로프로폭시피리딘 (1.5 g, 7.01 mmol)의 혼합물에 m-CPBA (1.814 g, 10.51 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (50 mL)과 포화 Na_2SO_3 용액 (50 mL x 3) 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 3-브로모-5-시클로프로폭시피리딘 1-옥시드 (1.2 g, 3.91 mmol, 55.8% 수율)를 수득하였다:

- [1480] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08-8.07 (m, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 4H); ES-LCMS m/z 229.9, 231.9(M+H).

- [1481] 단계 3: 5-브로모-2-클로로-3-시클로프로폭시피리딘



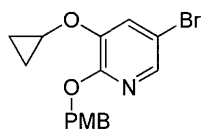
[1482]

- [1483] DCM (20 mL) 중 3-브로모-5-시클로프로폭시피리딘 1-옥시드 (1.2 g, 5.22 mmol)의 혼합물에 $POCl_3$ (9.72 mL, 104 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM (100 mL)과 포화 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-브로모-2-클로로-3-시클로프로폭시피리딘 (1 g, 3.42 mmol, 65.6% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

- [1484] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 0.91-

0.89 (m, 4H); ES-LCMS m/z 247.9, 249.9 (M+H).

[1485] 단계 4: 5-브로모-3-시클로프로폭시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘

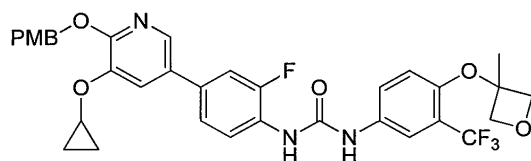


[1486]

[1487] DMF (10 mL) 중 5-브로모-2-클로로-3-시클로프로폭시피리딘 (1 g, 4.02 mmol)의 혼합물에 (4-메톡시페닐)메탄올 (0.612 g, 4.43 mmol) 및 NaH (0.241 g, 6.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, DCM (50 mL x 2)과 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-브로모-3-시클로프로폭시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (1.2g, 2.399 mmol, 59.6% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1488] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 0.84-0.79 (m, 4H); ES-LCMS m/z 350.0, 352.0 (M+H).

[1489] 단계 5: 1-(4-(5-시클로프로폭시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

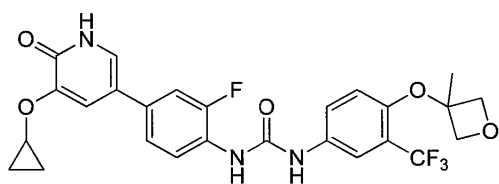


[1490]

[1491] 1,4-디옥산 (12 mL) 및 물 (4mL) 중 5-브로모-3-시클로프로폭시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (180 mg, 0.514 mmol)의 혼합물에 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (289 mg, 0.565 mmol), Cs₂CO₃ (335 mg, 1.028 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (37.6 mg, 0.051 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 3:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(4-(5-시클로프로폭시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (180 mg, 0.275 mmol, 53.6% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[1492] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.0, 4.0 Hz, 3H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.0, 6.4 Hz, 2H), 6.40-6.37 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.94 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.71 (s, 3H), 0.85-0.80 (m, 4H); ES-LCMS m/z 534.0 (M-PMB+H).

[1493] 단계 6: 1-(4-(5-시클로프로폭시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



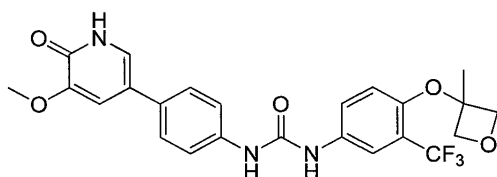
[1494]

[1495] MeOH (10 mL) 중 1-(4-(5-시클로프로폭시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (180 mg, 0.275 mmol)의 혼합물에 Pd/C (18 mg, 10%)를

첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/ H_2O , 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(4-(5-시클로프로폭시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (46.27 mg, 0.085 mmol, 30.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

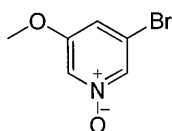
[1496] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.89-0.77 (m, 4H); ES-LCMS m/z 534.2 (M+H).

[1497] 실시예 21: 1-(4-(5-메톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1498]

[1499] 단계 1: 3-브로모-5-메톡시피리딘 1-옥사이드

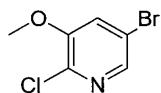


[1500]

[1501] DCM (50 mL) 중 3-브로모-5-메톡시피리딘 (3.6 g, 19.15 mmol)의 혼합물에 m-CPBA (3.96 g, 22.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 잔류물을 DCM (100 mL)과 포화 Na_2SO_3 용액 (100 mL x 2) 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 3-브로모-5-메톡시피리딘 1-옥사이드 (4 g, 14.70 mmol, 77% 수율)를 수득하였다:

[1502] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-8.01 (m 1H), 7.92-7.91 (m 1H), 7.03 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ES-LCMS m/z 204.1, 206.1 (M+H).

[1503] 단계 2: 5-브로모-2-클로로-3-메톡시피리딘

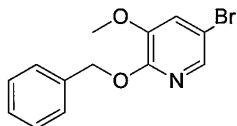


[1504]

[1505] DCM (40 mL) 중 3-브로모-5-메톡시피리딘 1-옥사이드 (2 g, 9.80 mmol)의 혼합물에 $POCl_3$ (18.27 mL, 196 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, EA (100 mL x 2)와 포화 $NaHCO_3$ 용액 (200 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-브로모-2-클로로-3-메톡시피리딘 (1 g, 4.27 mmol, 43.6% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[1506] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ES-LCMS m/z 222.0, 224.0 (M+H).

[1507] 단계 3: 2-(벤질옥시)-5-브로모-3-메톡시피리딘

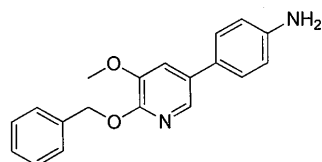


[1508]

[1509] 페닐메탄올 (4.86 g, 45.0 mmol) 중 5-브로모-2-클로로-3-메톡시피리딘 (1 g, 4.50 mmol)의 혼합물에 나트륨 (0.310 g, 13.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (100 mL x 2)과 물 (80 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA=10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA=10:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(벤질옥시)-5-브로모-3-메톡시피리딘 (1.5 g, 4.33 mmol, 96% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[1510] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); ES-LCMS m/z 294.0, 296.0 (M+H).

[1511] 단계 4: 4-(6-(벤질옥시)-5-메톡시피리딘-3-일)아닐린

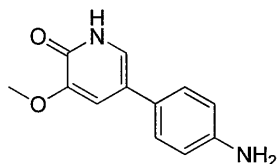


[1512]

[1513] 1,4-디옥산 (30 mL) 및 물 (10.0 mL) 중 2-(벤질옥시)-5-브로모-3-메톡시피리딘 (1 g, 3.40 mmol)의 혼합물에 (4-아미노페닐)보론산 히드로클로라이드 (0.394 mL, 3.74 mmol), Cs₂CO₃ (4.43 g, 13.60 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (0.249 g, 0.340 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 여과하고, 여과물을 증발시키고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-(6-(벤질옥시)-5-메톡시피리딘-3-일)아닐린 (800 mg, 2.481 mmol, 73.0% 수율)을 수득하였다:

[1514] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 2H); ES-LCMS m/z 307.0 (M+H).

[1515] 단계 5: 5-(4-아미노페닐)-3-메톡시피리딘-2(1H)-온

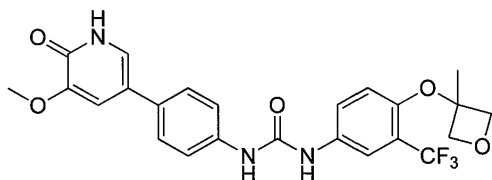


[1516]

[1517] 염산 (1587 μl, 52.2 mmol) 중 4-(6-(벤질옥시)-5-메톡시피리딘-3-일)아닐린 (800 mg, 2.61 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 잔류물을 농축시켜 5-(4-아미노페닐)-3-메톡시피리딘-2(1H)-온 (500 mg, 2.312 mmol, 89% 수율)을 수득하였다:

[1518] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67-7.62 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); ES-LCMS m/z 217.2 (M+H).

[1519] 단계 6: 1-(4-(5-메톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

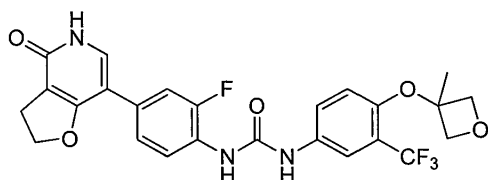


[1520]

[1521] THF (10 mL) 중 3-(4-이소시아네이토-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-메틸옥세탄 (250 mg, 0.915 mmol)의 혼합물에 5-(4-아미노페닐)-3-메톡시피리딘-2(1H)-온 (218 mg, 1.007 mmol) 및 Et₃N (0.255 mL, 1.830 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 잔류물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(4-(5-메톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (131.55 mg, 0.269 mmol, 29.4% 수율)의 분홍색 고체를 수득하였다:

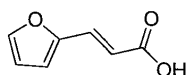
[1522] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 4H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); ES-LCMS m/z 490.1 (M+H).

[1523] 실시예 22: 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1524]

[1525] 단계 1: (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산

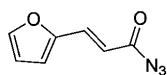


[1526]

[1527] 피리딘 (300 mL) 중 푸란-2-카르브알데히드 (30 g, 312 mmol) 및 말론산 (35.7 g, 343 mmol)의 혼합물에 실온에서 피페리딘 (3.09 mL, 31.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 (200 mL)에 붓고, 6M 염산으로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산 (32 g, 227 mmol, 72.7% 수율)을 수득하였다:

[1528] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 2.0, 3.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 15.6 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 139.1 (M+H).

[1529] 단계 2: (E)-3-(푸란-2-일)아크릴로일 아지드



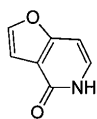
[1530]

[1531] THF (50 mL) 중 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산 (25 g, 181 mmol) 및 Et₃N (30.3 mL, 217 mmol)의 혼합물에 빙냉하에 DPPA (54.8 g, 199 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EA (300 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액 (300 mL)의 혼합물에 붓고, 혼합물을 EA (200 mL)로 추출하였다. 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 MeOH로 세척하여 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴로일 아지드 (24 g, 144 mmol, 80% 수율)를 수득하였다:

[1532] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J =

2.0, 3.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

[1533] 단계 3: 푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온

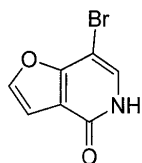


[1534]

[1535] 톨루엔 (100 mL) 중 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴로일 아지드 (10 g, 61.3 mmol)의 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 1,2-디클로로벤젠 (90 g, 613 mmol) 및 아이오딘 (0.062 g, 0.245 mmol) 중에 용해시켰다. 혼합물을 180℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 MeOH (200 mL) 중에 용해시켰다. 침전물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, TBME (50 mL)로 세척하여 푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (5 g, 31.5 mmol, 51.3% 수율)을 수득하였다:

[1536] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.2, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 136.1 (M+H).

[1537] 단계 4: 7-브로모푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온

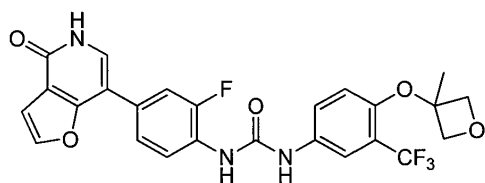


[1538]

[1539] MeCN (50 mL) 중 푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (5 g, 37.0 mmol)의 혼합물에 MeCN 중 NBS (8.56 g, 48.1 mmol)의 용액을 0℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 현탁액을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 10분 동안 가온하였다. 물 (250 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 회백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 7-브로모푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (1.5 g, 5.96 mmol, 16.10% 수율)을 수득하였다:

[1540] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 214.0, 215.9 (M+H).

[1541] 단계 5: 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

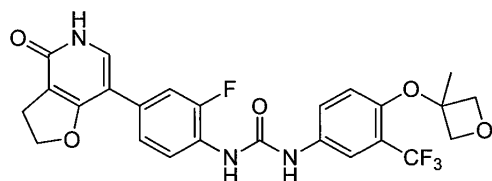


[1542]

[1543] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 7-브로모푸로[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 (250 mg, 1.168 mmol)의 혼합물에 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (656 mg, 1.285 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (85 mg, 0.117 mmol) 및 Cs_2CO_3 (761 mg, 2.336 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 마이크로웨이브 하에 110℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-4,5-디히드로푸로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (45 mg, 0.082 mmol, 7.00% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1544] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 4H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H); ES-LCMS m/z 518.0 (M+H).

- [1545] 단계 6: 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

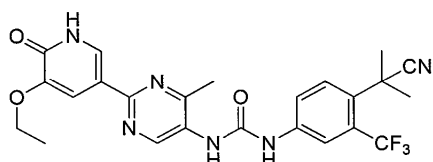


[1546]

- [1547] MeOH (10 mL) 중 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (30 mg, 0.058 mmol)의 혼합물에 Pd/C (3 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 잔류물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 염기성 조건)에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-4-(4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로피로[3,2-c]피리딘-7-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (17.18 mg, 0.032 mmol, 55.6% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

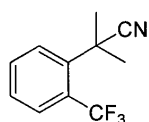
- [1548] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.45 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.15 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H); ES-LCMS m/z 520.0 (M+H).

- [1549] 실시예 23: 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1550]

- [1551] 단계 1: 2-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴

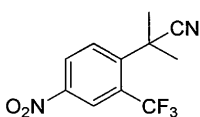


[1552]

- [1553] DMF (50 mL) 중 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트니트릴 (5 g, 27.0 mmol)의 혼합물에 NaH (1.620 g, 67.5 mmol) 및 MeI (4.22 mL, 67.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 세척하고, DCM (120 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (4.8 g, 19.14 mmol, 70.9% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

- [1554] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (dd, J = 8.4, 14.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 1.89 (s, 6H); ES-LCMS m/z 214.1 (M+H).

- [1555] 단계 2: 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴



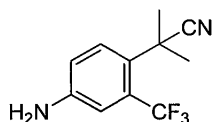
[1556]

- [1557] H₂SO₄ (22.08 g, 225 mmol) 중 2-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (4.8 g, 22.51 mmol)의 혼합

물에 포타슘 니트로퍼옥소산 (2.73 g, 27.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 EA (50 mL x 2)로 추출하고, 물 (50 mL)로 세척하여 유기 층을 수득하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (5 g, 17.04 mmol, 76% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[1558] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H) 8.53 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H) 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H) 1.95 (s, 6H); ES-LCMS m/z 259.0 (M+H).

[1559] 단계 3: 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴

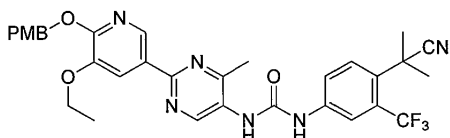


[1560]

[1561] MeOH (100 mL) 중 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (8 g, 31.0 mmol)의 혼합물에 Pd/C (800 mg, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴 (6.7 g, 24.95 mmol, 81% 수율)의 적색 오일을 수득하였다:

[1562] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 1.77 (s, 6H); ES-LCMS m/z 229.1 (M+H).

[1563] 단계 4: 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

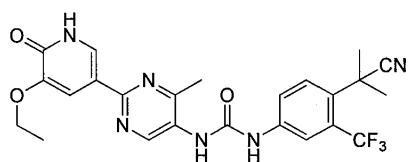


[1564]

[1565] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.253 mmol)의 혼합물에 Et₃N (0.053 mL, 0.379 mmol) 및 DPPA (84 mg, 0.303 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴 (69.3 mg, 0.303 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (100 mg, 0.137 mmol, 54.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1566] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 621.1 (M+H).

[1567] 단계 5: 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1568]

[1569]

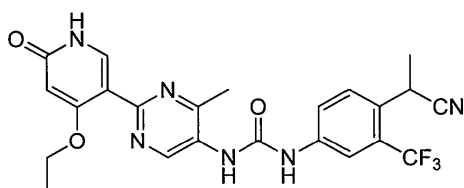
DCM (10 mL) 중 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (100 mg, 0.161 mmol)의 혼합물에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. NH₄OH (5 mL)를 혼합물에 첨가한 다음, 반응 잔류물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (산성 조건; 기기: DC; 칼럼: 제미니: C18 150*25mm*10uL; 이동상 A: 물+0.1% HCl; 이동상 B: MeCN; 유량: 25 mL/분; 실행 시간: 15분; 구배 프로파일 설명: 25-55(B%))에 의해 정제하여 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 히드로클로라이드 (19.12 mg, 0.036 mmol, 22.10% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1570]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.08 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 501.1 (M+H).

[1571]

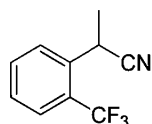
실시예 24: 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1572]

[1573]

단계 1: 2-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴



[1574]

[1575]

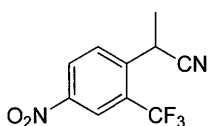
DMF (100 mL) 중 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트니트릴 (10 g, 54.0 mmol)의 혼합물에 MeI (3.38 mL, 54.0 mmol) 및 NaH (2.59 g, 64.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물로 세척하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (8 g, 34.1 mmol, 63.2% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[1576]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.87-7.81 (m, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1577]

단계 2: 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴



[1578]

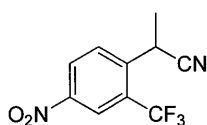
[1579]

H₂SO₄ (39.4 g, 402 mmol) 중 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (8 g, 40.2 mmol)의 혼합물에 포타슘니트로퍼옥소산 (4.87 g, 48.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 EA

(50 mLx 2)로 추출하고, 물 (50 mL)로 세척하여 유기 층을 수득하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 및 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드의 담황색 혼합물 (7.8 g, 19.17 mmol, 47.7% 수율)을 수득하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6):

[1580] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.65-8.58 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1581] 단계 3: 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴

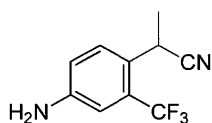


[1582]

[1583] DCM (100 mL) 중 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드 (7.8 g, 29.7 mmol)의 혼합물에 Et₃N (8.29 mL, 59.5 mmol) 및 TFAA (6.30 mL, 44.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (7.5 g, 26.1 mmol, 88% 수율)을 수득하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0.6):

[1584] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.65-8.58 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1585] 단계 4: 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴

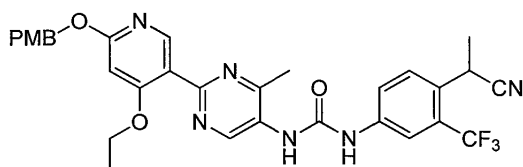


[1586]

[1587] MeOH (100 mL) 중 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (9 g, 36.9 mmol)의 혼합물에 Pd/C (90 mg, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 잔류물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (7 g, 29.4 mmol, 80% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[1588] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 215.1 (M+H).

[1589] 단계 5: 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



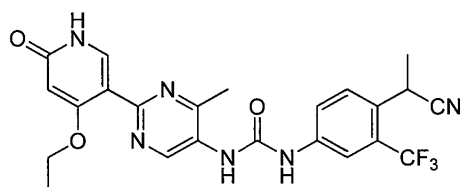
[1590]

[1591] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실산 (200 mg, 0.506 mmol)의 혼합물에 Et₃N (0.106 mL, 0.759 mmol) 및 DPPA (167 mg, 0.607 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (130 mg, 0.607 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-

(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (10 mg, 0.014 mmol, 2.77% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1592] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 607.1 (M+H).

[1593] 단계 6: 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

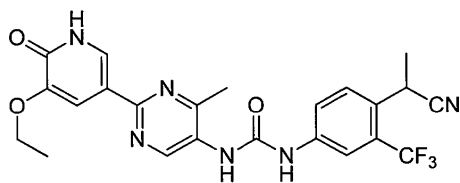


[1594]

[1595] DCM (10 mL) 중 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (10 mg, 0.016 mmol)의 혼합물에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, NH_4OH (0.5 mL)을 첨가하였다. 이어서, 반응 잔류물을 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: ASB C18 150*25mm; 이동상 A: 물+0.1% HCl; 이동상 B: MeCN; 유량: 25 mL/분; 구배 프로파일 설명: 32-62(B%))에 의해 정제하여 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 히드로클로라이드 (3.14 mg, 5.91 μmol , 35.9% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

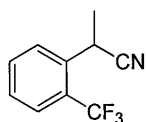
[1596] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 487.1 (M+H); TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4).

[1597] 실시예 25: 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1598]

[1599] 단계 1: 2-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴

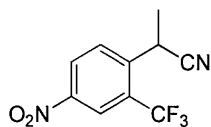


[1600]

[1601] DMF (100 mL) 중 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트니트릴 (10g, 54.0 mmol)의 혼합물에 MeI (3.38 mL, 54.0 mmol) 및 NaH (2.59 g, 64.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물로 세척하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (8 g, 34.1 mmol, 63.2% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[1602] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87-7.81 (m, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1603] 단계 2: 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴

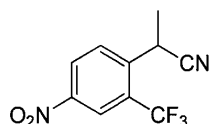


[1604]

[1605] H_2SO_4 (39.4 g, 402 mmol) 중 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (8 g, 40.2 mmol)의 혼합물에 포타슘 니트로퍼옥소산 (4.87 g, 48.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 EA (50 mL x 2)로 추출하고, 물 (50 mL)로 세척하여 유기 층을 수득하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 및 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드의 담황색 혼합물 (7.8 g, 19.17 mmol, 47.7% 수율)을 수득하였다. TLC(PE/EA = 5:1, R_f = 0.6):

[1606] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65-8.58 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1607] 단계 3: 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴

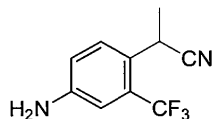


[1608]

[1609] DCM (100 mL) 중 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판아미드 (7.8 g, 29.7 mmol)의 혼합물에 Et_3N (8.29 mL, 59.5 mmol) 및 TFAA (6.30 mL, 44.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (7.5 g, 26.1 mmol, 88% 수율)을 수득하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0.6):

[1610] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65-8.58 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1611] 단계 4: 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴



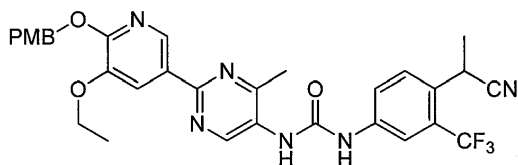
[1612]

[1613] MeOH (100 mL) 중 2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (9 g, 36.9 mmol)의 혼합물에 Pd/C (90 mg, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 잔류물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (7 g, 29.4 mmol, 80% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[1614] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 215.1 (M+H).

[1615] 단계 5: 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-

4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1616]

[1617]

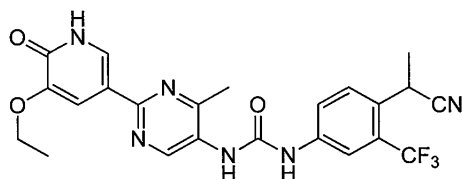
1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.253 mmol)의 혼합물에 Et_3N (0.053 mL, 0.379 mmol) 및 DPPA (84 mg, 0.303 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (65.0 mg, 0.303 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (100 mg, 0.132 mmol, 52.1% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1618]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 607.1 (M+H).

[1619]

단계 6: 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1620]

[1621]

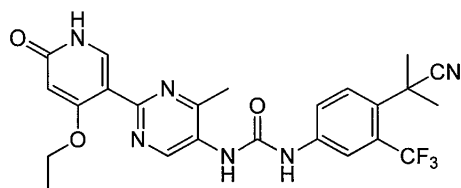
DCM (10 mL) 중 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (100 mg, 0.165 mmol)의 혼합물에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. NH_4OH (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (산성 조건; 칼럼: ASB C18 150*25mm; 이동상 A: 물+0.1% HCl; 이동상 B: MeCN; 유량: 25 mL/분; 실행 시간: 15분; 구배 프로파일 설명: 36-66(B%))에 의해 정제하여 1-(4-(1-시아노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 히드로클로라이드 (18.56 mg, 0.035 mmol, 21.41% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1622]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 487.1 (M+H).

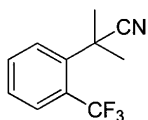
[1623]

실시예 26: 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1624]

[1625] 단계 1: 2-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴

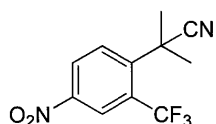


[1626]

[1627] DMF (50 mL) 중 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세트니트릴 (5 g, 27.0 mmol)의 혼합물에 NaH (1.620 g, 67.5 mmol) 및 MeI (4.22 mL, 67.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 세척하고, DCM (120 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (4.8 g, 19.14 mmol, 70.9% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[1628] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (dd, J = 8.4, 14.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 1.89 (s, 6H); ES-LCMS m/z 214.1 (M+H).

[1629] 단계 2: 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴

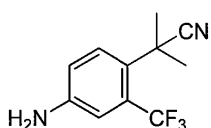


[1630]

[1631] H₂SO₄ (22.08 g, 225 mmol) 중 2-메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (4.8 g, 22.51 mmol)의 혼합물에 포타슘 니트로퍼옥소산 (2.73 g, 27.0 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 EA (50 mL x 2)로 추출하고, 물 (50 mL)로 세척하여 유기 층을 수득하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (5 g, 17.04 mmol, 76% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[1632] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.95 (s, 6H); ES-LCMS m/z 259.0 (M+H).

[1633] 단계 3: 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴

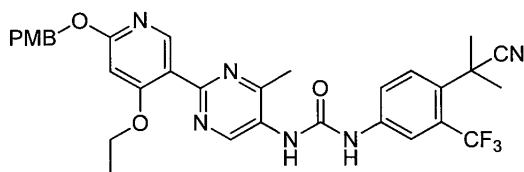


[1634]

[1635] MeOH (100 mL) 중 2-메틸-2-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴 (8 g, 31.0 mmol)의 혼합물에 Pd/C (800 mg, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴 (6.7 g, 24.95 mmol, 81% 수율)의 적색 오일을 수득하였다:

[1636] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 1.77 (s, 6H); ES-LCMS m/z 229.1 (M+H).

[1637] 단계 4: 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1638]

[1639]

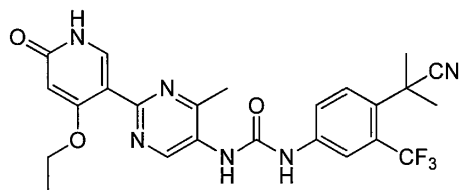
1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (200 mg, 0.506 mmol)의 혼합물에 Et_3N (0.106 mL, 0.759 mmol) 및 DPPA (167 mg, 0.607 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴 (139 mg, 0.607 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (10 mg, 0.014 mmol, 2.71% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1640]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 501.2 (M-PMB+H).

[1641]

단계 5: 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1642]

[1643]

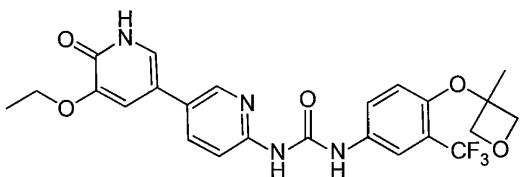
DCM (10 mL) 중 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (10 mg, 0.016 mmol)의 혼합물에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, NH_4OH (1 mL)를 첨가하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC; 칼럼: 제미니: C18 150*25mm*10uL; 이동상 A: 물+0.1% HCl; 이동상 B: MeCN; 유량: 25 mL/분; 실행 시간: 15분; 구배 프로파일 설명: 30-60(B%))에 의해 정제하여 1-(4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 히드로클로라이드 (5.81 mg, 10.28 μmol , 63.8% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[1644]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.32 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.46 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 501.1 (M+H).

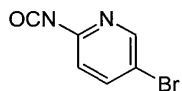
[1645]

실시예 27: 1-(5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1646]

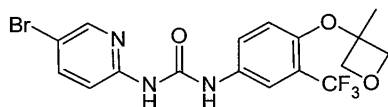
[1647] 단계 1: 5-브로모-2-이소시아네이토피리딘



[1648]

[1649] THF (20mL) 중 5-브로모피리딘-2-아민 (900 mg, 5.20 mmol)의 혼합물에 트리포스겐 (509 mg, 1.717 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 5-브로모-2-이소시아네이토피리딘 (912 mg, 3.97 mmol, 76% 수율)을 수득하였다.

[1650] 단계 2: 1-(5-브로모피리딘-2-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

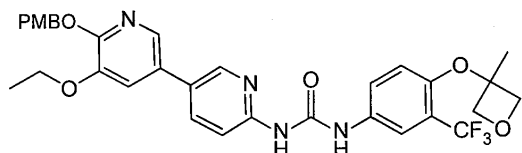


[1651]

[1652] THF (20 mL) 중 5-브로모-2-이소시아네이토피리딘 (500 mg, 2.51 mmol)의 혼합물에 Et₃N (0.700 mL, 5.03 mmol) 및 4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (621 mg, 2.51 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 2:1, R_f 0.2)에 의해 정제하여 1-(5-브로모피리딘-2-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (426 mg, 0.834 mmol, 33.2% 수율)를 수득하였다.

[1653] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83(dd, J =2.4, 8.8 Hz, 2H), 7.61(dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.63 (d, J =7.2 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H); ES-LCMS m/z 446.0 (M+H).

[1654] 단계 3: 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

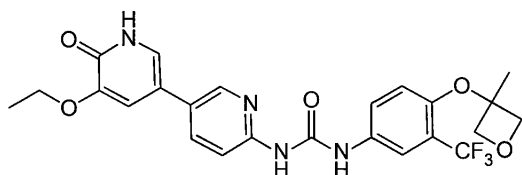


[1655]

[1656] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 1-(5-브로모피리딘-2-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (200mg, 0.448 mmol)의 혼합물에 N₂ 하에 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (173 mg, 0.448 mmol), PdCl₂(dppf) (32.8 mg, 0.045 mmol) 및 Cs₂CO₃ (292 mg, 0.896 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 하에 110℃에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, TLC (DCM/MeOHc = 30:1, R_f 0.3)에 의해 정제하여 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (112 mg, 0.157 mmol, 35.0% 수율)를 수득하였다.

[1657] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84-6.82 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.43 (t, J =7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 625.1(M+H).

[1658] 단계 4: 1-(5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1659]

[1660]

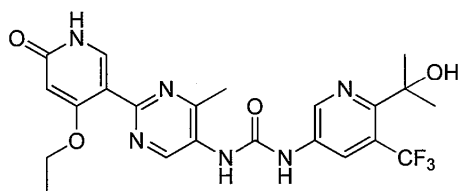
MeOH (5 mL) 중 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (100 mg, 0.160 mmol)의 혼합물에 Pd/C (17.04 mg, 0.160 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, HPLC에 의해 정제하여 1-(5'-에톡시-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (31.83 mg, 0.063 mmol, 39.4% 수율)를 수득하였다.

[1661]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.80 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.63(s, 3H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 505.0(M+H).

[1662]

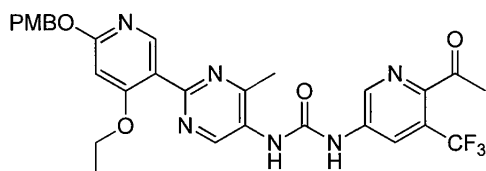
실시예 28: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아



[1663]

[1664]

단계 1: 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1665]

[1666]

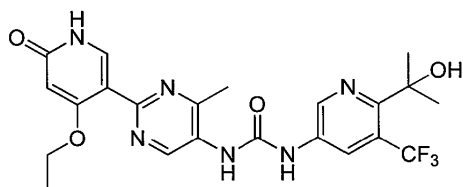
1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (0.2 g, 0.506 mmol)의 혼합물에 20℃에서 Et_3N (0.102 g, 1.012 mmol), DPPA (0.209 g, 0.759 mmol) 및 1-(5-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄올 (0.103 g, 0.506 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0.3) 및 LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0.3)에 의해 정제하여 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (45 mg, 0.075 mmol, 14.91% 수율)를 수득하였다:

[1667]

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.55 (s., 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.87-6.83 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.33 (d, J = 1.5 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 597.2 (M+H).

[1668]

단계 2: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아



[1669]

[1670]

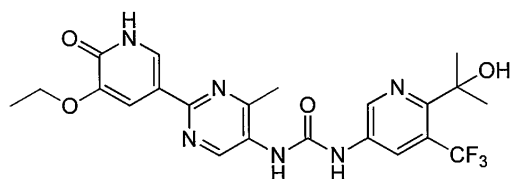
THF (10 mL) 중 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (22 mg, 0.037 mmol)의 혼합물에 0℃에서 MeMgBr (0.111 mL, 0.111 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0.4)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물을 H₂O (0.2 mL) 및 수성 HCl (0.1 mL, 1N)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0.2) 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아 (2.07 mg, 4.18 μ mol, 11.32% 수율)를 수득하였다:

[1671]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.14 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 493.1(M+H).

[1672]

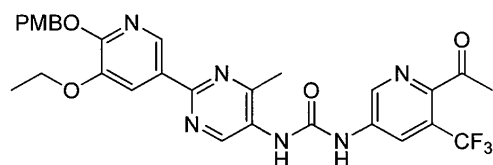
실시예 29: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아



[1673]

[1674]

단계 1: 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1675]

[1676]

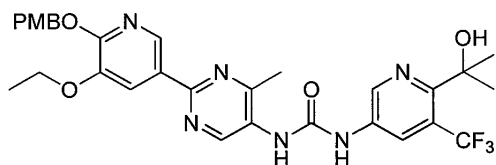
디옥산 (10 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (0.2 g, 0.506 mmol)의 혼합물에 20℃에서 Et₃N (0.102 g, 1.012 mmol), DPPA (0.209 g, 0.759 mmol) 및 1-(5-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄올 (0.103 g, 0.506 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0.3) 및 LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0.3)에 의해 정제하여 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (50 mg, 0.064 mmol, 12.68% 수율)를 수득하였다:

[1677]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.41-7.40 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91-6.87 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (d, J = 2.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 597.1 (M+H).

[1678]

단계 2: 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아



[1679]

[1680]

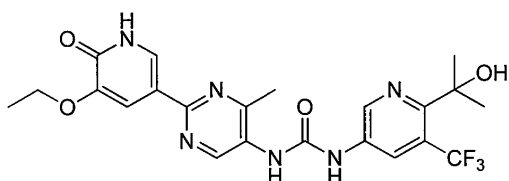
THF (10 mL) 중 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (50 mg, 0.084 mmol)의 혼합물에 20℃에서 MeMgBr (0.251 mL, 0.251 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.5)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물을 물 (0.3 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0.5)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아 (20 mg, 0.023 mmol, 27.4% 수율)를 수득하였다:

[1681]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.41 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 1.8, 4.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89-6.85 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.49-1.42 (m, 3H); ES-LCMS m/z 493.1 (M-PMB+H).

[1682]

단계 3: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아



[1683]

[1684]

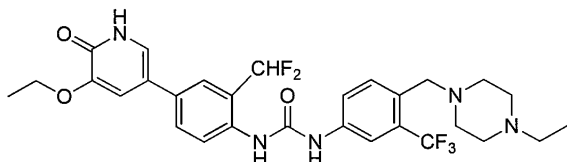
MeOH (10mL) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아 (20 mg, 0.033 mmol)의 혼합물에 N_2 하에 Pd/C (3.47 mg, 0.033 mmol, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. LCMS 및 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.3)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아 (3.91 mg, 7.83 μmol , 23.97% 수율)를 수득하였다:

[1685]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 9.01 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.48 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 493.1(M+H).

[1686]

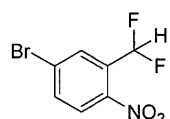
실시예 30: 1-(2-(디플루오로메틸)-4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1687]

[1688]

단계 1: 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-니트로벤젠

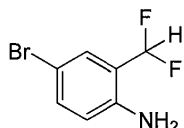


[1689]

[1690] DCM (20 mL) 중 5-브로모-2-니트로벤즈알데히드 (0.5 g, 2.174 mmol)의 용액에 0℃에서 DAST (0.431 mL, 3.26 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, TLC 분석 (PE/EA = 3/1)은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 얼음에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM (50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켜 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-니트로벤젠 (0.5 g, 1.936 mmol, 89% 수율)을 수득하였다:

[1691] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12-8.09 (m, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.51-7.24 (m, 1H).

[1692] 단계 2: 4-브로모-2-(디플루오로메틸)아닐린

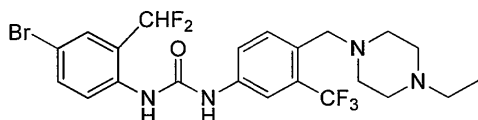


[1693]

[1694] MeOH (30 mL) 중 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-니트로벤젠 (0.5g, 1.984 mmol) 및 아연 (1.297 g, 19.84 mmol)의 용액에 NH_4Cl (1.061 g, 19.84 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, TLC 분석 (PE/EA = 3/1)은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 EA (60 mL) 중에 용해시키고, H_2O (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 4-브로모-2-(디플루오로메틸)아닐린 (0.26 g, 0.713 mmol, 36.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1695] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.69-6.41 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.07 (brs, 2H); ES-LCMS m/z 221.9, 224.0 (M^+H).

[1696] 단계 3: 1-(4-브로모-2-(디플루오로메틸)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

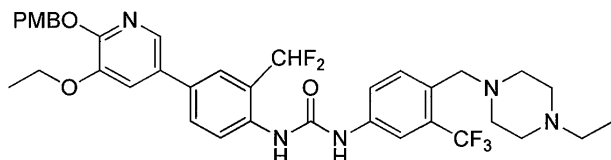


[1697]

[1698] THF (10 mL) 중 4-브로모-2-(디플루오로메틸)아닐린 (100 mg, 0.450 mmol)의 용액에 트리포스젠 (46.8 mg, 0.158 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 30분 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-이소시아네이트벤젠 (110mg, 0.417 mmol, 93% 수율)을 수득하였다. THF (10 mL) 중 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (153 mg, 0.532 mmol), Et_3N (0.124 mL, 0.887 mmol) 및 DMAP (10.84 mg, 0.089 mmol)의 용액에 THF (10 mL) 중 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-이소시아네이트벤젠 (110 mg, 0.444 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 1-(4-브로모-2-(디플루오로메틸)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (130 mg, 0.172 mmol, 38.9% 수율)의 고체를 수득하였다:

[1699] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 4H), 7.03-6.76 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.96 (m, 8H), 1.30 (m, 3H); ES-LCMS m/z 535.1, 537.1 (M^+H).

[1700] 단계 4: 1-(2-(디플루오로메틸)-4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1701]

[1702]

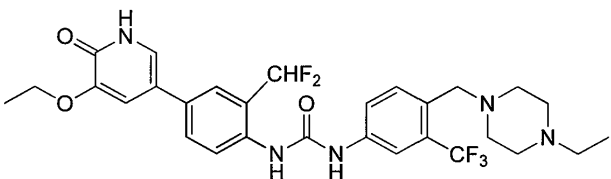
1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (3.00 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (72.0 mg, 0.187 mmol), 1-(4-브로모-2-(디플루오로메틸)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (100 mg, 0.187 mmol), PdCl₂(dppf)-DCM 부가물 (15.25 mg, 0.019 mmol) 및 Cs₂CO₃ (122 mg, 0.374 mmol)의 용액을 110℃에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (60 mL) 중에 용해시키고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 1-(2-(디플루오로메틸)-4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (60 mg, 0.063 mmol, 33.8% 수율)를 수득하였다:

[1703]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95-7.88 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 7.67-7.50 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.65 (m, 2H), 3.56-3.55 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 8H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 714.3 (M+H).

[1704]

단계 5: 1-(2-(디플루오로메틸)-4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1705]

[1706]

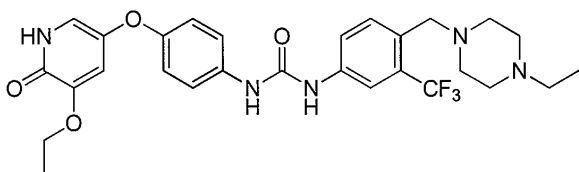
MeOH 중 HCl (10 mL, 175 mmol) 중 1-(2-(디플루오로메틸)-4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (60 mg, 0.084 mmol)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(2-(디플루오로메틸)-4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 디히드로클로라이드 (21.83 mg, 0.033 mmol, 39.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1707]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.10-5.83 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 4H), 3.72-3.26 (m, 8H), 3.12 (m, 2H), 1.49 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 594.2 (M+H).

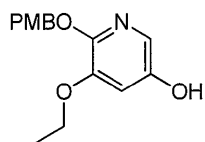
[1708]

실시예 31: 1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1709]

[1710] 단계 1: 5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-올

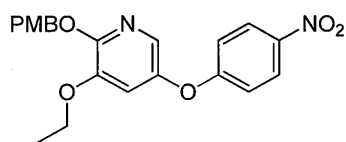


[1711]

[1712] 아세톤 (60 mL) 및 물 (60 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (2 g, 5.19 mmol) 및 NaHCO_3 (3.05 g, 36.3 mmol)의 용액에 2수화물 (3.12 g, 26.0 mmol)을 0 °C에서 밤새 적가하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, H_2O (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-올 (1.3 g, 4.72 mmol, 91% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1713] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35–7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89–6.87 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.04–3.98 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 276.1 (M+H).

[1714] 단계 2: 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4-니트로페녹시)피리딘

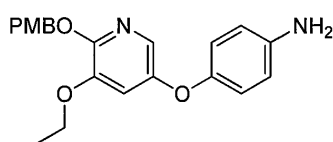


[1715]

[1716] MeCN (30 mL) 중 5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-올 (0.3 g, 1.090 mmol), 1-플루오로-4-니트로벤젠 (0.161 g, 1.144 mmol) 및 K_2CO_3 (0.301 g, 2.179 mmol)의 용액을 70 °C에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (60 mL) 중에 용해시키고, H_2O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5/1)에 의해 정제하여 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4-니트로페녹시)피리딘 (0.39 g, 0.924 mmol, 85% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1717] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11–7.07 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.06–4.01 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 397.1 (M+H).

[1718] 단계 3: 4-((5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)옥시)아닐린



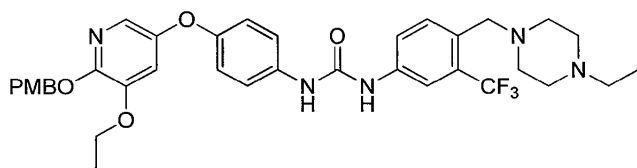
[1719]

[1720] MeOH (80 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4-니트로페녹시)피리딘 (390 mg, 0.981 mmol) 및 아연 (642 mg, 9.81 mmol)의 용액에 NH_4Cl (525 mg, 9.81 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25 °C에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켰으며, 이를 DCM (60 mL) 중에 용해시키고, H_2O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 2/1)에 의해 정제하여 4-((5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)옥시)아닐린 (250 mg, 0.646 mmol, 65.9% 수율)을 수득하였다:

[1721] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36–7.34 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91–6.89 (m, 3H), 6.79 (dd, J

= 6.8, 2.4 Hz, 2H), 6.77-6.71 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 367.0 (M+H).

[1722] 단계 4: 1-(4-((5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

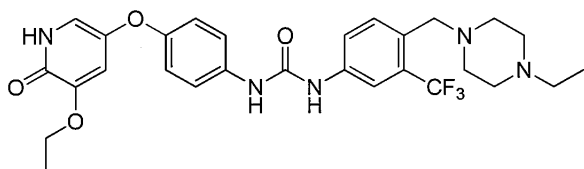


[1723]

[1724] THF (10 mL) 중 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (60 mg, 0.209 mmol)의 용액에 트리포스겐 (21.69 mg, 0.073 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 30분 후, TLC 분석 (PE/EA = 3/1)은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 1-에틸-4-(4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진 (65 mg, 0.197 mmol, 94% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다. THF (10 mL) 중 4-((5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)옥시)아닐린 (50 mg, 0.136 mmol) 및 Et₃N (44 mg, 0.4 mmol)의 용액에 THF (10 mL) 중 1-에틸-4-(4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진 (64.1 mg, 0.205 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 H₂O로 세척하였다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 1-(4-((5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (50 mg, 0.070 mmol, 51.2% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1725] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 5H), 6.99-6.95 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.31-2.65 (m, 8H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 680.1 (M+H).

[1726] 단계 5: 1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

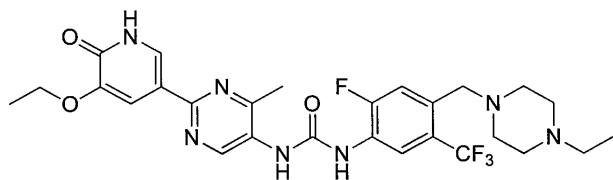


[1727]

[1728] MeOH 중 HCl (5 mL, 20.00 mmol) 중 1-(4-((5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (50 mg, 0.074 mmol)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 디히드로클로라이드 (34.97 mg, 0.054 mmol, 74.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다:

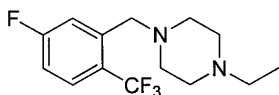
[1729] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.46-7.44 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.70-3.47 (m, 8H), 3.30-3.19 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 6H); ES-LCMS m/z 560.2 (M+H).

[1730] 실시예 32: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1731]

[1732] 단계 1: 1-에틸-4-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진

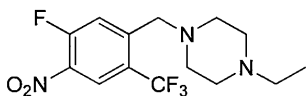


[1733]

[1734] DCM (60 mL) 중 5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (2 g, 10.41 mmol) 및 1-에틸피페라진 (1.783 g, 15.62 mmol)의 용액을 20℃에서 교반하였다. 2시간 후, NaBH(OAc)₃ (6.62 g, 31.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 H₂O (30 mL) 중에 용해시키고, 수성 NaHCO₃에 의해 pH 8로 조정하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 0에서 20/1)에 의해 정제하여 1-에틸-4-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진 (3 g, 8.74 mmol, 84% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[1735] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.78-7.75 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.24 (br. s., 4H), 3.13 (m, 2H), 2.77 (br. s., 4H), 1.34 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 291.1 (M+H).

[1736] 단계 2: 1-에틸-4-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진

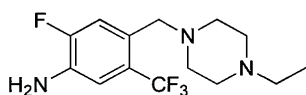


[1737]

[1738] H₂SO₄ (6 mL, 113 mmol) 중 1-에틸-4-(5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진 (3 g, 10.33 mmol)의 용액에 질산 (0.716 g, 11.37 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, TLC 분석 (PE/EA = 10/1)은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 수성 NaOH에 의해 pH 8로 조정하고, EA (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 H₂O (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 이후에 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 1-에틸-4-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진 (2.2 g, 6.56 mmol, 63.5% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[1739] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 10H), 1.14 - 1.10 (m, 3H); ES-LCMS m/z 336.1 (M+H).

[1740] 단계 3: 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린

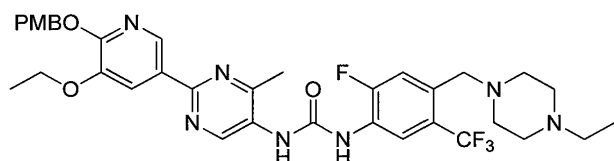


[1741]

[1742] MeOH (100 mL) 중 1-에틸-4-(5-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진 (2.2 g, 6.56 mmol) 및 아연 (4.29 g, 65.6 mmol)의 용액에 NH₄Cl (3.51 g, 65.6 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켰으며, 이를 정제용 HPLC (이동상 A: 물에 의해 0.05% NH₃.H₂O 용액/ 이동상 B: MeCN/ 유량: 80 mL/분/ 검출: UV 220 nm / 254 nm/ 칼럼: 페노메넥스 제미니 C18 250*50mm, 10um/ 칼럼 온도: RT/ 구배 프로파일 설명: 40-70(B%))에 의해 정제하여 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.7 g, 2.265 mmol, 34.5% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1743] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.74 - 2.15 (m, 10H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 306.1 (M+H).

[1744] 단계 4: 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

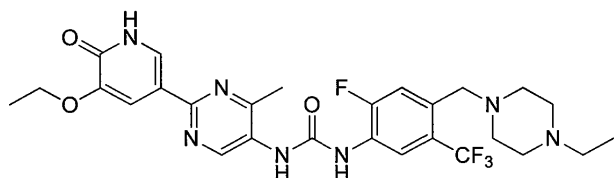


[1745]

[1746] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (300 mg, 0.759 mmol), 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (232 mg, 0.759 mmol), DPPA (313 mg, 1.138 mmol) 및 Et_3N (0.159 mL, 1.138 mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에 70°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EA (30 mL)와 H_2O (20 mL) 사이에 분배하고, EA (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (200 mg, 0.272 mmol, 35.9% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[1747] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.20 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.18 (m, 3H), 3.04 - 2.87 (m, 4H), 2.83 - 2.52 (m, 7H), 1.44 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 3H); ES-LCMS m/z 578.2 (M+H-PMB).

[1748] 단계 5: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

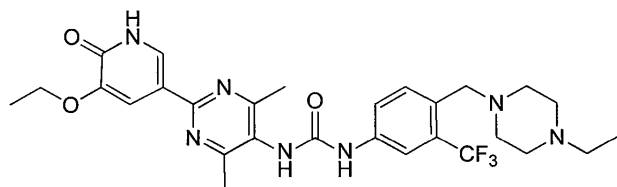


[1749]

[1750] DCM 중 TFA (5 mL, 3.72 mmol) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (200 mg, 0.287 mmol)의 용액을 25°C 에서 교반하였다. 0.5시간 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 MeCN 중에 용해시키고, $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 에 의해 pH 8로 조정하였다. 혼합물을 농축시켰으며, 이를 정제용 HPLC (기기: 길슨 GX 281/ 칼럼: 제미니 150*25mm*5um / 칼럼 온도: 30°C / 이동상: A: 물에 의해 0.05% 암모니아 용액 B: MeCN/ 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 40-70(B%))를 사용하여 정제하였다. 동결건조시킨 후, 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (40 mg, 0.069 mmol, 24.16% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

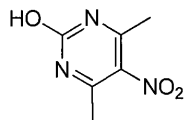
[1751] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.78 - 2.38 (m, 13H), 1.51 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 578.3 (M+H).

[1752] 실시예 33: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1753]

[1754] 단계 1: 4,6-디메틸-5-니트로피리미딘-2-올

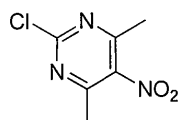


[1755]

[1756] 술폰산 (10 mL, 24.17 mmol) 중 4,6-디메틸피리미딘-2-올 (3 g, 24.17 mmol)의 용액에 0℃에서 질산 (1.620 mL, 36.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 수성 NaOH에 0℃에서 첨가하여 pH 8로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켰으며, 염이었다. 혼합물을 MeOH (200 mL) 중에 현탁시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30/1에서 10/1)에 의해 정제하여 4,6-디메틸-5-니트로피리미딘-2-올 (1.6 g, 8.99 mmol, 37.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1757] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.51 (s, 6H); ES-LCMS m/z 170.1 (M+H).

[1758] 단계 2: 2-클로로-4,6-디메틸-5-니트로피리미딘

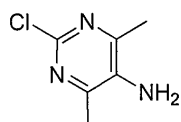


[1759]

[1760] POCl_3 (5 mL, 53.8 mmol) 중 4,6-디메틸-5-니트로피리미딘-2-올 (0.5 g, 2.96 mmol)의 용액에 N,N-디메틸아닐린 (0.036 g, 0.296 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 빙수에 첨가하고, 수성 Na_2CO_3 에 의해 pH 8로 조정하였다. 혼합물을 여과하였다. 케이크를 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 2-클로로-4,6-디메틸-5-니트로피리미딘 (130 mg, 0.606 mmol, 20.52% 수율)을 수득하였다:

[1761] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.54 (s, 6H); ES-LCMS m/z 188.1 (M+H).

[1762] 단계 3: 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-아민

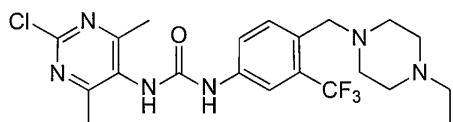


[1763]

[1764] MeOH (20 mL) 중 2-클로로-4,6-디메틸-5-니트로피리미딘 (130 mg, 0.693 mmol) 및 아연 (45.3 mg, 0.693 mmol)의 용액에 NH_4Cl (37.1 mg, 0.693 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켰으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-아민 (80 mg, 0.508 mmol, 73.2% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1765] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.33 (s, 6H).

[1766] 단계 4: 1-(2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1767]

[1768]

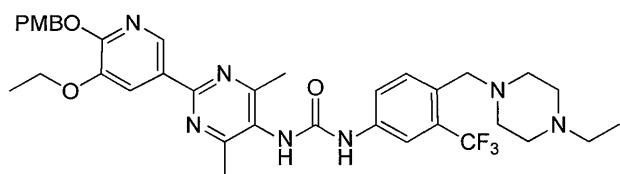
THF (10 mL) 중 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-아민 (50 mg, 0.317 mmol)의 용액에 트리포스겐 (33.0 mg, 0.111 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-클로로-5-이소시아네이트-4,6-디메틸피리미딘 (50 mg, 0.257 mmol, 81% 수율)을 수득하였다. THF (10 mL) 중 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (94 mg, 0.327 mmol) 및 Et₃N (0.114 mL, 0.817 mmol)의 용액에 THF (10 mL) 중 2-클로로-5-이소시아네이트-4,6-디메틸피리미딘 (50 mg, 0.272 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (60 mL) 중에 용해시키고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 1-(2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (80 mg, 0.167 mmol, 61.2% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1769]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.04 (m, 8H), 2.49 (m, 8H), 1.37 (m, 3H); ES-LCMS m/z 471.0 (M+H).

[1770]

단계 5: 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1771]

[1772]

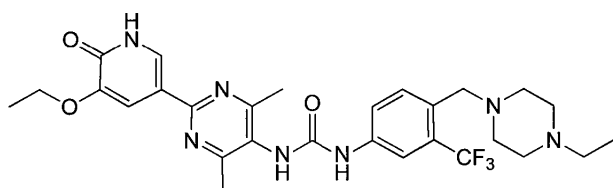
1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (40.9 mg, 0.106 mmol), 1-(2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (50 mg, 0.106 mmol), PdCl₂(dppf)-DCM 부가물 (8.67 mg, 10.62 μmol) 및 Cs₂CO₃ (69.2 mg, 0.212 mmol)의 용액을 110℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 EA (60 mL) 중에 용해시키고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (20 mg, 0.024 mmol, 22.77% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1773]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.81-2.62 (m, 10H), 2.53 (s, 6H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 694.2 (M+H).

[1774]

단계 6: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

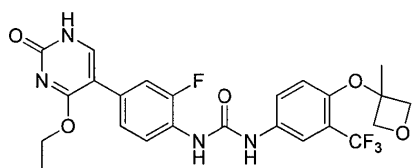


[1775]

[1776] MeOH 중 HCl (10 mL, 175 mmol) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (40 mg, 0.058 mmol)의 용액을 20 °C에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 트리히드로클로라이드 (7.79 mg, 10.92 μ mol, 18.94% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다:

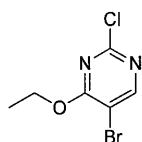
[1777] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 4H), 3.68-3.47 (m, 8H), 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 574.2 (M+H).

[1778] 실시예 34: 1-(4-(4-에톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1779]

[1780] 단계 1: 5-브로모-2-클로로-4-에톡시피리미딘

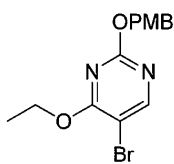


[1781]

[1782] 새로운 절단된 나트륨 (0.202 g, 8.78 mmol)을 EtOH (50 mL)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 교반하였다. 나트륨이 소실된 후에, 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (2 g, 8.78 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 5-브로모-2-클로로-4-에톡시피리미딘 (2 g, 6.22 mmol, 70.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1783] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 4.54-4.49 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 236.9, 238.9 (M+H).

[1784] 단계 2: 5-브로모-4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리미딘

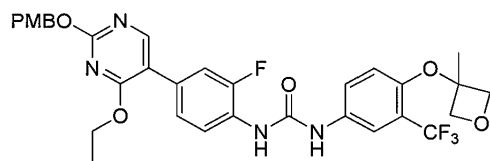


[1785]

[1786] DMF (30 mL) 중 (4-메톡시페닐)메탄올 (0.640 g, 4.63 mmol)의 용액에 NaH (0.202 g, 5.05 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 30분 후, 5-브로모-2-클로로-4-에톡시피리미딘 (1 g, 4.21 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (60 mL) 중에 용해시키고, H_2O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리미딘 (180 mg, 0.425 mmol, 10.08% 수율)을 수득하였다:

[1787] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.55-4.50 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 338.9, 340.9 (M+H).

- [1788] 단계 3: 1-(4-(4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

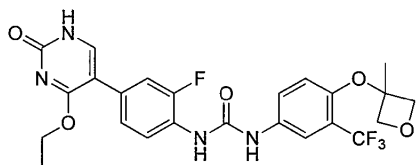


[1789]

- [1790] 1,4-디옥산 (9 mL) 및 물 (3 mL) 중 5-브로모-4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리미딘 (100 mg, 0.295 mmol), (3-플루오로-4-(3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페닐)보론산 (126 mg, 0.295 mmol), PdCl₂(dppf) (21.57 mg, 0.029 mmol) 및 Cs₂CO₃ (192 mg, 0.590 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 상에서 110℃에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (60 mL) 중에 용해시키고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 2/1)에 의해 정제하여 1-(4-(4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (70 mg, 0.086 mmol, 29.2% 수율)의 오일을 수득하였다:

- [1791] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 6.92 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.89 (m, 2H), 4.63-4.53 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.39 (m, 3H); ES-LCMS m/z 643.1 (M+H).

- [1792] 단계 4: 1-(4-(4-에톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

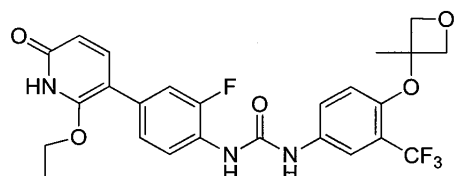


[1793]

- [1794] DCM 중 TFA (5 mL, 7.44 mmol) 중 1-(4-(4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (40 mg, 0.062 mmol)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 수성 K₂CO₃에 의해 pH 8로 조정하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-(4-에톡시-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (18 mg, 0.034 mmol, 55.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

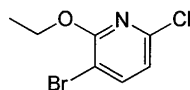
- [1795] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93-4.91 (m, 2H), 4.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.52-4.47 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 523.2 (M+H).

- [1796] 실시예 35: 1-(4-(2-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1797]

[1798] 단계 1: 3-브로모-6-클로로-2-에톡시피리딘

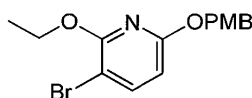


[1799]

[1800] 새로운 절단된 나트륨 (0.101 g, 4.41 mmol)을 EtOH (50 mL)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 고체가 용해된 후, 3-브로모-2,6-디클로로피리딘 (1 g, 4.41 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70 °C에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (60 mL) 중에 용해시키고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 20/1)에 의해 정제하여 3-브로모-2-클로로-6-에톡시피리딘, 3-브로모-2,6-디에톡시피리딘 및 3-브로모-6-클로로-2-에톡시피리딘의 혼합물 (930 mg, 3.85 mmol, 87% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1801] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 235.9, 237.9 (M+H).

[1802] 단계 2: 3-브로모-2-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘

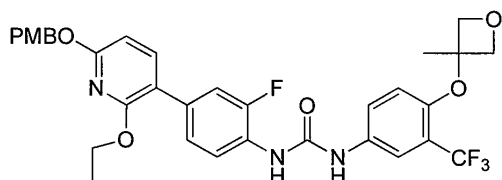


[1803]

[1804] DMF (20 mL) 중 (4-메톡시페닐)메탄올 (257 mg, 1.861 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH (135 mg, 3.38 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 0.5시간 후, 3-브로모-6-클로로-2-에톡시피리딘 (400 mg, 1.691 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (60 mL) 중에 용해시키고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 및 키랄 HPLC에 의해 정제하여 3-브로모-2-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (100 mg, 0.296 mmol, 17.48% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1805] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.44-4.39 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 338.0, 340.0 (M+H).

[1806] 단계 3: 1-(4-(2-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

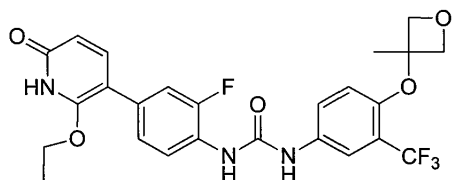


[1807]

[1808] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 3-브로모-2-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (30 mg, 0.089 mmol), (3-플루오로-4-(3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페닐)보론산 (45.6 mg, 0.106 mmol), PdCl₂(dppf)-DCM 부가물 (7.24 mg, 8.87 μmol) 및 Cs₂CO₃ (57.8 mg, 0.177 mmol)의 용액을 110°C에서 마이크로웨이브 상에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 EA (20 mL)로 추출하고, H₂O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 1-(4-(2-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (30 mg, 0.044 mmol, 49.5% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1809] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.89-4.88 (m, 2H), 4.62 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.44-4.39 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 642.2 (M+H).

[1810] 단계 4: 1-(4-(2-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

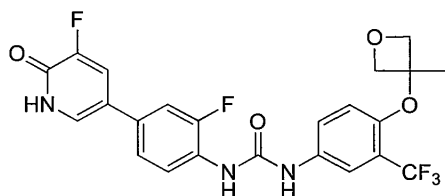


[1811]

[1812] DCM 중 TFA (5 mL, 3.72 mmol) 중 1-(4-(2-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (30 mg, 0.047 mmol)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 수성 Na_2CO_3 에 의해 pH 7로 조정하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-(2-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (3 mg, 5.70 μmol , 12.20% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

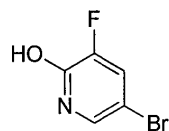
[1813] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.90-4.88 (m, 2H), 4.62 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.38-4.33 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 522.0 (M+H).

[1814] 실시예 36: 1-(2-플루오로-4-(5-플루오로-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1815]

[1816] 단계 1: 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-올

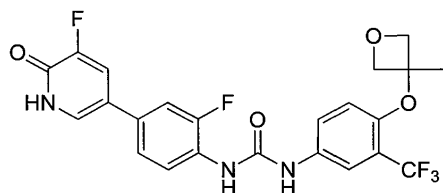


[1817]

[1818] 수성 HBr (5 mL, 48%) 중 5-브로모-3-플루오로-2-메톡시피리딘 (300 mg, 1.456 mmol)의 용액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, TLC 분석 (DCM/MeOH = 10/1)은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-올 (0.2 g, 1.042 mmol, 71.5% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[1819] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 192.0; 193.9 (M+H).

[1820] 단계 2: 1-(2-플루오로-4-(5-플루오로-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

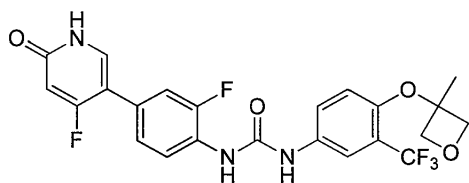


[1821]

[1822] 1,4-디옥산 (6 mL) 및 물 (2 mL) 중 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (300 mg, 0.588 mmol), 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-올 (135 mg, 0.705 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM 부가물 (48.0 mg, 0.059 mmol) 및 Cs_2CO_3 (575 mg, 1.764 mmol)의 용액을 110°C에서 마이크로웨이브 상에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 H_2O (20 mL) 중에 용해시키고, EA (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1) 및 정제용 HPLC (중성 조건)에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-4-(5-플루오로-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (8 mg, 0.016 mmol, 2.75% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

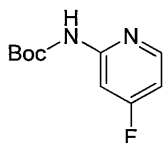
[1823] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93-4.88 (m, 2H), 4.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H); ES-LCMS m/z 496.0 (M+H).

[1824] 실시예 37: 1-(2-플루오로-4-(4-플루오로-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1825]

[1826] 단계 1: tert-부틸 (4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트

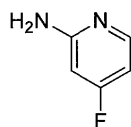


[1827]

[1828] THF (80 mL) 중 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (0.072 g, 0.152 mmol), 2-클로로-4-플루오로피리딘 (1 g, 7.60 mmol), tert-부틸 카르바메이트 (4.45 g, 38.0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.070 g, 0.076 mmol) 및 Cs_2CO_3 (12.39 g, 38.0 mmol)의 용액을 N_2 하에 80°C에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 H_2O (100 mL)로 세척하고, EA (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켰으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (1.3g, 5.55 mmol, 73.1% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다:

[1829] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.16 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 1.52 (s, 9H); ES-LCMS m/z 213.1 (M+H).

[1830] 단계 2: 4-플루오로피리딘-2-아민



[1831]

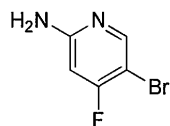
[1832] MeOH 중 HCl (50 mL, 200 mmol) 중 tert-부틸 (4-플루오로피리딘-2-일)카르바메이트 (0.7 g, 3.30 mmol)의 용

액을 25℃에서 교반하였다. 그 후, TLC 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 4-플루오로피리딘-2-아민 히드로클로라이드 (0.5 g, 3.20 mmol, 97% 수율)의 고체를 수득하였다:

[1833] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H); ES-LCMS m/z 134.9 (M+Na).

[1834] 단계 3: 5-브로모-4-플루오로피리딘-2-아민

[1835]

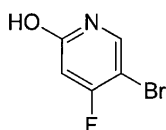


[1836] MeCN (20 mL) 중 4-플루오로피리딘-2-아민 (0.6g, 4.04 mmol)의 현탁액에 Et_3N (0.563 mL, 4.04 mmol)을 첨가하였다. 고체는 모두 용해되었다. 이어서, NBS (0.719 g, 4.04 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. LCMS 분석은 단지 50%의 생성물을 나타내었다. NBS (0.719 g, 4.04 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, H_2O (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 5-브로모-4-플루오로피리딘-2-아민 (0.3 g, 1.319 mmol, 32.7% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[1837] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.55 (brs, 2H); ES-LCMS m/z 192.9 (M+H).

[1838] 단계 4: 5-브로모-4-플루오로피리딘-2-올

[1839]

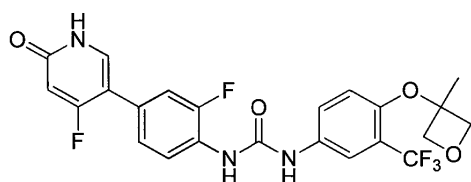


[1840] 5-브로모-4-플루오로피리딘-2-아민 (100 mg, 0.524 mmol)을 H_3PO_2 (691 mg, 5.24 mmol)의 50% 수용액 및 물 (3 mL)과 혼합하였다. 혼합물을 약 2℃로 냉각시키고, 물 (1 mL) 중 NaNO_2 (43.3 mg, 0.628 mmol)의 용액을 격렬한 교반하면서 5℃ 미만의 온도를 유지하면서 첨가하였다. 혼합물을 보다 낮은 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 추가로 12시간 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 케이크를 건조시키고, 농축시켜 5-브로모-4-플루오로피리딘-2-올 (80 mg, 0.417 mmol, 80% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[1841] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 191.9, 193.9 (M+H).

[1842] 단계 5: 1-(2-플루오로-4-(4-플루오로-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[1843]

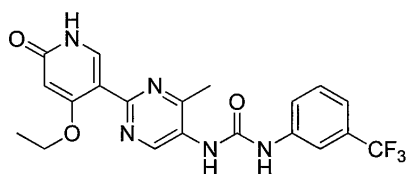


[1844] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 5-브로모-4-플루오로피리딘-2-올 (40 mg, 0.208 mmol), (3-플루오로-4-(3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페닐)보론산 (107 mg, 0.250 mmol), Cs_2CO_3

(136 mg, 0.417 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15.24 mg, 0.021 mmol)의 용액을 110°C 에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EA (20 mL) 중에 용해시키고, H_2O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 10/1$)에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-4-(4-플루오로-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (2.88 mg, 5.81 μmol , 2.79% 수율)를 수득하였다:

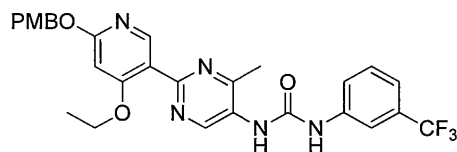
[1845] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.55–7.52 (m, 1H), 7.30–7.21 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.72 (s, 3H); ES-LCMS m/z 496.1 (M+H).

[1846] 실시예 38: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1847]

[1848] 단계 1: 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

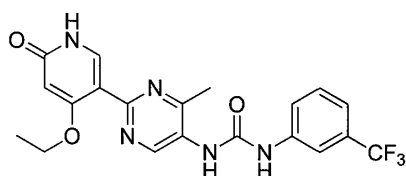


[1849]

[1850] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.253 mmol) 및 Et_3N (0.053 mL, 0.379 mmol)의 용액에 DPPA (84 mg, 0.303 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 3-(트리플루오로메틸)아닐린 (61.1 mg, 0.379 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C 에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$)에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (10 mg, 0.018 mmol, 7.14% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1851] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.63 (m, 1H), 7.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 554.1 (M+H).

[1852] 단계 2: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



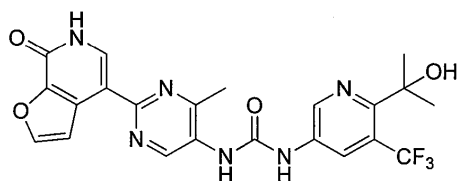
[1853]

[1854] MeOH 중 HCl (2 mL, 8.00 mmol) 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (10 mg, 0.018 mmol)의 용액을 25°C 에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DB

/칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 30-60(B%))에 의해 정제하였다. 동결건조시킨 후, 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드 (3 mg, 6.23 μ mol, 34.5% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

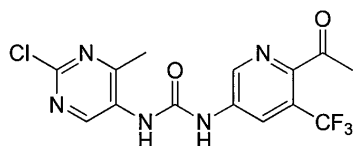
[1855] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.52 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.47 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 434.1 (M+H).

[1856] 실시예 39: 1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(4-메틸-2-(7-옥소-6,7-디히드루푸로[2,3-c]피리딘-4-일)피리미딘-5-일)우레아



[1857]

[1858] 단계 1: 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

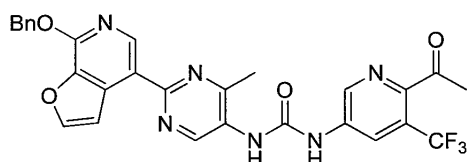


[1859]

[1860] THF (5 mL) 중 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민 (65 mg, 0.453 mmol)의 용액에 트리포스겐 (53.7 mg, 0.181 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 교반하였다. 30분 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-클로로-5-이소시아네이트-4-메틸피리미딘 (70 mg, 0.397 mmol, 88% 수율)을 수득하였다. THF (5 mL) 중 1-(5-아미노-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄논 (75 mg, 0.367 mmol) 및 Et_3N (0.154 mL, 1.102 mmol)의 용액에 THF (5 mL) 중 2-클로로-5-이소시아네이트-4-메틸피리미딘 (68.5 mg, 0.404 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EA 중에 용해시키고, H_2O 로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켰으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (50 mg, 0.134 mmol, 36.4% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1861] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); ES-LCMS m/z 374.0 (M+H).

[1862] 단계 2: 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-(7-(벤질옥시)푸로[2,3-c]피리딘-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



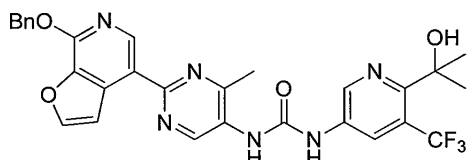
[1863]

[1864] 1,4-디옥산 (9 mL) 및 물 (3 mL) 중 7-(벤질옥시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란-2-일)푸로[2,3-c]피리딘 (56.4 mg, 0.161 mmol), 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (60 mg, 0.161 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (11.75 mg, 0.016 mmol) 및 Cs_2CO_3 (105 mg, 0.321 mmol)의 용액을 110°C에서 마이크로웨이브 상에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EA (30 mL) 중에 용해시키고, H_2O (10 mL) 및 염수 (10

mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 1/1)에 의해 정제하여 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-(7-(벤질옥시)푸로[2,3-c]피리딘-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (60 mg, 0.107 mmol, 66.4% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[1865] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.97-8.92 (m, 2H), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ES-LCMS m/z 563.0 (M+H).

[1866] 단계 3: 1-(2-(7-(벤질옥시)푸로[2,3-c]피리딘-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아

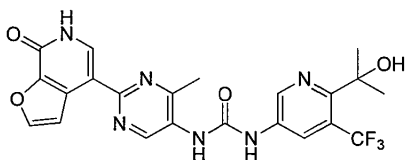


[1867]

[1868] THF (5 mL) 중 1-(6-아세틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-(7-(벤질옥시)푸로[2,3-c]피리딘-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (60 mg, 0.107 mmol)의 용액에 20℃에서 메틸마그네슘 클로라이드 (0.356 mL, 1.067 mmol)를 첨가하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켰으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 1-(2-(7-(벤질옥시)푸로[2,3-c]피리딘-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아 (30 mg, 0.051 mmol, 47.8% 수율)를 수득하였다:

[1869] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.60 (s, 6H); ES-LCMS m/z 579.1 (M+H).

[1870] 단계 4: 1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(4-메틸-2-(7-옥소-6,7-디히드로푸로[2,3-c]피리딘-4-일)피리미딘-5-일)우레아

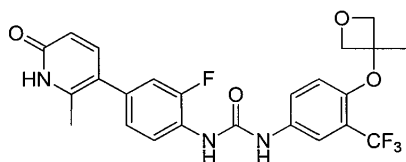


[1871]

[1872] MeOH (5 mL) 중 1-(2-(7-(벤질옥시)푸로[2,3-c]피리딘-4-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)우레아 (15 mg, 0.026 mmol) 및 Pd/C (10 mg, 10%)의 용액을 H_2 분위기 하에 20℃에서 교반하였다. 0.5시간 후, TLC 분석 (DCM/MeOH = 20/1)은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켰으며, 이를 정제용 HPLC (중성 조건 하에)에 의해 정제하여 1-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(4-메틸-2-(7-옥소-6,7-디히드로푸로[2,3-c]피리딘-4-일)피리미딘-5-일)우레아 (3.29 mg, 6.74 μmol , 26.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다.

[1873] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.08 (s, 1H), 8.77 (br. s., 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.61 (s, 6H); ES-LCMS m/z 489.1 (M+H).

[1874] 실시예 40: 1-(2-플루오로-4-(2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1875]

[1876]

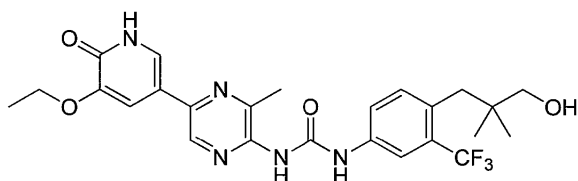
1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 5-브로모-6-메틸피리딘-2-올 (17.69 mg, 0.094 mmol), 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (40 mg, 0.078 mmol), PdCl₂(dppf) (5.74 mg, 7.84 μmol) 및 Cs₂CO₃ (51.1 mg, 0.157 mmol)의 용액을 110℃에서 마이크로웨이브 상에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 EA (20 mL) 중에 용해시키고, H₂O (10 mL)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 동결건조시킨 후, 1-(2-플루오로-4-(2-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (10.21 mg, 0.020 mmol, 26.1% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1877]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.89-4.88 (m, 2H), 4.62 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ES-LCMS m/z 492.1 (M+H).

[1878]

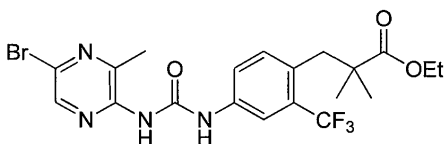
실시예 41: 1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1879]

[1880]

단계 1: 에틸 3-(4-(3-(5-브로모-3-메틸피라진-2-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트



[1881]

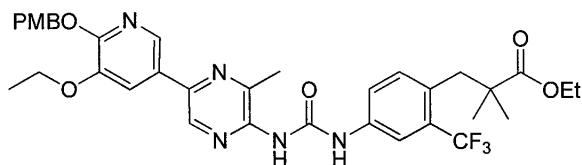
[1882]

THF (30 mL) 중 5-브로모-3-메틸피라진-2-아민 (200 mg, 1.064 mmol)의 용액에 트리포스젠 (110 mg, 0.372 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 5-브로모-2-이소시아네이트-3-메틸피라진 (220 mg, 0.977 mmol, 92% 수율)을 수득하였다. THF (20 mL) 중 에틸 3-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (270 mg, 0.934 mmol)의 용액에 NaH (112 mg, 2.80 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 30분 후, THF (20 mL) 중 5-브로모-2-이소시아네이트-3-메틸피라진 (200 mg, 0.934 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 2시간 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EA (60 mL) 중에 용해시키고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 에틸 3-(4-(3-(5-브로모-3-메틸피라진-2-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (330 mg, 0.357 mmol, 38.2% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1883]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.26-1.22 (m, 3H), 1.16 (s, 6H); ES-LCMS m/z 503.0, 505.0 (M+H).

- [1884] 단계 2: 에틸 3-(4-(3-(5-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트

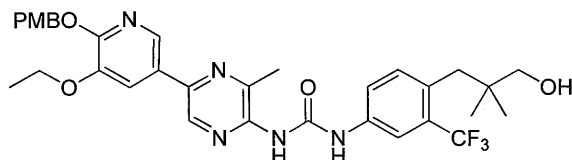


[1885]

- [1886] 1,4-디옥산 (9 mL) 및 물 (3 mL) 중 에틸 3-(4-(3-(5-브로모-3-메틸피라진-2-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (240 mg, 0.477 mmol), 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (184 mg, 0.477 mmol), PdCl₂(dppf) (34.9 mg, 0.048 mmol) 및 Cs₂CO₃ (311 mg, 0.954 mmol)의 용액을 110°C에서 마이크로웨이브 상에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EA (60 mL) 중에 용해시키고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 40/1)에 의해 정제하여 에틸 3-(4-(3-(5-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (160 mg, 0.192 mmol, 40.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

- [1887] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.69 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.18-4.14 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.16 (s, 6H); ES-LCMS m/z 682.2 (M+H).

- [1888] 단계 3: 1-(5-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

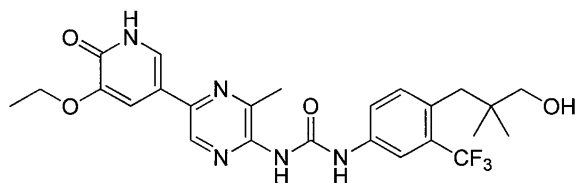


[1889]

- [1890] THF (10 mL) 중 에틸 3-(4-(3-(5-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (80 mg, 0.117 mmol)의 용액에 0°C에서 LAH (8.91 mg, 0.235 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 H₂O 및 NaOH (10%)에 의해 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (40 mL) 중에 용해시키고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 40/1)에 의해 정제하여 1-(5-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (40 mg, 0.054 mmol, 46.3% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

- [1891] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (s, 6H); ES-LCMS m/z 640.2 (M+H).

- [1892] 단계 4: 1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1893]

[1894]

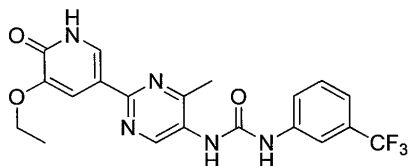
MeOH 중 HCl (10 mL, 175 mmol) 중 1-(5-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (40 mg, 0.063 mmol)의 용액을 20℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(5-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-메틸피라진-2-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드 (7.06 mg, 0.013 mmol, 20.31% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다:

[1895]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD 및 $\text{DMSO}-d_6$) 8.68 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.53 (m, 3H), 0.89 (s, 6H); ES-LCMS m/z 520.1 (M+H).

[1896]

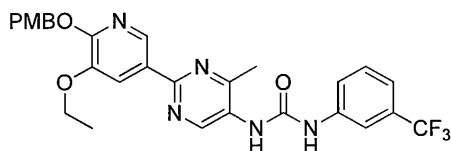
실시예 42: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1897]

[1898]

단계 1: 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1899]

[1900]

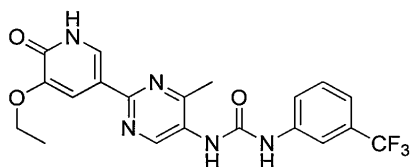
1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.253 mmol) 및 Et_3N (0.053 mL, 0.379 mmol)의 용액에 DPPA (84 mg, 0.303 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 3-(트리플루오로메틸)아닐린 (61.1 mg, 0.379 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (60 mg, 0.108 mmol, 42.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[1901]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.21-4.16 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.49-1.45 (m, 3H); ES-LCMS m/z 554.1 (M+H).

[1902]

단계 2: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1903]

[1904]

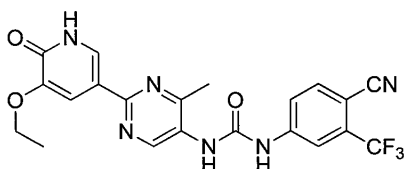
DCM 중 TFA (5 mL, 37.2 mmol) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (60 mg, 0.108 mmol)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DB /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구매 프로파일 설명: 38-68(B%))에 의해 정제하였다. 동결건조시킨 후, 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드 (17 mg, 0.036 mmol, 33.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1905]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 434.0 (M+H).

[1906]

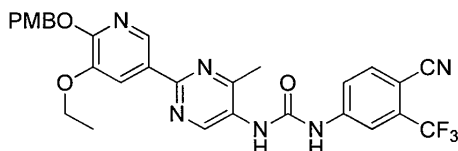
실시예 43: 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1907]

[1908]

단계 1: 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1909]

[1910]

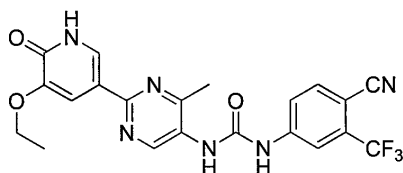
1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (300 mg, 0.759 mmol) 및 Et_3N (0.159 mL, 1.138 mmol)의 용액에 DPPA (251 mg, 0.910 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 4-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (212 mg, 1.138 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM에서 DCM/MeOH = 20/1로 용리)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1)로 다시 정제하여 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (40 mg, 0.069 mmol, 9.11% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[1911]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), LCMS m/z 579.1 (M+H).

[1912]

단계 2: 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1913]

[1914]

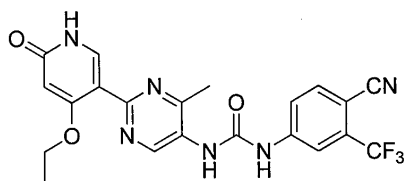
DCM 중 TFA (3 mL, 2.232 mmol) 중 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (40 mg, 0.069 mmol)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DB /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 38-68(B%))에 의해 정제하였다. 동결건조시킨 후, 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 히드로클로라이드 (18 mg, 0.036 mmol, 52.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[1915]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (br. s., 1H), 9.96 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 2.43 (br. s., 3H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 459.0 (M+H).

[1916]

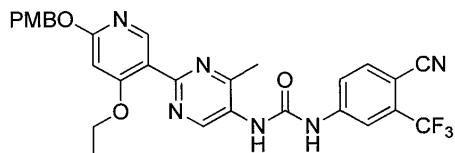
실시예 44: 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1917]

[1918]

단계 1: 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1919]

[1920]

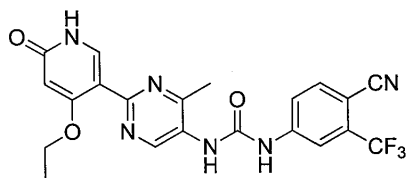
1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (200 mg, 0.506 mmol) 및 Et_3N (0.106 mL, 0.759 mmol)의 용액에 DPPA (167 mg, 0.607 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 4-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (141 mg, 0.759 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (30 mg, 0.052 mmol, 10.25% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[1921]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12-8.08 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 6.92-6.86 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.34-1.31 (m, 3H); LCMS m/z 579.1 (M+H).

[1922]

단계 2: 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[1923]

[1924]

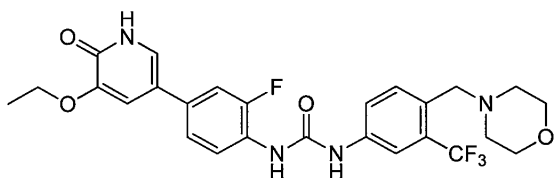
MeOH 중 HCl (2 mL, 8.00 mmol) 중 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (40 mg, 0.069 mmol)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DB /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 28-58(B%))에 의해 정제하였다. 동결건조시킨 후, 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 히드로클로라이드 (8 mg, 0.016 mmol, 23.38% 수율)의 황색 고체를 수득하였다.

[1925]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 459.1 (M+H).

[1926]

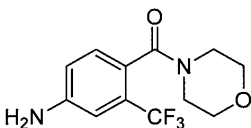
실시예 45: 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(모르폴리노메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1927]

[1928]

단계 1: (4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)(모르폴리노)메탄논



[1929]

[1930]

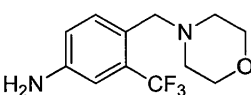
DCM (60 mL) 중 4-아미노-2-(트리플루오로메틸)벤조산 (1 g, 4.87 mmol), 모르폴린 (0.637 g, 7.31 mmol), EDC (1.402 g, 7.31 mmol), HOBt (1.120 g, 7.31 mmol) 및 DIEA (2.55 mL, 14.62 mmol)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 2시간 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 (4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)(모르폴리노)메탄논 (1.3 g, 4.59 mmol, 94% 수율)의 무색 오일을 수득하였다:

[1931]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 6H), 3.58-3.53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 275.1 (M+H).

[1932]

단계 2: 4-(모르폴리노메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린



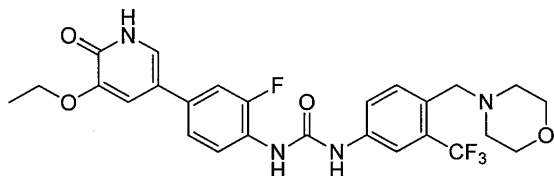
[1933]

[1934]

THF (50 mL) 중 (4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)(모르폴리노)메탄논 (0.8 g, 2.92 mmol)의 용액에 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (8.75 mL, 8.75 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 MeOH에 의해 켄칭하고, 70℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 4-(모르폴리노메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.8 g, 1.784 mmol, 61.2% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[1935] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H); ES-LCMS m/z 261.1 (M+H).

[1936] 단계 3: 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(모르폴리노메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

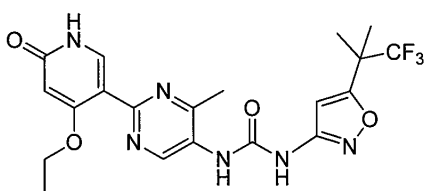


[1937]

[1938] 무수 THF (20 mL) 중 4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로아닐린 (100 mg, 0.271 mmol) 및 Et_3N (0.038 mL, 0.271 mmol)의 용액에 트리포스젠 (28.2 mg, 0.095 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 70°C 에서 교반하였다. 30분 후, TLC 분석 (PE/EA = 3/1)은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 3-에톡시-5-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (100 mg, 0.254 mmol, 93% 수율)을 수득하였다. THF (20 mL) 중 4-(모르폴리노메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (117 mg, 0.394 mmol) 및 Et_3N (0.110 mL, 0.789 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 80°C 에서 THF (20 mL) 중 3-에톡시-5-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (100 mg, 0.263 mmol)의 용액을 적가하였다. LC-MS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켰으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 15/1) 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(모르폴리노메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드 (23.07 mg, 0.040 mmol, 15.13% 수율)의 분홍색 고체를 수득하였다:

[1939] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.19-4.13 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 535.2 (M+H).

[1940] 실시예 46: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (화합물 A)

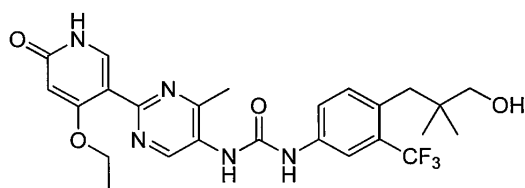


[1941]

[1942] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.253 mmol)의 혼합물에 Et_3N (0.38.4 mg, 0.379 mmol) 및 DMAP (3.09 mg, 0.025 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25°C 에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, DPPA (104 mg, 0.379 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-아민 (49.1 mg, 0.253 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (20 mg)를 수득하였으며, 이를 TFA (20 mL, DCM 중 10%)에 첨가하고, 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (기기: 길슨 GX 281; 칼럼: 제미니 150*25mm*5um; 이동상 A: 물 (0.05% 암모니아 용액); 이동상 B: MeCN; 구배: 36-66(B%); 유량: 25 mL/분; 실행 시간: 10분)에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (1.83 mg, 3.92 μmol , 1.551% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

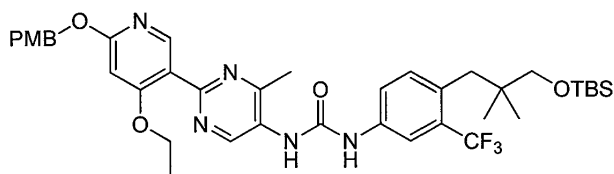
[1943] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS (m/z): 467.1 (M+H).

[1944] 실시예 47: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1945]

[1946] 단계 1: 1-(4-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

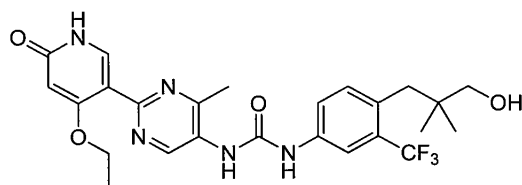


[1947]

[1948] 20℃에서 N_2 하에 교반하는 디옥산 (5 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (0.2 g, 0.506 mmol)의 용액에 Et_3N (0.106 mL, 0.759 mmol) 및 DPPA (0.167 g, 0.607 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에, 1,4-디옥산 (1 mL) 1 mL 중 4-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.146 g, 0.405 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 용액을 교반하면서 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(4-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (40 mg, 0.053 mmol, 10.5% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1949] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.74 (s, 6H), 0.01 (s, 6H); ES-LCMS m/z 754.3 (M+H).

[1950] 단계 2: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



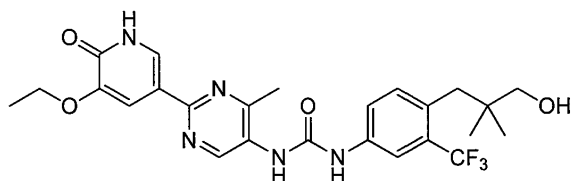
[1951]

[1952] 20℃에서 N_2 하에 교반하는 DCM (3 mL) 중 1-(4-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (40 mg, 0.053 mmol)의 용액에 MeOH 중 HCl (0.5 mL, 2.000 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 12-42(B%))에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드 (10.12 mg, 0.018 mmol, 34.2% 수율)의 백색 고체를 수득하

였다. TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0.4):

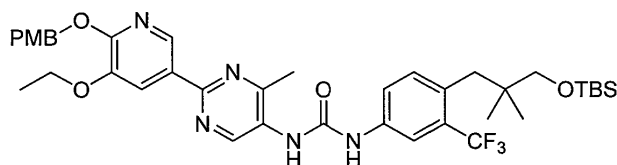
[1953] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.33-4.28 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.46 (t, J =7.1 Hz, 3H), 0.84 (s, 6H); ES-LCMS m/z 520.1 (M+H).

[1954] 실시예 48: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1955]

[1956] 단계 1: 1-(4-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

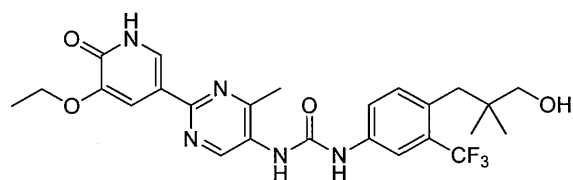


[1957]

[1958] 20°C에서 N_2 분위기 하에 교반하는 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실산 (0.1 g, 0.253 mmol)의 용액에 Et_3N (0.053 mL, 0.379 mmol) 및 DPPA (0.084 g, 0.303 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에, 1,4-디옥산 1 mL 중 4-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.091 g, 0.253 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 용액을 교반하면서 100°C로 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(4-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (80 mg, 0.106 mmol, 42.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1959] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.88 (br. s., 1H), 6.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 5.42 (s, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.40 (t, J =6.7 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.74 (s, 6H), 0.00 (s, 6H).

[1960] 단계 2: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



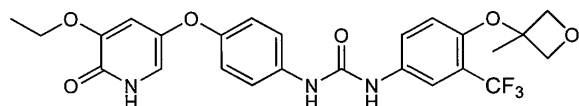
[1961]

[1962] 20°C에서 N_2 분위기 하에 교반하는 DCM (2 mL) 중 1-(4-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (80 mg, 0.106 mmol)의 용액에 MeOH 중 HCl (0.5 mL, 2.000 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: ASB C18 150*25mm; 이동상 A: 물+0.1% HCl; 이동상 B: MeCN; 유량: 25 mL/분; 구배 프로파일 설명: 34-64(B%))에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-

3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드 (29.96 mg, 0.052 mmol, 49.3% 수율)의 황색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0.4):

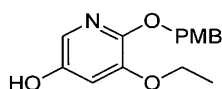
[1963] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16-4.13 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.84 (s, 6H); ES-LCMS m/z 520.1 (M+H).

[1964] 실시예 49: 1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[1965]

[1966] 단계 1: 5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-올

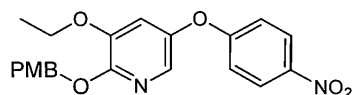


[1967]

[1968] 0℃에서 공기 하에 교반하는 아세톤 (15 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1.1 g, 2.86 mmol) 및 NaHCO_3 (1.679 g, 19.99 mmol)의 용액에 H_2O_2 (0.971 g, 8.57 mmol)를 15분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 NaHSO_3 용액에 첨가하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 1:1, R_f 0.6)에 의해 정제하여 5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-올 (0.6 g, 1.744 mmol, 61.1% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1969] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.37 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.38 (br, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 276.1 (M+H).

[1970] 단계 2: 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4-니트로페녹시)피리딘

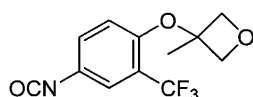


[1971]

[1972] 20℃에서 N_2 하에 교반하는 MeCN (20 mL) 중 1-플루오로-4-니트로벤젠 (141 mg, 0.999 mmol) 및 5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-올 (250 mg, 0.908 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (888 mg, 2.72 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3:1, R_f 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4-니트로페녹시)피리딘 (250 mg, 0.378 mmol, 41.7% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[1973] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 397.1 (M+H).

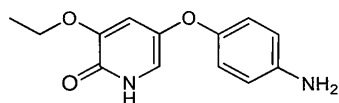
[1974] 단계 3: 3-(4-이소시아네이토-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-메틸옥세탄



[1975]

[1976] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 THF (6 mL) 중 4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (100 mg, 0.405 mmol)의 용액에 트리포스겐 (42.0 mg, 0.142 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다.

[1977] 단계 4: 5-(4-아미노페녹시)-3-에톡시피리딘-2(1H)-온

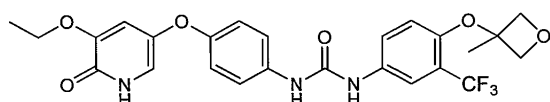


[1978]

[1979] MeOH (15 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4-니트로페녹시)피리딘 (250 mg, 0.631 mmol) 및 Pd/C (6.71 mg, 0.063 mmol, 10%)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응물을 H-큐브® (설정: 20℃, 유량) 및 촉매로서의 10% Pd/C를 사용하여 수소화시켰다. TLC는 혼합물이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 5-(4-아미노페녹시)-3-에톡시피리딘-2(1H)-온 (100 mg, 0.268 mmol, 42.5% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[1980] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.80-6.78 (m, 2H), 6.66-6.63 (m, 4H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.56 (br, 2H), 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 247.1 (M+H).

[1981] 단계 5: 1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

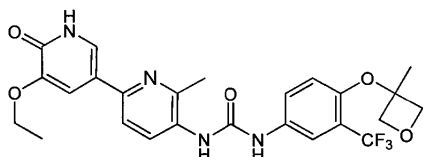


[1982]

[1983] 40℃에서 N₂ 하에 교반하는 THF (15 mL) 중 5-(4-아미노페녹시)-3-에톡시피리딘-2(1H)-온 (100 mg, 0.406 mmol), DMAP (2.480 mg, 0.020 mmol) 및 Et₃N (0.170 mL, 1.218 mmol)의 용액에 3-(4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-메틸옥세탄 (222 mg, 0.812 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 염기성 조건)에 의해 정제하여 1-(4-((5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)옥시)페닐)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (126.16 mg, 0.234 mmol, 57.5% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

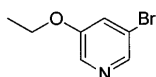
[1984] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 2.0 Hz, 6.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89-4.83 (m, 2H), 4.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 520.1 (M+H).

[1985] 실시예 50: 1-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드



[1986]

[1987] 단계 1: 3-브로모-5-에톡시피리딘



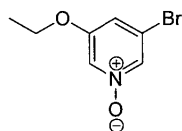
[1988]

[1989] DMF (400mL) 중 5-브로모피리딘-3-올 (45 g, 259 mmol)의 혼합물에 실온에서 K₂CO₃ (71.5 g, 517 mmol) 및 EtI (48.4 g, 310 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS 및 TLC (PE/EA = 5:1,

R_f 0.4)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼에 의해 정제하여 3-브로모-5-에톡시피리딘 (30 g, 135 mmol, 52.2% 수율)을 수득하였다:

[1990] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 204 ($M+2H$).

[1991] 단계 2: 3-브로모-5-에톡시피리딘 1-옥시드

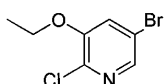


[1992]

[1993] DCM (500 mL) 중 3-브로모-5-에톡시피리딘 (28g, 139 mmol)의 혼합물을 *m*-CPBA (28.7 g, 166 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 10시간 동안 교반하였다. LCMS 및 TLC (DCM/MeOH = 40:1, R_f 0.4)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 NaSO_3 및 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-브로모-5-에톡시피리딘 1-옥시드 (30 g, 128 mmol, 92% 수율)를 수득하였다:

[1994] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 220 ($M+2H$).

[1995] 단계 3: 5-브로모-2-클로로-3-에톡시피리딘

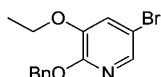


[1996]

[1997] DCM (300 mL) 중 3-브로모-5-에톡시피리딘 1-옥시드 (28g, 128 mmol)의 혼합물을 POCl_3 (168 mL, 1798 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS 및 TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0.6)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시킨 다음, EA와 포화 NaHCO_3 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰으며, 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하여 5-브로모-2-클로로-3-에톡시피리딘 (26 g, 106 mmol, 82% 수율)을 수득하였다:

[1998] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 238 ($M+2H$).

[1999] 단계 4: 2-(벤질옥시)-5-브로모-3-에톡시피리딘

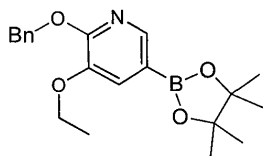


[2000]

[2001] 페닐메탄올 (10 mL) 중 5-브로모-2-클로로-3-에톡시피리딘 (700mg, 2.96 mmol)의 혼합물에 나트륨 (340 mg, 14.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 물로 희석하고, 혼합물을 EA로 추출하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하여 2-(벤질옥시)-5-브로모-3-에톡시피리딘 (751mg, 2.193 mmol, 74.1% 수율)을 수득하였다:

[2002] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 309 ($M+2H$).

[2003] 단계 5: 2-(벤질옥시)-3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

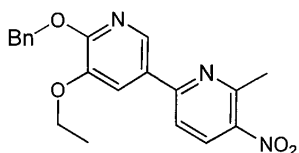


[2004]

[2005] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (15 mL) 중 2-(벤질옥시)-5-브로모-3-에톡시피리딘 (1.5 g, 4.87 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.483 g, 5.84 mmol) 및 KOAc (0.955 g, 9.73 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf) (0.178 g, 0.243 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(벤질옥시)-3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1.2 g, 1.858 mmol, 38.2% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[2006] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35-7.26 (m, 4H), 5.50 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H); ES-LCMS m/z 356.2 (M+H).

[2007] 단계 6: 6'-(벤질옥시)-5'-에톡시-6-메틸-5-니트로-2,3'-비피리딘

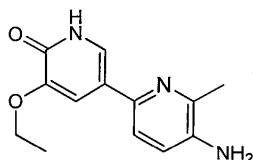


[2008]

[2009] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (6 mL) 및 물 (2.000 mL) 중 2-(벤질옥시)-3-에톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (491 mg, 1.382 mmol), 6-브로모-2-메틸-3-니트로피리딘 (250 mg, 1.152 mmol) 및 Cs₂CO₃ (938 mg, 2.88 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf) (42.1 mg, 0.058 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 초기 100W를 사용하는 CEM 디스커버에서 15분 동안 110℃로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 TLC (DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 목적 생성물 6'-(벤질옥시)-5'-에톡시-6-메틸-5-니트로-2,3'-비피리딘 (250 mg, 0.643 mmol, 55.8% 수율)을 수득하였다:

[2010] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36-8.34 (m, 2H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 5.55 (s, 2H), 4.24-4.19 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.50 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 366.1 (M+H).

[2011] 단계 7: 5-아미노-5'-에톡시-6-메틸-[2,3'-비피리딘]-6'(1'H)-온

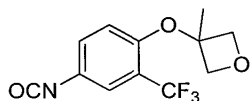


[2012]

[2013] MeOH (15 mL) 중 6'-(벤질옥시)-5'-에톡시-6-메틸-5-니트로-2,3'-비피리딘 (250 mg, 0.684 mmol) 및 10% Pd/C (7.28 mg, 0.068 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응물을 H-큐브 (설정: 20℃, 유량) 및 촉매로서의 10% Pd/C를 사용하여 수소화시켰다. TLC는 혼합물이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 5-아미노-5'-에톡시-6-메틸-[2,3'-비피리딘]-6'(1'H)-온 (150 mg, 0.605 mmol, 88% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[2014] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.86 (br, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 246.1 (M+H).

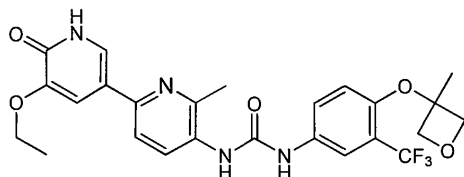
[2015] 단계 8: 3-(4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-메틸옥세탄



[2016]

[2017] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 THF (6 mL) 중 4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (50 mg, 0.202 mmol)의 용액에 트리포스젠 (21.01 mg, 0.071 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2 시간 동안 교반하였다.

[2018] 단계 9: 1-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드

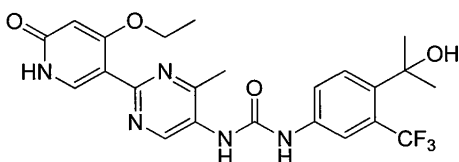


[2019]

[2020] 40℃에서 N₂ 하에 교반하는 THF (10 mL) 중 5-아미노-5'-에톡시-6-메틸-[2,3'-비피리딘]-6'(1'H)-온 (40 mg, 0.163 mmol), DMAP (0.996 mg, 8.15 μmol) 및 Et₃N (0.068 mL, 0.489 mmol)의 용액에 3-(4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-메틸옥세탄 (66.8 mg, 0.245 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(5'-에톡시-6-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[2,3'-비피리딘]-5-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드 (41.7 mg, 0.074 mmol, 45.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

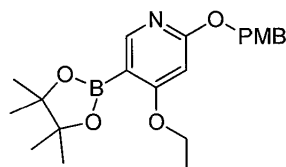
[2021] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.89-4.88 (m, 2H), 4.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.50 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 519.2 (M+H).

[2022] 실시예 51: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2023]

[2024] 단계 1: 4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘



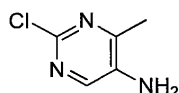
[2025]

[2026] -70℃에서 N₂ 하에 교반하는 THF (40 mL) 중 5-브로모-4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (5.5 g, 16.26 mmol)의 용액에 n-BuLi (7.81 mL, 19.52 mmol)를 1분 동안 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액에 교반하면서 -70℃에서 THF (1 mL) 중 4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1.7 g, 4.41 mmol, 27.1% 수율)을 첨가하였다. 용액

을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1.7 g, 4.41 mmol, 27.1% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[2027] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.00 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H); ES-LCMS m/z 386.2 (M +H).

[2028] 단계 2: 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민

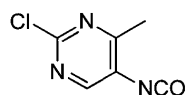


[2029]

[2030] 20℃에서 N_2 하에 교반하는 MeOH (600 mL) 중 2,4-디클로로-6-메틸-5-니트로피리미딘 (20 g, 96 mmol) 및 NH_4Cl (51.4 g, 962 mmol)의 용액에 아연 (62.9 g, 962 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 50시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30:1)에 의해 정제하였다. TLC (EA/EA=1 = 1:1, R_f 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민 (1.8 g, 12.54 mmol, 13.04% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2031] ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.92 (s, 1H), 2.33 (s, 3H); ES-LCMS m/z 144.1 (M+1).

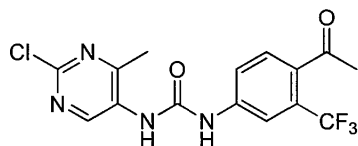
[2032] 단계 3: 2-클로로-5-이소시아네이트-4-메틸피리미딘



[2033]

[2034] 20℃에서 N_2 하에 교반하는 THF (8 mL) 중 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민 (250 mg, 1.741 mmol)의 용액에 트리포스겐 (181 mg, 0.609 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. ES-LCMS m/z 202.1 (M+32).

[2035] 단계 4: 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

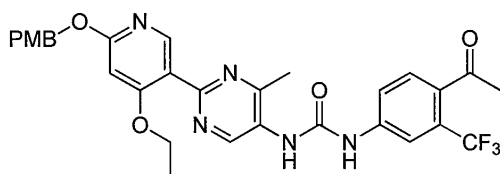


[2036]

[2037] 40℃에서 N_2 하에 교반하는 THF (6 mL) 중 1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)에타논 디히드로클로라이드 (300 mg, 1.087 mmol), DMAP (398 mg, 3.26 mmol) 및 Et_3N (7.57 μL , 0.054 mmol)의 용액에 2-클로로-5-이소시아네이트-4-메틸피리미딘 (240 mg, 1.413 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 1:1, R_f 0.2)에 의해 정제하여 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (30 mg, 0.080 mmol, 7.41% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2038] ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); ES-LCMS m/z 373.1 (M+H).

[2039] 단계 5: 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

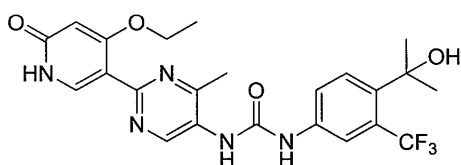


[2040]

[2041] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1.000 mL) 중 (4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)보론산 (73.2 mg, 0.241 mmol), 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (90 mg, 0.241 mmol) 및 Cs₂CO₃ (197 mg, 0.604 mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂ (8.47 mg, 0.012 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 초기 정상을 사용하는 CEM 디스크버에서 20분 동안 110℃로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 용액을 농축시키고, EA와 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (30 mg, 0.050 mmol, 20.86% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[2042] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (br. s., 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 596.1 (M+H).

[2043] 단계 6: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

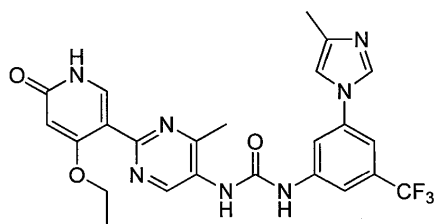


[2044]

[2045] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 DCM (10 mL) 중 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (50 mg, 0.084 mmol)의 용액에 MeMgBr (0.168 mL, 0.504 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액에 포화 NH₄Cl 용액을 첨가하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 불순한 생성물의 담황색 고체를 수득하였다. 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (4.18 mg, 8.28 μmol, 9.87% 수율)의 백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4):

[2046] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 9.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 492. (M+1).

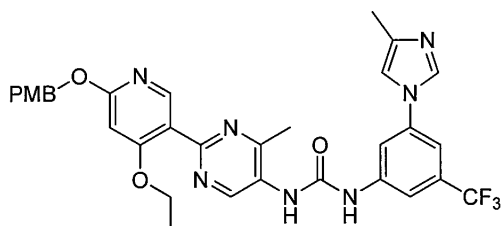
[2047] 실시예 52: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2048]

[2049]

단계 1: 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2050]

[2051]

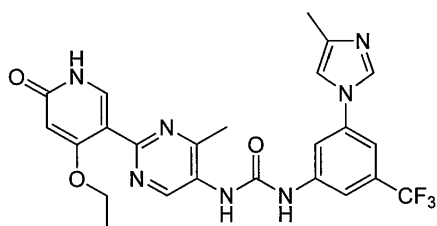
20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (3 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (0.2 g, 0.506 mmol)의 용액에 Et₃N (0.106 mL, 0.759 mmol) 및 DPPA (0.167 g, 0.607 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에, 1,4-디옥산 1 mL 중 3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.122 g, 0.506 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 용액을 교반하면서 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (60 mg, 0.095 mmol, 18.7% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[2052]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.40-1.36 (m, 3H); ES-LCMS m/z 634.2 (M+H).

[2053]

단계 2: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2054]

[2055]

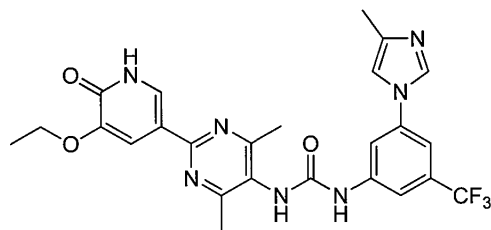
20℃에서 N₂ 하에 교반하는 DCM (5 mL) 중 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (70 mg, 0.110 mmol)의 용액에 MeOH 중 HCl (0.5 mL, 2.000 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 32-62(B%))에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 디히드로클로라이드 (17.58 mg, 0.030 mmol, 27.0% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0.4):

[2056]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.49 (s, 1H), 9.47 - 9.44 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H),

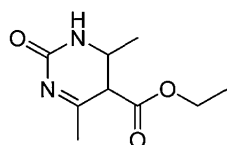
7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 514.2 (M+H).

[2057] 실시예 53: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2058]

[2059] 단계 1: 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트

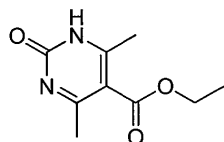


[2060]

[2061] EtOH (35 mL) 중 에틸 3-옥소부타노에이트 (16.27 g, 125 mmol), 아세트알데히드 (5.51 g, 125 mmol), 우레아 (7.51 g, 125 mmol), 및 빙초산 (1 mL, 17.47 mmol)의 혼합물을 350 mL 압력 플라스크에서 90°C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기-건조시켜 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (12 g, 60.5 mmol, 48.4% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[2062] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (br. s., 1H), 7.18 (br. s., 1H), 4.13 - 3.95 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS m/z 199.0 (M+H).

[2063] 단계 2: 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트

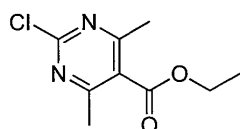


[2064]

[2065] 0°C에서 N_2 하에 교반하는 질산 (12 mL, 17.66 mmol)에 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (3.5 g, 17.66 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 용액을 빙수 60 g에 부은 다음, EA로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (2.6 g, 13.25 mmol, 75% 수율)를 수득하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6):

[2066] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.71-13.48 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 197.1 (M+H).

[2067] 단계 3: 에틸 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트



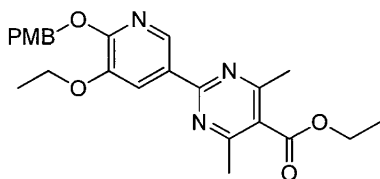
[2068]

[2069] 20°C에서 N_2 하에 교반하는 POCl_3 (10.42 mL, 122 mmol) 및 DIEA (33 mL, 189 mmol)의 용액에 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (2.4 g, 12.23 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 80

℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO_3 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.7)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (1.6 g, 7.45 mmol, 60.9% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[2070] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 215.1 (M+H).

[2071] 단계 4: 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트

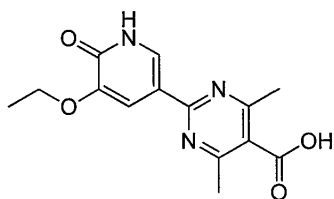


[2072]

[2073] 20℃에서 N_2 하에 교반하는 1,4-디옥산 (15 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (2.51 g, 6.52 mmol), 에틸 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (1.4 g, 6.52 mmol) 및 Cs_2CO_3 (4.25 g, 13.04 mmol)의 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.477 g, 0.652 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 용기를 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1, 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 2:1, R_f 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (1.7 g, 3.89 mmol, 59.6% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2074] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86-8.82 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 6H), 1.52 - 1.45 (m, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z 438.2 (M+H).

[2075] 단계 5: 2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실산



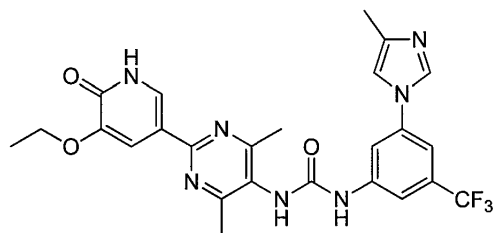
[2076]

[2077] 20℃에서 N_2 하에 교반하는 THF (5 mL) 중 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (500 mg, 1.143 mmol)의 용액에 NaOH (2.5 mL, 6.25 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 진한 HCl을 사용하여 pH = 7.0으로 교반하면서 중화시켰다. 이어서, 여과하고, 여과물 케이크를 물 (10 mL)로 세척하였다. 여과물 케이크를 진공 하에 건조시켜 2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실산 (300 mg, 1.037 mmol, 91% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0.4):

[2078] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 6H), 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS m/z 290.2 (M+H).

[2079] 단계 6: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다

졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2080]

[2081]

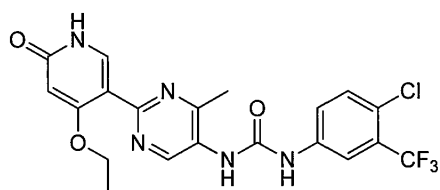
20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카복실산 (150 mg, 0.519 mmol), 3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (125 mg, 0.519 mmol) 및 Et₃N (79 mg, 0.778 mmol)의 용액에 DPPA (171 mg, 0.622 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC/칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구매 프로파일 설명: 15-55(B%))에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)-3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 디히드로클로라이드 (11.53 mg, 3.67%)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0.4):

[2082]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.44-9.40 (m, 1H), 8.27-8.23 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 528.2 (M+H).

[2083]

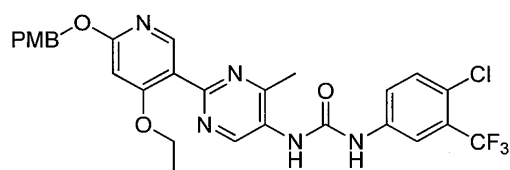
실시예 54: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2084]

[2085]

단계 1: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2086]

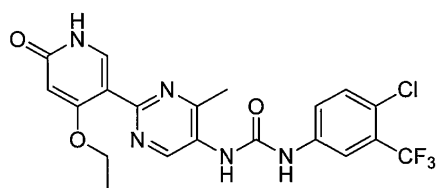
[2087]

20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실산 (200 mg, 0.506 mmol)의 용액에 Et₃N (0.106 mL, 0.759 mmol) 및 DPPA (167 mg, 0.607 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에, 1,4-디옥산 1 mL 중 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (79 mg, 0.405 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 용액을 교반하면서 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (25 mg, 0.043 mmol, 8.41% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[2088]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.42-1.39 (m, 3H); ES-LCMS m/z 588.1 (M+H).

[2089] 단계 2: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

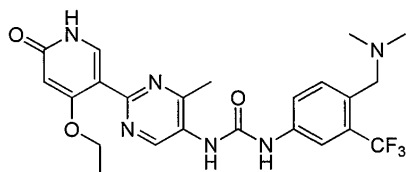


[2090]

[2091] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 DCM (2 mL) 중 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (25 mg, 0.043 mmol)의 용액에 MeOH 중 HCl (0.5 mL, 2.000 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN /유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 33-63(B%))에 의해 정제하여 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 히드로클로라이드 (6.15 mg, 0.012 mmol, 28.5% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0.4):

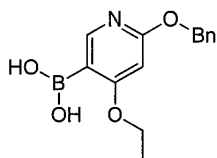
[2092] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.34 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 468 (M+H).

[2093] 실시예 55: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2094]

[2095] 단계 1: (6-(벤질옥시)-4-에톡시피리딘-3-일)보론산

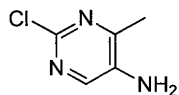


[2096]

[2097] -70℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 THF (12 mL) 중 2-(벤질옥시)-4-에톡시-5-아이오도피리딘 (500 mg, 1.408 mmol)의 용액에 n-BuLi (0.619 mL, 1.549 mmol)를 1분 동안 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액에 THF (1 mL) 중 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (288 mg, 1.549 mmol)을 교반하면서 -70℃에서 천천히 첨가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 NH₄Cl 용액을 첨가하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. (6-(벤질옥시)-4-에톡시피리딘-3-일)보론산 (300 mg, 1.099 mmol, 78% 수율)을 수득하였다. TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0.4):

[2098] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (br. s., 1H), 7.46-7.22 (m, 5H), 6.15 (br. s., 1H), 5.26 (br. s., 2H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.7 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 274.1 (M+1).

[2099] 단계 2: 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민

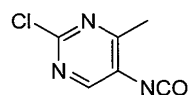


[2100]

[2101] 20℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 MeOH (600 mL) 중 2,4-디클로로-6-메틸-5-니트로피리미딘 (20 g, 96 mmol) 및 20 (51.4 g, 962 mmol)의 용액에 아연 (62.9 g, 962 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 50시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30:1)에 의해 정제하였다. TLC (EA/EA=1 = 1:1, R_f 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민 (1.8 g, 12.54 mmol, 13.04% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2102] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (s, 1H), 2.33 (s, 3H); ES-LCMS m/z 144.1 (M+H).

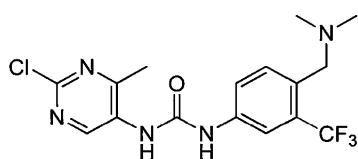
[2103] 단계 3: 2-클로로-5-이소시아네이트-4-메틸피리미딘



[2104]

[2105] 20℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 THF (8 mL) 중 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민 (250 mg, 1.741 mmol)의 용액에 트리포스젠 (181 mg, 0.609 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. ES-LCMS m/z 202.1 (M+32).

[2106] 단계 4: 1-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

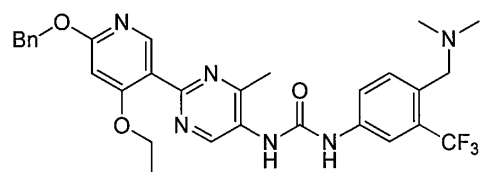


[2107]

[2108] 40℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 THF (6 mL) 중 4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 디히드로클로라이드 (200 mg, 0.687 mmol), DMAP (252 mg, 2.061 mmol) 및 Et₃N (4.79 μL, 0.034 mmol)의 용액에 2-클로로-5-이소시아네이트-4-메틸피리미딘 (175 mg, 1.030 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 1:1, R_f 0.2)에 의해 정제하여 1-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (210 mg, 0.542 mmol, 79% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2109] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (br. s., 2H), 2.83-2.77 (m, 6H), 2.53 (s, 3H); ES-LCMS m/z 388.1 (M+H).

[2110] 단계 5: 1-(2-(6-(벤질옥시)-4-에톡시피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2111]

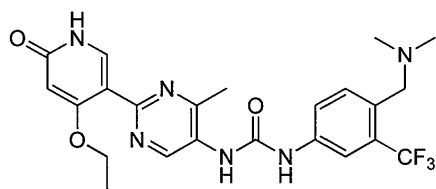
[2112] 20℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 1,4-디옥산 (9 mL) 및 물 (3.00 mL) 중 (6-(벤질옥시)-4-에톡시피리딘-3-일)보론산 (127 mg, 0.464 mmol), 1-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

오로메틸)페닐)우레아 (150 mg, 0.387 mmol) 및 Cs_2CO_3 (315 mg, 0.967 mmol)의 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13.58 mg, 0.019 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 초기 정상을 사용하는 CEM 디스커버에서 20분 동안 110℃로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 용액을 농축시키고, EA와 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 1:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 1:1, R_f 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을

합하고, 농축시켜 1-(2-(6-(벤질옥시)-4-에톡시피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로 메틸)페닐)우레아 (30 mg, 0.052 mmol, 13.36% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[2113] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.11 (br. s., 1H), 9.31 (s, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.72 (s, 3H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 581.0 (M+H).

[2114] 단계 6: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

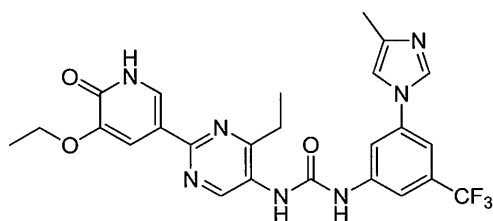


[2115]

[2116] 20℃에서 N_2 분위기 하에 교반하는 MeOH (10 mL) 중 1-(2-(6-(벤질옥시)-4-에톡시피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (30 mg, 0.052 mmol)의 용액에 Pd/C (3 mg, 물 중 10%)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/ H_2O , 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드 (10.86 mg, 0.019 mmol, 36.5% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0.3):

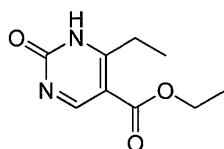
[2117] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 491.1 (M+H).

[2118] 실시예 56: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2119]

[2120] 단계 1: 에틸 6-에틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트

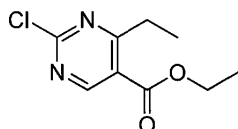


[2121]

[2122] 트리에톡시메탄 (20.36 g, 137 mmol) 중 우레아 (7.5 g, 125 mmol), 에틸 3-옥소펜타노에이트 (19.80 g, 137 mmol)의 용액을 28시간 동안 교반하면서 EtOH를 80℃에서 N₂ 분위기 하에 증류시켰다. 이어서, 혼합물을 20℃로 냉각시키고, EtOH (50 mL)를 첨가하고, EtOH (50 mL) 중 NaOEt (12.75 g, 187 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 혼합물을 20℃로 냉각시킨 다음, 물 (100 mL)을 첨가하고, AcOH (10 mL)를 20℃-30℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 여과하고, 고체를 물 (150 mL)로 세척하고, 건조시켜 에틸 6-에틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (12 g, 61.2 mmol, 49.0% 수율)를 수득하였다.

[2123] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.87 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS m/z 197.0 (M+H).

[2124] 단계 2: 에틸 2-클로로-4-에틸피리미딘-5-카르복실레이트

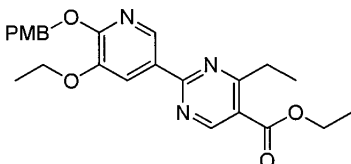


[2125]

[2126] 에틸 4-에틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (2.4 g, 12.23 mmol)를 실온에서 POCl₃ (28.1 g, 183 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-클로로-4-에틸피리미딘-5-카르복실레이트 (0.7 g, 3.26 mmol, 26.7% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[2127] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 1.42-1.38 (m, 3H), 1.32-1.28 (m, 3H).

[2128] 단계 3: 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-카르복실레이트

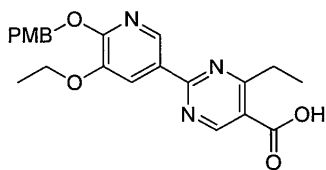


[2129]

[2130] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (9 mL) 및 물 (3.00 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (0.897 g, 2.329 mmol), 에틸 2-클로로-4-에틸피리미딘-5-카르복실레이트 (0.5 g, 2.329 mmol) 및 Cs₂CO₃ (1.518 g, 4.66 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf) (0.170 g, 0.233 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 용기를 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1, 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 2:1, R_f 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-카르복실레이트 (0.7 g, 1.600 mmol, 68.7% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2131] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 5.50 (s, 2H), 4.40 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.20-3.18 (m, 2H), 1.48 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS m/z 438.2 (M+H).

[2132] 단계 4: 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-카르복실산

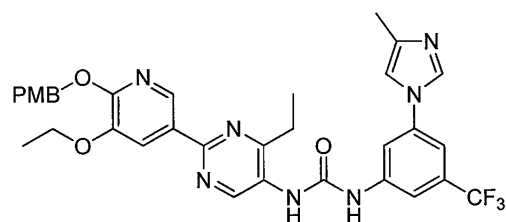


[2133]

[2134] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 MeOH (5 mL) 중 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-카르복실레이트 (0.7 g, 1.600 mmol)의 용액에 NaOH (5 mL, 12.50 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 진한 HCl을 사용하여 pH = 7.0으로 교반하면서 중화시켰다. 이어서, 여과하고, 여과물 케이크를 물 (10 mL)로 세척하였다. 여과물 케이크를 진공 하에 건조시켜 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-카르복실산 (0.5 g, 1.221 mmol, 76% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0.4):

[2135] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.8-8.77 (m, 1H), 8.76-8.72 (m, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.16-3.11 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS m/z 410.1 (M+H).

[2136] 단계 5: 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

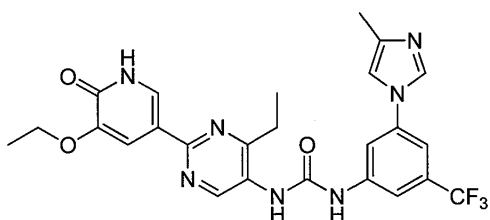


[2137]

[2138] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-카르복실산 (150 mg, 0.366 mmol), 3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (88 mg, 0.366 mmol) 및 Et₃N (55.6 mg, 0.550 mmol)의 용액에 DPPA (121 mg, 0.440 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (50 mg, 0.077 mmol, 21.07% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4):

[2139] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.74-8.72 (m, 1H), 8.12 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.98 (br. s., 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.42 (td, J = 7.3, 14.6 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 648.3 (M+H).

[2140] 단계 6: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

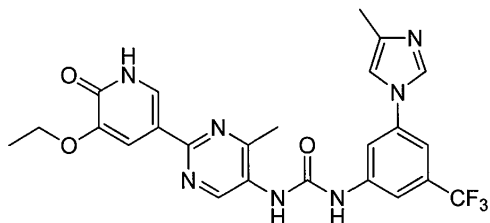


[2141]

[2142] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 DCM (5 mL) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (50 mg, 0.077 mmol)의 용액에 MeOH 중 HCl (1 mL, 4.00 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 25-55(B%))에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-에틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 디히드로클로라이드 (10.25 mg, 0.017 mmol, 21.67% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0.4):

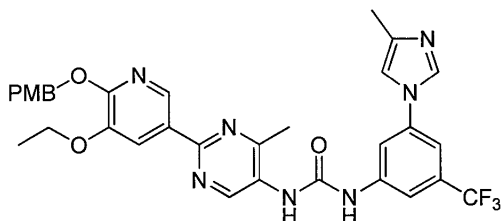
[2143] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.95-11.87 (m, 1H), 10.44 (br. s., 1H), 9.56 (br. s., 1H), 8.98 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.10-7.87 (m, 4H), 7.74 (br. s., 1H), 7.59 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 528.2 (M+H).

[2144] 실시예 57: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2145]

[2146] 단계 1: 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

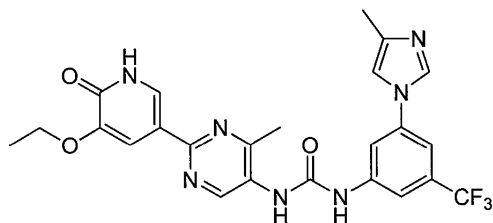


[2147]

[2148] 20℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 1,4-디옥산 (4 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (0.2 g, 0.506 mmol)의 용액에 Et₃N (0.106 mL, 0.759 mmol) 및 DPPA (0.167 g, 0.607 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물에, 1,4-디옥산 1 mL 중 3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.122 g, 0.506 mmol)의 용액을 첨가하고, 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM: MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (70 mg, 0.110 mmol, 21.84% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[2149] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS m/z 634.2 (M+H).

[2150] 단계 2: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2151]

[2152]

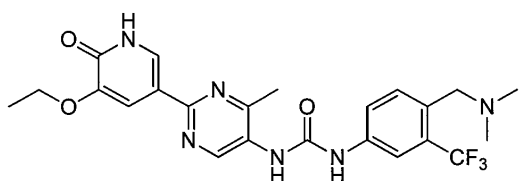
20℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 DCM (5 mL) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (70 mg, 0.110 mmol)의 용액에 MeOH 중 HCl (0.5 mL, 2.000 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC; 칼럼: 제미니: C18 150*25mm*10μl; 이동상 A: 물+0.1% HCl / 이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분/ 실행 시간: 15분 / 구배 프로파일 설명: 18-48(B%))에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 디히드로클로라이드 (39.06 mg, 0.065 mmol, 58.5% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4):

[2153]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (br. s., 1H), 9.64 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 514.1 (M+H).

[2154]

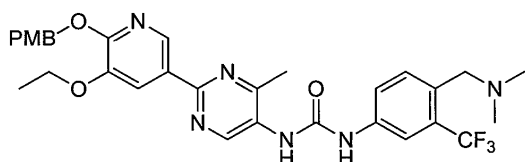
실시예 58: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2155]

[2156]

단계 1: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2157]

[2158]

20℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (0.2 g, 0.506 mmol)의 용액에 Et₃N (0.106 mL, 0.759 mmol) 및 DPPA (0.167 g, 0.607 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에, 1,4-디옥산 1 mL 중 4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.088 g, 0.405 mmol)의 용액을 첨가하고, 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (110 mg, 0.180 mmol, 35.6% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다.

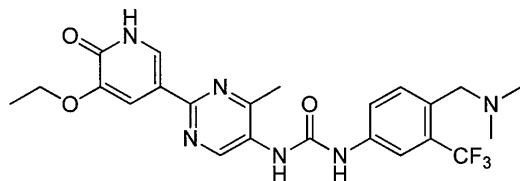
[2159]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (br. s., 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 611.1 (M+H).

[2160]

단계 2: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-

3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2161]

[2162]

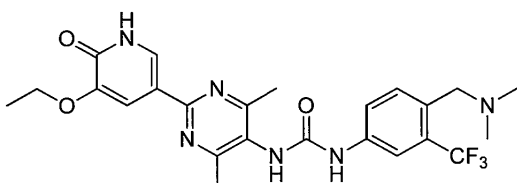
20℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 DCM (2 mL) 중 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (110 mg, 0.180 mmol)의 용액에 MeOH 중 HCl (0.5 mL, 2.000 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl)/이동상 B: MeCN /유량: 25 mL/분/실행 시간: 15분/ 구배 프로파일 설명: 15-45(B%))에 의해 정제하여 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드 (21.34 mg, 0.037 mmol, 20.5% 수율)의 황색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0.4):

[2163]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 2.1, 5.4 Hz, 2H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 491.2 (M+H).

[2164]

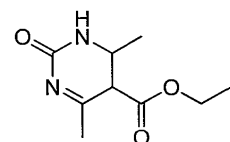
실시예 59: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)우레아



[2165]

[2166]

단계 1: 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2,5,6-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트



[2167]

[2168]

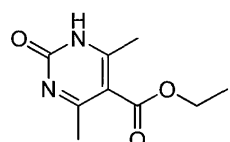
EtOH (35 mL) 중 에틸 3-옥소부타노에이트 (16.27 g, 125 mmol), 아세트알데히드 (5.51 g, 125 mmol), 우레아 (7.51 g, 125 mmol), 및 빙초산 (1 mL, 17.47 mmol)의 혼합물을 350 mL 압력 플라스크에서 90℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기-건조시켜 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (12 g, 60.5 mmol, 48.4% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[2169]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (br. s., 1H), 7.18 (br. s., 1H), 4.13 - 3.95 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS m/z 202.1 (M+H).

[2170]

단계 2: 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트

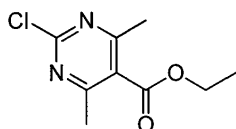


[2171]

[2172] 0℃에서 N₂ 하에 교반하는 질산 (12 mL, 17.66 mmol)에 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (3.5 g, 17.66 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 용액을 빙수 60 g에 부은 다음, EA로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (2.6 g, 13.25 mmol, 75% 수율)를 수득하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6):

[2173] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.71-13.48 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 197.1 (M+H).

[2174] 단계 3: 에틸 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트

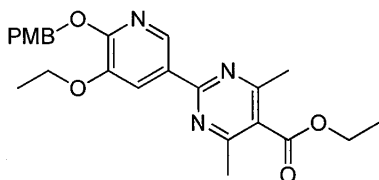


[2175]

[2176] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 POCl₃ (10.42 mL, 122 mmol) 및 DIEA (33 mL, 189 mmol)의 용액에 에틸 4,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (2.4 g, 12.23 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.7)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (1.6 g, 7.45 mmol, 60.9% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

[2177] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 215.2 (M+H).

[2178] 단계 4: 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트

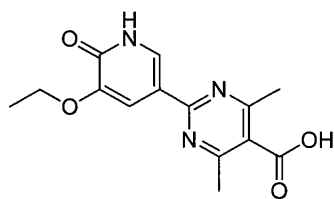


[2179]

[2180] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (15 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (2.51 g, 6.52 mmol), 에틸 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (1.4 g, 6.52 mmol) 및 Cs₂CO₃ (4.25 g, 13.04 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf) (0.477 g, 0.652 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 용기를 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10:1, 5:1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 2:1, R_f 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (1.7 g, 3.89 mmol, 59.6% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2181] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86-8.82 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 6H), 1.52 - 1.45 (m, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS m/z 438.2 (M+H).

[2182] 단계 5: 2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실산

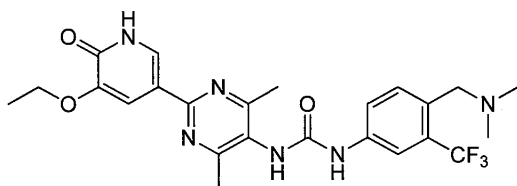


[2183]

[2184] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 THF (5 mL) 중 에틸 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실레이트 (500 mg, 1.143 mmol)의 용액에 NaOH (2.5 mL, 6.25 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 진한 HCl을 사용하여 pH = 7.0으로 교반하면서 중화시켰다. 이어서, 여과하고, 여과물 케이크를 물 (10 mL)로 세척하였다. 여과물 케이크를 진공 하에 건조시켜 2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실산 (300 mg, 1.037 mmol, 91.0% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0.4):

[2185] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 6H), 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS m/z 290.1 (M+H).

[2186] 단계 6: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)우레아

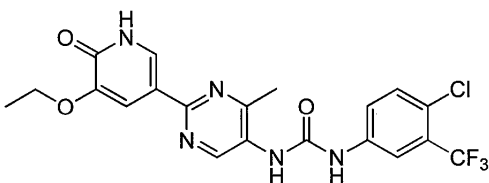


[2187]

[2188] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (8 mL) 중 2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-카르복실산 (150 mg, 0.519 mmol), 4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (113 mg, 0.519 mmol) 및 Et₃N (79 mg, 0.778 mmol)의 용액에 DPPA (171 mg, 0.622 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC/칼럼: ASB C18 150*25mm / 이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구매 프로파일 설명: 15-55(B%))에 의해 정제하여 황색 고체 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드 (14.17 mg, 0.024 mmol, 4.72% 수율)를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0.4):

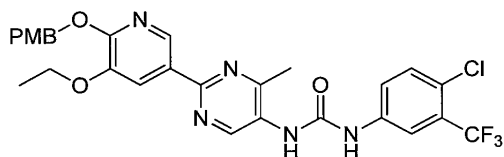
[2189] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.59 (s, 6H), 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 505.3 (M+H).

[2190] 실시예 60: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2191]

[2192] 단계 1: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2193]

[2194]

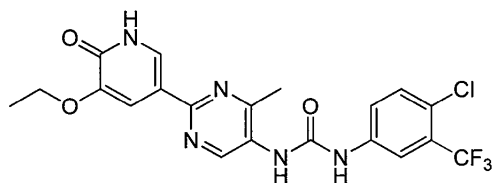
20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실산 (100 mg, 0.253 mmol)의 용액에 Et₃N (0.053 mL, 0.379 mmol) 및 DPPA (84 mg, 0.303 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에, 1,4-디옥산 (1 mL) 1 mL 중 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (39.6 mg, 0.202 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 용액을 교반하면서 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (70 mg, 0.088 mmol, 34.8% 수율)의 희백색 고체를 수득하였다.

[2195]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.16-4.13 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.44-1.41 (m, 3H); ES-LCMS m/z 588.0 (M+H).

[2196]

단계 2: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2197]

[2198]

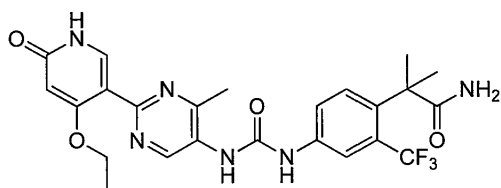
20℃에서 N₂ 하에 교반하는 DCM (2 mL) 중 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (70 mg, 0.088 mmol)의 용액에 MeOH 중 HCl (0.5 mL, 2.000 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl)/이동상 B: MeCN /유량: 25 mL/분/실행 시간: 15분/ 구배 프로파일 설명: 40-70(B%))에 의해 정제하여 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 히드로클로라이드 (35.11 mg, 0.069 mmol, 78% 수율)의 황색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0.4).

[2199]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 467.9 (M+H).

[2200]

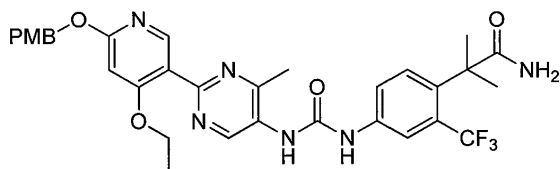
실시예 61: 2-(4-(3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드



[2201]

[2202]

단계 1: 2-(4-(3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드



[2203]

[2204]

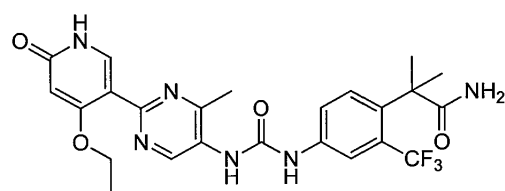
20℃에서 N₂ 하에 교반하는 디옥산 (5 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (0.2 g, 0.506 mmol)의 용액에 Et₃N (0.106 mL, 0.759 mmol) 및 DPPA (0.167 g, 0.607 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에, 1,4-디옥산 1 mL 중 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드 (0.125 g, 0.506 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 용액을 교반하면서 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 2-(4-(3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드 (25 mg, 0.039 mmol, 7.74% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2205]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.37-1.35 (m, 3H); ES-LCMS m/z 639.2 (M+H).

[2206]

단계 2: 2-(4-(3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드



[2207]

[2208]

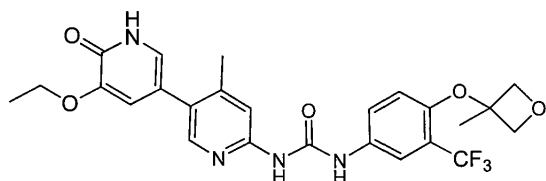
20℃에서 N₂ 하에 교반하는 DCM (3 mL) 중 2-(4-(3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드 (25 mg, 0.039 mmol)의 용액에 MeOH 중 HCl (0.5 mL, 2.000 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 20-50(B%))에 의해 정제하여 2-(4-(3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드 히드록로라이드 (9.34 mg, 0.017 mmol, 43.0% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0.4):

[2209]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.35 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3H)ES-LCMS m/z 519.1 (M+H).

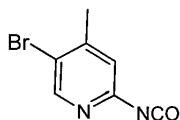
[2210]

실시예 62: 1-(5'-(4-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시))-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2211]

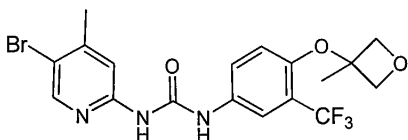
[2212] 단계 1: 5-브로모-2-이소시아네이트-4-메틸피리딘



[2213]

[2214] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 THF (6 mL) 중 5-브로모-4-메틸피리딘-2-아민 (500 mg, 2.67 mmol)의 용액에 트리포스젠 (278 mg, 0.936 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다.

[2215] 단계 2: 1-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

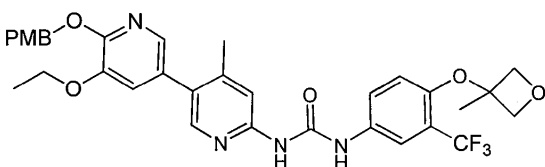


[2216]

[2217] 40℃에서 N₂ 하에 교반하는 THF (8 mL) 중 4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (453 mg, 1.831 mmol), DMAP (11.18 mg, 0.092 mmol) 및 Et₃N (0.765 mL, 5.49 mmol)의 용액에 5-브로모-2-이소시아네이트-4-메틸피리딘 (500 mg, 1.831 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (500 mg, 0.880 mmol, 48.1% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2218] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); ES-LCMS m/z (M+H) 459.8, 461.9.

[2219] 단계 3: 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-4-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



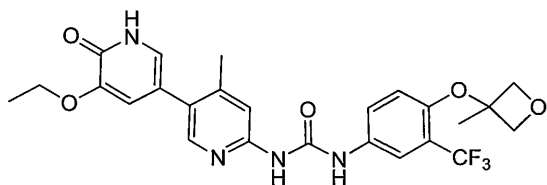
[2220]

[2221] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 DMF (12 mL) 및 물 (4.00 mL) 중 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (126 mg, 0.326 mmol), 1-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (150 mg, 0.326 mmol) 및 Cs₂CO₃ (265 mg, 0.815 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf) (11.92 mg, 0.016 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 초기 100W를 사용하는 CEM 디스커버에서 130℃로 30분 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 TLC (DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-4-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (70 mg, 0.068 mmol, 20.85% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[2222] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (br, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 639.2 (M+H).

[2223] 단계 4: 1-(5'-에톡시-4-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥

시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2224]

[2225]

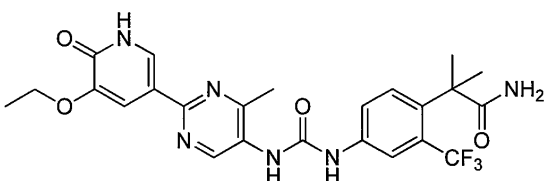
화합물 1-(5'-에톡시-6'-((4-메톡시벤질)옥시)-4-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (70 mg, 0.110 mmol)에 실온에서 DCM 중 TFA (3 mL, 4.46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 염기성 조건)에 의해 정제하여 1-(5'-에톡시-4-메틸-6'-옥소-1',6'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)-3-(4-((3-메틸옥세탄-3-일)옥시)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (26 mg, 0.049 mmol, 44.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0.3):

[2226]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.70-6.67 (m, 2H), 6.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.09-4.04 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 519.2 (M+H).

[2227]

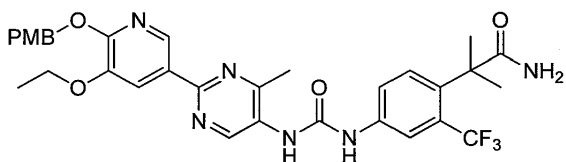
실시예 63: 2-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드



[2228]

[2229]

단계 1: 2-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드



[2230]

[2231]

20℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 1,4-디옥산 (4 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (0.2 g, 0.506 mmol)의 용액에 Et₃N (0.106 mL, 0.759 mmol) 및 DPPA (0.167 g, 0.607 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물에, 1,4-디옥산 1 mL 중 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드 (0.125 g, 0.506 mmol)의 용액을 첨가하고, 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM: MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 2-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드 (0.15 g, 0.235 mmol, 46.4% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

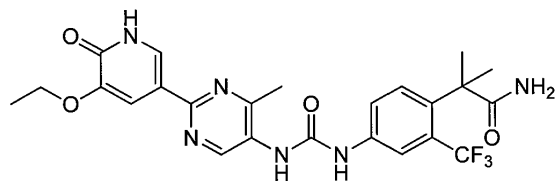
[2232]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H) 8.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.35-1.33 (m, 3H); LCMS m/z: 639.8 (M+H).

[2233]

단계 2: 2-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오

로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드



[2234]

[2235]

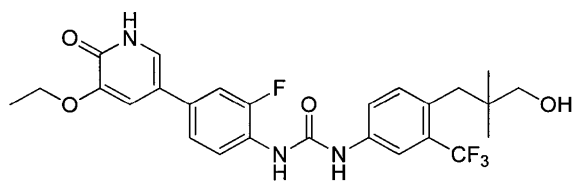
20℃에서 N₂ 분위기 하에 교반하는 DCM (5 mL) 중 2-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드 (150 mg, 0.235 mmol)의 용액에 MeOH 중 HCl (0.5 mL, 2.000 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC/칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 17-47(B%))에 의해 정제하여 2-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판아미드 히드로클로라이드 (69.57 mg, 0.121 mmol, 51.6% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0.4):

[2236]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 519.1 (M+H).

[2237]

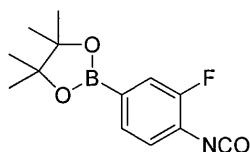
실시예 64: 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2238]

[2239]

단계 1: 2-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란



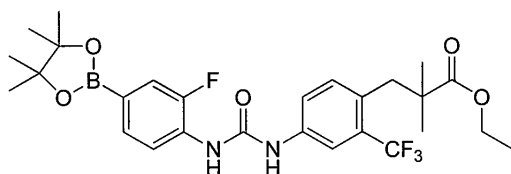
[2240]

[2241]

THF (10mL) 중 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (450mg, 1.898 mmol)의 혼합물에 트리프로스젠 (225 mg, 0.759 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 2-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (478 mg, 1.733 mmol, 91% 수율)을 수득하였다.

[2242]

단계 2: 에틸 3-(4-(3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로판노에이트



[2243]

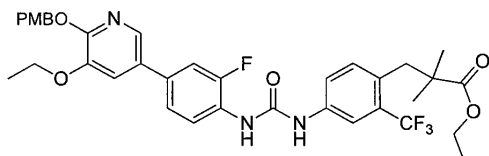
[2244]

THF (20mL) 중 2-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (415 mg, 1.578 mmol)의 혼합물에 Et₃N (0.440 mL, 3.16 mmol) 및 에틸 3-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로

파노에이트 (456 mg, 1.578 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 (PE/EA = 3:1, R_f 0.2)에 의해 정제하여 에틸 3-(4-(3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (857mg, 1.341 mmol, 85% 수율)를 수득하였다.

[2245] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54(d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.29-1.25 (m, 3H); 1.23 (s, 6H), ES-LCMS m/z 553.1(M+H).

[2246] 단계 3: 3-(4-(3-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트

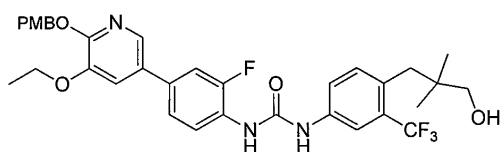


[2247]

[2248] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 에틸 3-(4-(3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (150 mg, 0.272 mmol)의 혼합물에 N_2 하에 5-브로모-3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (100 mg, 0.296 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (19.87 mg, 0.027 mmol) 및 Cs_2CO_3 (177 mg, 0.543 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 110℃에서 30 분 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 TLC에 의해 정제하여 에틸 3-(4-(3-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (104 mg, 0.133 mmol, 49.1% 수율)를 수득하였다.

[2249] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.11-8.05 (m, 1H), 7.85 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 4H), 7.17(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 1.40-1.39 (m, 3H), 1.38-1.37 (m, 3H), 1.25 (s, 6H); ES-LCMS m/z 564.2 (M-PMB+H).

[2250] 단계 4: 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2251]

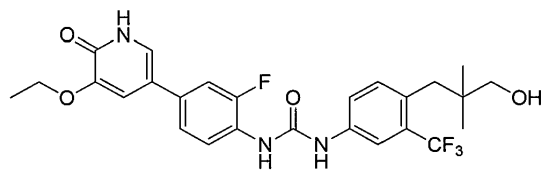
[2252] THF (10 mL) 중 에틸 3-(4-(3-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2,2-디메틸프로파노에이트 (80 mg, 0.117 mmol)의 혼합물에 N_2 하에 LAH (4.44 mg, 0.117 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 TLC (PE/EA = 2:1, R_f 0.2)에 의해 정제하여 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (30 mg, 0.042 mmol, 35.8% 수율)를 수득하였다.

[2253] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.11-8.07 (m, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.99-6.77 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.38-1.34 (m, 3H), 1.22 (s, 6H); ES-LCMS m/z 522.0(M-PMB+H).

[2254] 단계

5:

1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

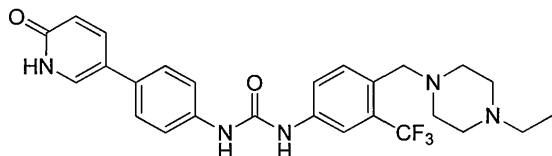


[2255]

[2256] MeOH (5 mL) 중 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (30 mg, 0.047 mmol)의 혼합물에 N_2 하에 Pd/C (4.98 mg, 0.047 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (2.79 mg, 5.26 μ mol, 11.24% 수율)를 수득하였다:

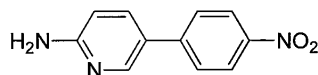
[2257] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.15-8.13 (m, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 4.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (s, 6H); ES-LCMS m/z 522.2 (M+H).

[2258] 실시예 65: 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아



[2259]

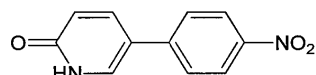
[2260] 단계 1: 4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린



[2261]

[2262] 1,4-디옥산 (30 mL) 및 물 (5 mL) 중 5-브로모피리딘-2-아민 (2 g, 11.56 mmol), (4-니트로페닐)보론산 (1.930 g, 11.56 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (0.423 g, 0.578 mmol), Cs_2CO_3 (7.53 g, 23.12 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (20 mL x 2)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(4-니트로페닐)피리딘-2-아민 (1 g, 4.65 mmol, 40.2% 수율)을 수득하였다; ES-LCMS m/z 216.1 (M+1).

[2263] 단계 2: 5-(4-니트로페닐)피리딘-2(1H)-온

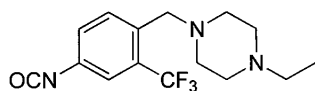


[2264]

[2265] H_2SO_4 (33.2 mL, 3.5 M, 116 mmol) 중 5-(4-니트로페닐)피리딘-2-아민 (1 g, 4.65 mmol)의 혼합물에 0℃에서 $NaNO_2$ (20.10 mL, 2 M, 40.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 이후 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 빙수에 붓고, DCM (200 mL x 2)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-(4-니트로페닐)피리딘-2(1H)-온 (800 mg, 3.70 mmol, 80% 수율)을 수득하였다:

[2266] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-8.27 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 1H); ES-LCMS m/z 217.1 (M+H).

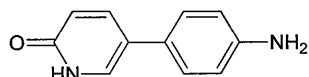
[2267] 단계 3: 1-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2268]

[2269] THF (10 mL) 중 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (80 mg, 0.278 mmol)의 혼합물에 트리포스겐 (27.3 mg, 0.092 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 30분 동안 70°C로 가열하고, 혼합물을 농축시켜 1-에틸-4-(4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진 (84 mg, 0.268 mmol, 96% 수율)을 수득하였다.

[2270] 단계 4: 5-(4-아미노페닐)피리딘-2(1H)-온

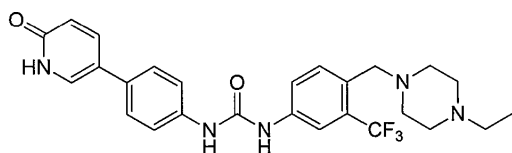


[2271]

[2272] MeOH (20 mL) 중 5-(4-니트로페닐)피리딘-2(1H)-온 (800 mg, 3.70 mmol), 니켈 (21.72 mg, 0.370 mmol)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에 20 psi에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 5-(4-아미노페닐)피리딘-2(1H)-온 (400 mg, 2.148 mmol, 58.1% 수율)을 수득하였다:

[2273] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88-7.85 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.58-7.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79-6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62-6.59 (d, J = 10.2 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 187.1 (M+H).

[2274] 단계 5: 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아

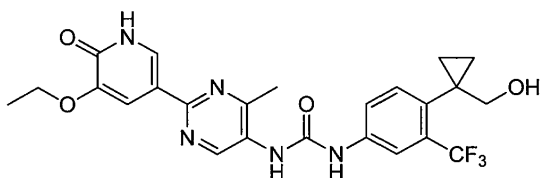


[2275]

[2276] THF (10 mL) 중 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-온 (50 mg, 0.269 mmol), 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-온 (50 mg, 0.269 mmol), Et₃N (0.075 mL, 0.537 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아 디히드로클로라이드 (119.55 mg, 0.209 mmol, 78% 수율)를 수득하였다:

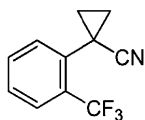
[2277] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17-8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.66 (s, 4H), 7.32-7.29 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 8H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.20 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 500.1 (M+H).

[2278] 실시예 66: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드



[2279]

[2280] 단계 1: 1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르보니트릴

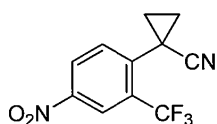


[2281]

[2282] 2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세토니트릴 (7 g, 37.8 mmol), N-벤질-N,N-디에틸에탄아미늄 클로라이드 (0.172 g, 0.756 mmol), 1-브로모-2-클로로에탄 (8.13 g, 56.7 mmol)의 용액을 50℃로 가열하였다. 이어서, 물 (10 mL) 중 NaOH (9.07 g, 227 mmol)를 상기 혼합물에 50℃에서 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 150 mL에 붓고, DCM (150 mL x2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르보니트릴 (8 g, 36.0 mmol, 95% 수율)을 수득하였다:

[2283] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H); ES-LCMS m/z 212 (M+1).

[2284] 단계 2: 1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르보니트릴

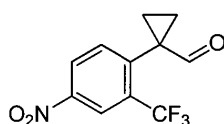


[2285]

[2286] H₂SO₄ (40 mL) 중 1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르보니트릴 (8.5 g, 40.2 mmol)의 용액에 0℃에서 포타슘 니트로퍼옥소산 (4.07 g, 40.2 mmol)을 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음/물 100 mL에 붓고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르보니트릴 (9 g, 26.0 mmol, 64.6% 수율)을 수득하였다:

[2287] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H).

[2288] 단계 3: 1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르브알데히드

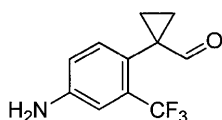


[2289]

[2290] DCM (100 mL) 중 1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르보니트릴 (8 g, 31.2 mmol)의 용액에 DIBAL-H를 -78℃에서 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 용액 50 mL에 붓고, DCM (150 mL x2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르브알데히드 (8 g, 24.69 mmol, 79% 수율)를 수득하였다:

[2291] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.85 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H); ES-LCMS m/z 202 (M+1).

[2292] 단계 4: 1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르브알데히드

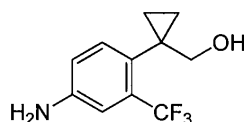


[2293]

[2294] MeOH (100 mL) 중 1-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르브알데히드 (8 g, 30.9 mmol), Pd/C (3.28 g, 30.9 mmol)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 농축 여과물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20% EA:80% PE, 80 g 실리카 칼럼)에 의해 정제하였다. TLC (EA: PE = 1:2, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르브알데히드 (3.5 g, 12.22 mmol, 39.6% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[2295] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.01 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 1.58 (br. s., 2H), 1.38 (d, J = 2.9 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 230 (M+1).

[2296] 단계 5: 1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로필)메탄올

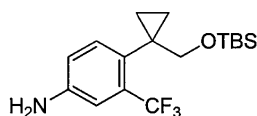


[2297]

[2298] MeOH (50 mL) 중 1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로판카르브알데히드 (4 g, 17.45 mmol)의 용액에 NaBH₄ (1.321 g, 34.9 mmol)를 25℃에서 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물 20 mL를 첨가하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로필)메탄올 (3.1 g, 12.07 mmol, 69.1% 수율)을 수득하였다:

[2299] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 3.49 (br. s., 2H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H); ES-LCMS m/z 232 (M+1).

[2300] 단계 6: 4-(1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)아닐린

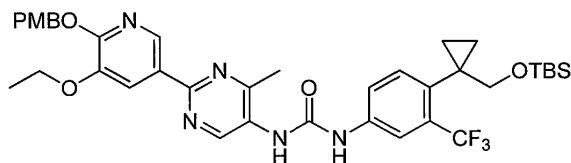


[2301]

[2302] DCM (30 mL) 중 1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)시클로프로필)메탄올 (2.1 g, 9.08 mmol), 1H-이미다졸 (1.546 g, 22.71 mmol)의 용액에 25℃에서 TBSCl (1.506 g, 9.99 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 50 mL에 붓고, DCM (50 mL x2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피 (20% EA:80% PE, 24 g 실리카 칼럼)에 의해 정제하였다. TLC (EA: PE = 1:2, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-(1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (2.5 g, 6.51 mmol, 71.7% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

[2303] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 3.72 (br. s., 2H), 1.02-0.99 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.89 (s, 2H), 0.00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 346 (M+1).

[2304] 단계 7: 1-(4-(1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시)-6-(4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2305]

[2306]

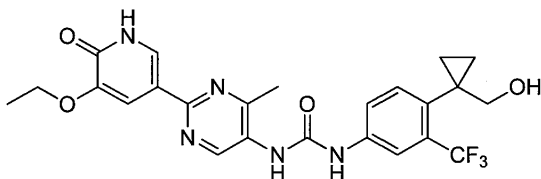
1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.253 mmol), Et₃N (0.053 mL, 0.379 mmol)의 용액에 25℃에서 DPPA (77 mg, 0.278 mmol)를 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 20분 동안 교반하였다. 4-(1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (96 mg, 0.278 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 20 mL에 붓고, DCM (50 mL x2)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM: MeOH = 20:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(4-(1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (50.0 mg, 0.047 mmol, 18.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[2307]

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.16 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 3H), 3.75 (br. s., 2H), 2.68 (s, 3H), 1.61 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 738 (M+1).

[2308]

단계 8: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드



[2309]

[2310]

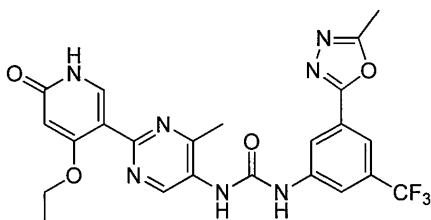
DCM 중 TFA (20%, 10 mL) 중 1-(4-(1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (50 mg, 0.068 mmol)의 용액을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC/칼럼: 제미니 C18 150*25mm*10μl / 이동상 A: 물 (물+0.1% HCl)/이동상 B: MeCN/ 구배: 30-60(B%)/ 유량: 25 mL/분/ 실행 시간: 15분)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 히드로클로라이드 (6.71 mg, 0.012 mmol, 18.2% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[2311]

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.09 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.54 (br. s., 2H), 2.58 (s, 3H), 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (s, 2H), 0.87 (br. s., 2H); ES-LCMS m/z 504.1 (M+H).

[2312]

실시예 67: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

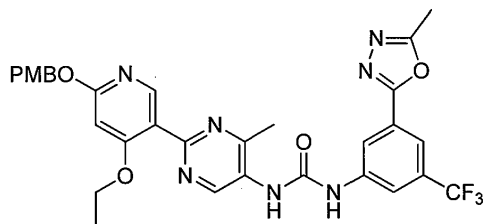


[2313]

[2314]

단계 1: 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사

디아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2315]

[2316]

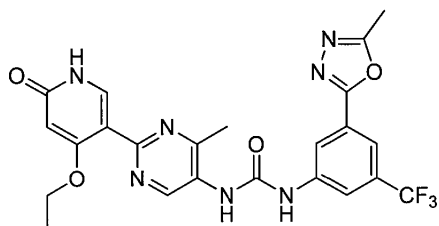
1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.253 mmol), Et₃N (0.053 mL, 0.379 mmol)의 용액에 25℃에서 DPPA (77 mg, 0.278 mmol)를 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 20분 동안 교반하였다. 3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (67.7 mg, 0.278 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 20 mL에 붓고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM: MeOH = 20:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (20 mg, 0.031 mmol, 12.4% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[2317]

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.17 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.97-5.94 (m, 1H), 5.29 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.37-1.33 (m, 3H); ES-LCMS m/z 738 (M+1).

[2318]

단계 2: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2319]

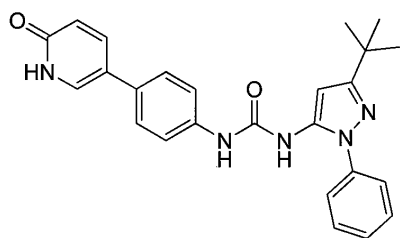
[2320]

MeOH (10 mL) 중 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (25 mg, 0.039 mmol), Pd/C (4.19 mg, 0.039 mmol)의 혼합물을 H₂ 풍선 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (기기:길슨 215/칼럼: 제미니 C18 10u 150*25mm /이동상 A: 물(0.01mol/L (NH₄)HCO₃)/이동상 B: MeCN(중성)/ 구배: 20-50(B%)/유량: 25 mL/분)에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (4.08 mg, 7.64 μmol, 19.4% 수율)를 수득하였다:

[2321]

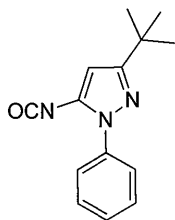
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.44-11.33 (m, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.01 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 515.8 (M+H).

[2322] 실시예 68: 1-(3-(tert-부틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아



[2323]

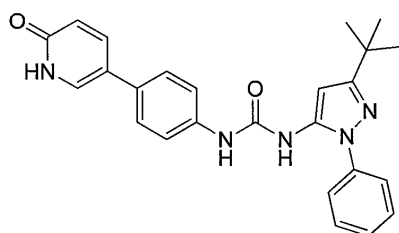
[2324] 단계 1: 3-(4-이소시아네이트-2-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-메틸옥세탄



[2325]

[2326] DCM (10 mL) 및 H₂O (10 mL) 중 3-(tert-부틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-아민 (100 mg, 0.464 mmol), NaHCO₃ (195 mg, 2.322 mmol)의 혼합물에 0℃에서 트리포스겐 (45.5 mg, 0.153 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM (20 mL x 2)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 3-(tert-부틸)-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸 (40 mg, 0.166 mmol, 35.7% 수율)을 수득하였다.

[2327] 단계 2: 1-(3-(tert-부틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아

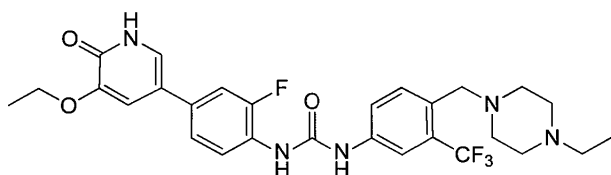


[2328]

[2329] THF (15 mL) 중 5-(4-아미노페닐)피리딘-2(1H)-온 (30.9 mg, 0.166 mmol) 및 3-(tert-부틸)-5-이소시아네이트-1-페닐-1H-피라졸 (40 mg, 0.166 mmol)의 혼합물에 Et₃N (0.046 mL, 0.332 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60분 동안 60℃로 가열한 다음, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(3-(tert-부틸)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)-3-(4-(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)페닐)우레아 (15.87 mg, 0.037 mmol, 22.4% 수율)를 수득하였다:

[2330] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31-8.28 (dd, J = 9.20, 2.80 Hz, 1H), 8.08-8.07 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 7.75-7.73 (m, 3H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.57 (m, 4H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 1.45 (s, 9H); ES-LCMS m/z 428.2 (M+H).

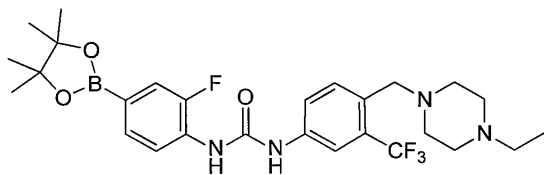
[2331] 실시예 69: 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2332]

[2333] 단계 1: 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아



[2334]

[2335]

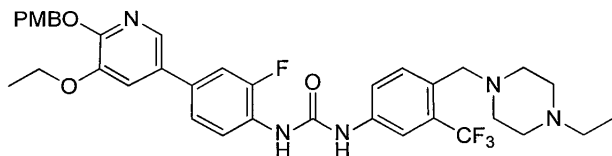
THF (50 mL) 중 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (500 mg, 2.109 mmol)의 용액에 트리포스겐 (219 mg, 0.738 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 30분 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (520 mg, 1.977 mmol, 94% 수율)을 수득하였다. THF (50 mL) 중 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (568 mg, 1.977 mmol), Et₃N (0.827 mL, 5.93 mmol) 및 DMAP (24.15 mg, 0.198 mmol)의 용액에 70℃에서 2-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (520 mg, 1.977 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, H₂O (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아 (0.67 g, 0.851 mmol, 43.0% 수율)를 수득하였다:

[2336]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17-8.14 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.52-2.47 (m, 8H), 1.33 (s, 12H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z m/z 551.2 (M+H).

[2337]

단계 2: 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2338]

[2339]

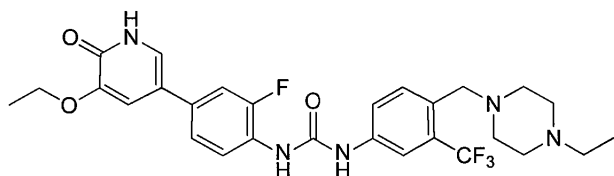
1,4-디옥산 (12 mL) 및 물 (4 mL) 중 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)우레아 (0.67 g, 1.217 mmol), 5-브로모-3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (0.412 g, 1.217 mmol), PdCl₂(dppf)-DCM 부가물 (0.099 g, 0.122 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.793 g, 2.435 mmol)의 용액을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 밤새 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EA (120 mL) 중에 용해시키고, H₂O (40 mL) 및 염수 (40 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30/1에서 20/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (0.53g, 0.638 mmol, 52.4% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[2340]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 5H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.17-4.11 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67-3.65 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 8H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12-1.08 (m, 3H); ES-LCMS m/z 682.2 (M+H).

[2341]

단계 3: 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2342]

[2343]

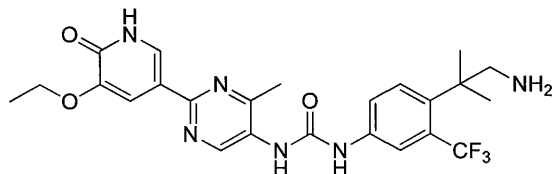
MeOH 중 HCl (10 mL) 중 1-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (0.53 g, 0.777 mmol)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 그 후, LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 디히드로클로라이드 (293.81 mg, 0.459 mmol, 59.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2344]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 4.24-4.18 (m, 4H), 3.76-3.25 (m, 8H), 3.12 (m, 2H), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 562.1 (M+H).

[2345]

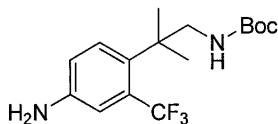
실시예 70: 1-(4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드



[2346]

[2347]

단계 1: tert-부틸 (2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로필)카르바메이트



[2348]

[2349]

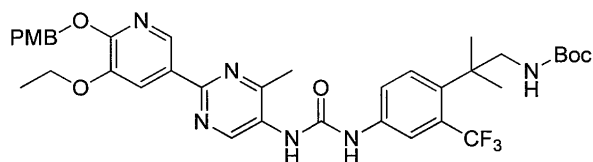
MeOH (20 mL) 중 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴 (2 g, 8.76 mmol)의 현탁액에 Boc_2O (2.238 mL, 9.64 mmol) 및 라니(Raney) Ni (0.514 g, 8.76 mmol, H_2O 중 50%)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 (15 Psi) 하에 28℃에서 16시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시키고, EA와 포화 NaHCO_3 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1, 실리카 겔 = 3 g)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로필)카르바메이트 (2.1g, 6.09 mmol, 69.5% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2350]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.78 (br. s., 2H), 3.43-3.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.40 (s, 15H); ES-LCMS m/z 355.1 (M+23H).

[2351]

단계 2: tert-부틸 (2-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로필)카르바메이트



[2352]

[2353]

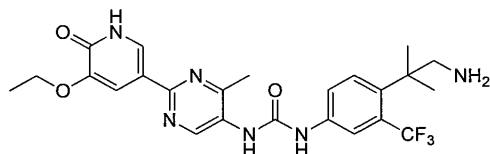
1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (300 mg, 0.759 mmol) 및 tert-부틸 (2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로필)카르바메이트 (252 mg, 0.759 mmol)의 용액에 Et₃N (0.317 mL, 2.276 mmol) 및 DPPA (313 mg, 1.138 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로필)카르바메이트 (125 mg, 0.138 mmol, 18.19% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2354]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.42-7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93-6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.19-4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.57 (m, 3H), 1.52-1.26 (m, 18H); ES-LCMS m/z 725.2 (M+H).

[2355]

단계 3: 1-(4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드



[2356]

[2357]

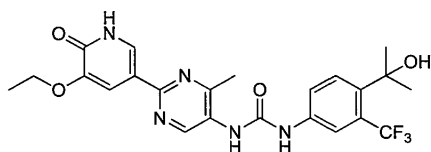
DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로필)카르바메이트 (125 mg, 0.172 mmol)의 현탁액에 TFA (6.64 mL, 8.62 mmol) (DCM 중 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 12-42(B%))에 의해 정제하여 1-(4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드 (70.82 mg, 0.122 mmol, 70.6% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4):

[2358]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.15-8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 4.20-4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.52-1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 505.2 (M+H).

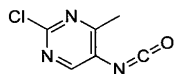
[2359]

실시예 71: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2360]

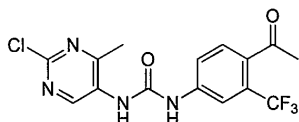
[2361] 단계 1: 2-클로로-5-이소시아네이트-4-메틸피리미딘



[2362]

[2363] THF (10 mL) 중 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-아민 (150 mg, 1.045 mmol)의 현탁액에 트리포스겐 (140 mg, 0.470 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 2-클로로-5-이소시아네이트-4-메틸피리미딘 (170 mg, 1.003 mmol, 96% 수율)을 수득하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.5); ES-LCMS m/z 202.0 (M+MeOH+H).

[2364] 단계 2: 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

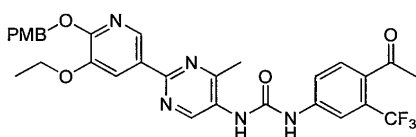


[2365]

[2366] THF (5 mL) 중 1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)에타논 (213 mg, 1.048 mmol)의 현탁액을 THF (5 mL) 중 2-클로로-5-이소시아네이트-4-메틸피리미딘 (178 mg, 1.048 mmol)의 용액에 첨가하였다. Et_3N (0.365 mL, 2.62 mmol) 및 DMAP (12.81 mg, 0.105 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 $NaHCO_3$ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (110 mg, 0.295 mmol, 28.1% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2367] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06-9.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ES-LCMS m/z 373.0 (M+H).

[2368] 단계 3: 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



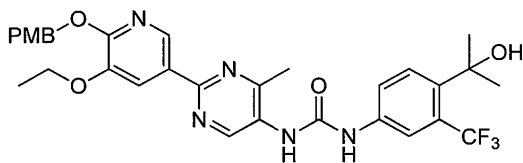
[2369]

[2370] DMF (2.4 mL) 및 물 (0.800 mL) 중 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-클로로-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (110 mg, 0.295 mmol)의 용액에 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (114 mg, 0.295 mmol)을 첨가하였다. Cs_2CO_3 (240 mg, 0.738 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (20.71 mg, 0.030 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 15분 동안 마이크로웨이브 하에 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 $NaHCO_3$ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (120 mg, 0.201 mmol, 68.3% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2371] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 3H), 7.41-7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.18-4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.59-2.55 (m, 6H), 1.45-1.41 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 596.1 (M+H).

[2372] 단계 4: 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-

일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2373]

[2374]

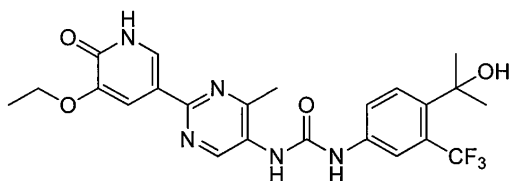
THF (10 mL) 중 1-(4-아세틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (120 mg, 0.201 mmol)의 용액에 0℃에서 MeMgBr (3.36 mL, 10.07 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (21 mg, 0.029 mmol, 14.48% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2375]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.08-8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.41-7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92-6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.18-4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.59 (s 6H), 1.45-1.41 (m, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 612.2 (M+H).

[2376]

단계 5: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2377]

[2378]

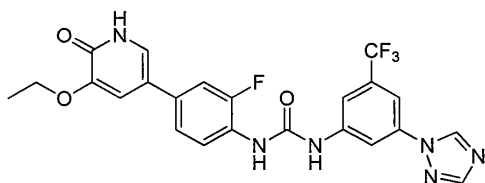
MeOH (10 mL) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (21 mg, 0.034 mmol)의 현탁액에 Pd/C (3.65 mg, 0.034 mmol, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 (15 Psi) 하에 26℃에서 2시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (9.63 mg, 0.020 mmol, 57.1% 수율)의 백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4):

[2379]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (br. s., 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 7.90-7.88 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.57 (m, 3H), 5.01 (s, 1H), 4.03-3.98 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.35-1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 492.1 (M+H).

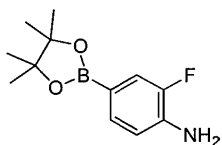
[2380]

실시예 72: 1-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아 히드로클로라이드



[2381]

[2382] 단계 1: 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린

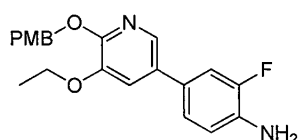


[2383]

[2384] 20℃에서 N₂ 하에 교반하는 1,4-디옥산 (500 mL) 중 4-브로모-2-플루오로아닐린 (40 g, 211 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (64.1 g, 253 mmol) 및 KOAc (41.3 g, 421 mmol) 의 용액에 PdCl₂(dppf) (7.70 g, 10.53 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교 반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (44 g, 158 mmol, 74.9% 수율)을 수득하였다:

[2385] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.40 (m, 2H), 6.75-6.71 (m, 1H), 1.30 (s, J = 3.6 Hz, 12H); ES-LCMS m/z 238.1 (M+H).

[2386] 단계 2: 4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로아닐린

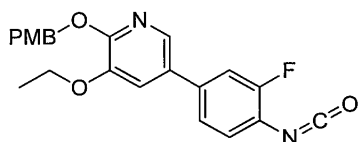


[2387]

[2388] 1,4-디옥산 (30 mL) 및 물 (10.0 mL) 중 5-브로모-3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (5g, 14.78 mmol)의 혼합물에 5-브로모-3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (5g, 14.78 mmol), Cs₂CO₃ (9.63 g, 29.6 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (1.082 g, 1.478 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 N₂ 하에 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 잔류물을 여과하고, 여과물을 농축시켰으며, 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 8/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 8/1, R_f 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로아닐린 (4 g, 9.77 mmol, 66.1% 수율)의 백색 고체를 수득하였다:

[2389] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 369.1 (M +H).

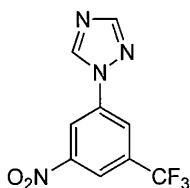
[2390] 단계 3: 3-에톡시-5-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘



[2391]

[2392] THF (10 mL) 중 4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로아닐린 (193.76 mg, 0.526 mmol)의 현탁액을 THF (10 mL) 중 트리포스젠 (70.2 mg, 0.237 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 3-에톡시-5-(3-플루오로-4-이소시아네이트페닐)-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (195 mg, 0.494 mmol, 94% 수율)을 수득하였다. TLC (PE/EA = 5/1, R_f 0.5): ES-LCMS m/z 307.0 (M-87H).

[2393] 단계 4: 1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸

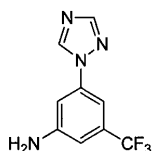


[2394]

[2395] DMF (15 mL) 중 1-플루오로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (1 g, 4.78 mmol)의 용액에 1H-1,2,4-트리아졸 (0.396 g, 5.74 mmol)을 첨가하였다. Cs₂CO₃ (3.12 g, 9.56 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸 (690 mg, 2.67 mmol, 55.9% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2396] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.43 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H); ES-LCMS m/z 259.0 (M+H).

[2397] 단계 5: 3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린

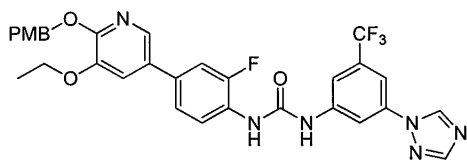


[2398]

[2399] MeOH (10 mL) 중 1-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸 (690 mg, 2.67 mmol)의 현탁액에 Pd/C (284 mg, 2.67 mmol, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 (15 Psi) 하에 26℃에서 2시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켰다. 3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (571 mg, 2.502 mmol, 94% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0.3):

[2400] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.93 (s, 1H); ES-LCMS m/z 229.1 (M+H).

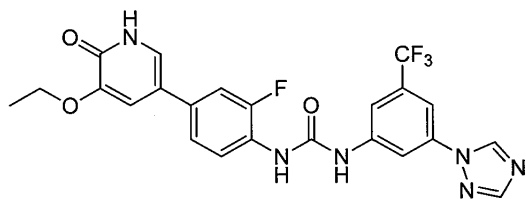
[2401] 단계 6: 1-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아



[2402]

[2403] THF (10 mL) 중 3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (100 mg, 0.438 mmol)의 현탁액에 3-에톡시-5-(3-플루오로-4-이소시아네이토펜일)-2-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘 (208 mg, 0.526 mmol)을 첨가하였다. Et₃N (0.153 mL, 1.096 mmol) 및 DMAP (5.35 mg, 0.044 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 1-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아 (102 mg, 0.164 mmol, 37.4% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ES-LCMS m/z 623.1 (M+H).

[2404] 단계 7: 1-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아 히드로클로라이드

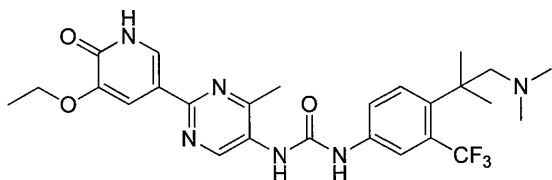


[2405]

[2406] MeOH (10 mL) 중 1-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아 (30 mg, 0.048 mmol)의 현탁액에 Pd/C (10.26 mg, 0.096 mmol, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 (15 Psi) 하에 26°C에서 3시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H₂O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)우레아 히드로클로라이드 (16.88 mg, 0.031 mmol, 65.0% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4):

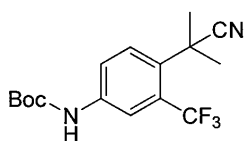
[2407] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12-8.07 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92-7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.55 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.42-7.40 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.33-7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15-7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.09-4.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36-1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 503.0 (M+H).

[2408] 실시예 73: 1-(4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드



[2409]

[2410] 단계 1: tert-부틸 (4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트

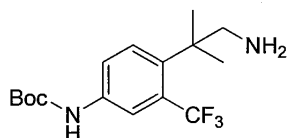


[2411]

[2412] EtOH (20 mL) 중 2-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴 (2 g, 8.76 mmol)의 현탁액에 Boc₂O (3.05 mL, 13.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 28°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5:1, 실리카 겔 = 3 g)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (2.8 g, 6.40 mmol, 73.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2413] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.53 (s, 9H); ES-LCMS m/z 329.1 (M+H).

[2414] 단계 2: tert-부틸 (4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트

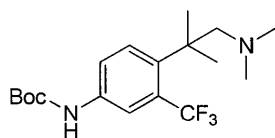


[2415]

[2416] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 (4-(2-시아노프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (3.18 g, 9.69 mmol)의 현탁액에 라니 Ni (1.137 g, 19.37 mmol, H₂O 중 50%) 및 NH₄OH (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 40 psi에서 28°C에서 12시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. tert-부틸 (4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (1.5 g, 4.39 mmol, 45.3% 수율)를 수득하였다. TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.5):

[2417] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 1.57-1.43 (m, 15H); ES-LCMS m/z 333.1 (M+H).

[2418] 단계 3: tert-부틸 (4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트

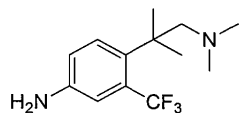


[2419]

[2420] MeOH (15 mL) 중 tert-부틸 (4-(1-아미노-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (1.5 g, 4.51 mmol)의 현탁액에 NaBH(OAc)₃ (4.78 g, 22.57 mmol) 및 포름알데히드 (0.249 mL, 9.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 28°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 1:1, 실리카 겔 = 2 g)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (1.48 g, 2.93 mmol, 64.9% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2421] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.61-7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.53-1.51 (m, 15H); ES-LCMS m/z 361.2 (M+H).

[2422] 단계 4: 4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)아닐린



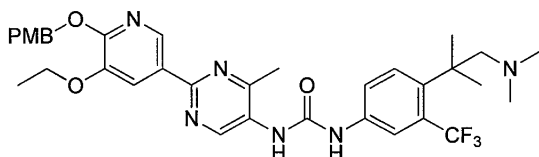
[2423]

[2424] TFA (0.633 mL, 8.21 mmol, DCM 중 10% TFA, 10 mL)를 DCM (15 mL) 중 tert-부틸 (4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카르바메이트 (1.48 g, 4.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 28°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 1:1, 실리카 겔 = 2 g)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (700 mg, 2.313 mmol, 56.3% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2425] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.43 (s, 6H); ES-LCMS m/z 261.1 (M+H).

[2426] 단계 5: 1-(4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시

벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2427]

[2428]

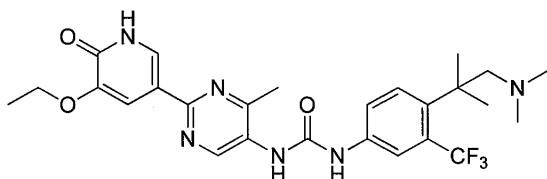
1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (300 mg, 0.759 mmol) 및 4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐린 (197 mg, 0.759 mmol)의 용액에 Et₃N (0.317 mL, 2.276 mmol) 및 DPPA (313 mg, 1.138 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (150 mg, 0.129 mmol, 16.96% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2429]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.07-7.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.93-6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.20-4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.67-2.57 (m, 11H), 1.64 (s, 6H), 1.46-1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 653.1 (M+H).

[2430]

단계 6: 1-(4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드



[2431]

[2432]

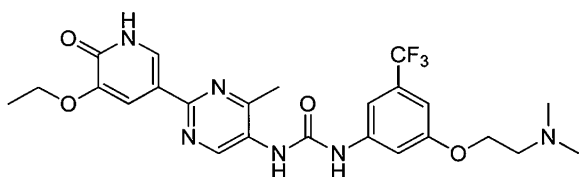
MeOH (10 mL) 중 1-(4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (150 mg, 0.230 mmol)의 현탁액에 Pd/C (24.46 mg, 0.230 mmol, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 (15 Psi) 하에 26℃에서 6시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 15-45(B%))에 의해 정제하여 1-(4-(1-(디메틸아미노)-2-메틸프로판-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드 (52.74 mg, 0.086 mmol, 37.6% 수율)의 황색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4):

[2433]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.22 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12-8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 4.22-4.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.52-1.48 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 533.3 (M+H).

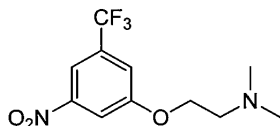
[2434]

실시예 74: 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드



[2435]

[2436] 단계 1: N,N-디메틸-2-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페녹시)에탄아민

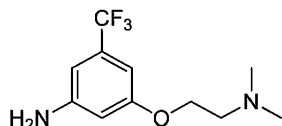


[2437]

[2438] DMF (10 mL) 중 1-플루오로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)벤젠 (2 g, 9.56 mmol)의 현탁액에 2-(디메틸아미노)에탄올 (2.56 g, 28.7 mmol) 및 K_2CO_3 (2.64 g, 19.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 $NaHCO_3$ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (10% EA:90% PE, 3 g 실리카 칼럼)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하여 N,N-디메틸-2-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페녹시)에탄아민 (1.35g, 4.85 mmol, 50.7% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2439] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.20-4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.81-2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H); ES-LCMS m/z 279.1 (M+H).

[2440] 단계 2: 3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)아닐린

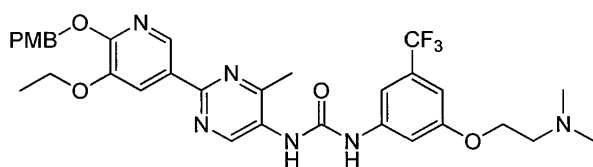


[2441]

[2442] MeOH (10 mL) 중 N,N-디메틸-2-(3-니트로-5-(트리플루오로메틸)페녹시)에탄아민 (900 mg, 3.23 mmol)의 현탁액에 Pd/C (172 mg, 0.162 mmol) (10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 (15 Psi) 하에 26℃에서 3시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켰다. 3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (600 mg, 2.417 mmol, 74.7% 수율)을 수득하였다. TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.4):

[2443] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.58-6.51 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.06-4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (br. s., 2H), 2.73-2.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H); ES-LCMS m/z 249.1 (M+H).

[2444] 단계 3: 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2445]

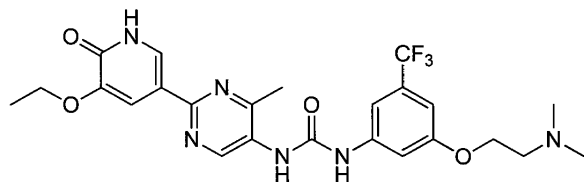
[2446] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (200 mg, 0.506 mmol) 및 3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (126 mg, 0.506 mmol)의 용액에 Et_3N (0.211 mL, 1.517 mmol) 및 DPPA (209 mg, 0.759 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, EA와 포화 $NaHCO_3$ 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (150 mg, 0.234 mmol, 46.3% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다:

[2447] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08-8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53

(s, 1H), 7.47-7.35 (m, 3H), 6.93-6.91 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 5.39 (s, 2H), 4.30-4.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.19-4.14 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 641.3 (M+H).

[2448]

단계 4: 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드



[2449]

[2450]

MeOH (10 mL) 중 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (100 mg, 0.156 mmol)의 현탁액에 Pd/C (16.61 mg, 0.156 mmol, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 (15 Psi) 하에 25℃에서 3시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: DC /칼럼: ASB C18 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 23-53(B%))에 의해 정제하여 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드 (25.02 mg, 0.042 mmol, 26.9% 수율)의 황색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4):

[2451]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.26 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.21-4.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 1.51-1.48 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 521.2 (M+H).

[2452] 하기 실시예를 상기 기재된 것들과 유사한 절차에 따라 제조하였다:

실시예	구조	NMR	LCMS
75		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 8H), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 500.0 (M+H)
76		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.356 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz 및 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.08 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.36 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 493.1 (M+H)
77		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.35-7.45 (m, 4H), 4.18 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (br. s., 2H), 1.48 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.84-0.97 (m, 4H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 506.0 (M+H)
78		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 8.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 454.0 (M+H)
79		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.72 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 5H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 3H), 1.41 (s, 9H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 490.1 (M+H)
80		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (t, <i>J</i> = 8.40 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.80 Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, <i>J</i> = 2.80 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.12-7.09 (d, <i>J</i> = 2.80 Hz, 2H), 4.13-4.08 (m, 4H), 1.45 (d, <i>J</i> = 7.00 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.00 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 480 (M+H)

[2453]

81		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ + CD ₃ OD) δ: 8.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.11 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 1.46 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (s, 6H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 517.1 (M+H)
82		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.15 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 4H), 7.14 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 494.1 (M+H)
83		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.14 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.13 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 519.1 (M+H)
84		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.12 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 1.49-1.48 (m, 6H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 536.2 (M+H)
85		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.15 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1H), 7.81-7.80 (m, 1H), 7.64-7.61 (dd, <i>J</i> = 9.20, 2.80 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 1H), 2.45-2.14 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.50-1.37 (m, 9H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 577.1 (M+H)
86		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.09 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 7.49-7.33 (m, 4H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.89-3.84 (m, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 452.1 (M+H)

[2454]

87		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.89-4.88 (m, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 538.9 (M+H)
88		¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ: 9.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.36 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.54 (br. s., 2H), 2.76 (s, 3H), 1.48 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.99-0.84 (m, 4H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 504.2 (M+H)
89		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.72 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.46 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 495.1 (M+H)
90		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7.74 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.51 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.10 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 540.1 (M+H)
91		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9.08 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.18 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.51 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 548.2 (M+H)
92		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 1.46 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 495.1 (M+H)

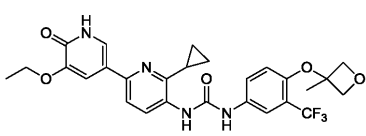
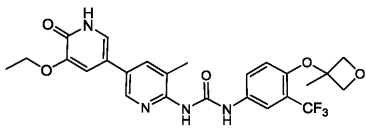
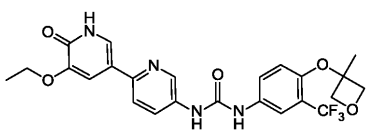
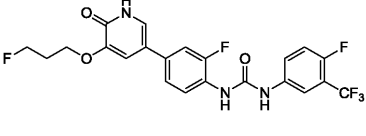
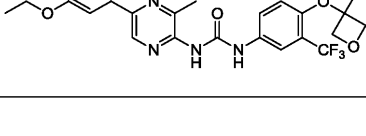
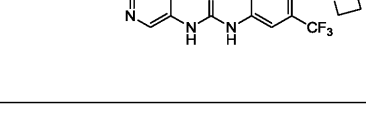
[2455]

93		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11.77 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 504.2 (M+H)
94		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.18-7.17 (m, 1H), 7.04-6.91 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 494.1 (M+H)
95		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.15 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (m, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 507.1 (M+H)
96		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 9.00 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.47 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 520.1 (M+H)
97		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.83 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.92-4.90 (m, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.15-4.14 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 519.2 (M+H)
98		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.23 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 7.15 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 476.1 (M+H)

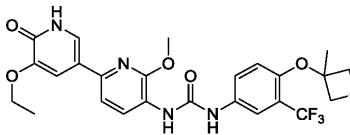
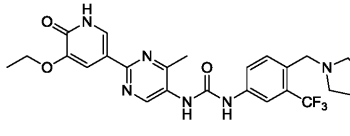
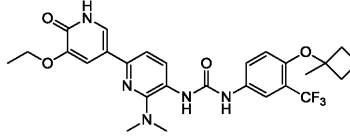
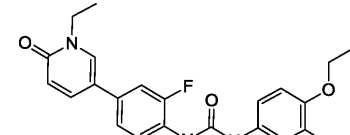
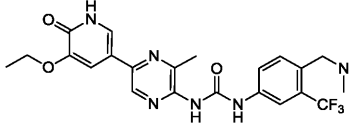
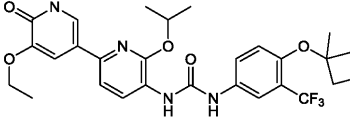
[2456]

99		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11.89 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.05-9.01 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.03-3.94 (m, 5H), 3.57-3.48 (m, 5H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 563.3 (M+H)
100		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.84-8.86 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.80 Hz, 1H), 7.72-7.71 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> = 4.20 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.40 Hz, 1H), 6.65-6.63 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.67-6.64 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 4.90-4.89 (d, <i>J</i> = 4.40 Hz, 2H), 4.64-4.62 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.72 (s, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 505 (M+H)
101		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.14 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.87 (m, 2H), 4.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 521.0 (M+H)
102		¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 8.12-8.10 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 6.62-6.60 (m, 1H), 4.89-4.88 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.63-4.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.15 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 533.1 (M+H)
103		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.39 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.69-7.67 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.35-7.34 (d, <i>J</i> = 2.40 Hz, 1H), 7.24-7.23 (d, <i>J</i> = 2.40 Hz, 1H), 6.66-6.63 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.64-4.62 (m, 2H), 4.13-4.11 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.00 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 523.1 (M+H)

[2457]

104		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.16-1.29 (m, 4 H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 545.2 (M+H)
105		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.13-4.12 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 519.1 (M+H)
106		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 8.60 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 505.1 (M+H)
107		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 2.8, 6.4 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 3H), 4.72 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.60 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 486.1 (M+H)
108		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 4.87 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.18-4.17 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.00 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 520.1 (M+H)
109		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.17 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.51 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 503.2 (M+H)

[2458]

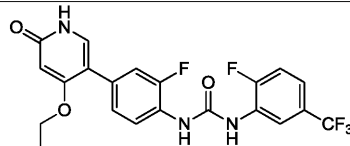
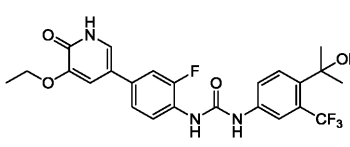
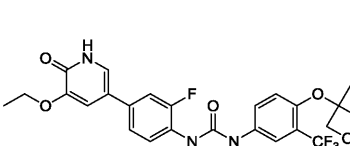
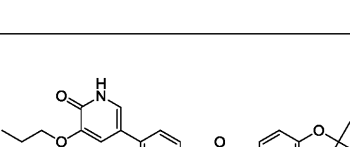
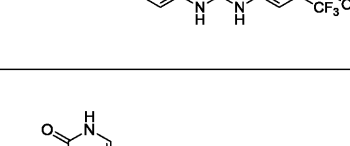
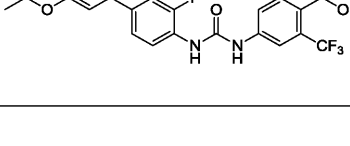
110		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 535.0 (M+H)
111		¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 9.05 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.60 (br. s., 4H), 2.56 (s, 3H), 1.83 (br. s., 4H), 1.49 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 517.2 (M+H)
112		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.89-4.88 (m, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 548.2 (M+H)
113		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.12 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.11 (m, 4H), 1.39 (m, 6H); ES-LCMS <i>m/z</i> 464.0 (M+H)
114		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.65 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.20 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 1.52 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 491.0 (M+H)
115		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 9H); ES-LCMS <i>m/z</i> 563.2 (M+H)

[2459]

116		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20-8.16 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76-7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.62-7.61 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.36-7.35 (dd, <i>J</i> = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 5.17-5.15 (m, 2H), 4.21-4.16 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.49-1.45 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.41-1.39 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 480.0 (M+H)
117		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 6.93-6.84 (m, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 535.2 (M+H)
118		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (s, 6H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 524.2 (M+H)
119		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 7.98-7.94 (m, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.91-4.90 (m, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.10 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 540.1 (M+H)
120		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (t, <i>J</i> = 8.49 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.21 Hz, 1 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.27 - 7.42 (m, 4 H), 4.15 (q, <i>J</i> = 6.84 Hz, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 1.46 (t, <i>J</i> = 6.95 Hz, 3 H), 1.41 (s, 6 H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 508 (M+H).
121		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 8.14-8.10 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.68 (m, 2H), 4.60 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 526.2 (M+H)

122		¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.16 (t, <i>J</i> =8.49 Hz, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> =2.65 Hz, 1 H), 7.55 (dd, <i>J</i> =9.04, 2.43 Hz, 1 H), 7.27 - 7.46 (m, 4 H), 7.22 (d, <i>J</i> =9.04 Hz, 1 H), 4.56 (dd, <i>J</i> =11.47, 5.95 Hz, 1 H), 4.18 (q, <i>J</i> =6.84 Hz, 2 H), 3.73 (dd, <i>J</i> =11.69, 6.17 Hz, 1 H), 3.61 (dd, <i>J</i> =11.47, 4.85 Hz, 1 H), 1.48 (t, <i>J</i> =6.95 Hz, 3 H), 1.27 (d, <i>J</i> =6.17 Hz, 3 H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 510 (M+H)
123		¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.13 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 3H), 4.15 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.97-0.93 (m, 4H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 522.1 (M+H)
124		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.94 (t, <i>J</i> = 55.6 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.38 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 504.2 (M+H)
125		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 1.8, 12.3 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 4.16 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.47 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 530.1 (M+H)
126		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.28-6.90 (m, 3H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.90-4.62 (m, 4H), 1.72 (s, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 544.1 (M+H)
127		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 489.2 (M+H)

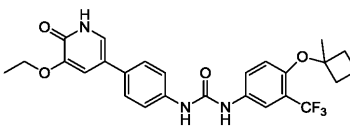
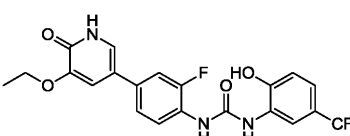
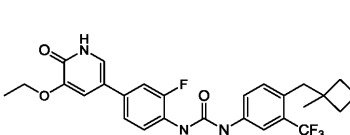
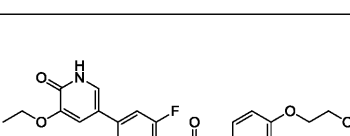
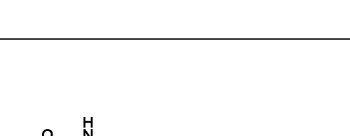
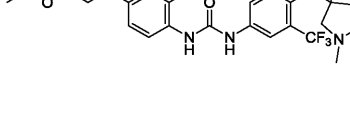
[2461]

128		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 1.42 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 454.1 (M+H)
129		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16-8.12 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.13-4.09 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.47-1.44 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 494.1 (M+H)
130		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 4H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 522.1 (M+H)
131		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 7.77 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.51-7.50 (m, 5H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.07 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 518.2 (M+H)
132		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17-8.12 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.26-7.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.12-4.10 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.47-1.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 466.0 (M+H)
133		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 522.1 (M+H)

[2462]

134		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 4H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.30-2.28 (m, 4H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 536.2 (M+H)
135		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 4H), 4.22-4.17 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 503.1 (M+H)
136		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 6.65 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.92 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H); ES-LCMS <i>m/z</i> 536.1 (M+H)
137		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (dd, <i>J</i> = 9.20, 2.40 Hz, 1H), 7.97-7.96 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.40, 2.80 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.40 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.40, 2.00 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 474.1 (M+H)
138		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 4H), 6.62 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.88-1.87 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.07 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 536.1 (M+H)
139		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 1.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (s, 6H); ES-LCMS <i>m/z</i> 526.2 (M+H)

[2463]

140		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 7.77 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.54-7.53 (m, 5H), 7.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.47 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 504.2 (M+)
141		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.42-8.41 (d, <i>J</i> = 1.98 Hz, 1H), 8.23-8.21 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.23-4.17 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.49-1.46 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 452.1 (M+)
142		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) 8.17 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.59-7.33 (m, 4H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.47 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 520.2 (M+)
143		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 4H), 3.91 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 1.49 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 496.1 (M+)
144		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (t, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.62-7.60 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.47-7.44 (d, <i>J</i> = 2.40 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.17-3.89 (m, 2H), 3.66-3.36 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 3H), 2.69-2.48 (m, 1H), 2.55-2.28 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 3H), 1.49 (t, <i>J</i> = 7.00 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 549.3 (M+)
145		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.47-7.36 (m, 2H) 7.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 2 H), 4.11-4.06 (m, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 1.48 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 510.1 (M+)

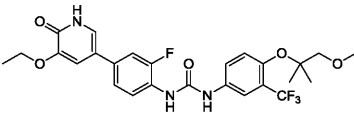
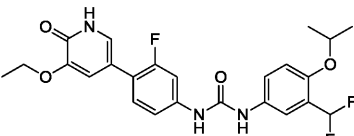
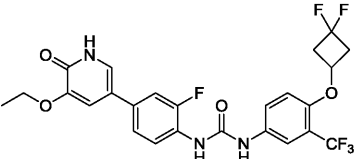
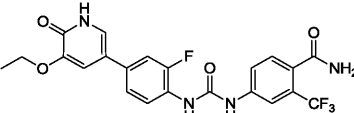
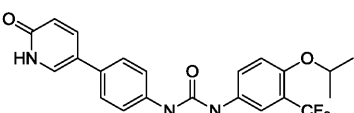
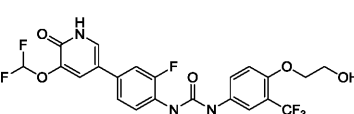
[2464]

146		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.17 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.44-7.34 (m, 5H), 4.17 (q, <i>J</i> = 7.20 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.47 (t, <i>J</i> = 7.00 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 530.1 (M+H)
147		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.18 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 478.1 (M+H)
148		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 8.26-8.19 (m, 2H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 523.2 (M+H)
149		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.14 (t, <i>J</i> = 8.60 Hz, 1H), 7.72-7.71 (d, <i>J</i> = 2.80 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 9.20, 2.80 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 3H), 6.91-6.89 (d, <i>J</i> = 9.20 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.00 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 520.2 (M+H)
150		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 2H), 4.47 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2H), 4.18 (m, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.49 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 570.1 (M+H)
151		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 8.15 (t, <i>J</i> = 8.49 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (br. s., 2H), 7.29-7.42 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.21 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 1.98 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.12 (q, <i>J</i> = 6.98 Hz, 2H), 3.57 (q, <i>J</i> = 7.06 Hz, 2H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7.06 Hz, 3H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.06 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 494.2 (M+H)
152		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.18 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 4H), 4.17-4.12 (m, 2H), 1.48 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 470.0 (M+H)

[2465]

153		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 11.83 (br. s., 1H), 9.46 (br. s., 1H), 8.80-8.87 (m, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.08-8.18 (m, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.26 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.06 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.34 ppm (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	ES-LCMS <i>m/z</i> : 498.3 (M+H)
154		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 4H), 5.57-5.44 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.89-3.50 (m, 4H), 2.68-2.36 (m, 2H), 1.51 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 537.2 (M+H)
155		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.64-8.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.31-8.27 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.03 (s, 1H)	ES-LCMS <i>m/z</i> : 449.9 (M+H)
156		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.78 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 454.1 (M+H)
157		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21-8.18 (m, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.53 (m, 5H), 6.89 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.89-4.86 (m, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 460.1 (M+H)
158		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ 및 CD ₃ OD) δ 9.85-9.84 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 461.0 (M+H)

[2466]

159		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15-8.11 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.75 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.57-7.54 (dd, <i>J</i> = 9.2 Hz, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.30-7.29 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.26 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.13-7.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.16-4.11 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.47-1.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H); ES-LCMS <i>m/z</i> 538.2 (M+H)
160		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.57 (d, <i>J</i> = 2.40 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 7.49-7.48 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 7.39-7.35 (t, <i>J</i> = 8.80 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 6.92 (t, <i>J</i> = 50.00 Hz, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7.00 Hz, 3H), 1.32-1.31 (d, <i>J</i> = 6.00 Hz, 6H); ES-LCMS <i>m/z</i> 476 (M+H)
161		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.60-7.62 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.15 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.67-2.79 (m, 2H), 1.49 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 542.2 (M+H)
162		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (t, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.52-7.50 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 3H), 4.15-4.14 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 2H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.00 Hz, 3H); ES-LCMS <i>m/z</i> 479 (M+H)
163		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (dd, <i>J</i> = 9.60, 2.80 Hz, 1H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.20, 1H), 7.54-7.51 (m, 4H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.80, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 9.20, 0.40 Hz, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> = 3.00, 6H); ES-LCMS <i>m/z</i> 432 (M+H)
164		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.13 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H); ES-LCMS <i>m/z</i> 518.0 (M+H)

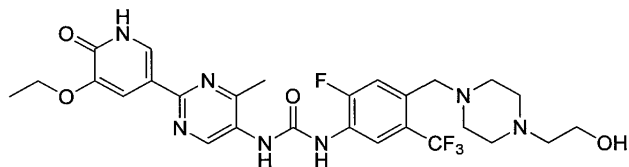
[2467]

165		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18-8.14 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 5H), 4.20-4.15 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.34-3.32 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 1.48-1.45 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 507.0 (M+H)
166		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.80 (s, 1H), 9.01-8.97 (m, 2H), 8.23-8.11 (m, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 13.2 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.06-4.05 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 540.1 (M+H)
167		¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.26-8.24 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 4.14-4.11 (m, 3H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 536.2 (M+H)
168		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz 및 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz 및 8.6 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.92-4.90 (m, 2H), 4.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)	ES-LCMS <i>m/z</i> 492.2 (M+H)
169		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69-7.49 (m, 5H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (t, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.94-4.93 (m, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 442.1 (M+H)
170		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 436.0 (M+H)

[2468]

[2469]

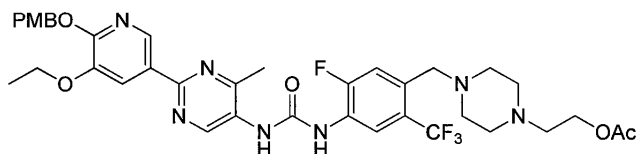
실시예 171: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2470]

[2471]

단계 1: 2-(4-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아)도)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트



[2472]

[2473]

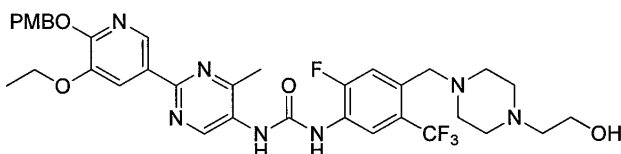
톨루엔 (50 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (0.4g, 0.910 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (0.184 g, 1.821 mmol), DPPA (0.376 g, 1.366 mmol) 및 2-(4-(4-아미노-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트 (0.473 g, 0.910 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 (DCM/MeOH =15:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 2-(4-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트 (340 mg, 0.292 mmol, 32.1% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[2474]

^1H NMR (메탄올- d_4 , 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.16-4.24 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.50-2.61 (m, 10H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.40-1.47 (m, 3H); ES-LCMS m/z 756.2(M+H).

[2475]

단계 2: 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸 피리미딘-5-일)-3-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2476]

[2477]

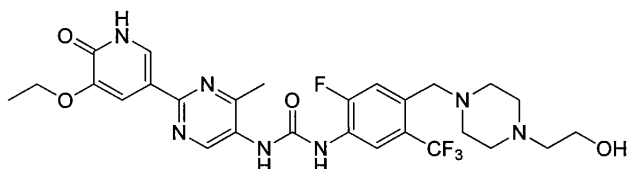
MeOH (10 mL) 중 2-(4-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트 (340 mg, 0.292 mmol)의 혼합물에 물 (5 mL) 중 NaOH (35.1 mg, 0.877 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc (20 mL x3)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (120mg, 0.101 mmol, 34.5% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[2478]

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 9.04 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.30 (br. s., 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.13 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.67-2.61 (m, 10H), 2.17 (s, 3H), 1.41 (m, 3H); ES-LCMS m/z 714.3(M+H).

[2479]

단계 3: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2480]

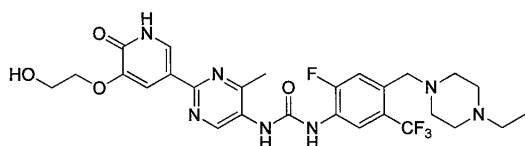
[2481]

디클로로메탄 (DCM) (5 mL) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (120 mg, 0.101 mmol)의 혼합물에 염화수소, 메탄올 (용매화물) (0.252 mL, 1.009 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼: ASB C18 150*25mm; 이동상 A: 물+0.1% HCl; 이동상 B: MeCN; 유량:25 mL/분; 구배 프

로파일 설명: 17-37 (B%))에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(2-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 트리히드로클로라이드 (18.5 mg, 0.025 mmol, 24.91% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다:

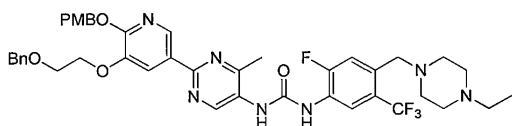
[2482] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (br. s., 2H), 4.38 (br. s., 2H), 4.21 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.40 (d, J = 4.4 Hz, 10H), 2.70 (s, 3H), 1.51 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 594.4 (M+H).

[2483] 실시예 172: 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-히드록시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2484]

[2485] 단계 1: 1-(2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

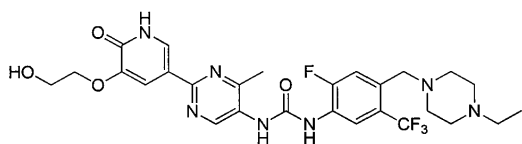


[2486]

[2487] 톨루엔 (50 mL) 중 2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (0.25 g, 0.449 mmol)의 혼합물에 20℃에서 트리에틸아민 (0.091 g, 0.897 mmol), DPPA (0.185 g, 0.673 mmol) 및 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.152 g, 0.449 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 1-(2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (205 mg, 0.226 mmol, 50.3% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[2488] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.21 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 7H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.34-4.27 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.20-3.07 (m, 10H), 2.58 (s, 3H), 1.35-1.32 (m, 3H); ES-LCMS m/z 804.2 (M + H).

[2489] 단계 2: 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-히드록시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

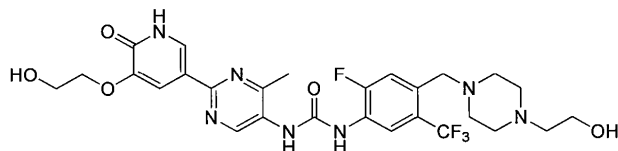


[2490]

[2491] 염화수소, H₂O (1428 μ l, 11.01 mmol) 중 1-(2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (100 mg, 0.110 mmol)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼: ASB C18 150*25mm; 이동상 A: 물+0.1% HCl; 이동상B: MeCN; 유량: 25 mL/분; 구배 프로파일 설명: 15-45 (B%))에 의해 정제하여 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-히드록시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 트리히드로클로라이드 (24.87 mg, 0.035 mmol, 32.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

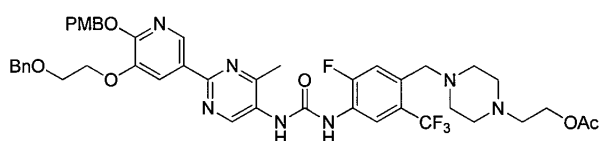
[2492] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.25 (s, 1H), 8.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.94 (br. s., 2H), 3.66 (br. s., 2H), 3.48-3.33 (m, 4H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.01-2.77 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 594.3 (M+H).

[2493] 실시예 173: 1-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-히드록시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2494]

[2495] 단계 1: 2-(4-(4-(3-(2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트

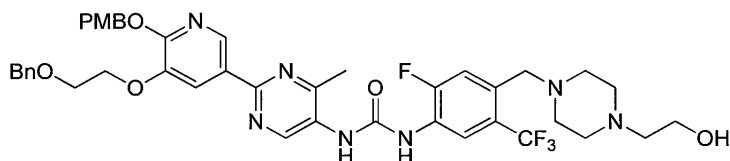


[2496]

[2497] 톨루엔 (50 mL) 중 2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (0.5 g, 0.897 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (0.182 g, 1.795 mmol), DPPA (0.370 g, 1.346 mmol) 및 2-(4-(4-아미노-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트 (0.435 g, 0.897 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 2-(4-(4-(3-(2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트 (420 mg, 0.341 mmol, 38.0% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[2498] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.15 (m, 6H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.31-4.24 (m, 4H), 3.87 (br. s., 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.87-2.74 (m, 6H), 2.61-2.57 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ES-LCMS m/z 862.2(M+H).

[2499] 단계 2: 1-(2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2500]

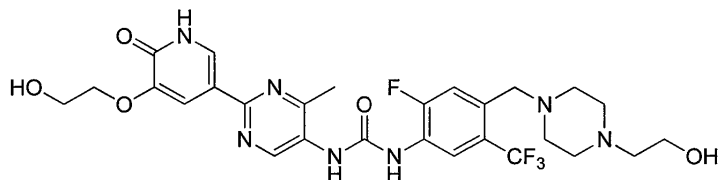
[2501] MeOH (10 mL) 중 2-(4-(4-(3-(2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트 (420 mg, 0.341 mmol)의 혼합물에 물 (5 mL) 중 NaOH (40.9 mg, 1.023 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc (20 mL x3)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 TLC (DCM:MeOH= 10:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 1-(2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (110 mg, 0.087 mmol, 25.6% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[2502] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 9.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.28 (br. s.,

1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.24 (br. s., 2H), 3.82 (br. s., 2H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.51-2.34 (m, 10H), 2.17 (s, 3H); ES-LCMS m/z 820.2(M +H).

[2503]

단계 3: 1-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-히드록시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2504]

[2505]

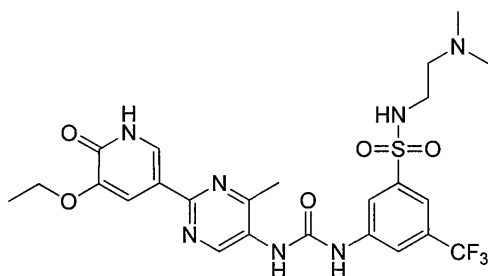
염화수소 용액 (1.5 mL, 18%) 중 1-(2-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (110 mg, 0.087 mmol)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼: ASB C18 150*25mm; 이동상 A: 물+0.1% HCl; 이동상B: MeCN; 유량:25mL/분; 구배 프로파일 설명: 10-40 (B%))에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-히드록시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 트리히드로클로라이드 (32.5 mg, 0.045 mmol, 51.8% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다:

[2506]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.31 (s, 1H), 8.79-8.74 (m, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 2H), 4.14 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.98-3.92 (m, 4H), 3.67-3.34 (m, 10H), 2.66 (s, 3H); ES-LCMS m/z 610.3 (M+H).

[2507]

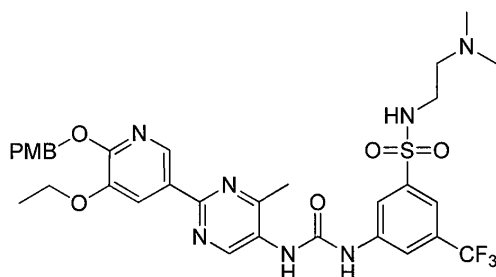
실시예 174: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드



[2508]

[2509]

단계 1: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드



[2510]

[2511]

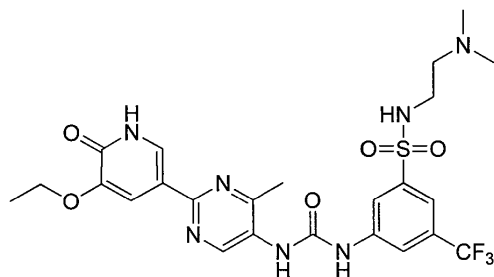
1,4-디옥산 (15 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (1016 mg, 2.57 mmol), 3-아미노-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)-벤젠술폰아미드 (800 mg, 2.57 mmol) 및 Et₃N (0.716 mL, 5.14 mmol)의 용액에 디페닐 포스포르아지데이트 (0.701 mL, 3.08 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 교반하고, 2시간 동안 환류 하에 80-90℃에서 가열하였다.

LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM (60 mL) 중에 용해시키고, H₂O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20:1에서 10:1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC: (기기: 길슨 215/칼럼: 제미니 C18 10u 150*25mm/이동상 A: 물, 0.01mol/l NH₃H₂O/이동상B: MeCN / 유량:25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 60-90 (B%))에 의해 추가로 정제하여

N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드의 순수 생성물 (170 mg, 0.205 mmol, 8.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다:

[2512] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.44 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 584.2 (M-PMB+H), 704.2 (M+H).

[2513] 단계 2: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드

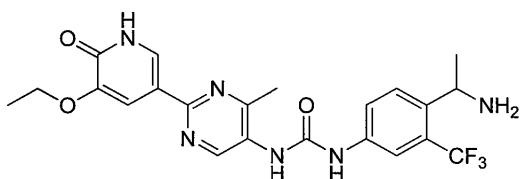


[2514]

[2515] DCM (10 mL) 중 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드 (170 mg, 0.242 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (1 mL, 0.242 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 이어서, 조 물질을 정제용 HPLC (기기: AA /칼럼: 제미니 C18 10u 150*25mm /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상B: MeCN / 유량:25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 5-35 (B%))에 의해 정제하여 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드 히드로클로라이드의 순수 생성물 (98 mg, 0.158 mmol, 65.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

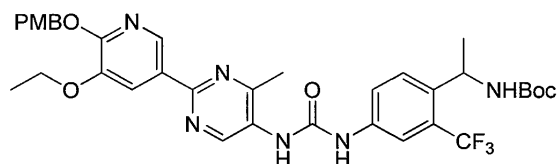
[2516] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.94 (br. s., 1H), 10.68 (s, 1H), 9.77 (br. s., 1H), 9.06 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.15 (br. s., 3H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.53 (s, 6H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 584.2 (M+H).

[2517] 실시예 175: 1-(4-(1-아미노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이아



[2518]

[2519] 단계 1: tert-부틸 1-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸-피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바메이트



[2520]

[2521]

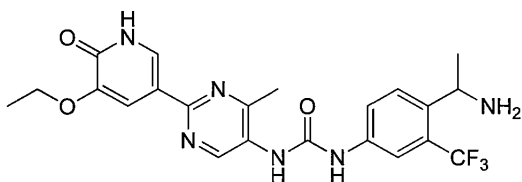
1,4-디옥산 (15 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.253 mmol)의 혼합물에 Et_3N (0.053 mL, 0.379 mmol), 디페닐 포스포르아지데이트 (84 mg, 0.303 mmol), tert-부틸 (1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바메이트 (92 mg, 0.303 mmol) 및 DMAP (3.09 mg, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 TLC (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 (1-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바메이트 (60 mg, 0.073 mmol, 28.9% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2522]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.47 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 697.1 (M+H).

[2523]

단계 2: 1-(4-(1-아미노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2524]

[2525]

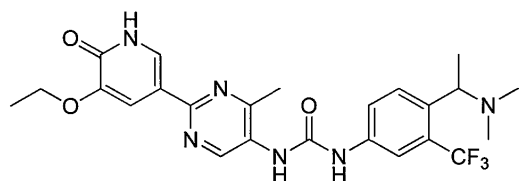
DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (1-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바메이트 (60 mg, 0.086 mmol)의 용액에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: ASB C18 150*25mm; Mobile 상 A: 물+0.1% HCl; 이동상 B: MeCN; 유량: 25 mL/min; 구배 프로파일 설명: 10-40(B%))에 의해 정제하여 1-(4-(1-아미노에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드 (19.4 mg, 0.035 mmol, 41.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2526]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.22 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.52 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 477.0 (M+H). TLC (DCM/MeOH = 8:1, R_f = 0.2).

[2527]

실시예 176: 1-(4-(1-(디메틸아미노)에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2528]

[2529]

단계 1: 1-(4-(1-(디메틸아미노)에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

CCOC1=CC(=C2C(=C1)C(=NC2=O)C3=NC(=C(C)N3)NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)c4CCN5CCCC5)CCOC1=CC=NC=C1C2=NC(=C(NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C)N=C2C

- 247 -

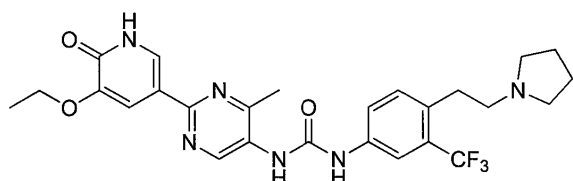
531.3(M-PMB+H), 651.3 (M+H).

[2539]

단계

2:

1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2540]

[2541]

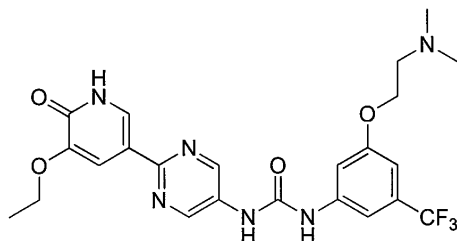
디클로로메탄 (18 mL) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (300 mg, 0.461 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 이어서, 잔류물을 정제용 HPLC: (기기: 길슨 215/칼럼: 제미니 C18 10u 150*25mm/이동상 A: 물 (0.01mol/L NH₃H₂O)/이동상 B: MeCN / 유량:25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 36-76 (B%))에 의해 정제하여 순수 생성물 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (35.6 mg, 0.067 mmol, 14.5% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다:

[2542]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.62 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.67 (br. s., 4H), 2.56 (s, 3H), 1.87 (br. s., 4H), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS: m/z 530.4.

[2543]

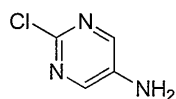
실시예 178: 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드



[2544]

[2545]

단계 1: 2-클로로피리미딘-5-아민



[2546]

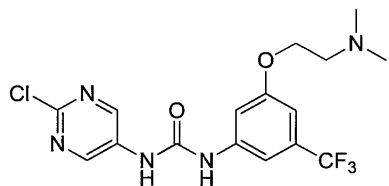
[2547]

메탄올 (150 mL) 중 2-클로로-5-니트로피리미딘 (5 g, 31.3 mmol) 및 아연 (20.49 g, 313 mmol)의 용액에 0℃에서 염화암모늄 (16.77 g, 313 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 3/1에서 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 발견된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-클로로피리미딘-5-아민 (1 g, 7.72 mmol, 24.63% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2548]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.04 (s, 2H); ES-LCMS m/z 130.1 (M+H).

[2549] 단계 2: 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)-페닐)우레아



[2550]

[2551]

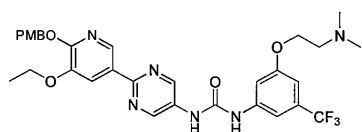
THF (15 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-아민 (100 mg, 0.772 mmol)의 용액에 트리포스겐 (80 mg, 0.270 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-클로로-5-이소시아네이트피리미딘 (120 mg, 0.744 mmol, 96% 수율)의 황색 오일을 수득하였다. THF (15 mL) 중 3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (192 mg, 0.771 mmol) 및 Et₃N (0.323 mL, 2.314 mmol)의 용액에 60℃에서 THF (15 mL) 중 2-클로로-5-이소시아네이트피리미딘 (120 mg, 0.771 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (30 mL)과 H₂O (20 mL) 사이에 분배하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (300 mg, 0.743 mmol, 96% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2552]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.86 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.17 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.08 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H); ES-LCMS m/z 404.2 (M+H).

[2553]

단계 3: 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아



[2554]

[2555]

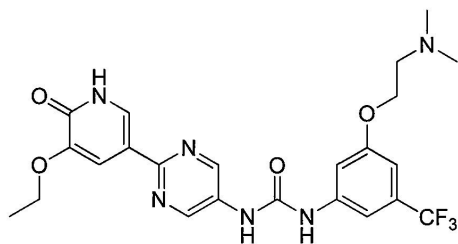
1,4-디옥산 (18 mL) 및 물 (6 mL) 중 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (150 mg, 0.371 mmol), 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (143 mg, 0.371 mmol), PdCl₂(dppf) (27.2 mg, 0.037 mmol) 및 Cs₂CO₃ (242 mg, 0.743 mmol)의 용액을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 유기 층을 분리하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.2)에 의해 정제하여 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 (60 mg, 0.091 mmol, 24.5% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2556]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.98 (s, 2H), 8.67 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.41 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.34 (brs, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 3H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.77 (s, 6H), 1.45 (t, J=6.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 627.3 (M+H), 507.2 (M+H-PMB).

[2557]

단계 4: 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드



[2558]

[2559]

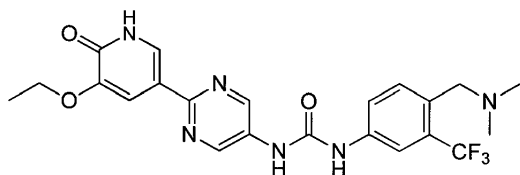
2,2,2-트리플루오로아세트산, 디클로로메탄 (용매화물) (5 mL, 3.72 mmol) 중 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 (60 mg, 0.096 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (기기: DG /칼럼: 페노메넥스 시너지(Phenomenex Synergi) C18 150*30mm*4um /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상B: MeCN / 유량:25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 18-48 (B%))에 의해 정제하여 1-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드 (20 mg, 0.035 mmol, 36.1% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2560]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.96 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 1.49 (t, J=6.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 507.3 (M+H).

[2561]

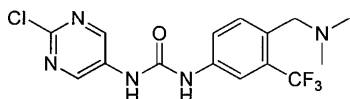
실시예 179: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아



[2562]

[2563]

단계 1: 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-우레아



[2564]

[2565]

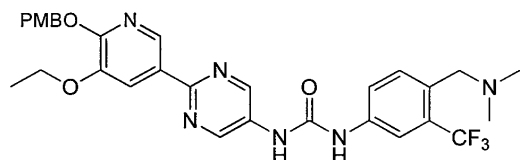
THF (10 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-아민 (200 mg, 1.544 mmol)의 용액에 트리포스젠 (151 mg, 0.509 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물 (240 mg)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 사용하였다: ES-LCMS m/z 188.0 (M+MeOH). THF (10 mL) 중 4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (337 mg, 1.543 mmol), 트리에틸아민 (156 mg, 1.543 mmol)의 용액에 2-클로로-5-이소시아네이트피리미딘 (240 mg, 1.543 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼 페노메넥스 시너지 C18 250*21.2mm*4um 조건 0.05%HCl-ACN 개시 B 13 종료 B 43 구배 시간 (분) 10 100%B 유지 시간 (분) 3 유량(mL/분) 25)에 의해 정제하여 생성물 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 디히드로클로라이드 (90 mg, 0.199 mmol, 12.88% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다:

[2566]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.87 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, J = 10.58 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.93 (s, 6H); ES-LCMS m/z: 374.1(M+H)

[2567]

단계 2: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아



[2568]

[2569]

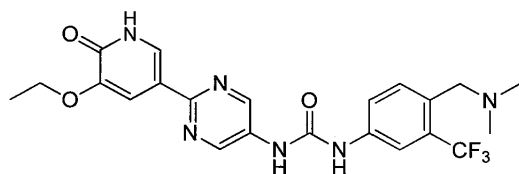
1,4-디옥산 (3 mL) 물 (1 mL) 중 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)-페닐)우레아 (50 mg, 0.134 mmol), 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (51.5 mg, 0.134 mmol), Cs₂CO₃ (43.6 mg, 0.134 mmol), PdCl₂(dppf) (9.79 mg, 0.013 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 110℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 정제용 TLC(DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4)에 의한 정제 후, 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아의 생성물 (75 mg, 0.094 mmol, 70.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

[2570]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.98 (s, 2H), 8.66 (d, J = 1.98 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.98 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.60 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.17 (q, J=6.98 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.66 (brs, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.44 (t, J = 6.95 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 597.2(M+H)

[2571]

단계 3: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아



[2572]

[2573]

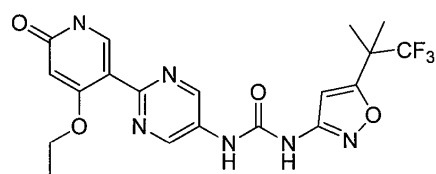
DCM (5 mL) 중 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 (75 mg, 0.094 mmol)의 용액에 TFA (0.145 mL, 1.886 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 22℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼 페노메닉스 제미니 150*25mm*10um 조건 0.05%HC1-ACN 개시 B 14 종료 B 44 구배 시간 (분) 12.2 100%B 유지 시간 (분) 2.5 유량(ml/분) 22)에 의해 정제하여 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드의 생성물 (17.06 mg, 0.029 mmol, 31.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

[2574]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.93 (s, 2H) 8.07 (m, 2H) 7.86 (m, 2H) 7.69 (d, J=8.31 Hz, 1H) 4.45 (s, 2H) 4.14 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.92 (s, 6H) 1.47 (t, J = 6.85 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 477.2 (M+H)

[2575]

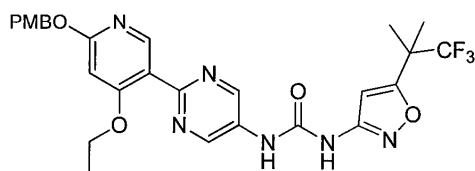
실시예 180: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 히드로클로라이드



[2576]

[2577]

단계 1: 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아



[2578]

[2579]

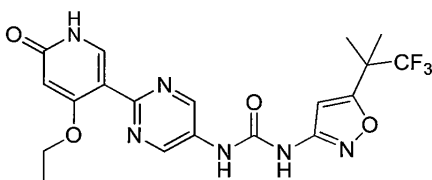
톨루엔 (10 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-카복실산 (300 mg, 0.787 mmol)의 용액에 5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-아민 (153 mg, 0.787 mmol), 디페닐 포스포르아지데이트 (325 mg, 1.180 mmol) 및 Et₃N (0.219 mL, 1.573 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 황색 생성물 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (50 mg, 0.053 mmol, 6.7% 수율)를 수득하였다:

[2580]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.04 (s, 2 H) 8.31 (s, 1 H) 7.26 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 7.19 - 7.22 (m, 2 H) 6.85 (s, 1 H) 6.48 - 6.52 (m, 1 H) 5.32 (s, 2 H) 4.12 - 4.18 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 1.61 (s, 6 H) 1.36 - 1.39 (m, 3 H); ES-LCMS m/z 573.2(M+H).

[2581]

단계 2: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 히드로클로라이드



[2582]

[2583]

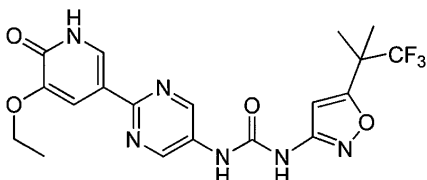
DCM (5 mL) 중 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (50 mg, 0.087 mmol)의 용액에 TFA (0.067 mL, 0.873 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS에 의한 검사 후, 물질이 소모되었다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼 제미니 150*25 5u 조건 0.05% HCl-ACN 개시 B 14 종료 B 44 구배 시간 (분) 100%B 유지 시간 (분) 유량 (mL/분) 25)에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸-프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 히드로클로라이드의 생성물 (10.38 mg, 0.021 mmol, 24.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

[2584]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 9.14(s, 2H), 8.17(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.28(q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.61(s, 6H), 1.45(t, J = 7.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 453.1(M+H).

[2585]

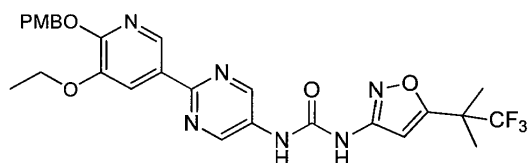
실시예 181: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 히드로클로라이드



[2586]

[2587]

단계 1: 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아



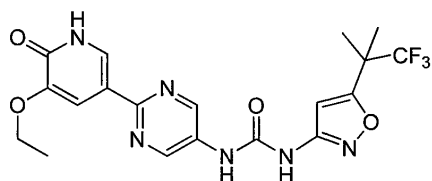
[2588]

[2589]

1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-카르복실산 (300 mg, 0.787 mmol)의 용액에 23℃에서 디페닐 포스포르아지데이트 (260 mg, 0.944 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, Et₃N (0.164 mL, 1.180 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물에 5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-아민 (153 mg, 0.787 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 10분 동안 교반한 다음, 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 조 생성물 (100 mg, 60% 순도, 0.087 mmol, 13.4% 수율)을 수득하였다: ES-LCMS m/z 573.0(M+H).

[2590]

단계 2: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 히드로클로라이드



[2591]

[2592]

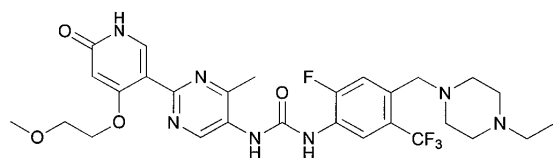
DCM (5 mL) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 (100 mg, 60%, 0.105 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, DCM 중 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (길슨 GX281 칼럼: 제미니 150*25mm*5um 이동상 A: 물에 의해 0.1% HCl 이동상 B: MeCN 칼럼 온도: 40℃ 구배:30-60% B 10분 유량: 25 mL/분)을 사용하여 정제하였다. 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아 히드로클로라이드의 생성물 (7.71 mg, 0.015 mmol, 14.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

[2593]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H) 7.94 (d, J=1.98 Hz, 1H) 7.71 (d, J=2 Hz, 1H) 6.76 (s, 1H) 4.03 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.49 (s, 6H) 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 453.0(M+H)

[2594]

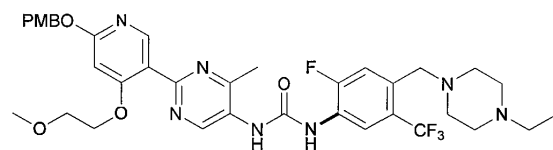
실시예 182: 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2595]

[2596]

단계 1: 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아.



[2597]

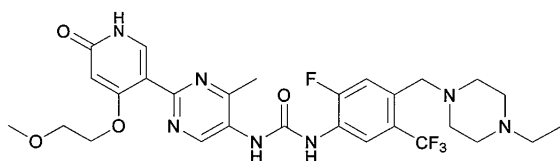
[2598]

톨루엔 (40 mL) 중 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (79 mg, 0.259 mmol), Et₃N (0.098 mL, 0.705 mmol), 2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피

리미딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.235 mmol)의 혼합물에 25℃에서 디페닐 포스포르아지데이트 (97 mg, 0.353 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (20 ml x 3)으로 추출하고, 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아의 조 생성물 (100 mg, 0.110 mmol, 46.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

[2599] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.32-9.25 (m, 1H), 8.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.31-8.23 (m, 1H), 7.61 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.53-6.49 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.24-4.17 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.56-2.42 (m, 8H), 1.13-1.08 (m, 3H); ES-LCMS m/z 698.3 (M+H).

[2600] 단계 2: 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

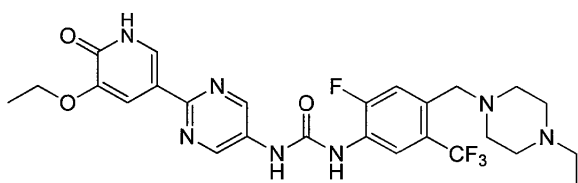


[2601]

[2602] DCM (10 mL) 중 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (100 mg, 0.117 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (66.6 mg, 0.584 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 정제용 HPLC (칼럼: 제미니 150*25 5u; 이동상: 10mM NH₄HCO₃-ACN; 구배: 20에서 50까지의 B, 25분 내; 유량: 25 mL/분; 파장: 220 /254 nm)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (19.22 mg, 0.032 mmol, 27.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다:

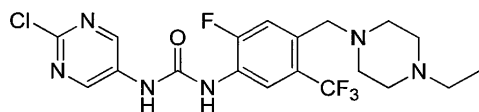
[2603] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) 9.25 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, J=12.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.56 (s, 13H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ES-LCMS (m/z) (M + H) = 608.2.

[2604] 실시예 183: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 트리히드로클로라이드



[2605]

[2606] 단계 1: 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



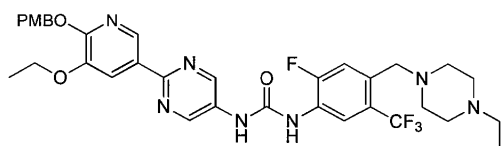
[2607]

[2608] THF (15 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-아민 (100 mg, 0.772 mmol)의 용액에 트리포스겐 (80 mg, 0.270 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-클로로-5-이소시아네이트피리미딘 (120 mg, 95% 수율)의 황색 오일을 수득하였다. THF (15 mL) 중 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (236 mg,

0.771 mmol) 및 Et₃N (0.323 mL, 2.314 mmol)의 용액에 60℃에서 THF (15 mL) 중 2-클로로-5-이소시아네이트피리미딘 (120 mg, 0.771 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (30 mL)과 H₂O (20 mL) 사이에 분배하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (60 mg, 0.111 mmol, 14.34% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[2609] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.89 (s, 2H), 8.81 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.92 - 2.60 (m, 10H), 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 461.2 (M+H).

[2610] 단계 2: 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

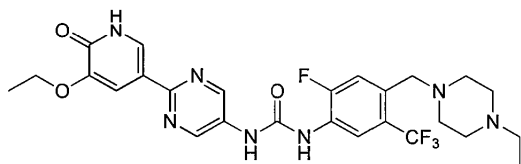


[2611]

[2612] 1,4-디옥산 (18 mL) 및 물 (6 mL) 중 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (59.8 mg, 0.130 mmol), 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (50 mg, 0.130 mmol), PdCl₂(dppf) (9.50 mg, 0.013 mmol) 및 Cs₂CO₃ (85 mg, 0.260 mmol)의 용액을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 유기 층을 분리하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.2)에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (60 mg, 0.070 mmol, 54.1% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2613] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.97 (s, 2H), 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 - 3.65 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 4H), 2.61 (br. s., 2H), 1.47 - 1.43 (m, 3H), 1.28 (m, 3H); ES-LCMS m/z 684.3 (M+H), 564.2 (M+H-PMB).

[2614] 단계 3: 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 트리히드로클로라이드



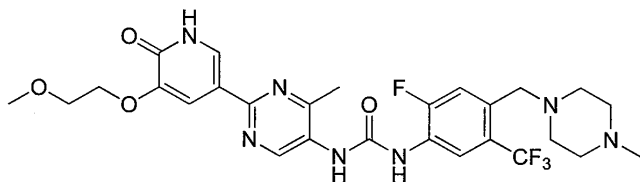
[2615]

[2616] 2,2,2-트리플루오로아세트산 (DCM 중 10%) (2 mL, 1.488 mmol) 중 1-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (50 mg, 0.073 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (기기: DB /칼럼: 제미니 150*25 5u /이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 9-39 (B%))에 의해 정제하여 1-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 트리히드로클로라이드 (5 mg, 7.43 μmol, 10.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2617] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.94 (s, 2H), 8.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0

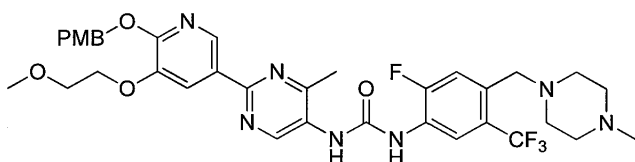
Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.80 (br. s., 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.56 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.13 (br. s., 2H), 2.55 (br. s., 2H), 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 564.2 (M+H).

[2618] 실시예 184: 1-(2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 트리히드로클로라이드



[2619]

[2620] 단계 1: 1-(2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

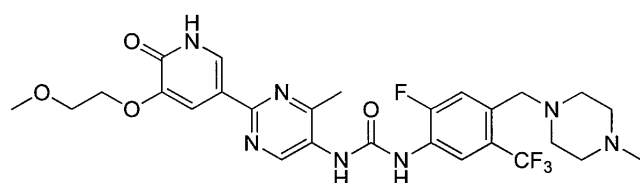


[2621]

[2622] 톨루엔 (5 mL) 중 2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.235 mmol), 2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (68.5 mg, 0.235 mmol), 디페닐 포스포르아지데이트 (78 mg, 0.282 mmol) 및 Et₃N (0.066 mL, 0.470 mmol)의 용액을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 혼합물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (53.3 mg, 0.049 mmol, 21% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2623] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) 9.20 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.24-4.22 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 7H), 3.69 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (m, 2 H), 3.11 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.58 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 714.2 (M+H).

[2624] 단계 2: 1-(2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 트리히드로클로라이드



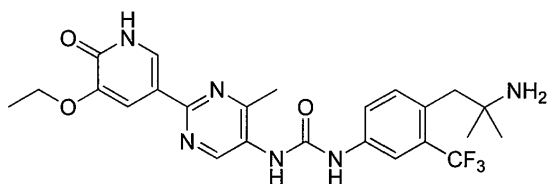
[2625]

[2626] TFA (DCM 중 10%) (5 mL) 중 1-(2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (80 mg, 0.112 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메박스 시너지 C18 250*21.2mm*4um / 이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상 B: MeCN / 유량: 25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 15-45 (B%))에 의해 정제하였다. 동결건조시킨 후, 1-(2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 트리히드로클로라이드 (50 mg, 0.070 mmol, 62.5% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2627] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) d = 9.25 (s, 1H), 8.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69

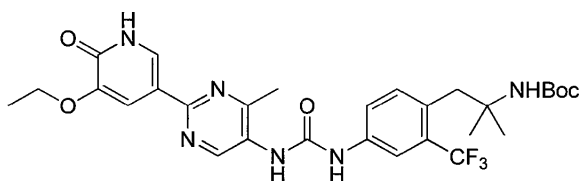
(d, J=12.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J=4.5 Hz, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 4H), 3.63 - 3.40 (m, 7H), 3.15 (br. s., 2H), 2.96 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); ES-LCMS m/z 594.2 (M+H).

[2628] 실시예 185: 1-(4-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2629]

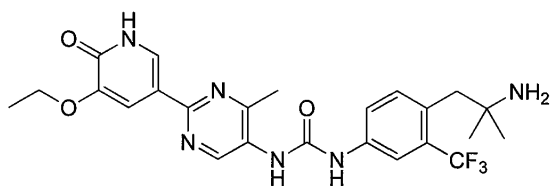
[2630] 단계 1: tert-부틸(1-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트



[2631]

[2632] 톨루엔 (25 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (500 mg, 1.265 mmol)의 현탁액에 tert-부틸 (1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트 (647 mg, 1.265 mmol), Et₃N (0.264 mL, 1.897 mmol) 및 디페닐 포스포르아지테이트 (522 mg, 1.897 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (15 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 tert-부틸 (1-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판-2-일)-카르바메이트 (124 mg, 0.152 mmol, 12.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ES-LCMS m/z 605.4 (M+H).

[2633] 단계 2: 1-(4-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



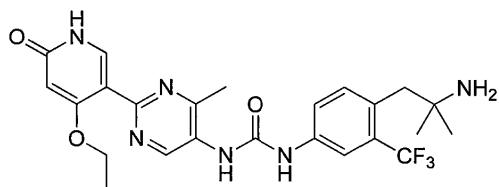
[2634]

[2635] EtOAc 중 HCl (10 mL, 4 N) 중 tert-부틸(1-(4-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트 (124 mg, 0.152 mmol)의 용액을 16℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (기기: DB/칼럼: 제미니 150*25mm*5um /이동상 A: 물(0.05% 암모니아 용액)/이동상B: 아세토니트릴/구배: 25-55(B%)/유량:25 mL/분/ 실행 시간: 10분)에 의해 정제하여 1-(4-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (31.8 mg, 0.063 mmol, 41.5% 수율)를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.2):

[2636] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.0, 15.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 1.16 (s, 6H); ES-LCMS m/z 505.2 (M+H).

[2637] 실시예 186: 1-(4-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피

리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아

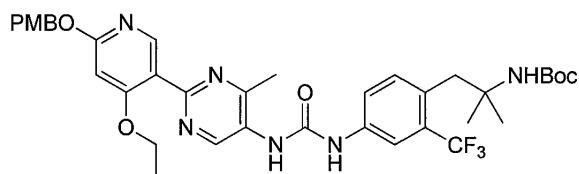


[2638]

[2639]

단계 1:

tert-부틸 (1-(4-(3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸-피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트



[2640]

[2641]

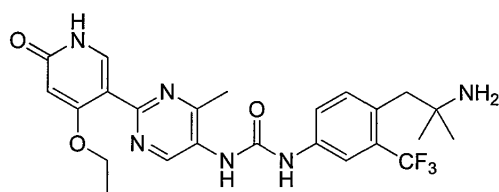
톨루엔 (15 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (500 mg, 1.265 mmol)의 현탁액에 tert-부틸 (1-(4-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트 (647 mg, 1.265 mmol), Et₃N (0.264 mL, 1.897 mmol) 및 디페닐 포스포르아지데이트 (522 mg, 1.897 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 tert-부틸 (1-(4-(3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸 피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트 (300 mg, 0.372 mmol, 29.4% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2642]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.40-9.05 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.47-7.22 (m, 5H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.84-3.80 (m, 3H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.42-1.35 (m, 3H), 1.24-1.20 (m, 6H); ES-LCMS m/z 725.4 (M+H).

[2643]

단계 2: 1-(4-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2644]

[2645]

EtOAc 중 HCl (10 mL, 4 N, 40.0 mmol) 중 tert-부틸 1-(4-(3-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트 (300 mg, 0.372 mmol)의 용액을 18℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (기기: DB /칼럼: 제미니 150*25mm*5um /이동상 A: 물 (0.05% 암모니아 용액)/이동상B: 아세토니트릴/구배: 23-53 (B%)/유량:25 mL/분/ 실행 시간: 10분)에 의해 정제하여 1-(4-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (56.88 mg, 0.111 mmol, 29.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.1):

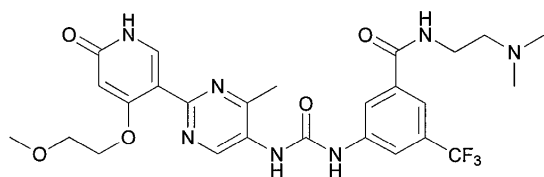
[2646]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.17 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (s, 6H); ES-LCMS m/z 505.1 (M+H).

[2647]

실시예 187: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(4-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸

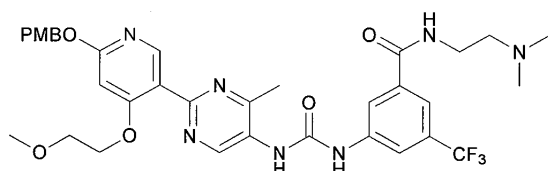
피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[2648]

[2649]

단계 1: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[2650]

[2651]

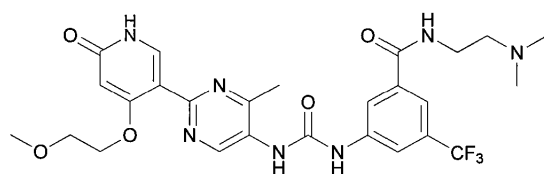
톨루엔 (40 mL) 중 3-아미노-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (100 mg, 0.349 mmol), Et₃N (0.133 mL, 0.952 mmol), 2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카복실산 (150 mg, 0.317 mmol)의 혼합물에 25℃에서 디페닐 포스포르아지데이트 (131 mg, 0.476 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 잔류물을 수득 하였으며, 이를 DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (150 mg, 0.129 mmol, 40.7% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다:

[2652]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.40 (s, 1H), 8.27-8.18 (m, 3H), 7.83 (br. s., 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.37-4.34 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 3H), 3.74-3.69 (m, 4H), 3.42-3.38 (m, 3H), 3.18-3.13 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 6H); ES-LCMS (m/z) (M + H) = 698.4.

[2653]

단계 2: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(4-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[2654]

[2655]

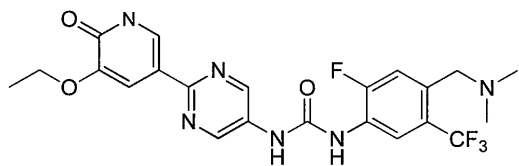
디클로로메탄 (10 mL) 중 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(6-((4-메톡시벤질)옥시)-4-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (150 mg, 0.129 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (73.5 mg, 0.645 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 정제용 HPLC (칼럼: 제미니 150*25 5u; 이동상: 물 (0.05% 암모니아 수산화물 v/v)-ACN; 구배: 14에서 44까지의 B, 10분 내; 유량: 25 mL/분; 파장: 220 /254 nm)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(4-(2-메톡시에톡시)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (45.4 mg, 0.079 mmol, 60.9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다:

[2656]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.17 (s, 1H), 8.10 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.34 (s, 6H); ES-LCMS (m/z) (M + H) = 578.4.

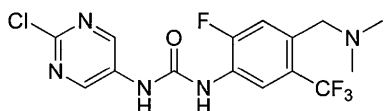
[2657] 실시예 188:

[2658] 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드



[2659]

[2660] 단계 1: 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

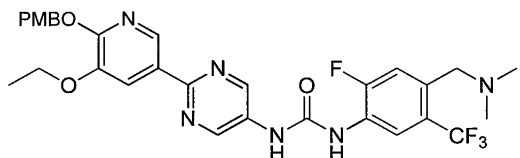


[2661]

[2662] THF (20 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-아민 (150 mg, 1.158 mmol)의 용액에 비스(트리클로로메틸)카르보네이트 (0.082 mL, 0.405 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-클로로-5-이소시아네이트피리미딘 (180 mg, 1.104 mmol, 95% 수율)의 황색 고체를 수득하였다. THF (20 mL) 중 4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (273 mg, 1.157 mmol) 및 Et₃N (0.484 mL, 3.47 mmol)의 용액에 60℃에서 THF (20 mL) 중 2-클로로-5-이소시아네이트피리미딘 (180 mg, 1.157 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (380 mg, 0.165 mmol, 14.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2663] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ = 8.85 (s, 2H), 7.61 (dd, J = 4.9, 9.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.30 - 2.28 (m, 6H); ES-LCMS m/z 392.1 (M+H).

[2664] 단계 2: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아

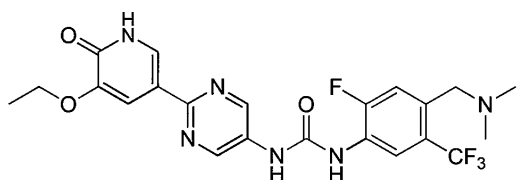


[2665]

[2666] 1,4-디옥산 (15 mL) 및 물 (5 mL) 중 1-(2-클로로피리미딘-5-일)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (380 mg, 0.165 mmol), 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (63.5 mg, 0.165 mmol), PdCl₂(dppf) (12.07 mg, 0.016 mmol) 및 Cs₂CO₃ (107 mg, 0.330 mmol)의 용액을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 수층을 분리하였다. 유기 층을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 (60 mg, 0.078 mmol, 47.4% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다:

[2667] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.98 (d, J=6.6 Hz, 2H), 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.56 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 1.34 (t, J=6.7 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 495.2 (M+H-PMB).

[2668] 단계 3: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드



[2669]

[2670]

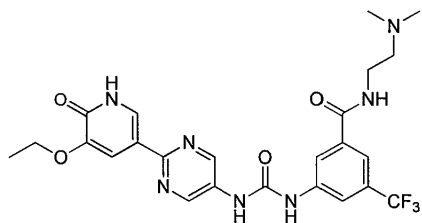
2,2,2-트리플루오로아세트산 (디클로로메탄 중 10%) (2 mL, 1.488 mmol) 중 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 (50 mg, 0.081 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 시너지 C18 250*21.2mm*4um / 이동상 A: 물+0.05% HCl/이동상B: MeCN / 유량:25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 22-52 (B%))에 의해 정제하여 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드 (15 mg, 0.026 mmol, 31.6% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2671]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.02 (s, 2H), 8.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.22-4.17 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 1.53 (t, J = 6.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 495.3 (M+H).

[2672]

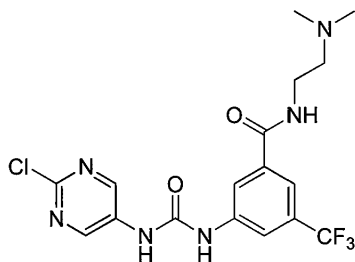
실시예 189: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[2673]

[2674]

단계 1: 3-(3-(2-클로로피리미딘-5-일)우레이도)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[2675]

[2676]

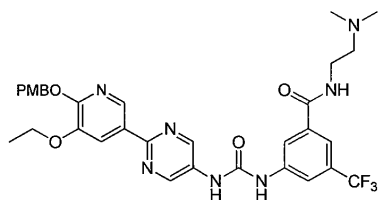
THF (10 mL) 중 2-클로로-5-이소시아네이트피리미딘 (240 mg, 0.984 mmol) 및 Et_3N (0.206 mL, 1.477 mmol)의 용액에 3-아미노-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (271 mg, 0.984 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼 페노메넥스 제미니 150*25mm*10um 조건 0.225%FA-ACN 개시 B 15 종료 B 45 구배 시간 (분) 12.2 100% B 유지 시간 (분) 2.5 유량(mL/분) 22)에 의해 정제하여 3-(3-(2-클로로피리미딘-5-일)우레이도)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 생성물 (200 mg, 0.413 mmol, 42.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다:

[2677]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4): δ 8.88 (s, 2 H) 8.26 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 3.74 (t, J=5.77 Hz, 2 H) 3.27 (br. s., 2 H) 2.90 (s, 6 H); ES-LCMS m/z: 431.1(M+H).

[2678]

단계 2: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[2679]

[2680]

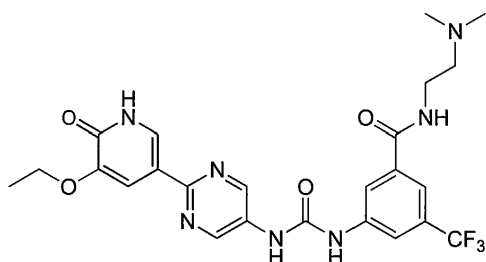
1,4-디옥산 (6 mL)/물 (2.00 mL) 중 3-(3-(2-클로로피리미딘-5-일)우레이도)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (100 mg, 0.232 mmol), 3-에톡시-2-((4-메톡시벤질)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (89 mg, 0.232 mmol), Cs₂CO₃ (76 mg, 0.232 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 PdCl₂(dppf) (170 mg, 0.232 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에서 110℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.2)에 의해 정제하여 생성물 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (60 mg, 0.079 mmol, 33.9% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다:

[2681]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.99 (s, 2 H) 8.65 (s, 1 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.08 (d, J=12.96 Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=8.56 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 4.16 (q, J=7.01 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.73 (br. s., 2 H) 3.19 (br. s., 2 H) 2.81 (s, 6 H) 1.44 (t, J=6.85 Hz, 3 H); ES-LCMS m/z: 654.2 (M+H).

[2682]

단계 3: N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[2683]

[2684]

DCM (5 mL) 중 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)-옥시)피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (60 mg, 0.092 mmol)의 용액에 TFA (0.141 mL, 1.836 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼 페노메렉스 시너지 C18 250*21.2mm*4um 조건 0.05%HCl-ACN 개시 B 15 종료 B 45 구배 시간 (분): 10 100%B 유지 시간 (분) 3 유량(ml/분) 25)에 의해 정제하여 생성물 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)피리미딘-5-일)우레이도)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 디히드로클로라이드 (7.77 mg, 0.013 mmol, 14.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다:

[2685]

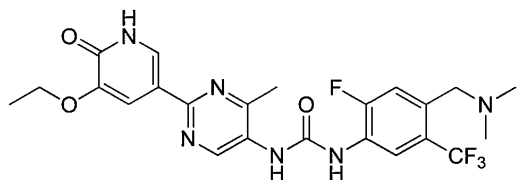
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.93 (brs, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (brs., 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.19 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.27 (brs, 2H), 2.84 (s, 6H), 1.36 (t, J = 6.90 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 534.1(M+H).

[2686]

실시예 190:

[2687]

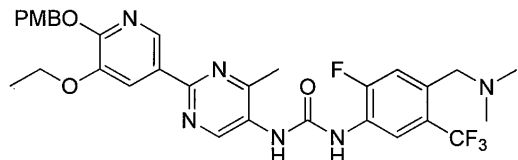
1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레이아 디히드로클로라이드



[2688]

[2689]

단계 1: 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아



[2690]

[2691]

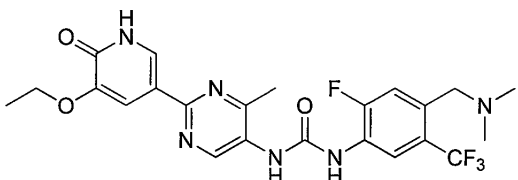
1,4-디옥산 (20 mL) 중 2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (200 mg, 0.506 mmol), 디페닐 포스포라지데이트 (209 mg, 0.759 mmol) 및 Et₃N (0.106 mL, 0.759 mmol)의 용액에 N₂ 분위기 하에 디페닐 포스포라지데이트 (209 mg, 0.759 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 18 시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (100 mg, 0.151 mmol, 29.9% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2692]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (br. s., 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 5H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 629.2 (M+H); 509.1 (M+H-PMB).

[2693]

단계 2: 2-(4-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-N-(3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드



[2694]

[2695]

2,2,2-트리플루오로아세트산, 디클로로메탄 (용매화물) (3 mL, 10%) 중 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 (100 mg, 0.159 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 제미니 150*25mm*5um / 이동상 A: 물+0.1% HCl/이동상B: MeCN / 유량:25 mL/분 / 구배 프로파일 설명: 5-35 (B%))에 의해 정제하여 1-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(5-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)우레아 디히드로클로라이드 (40 mg, 0.069 mmol, 43.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다:

[2696]

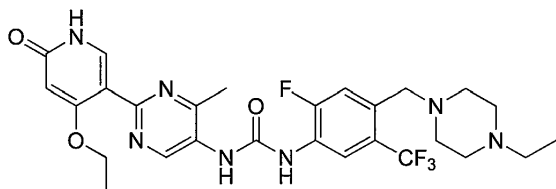
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.22 - 9.17 (m, 1H), 8.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 509.1 (M+H).

[2697]

실시예 191:

[2698]

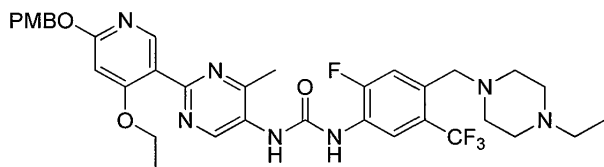
1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 트리히드로클로라이드



[2699]

[2700]

단계 1: 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[2701]

[2702]

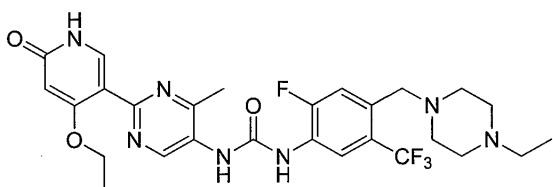
톨루엔 (30 mL) 중 2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-카르복실산 (200 mg, 0.455 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (92 mg, 0.910 mmol), DPPA (188 mg, 0.683 mmol) 및 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (164 mg, 0.455 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM / MeOH = 10 / 1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (200 mg, 0.172 mmol, 37.8% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[2703]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.25 (s, 1H), 8.67-8.61 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 5.7, 12.3 Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.34 (br. s., 1H), 4.94 (br. s., 2H), 4.62 (br. s., 2H), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.70 (br. s., 3H), 3.20-3.00 (m, 8H), 2.65-2.53 (m, 5H), 1.40-1.35 (m, 3H), 1.31-1.28 (m, 3H); ES-LCMS m/z 698.2 (M+H).

[2704]

단계 2: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 트리히드로클로라이드



[2705]

[2706]

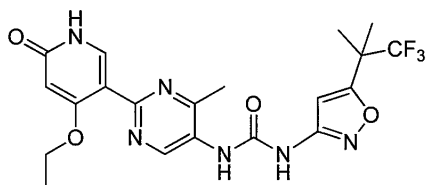
디클로로메탄 (3 mL) 중 1-(2-(4-에톡시-6-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (200 mg, 0.263 mmol)의 용액에 TFA (DCM 중 10%, 2 mL, 2.60 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (기기: AA / 칼럼: 페노메넥스 시너지 C18 250*21.2mm*4um / 이동상 A: 0.05% HCl/이동상B: MeCN / 유량: 25ml/분 / 실행 시간: 10분 / 구배 프로파일 설명: 14-44 (B%))에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 트리히드로클로라이드 (70.1 mg, 0.098 mmol, 37.2% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다:

[2707]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.89 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.41 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.19 (brs, 2H), 3.70 (brs, 4H), 3.42 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 3.20 - 2.97 (m, J = 15.0 Hz, 4H), 2.82 (s, 3H), 1.51 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 578.2 (M+H).

[2708]

실시예 192: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 결정질 무수 유리 염기 (화합물 A 유리 염기 무수물)



[2709]

[2710]

아세톤 12.5 mL 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사줄-3-일)우레아 (493.5 mg)의 현탁액을 온도를 40℃ 내지 5℃에서 순환시키면서 밤새 교반하였다. 화합물 A 유리 염기 무수물의 시드를 5℃에서 첨가하였다. 고체를 진공 여과에 의해 분리시키고, 진공 오븐에서 밤새 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다. 화합물 A 유리 염기 무수물을 75% RH에 5일 동안 노출 시에 물리적으로 안정하였다.

[2711]

시드 제조:

[2712]

아세톤 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사줄-3-일)우레아의 현탁액을 온도를 40℃ 내지 5℃에서 순환시키면서 3일 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 분리시키고, 건조시켜 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다.

[2713]

화합물 A 유리 염기 무수물의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 1에 제시되어 있으며, 회절각 및 d-간격의 요약은 하기 표 I에 제공되어 있다. XRPD 분석은 Si 제로-배경 웨이퍼의 패널리티컬 엑스퍼트 프로(PANalytical X'Pert Pro) 회절계 상에서 수행하였다. 획득 조건은 하기를 포함하였다: Cu K_α 방사선, 발생기 전압: 45 kV, 발생기 전류: 40 mA, 스텝 크기: 0.02° 2θ, 엑셀러레이터(X'celerator)TM RTMS (실시간 멀티-스트립) 검출기. 입사 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°), 0.04 rad 솔러(Soller) 슬릿, 산란방지 슬릿 (0.25°), 및 10mm 빔 마스크. 회절 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°) 및 0.04 rad 솔러 슬릿.

[2714]

표 I

회절각 [°2θ]	d-간격 [Å]
2.2002	40.15547
4.8974	18.04439
5.4534	16.20567
5.7331	15.41569
11.7654	7.52194
11.9049	7.43406
12.8119	6.90976
12.8788	6.87403
13.0574	6.78042
14.3385	6.17733
16.1093	5.50207
16.6104	5.33721
17.1409	5.1732
17.2394	5.14387
21.1927	4.18895
21.2755	4.17282
21.9468	4.04669
22.0164	4.03404
22.6845	3.91673
22.8172	3.89425
23.1382	3.84094
25.3332	3.5129
25.4056	3.51175

[2715]

[2716]

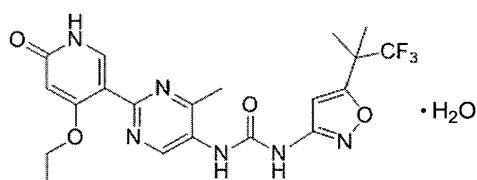
표제 화합물의 라만 스펙트럼은 Nd:YVO₄ 레이저 (λ = 1064 nm)로부터의 여기를 사용하여 4 cm⁻¹ 해상도에서, 니콜렛(Nicolet) NXR 9650 FT-라만 분광계 상에서 기록하였다. 화합물 A 유리 염기 무수물의 라만 스펙트럼은 도 2에 제시되어 있으며, 주요 피크는 187.4, 360.1, 409.4, 441.9, 466.5, 585.1, 707.5, 742.7, 772.7, 790.0, 850.8, 904.4, 950.3, 1005.2, 1247.3, 1313.6, 1329.7, 1396.8, 1435.0, 1468.6, 1491.7, 1530.2,

1576.5, 1622.9, 1653.0, 1710.0, 2939.9 cm^{-1} 에서 관찰되었다.

[2717] 표제 화합물의 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도는 40 mL/분 N_2 퍼지 하에 오토샘플러 및 냉장 냉각 시스템을 구비한 티에이 인스트루먼트(TA Instruments) Q100 시차 주사 열량계 상에서 기록하였으며, 도 3에 제시되어 있다. 실험은 주름진 알루미늄 팬 내에서 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 무수물의 DSC 온도기록도는 251.95°C의 개시 온도, 약 256.30°C의 피크 온도 및 214.7 J/g의 엔탈피를 갖는 급격한 흡열을 나타내었다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 흡열의 개시 온도, 피크 온도 및 엔탈피가 실험 조건에 따라 달라질 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[2718] 표제 화합물의 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도는 티에이 인스트루먼트 Q500 열중량측정 분석기 상에서 기록하였으며, 도 4에 제시되어 있다. 실험은 알루미늄 팬 내에서 40 mL/분 N_2 유동 및 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 무수물의 TGA 온도기록도는 25°C 내지 150°C의 온도 범위에서 무시할 만한 중량 손실 및 243.34°C의 열 분해 개시 온도를 나타내었다.

[2719] 실시예 193: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 제1 결정질 수화물 (화합물 A 유리 염기 수화물 1)



[2720]

[2721] 물 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 현탁액을 온도를 40°C 내지 5°C에서 순환시키면서 3일 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 단리시키고, 1시간 동안 공기-건조시킨 다음, 진공 오븐 중에서 40°C에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다.

[2722] 화합물 A 유리 염기 수화물 1의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 5에 제시되어 있으며, 회절각 및 d-간격의 요약은 하기 표 II에 제공되어 있다. XRPD 분석은 Si 제로-배경 웨이퍼의 패널리티컬 엑스퍼트 프로 회절계 상에서 수행하였다. 획득 조건은 하기를 포함하였다: Cu K_α 방사선, 발생기 전압: 45 kV, 발생기 전류: 40 mA, 스텝 크기: 0.02° 2 θ , 엑셀러레이터™ RTMS (실시간 멀티-스트립) 검출기. 입사 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°), 0.04 rad 슬러 슬릿, 산란방지 슬릿 (0.25°), 및 10mm 빔 마스크. 회절 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°) 및 0.04 rad 슬러 슬릿.

[2723] 표 II

회절각 [$^{\circ}2\theta$]	d-간격 [Å]
6.9748	12.67381
9.525	9.28552
11.2921	7.83608
13.8118	6.41172
13.9878	6.33141
14.9163	5.93935
15.641	5.66574
16.5918	5.34315
17.7915	4.98547
17.9704	4.93624
18.138	4.89099
19.6655	4.51439
19.9037	4.45722
20.4514	4.33908
20.6671	4.29427
21.0489	4.21722
21.2526	4.17726
21.4997	4.12982
22.0174	4.03387
22.7117	3.9121
23.0855	3.84959
23.5817	3.7697
25.0939	3.54585
25.8729	3.44082
26.6761	3.33903
27.8509	3.20079
28.1874	3.16334
28.2831	3.15285
28.7022	3.10776
28.9044	3.08648
29.8904	2.98687
29.9607	2.98743
30.9426	2.88765
31.0264	2.88721
33.0866	2.70527

[2724]

[2725] 표제 화합물의 라만 스펙트럼은 Nd:YVO₄ 레이저 ($\lambda = 1064 \text{ nm}$)로부터의 여기를 사용하여 4 cm^{-1} 해상도에서, 니콜렛 NXR 9650 FT-라만 분광계 상에서 기록하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 1의 라만 스펙트럼은 도 6에 제시되어 있으며, 주요 피크는 582.9, 744.4, 776.1, 859.7, 896.0, 999.8, 1239.7, 1278.0, 1345.9, 1372.5, 1392.1, 1428.9, 1468.0, 1488.3, 1529.6, 1572.1, 1621.2, 1732.7, 3000.4 cm^{-1} 에서 관찰되었다.

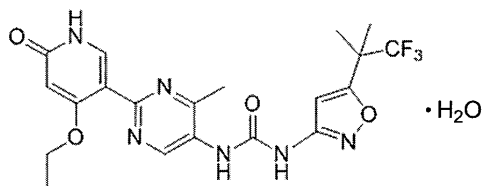
[2726]

표제 화합물의 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도는 40 mL/분 N₂ 퍼지 하에 오토샘플러 및 냉장 냉각 시스템을 구비한 티에이 인스트루먼트 Q100 시차 주사 열량계 상에서 기록하였으며, 도 7에 제시되어 있다. 실험은 주름진 알루미늄 팬 내에서 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 1의 DSC 온도기록도는 약 64°C의 개시 온도, 약 96°C의 피크 온도 및 249.8 J/g의 엔탈피를 갖는 제1 흡열, 이어서 약 123°C의 개시 온도, 약 146°C의 피크 온도 및 93.4 J/g의 엔탈피를 갖는 제2 흡열을 나타내었다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 흡열의 개시 온도, 피크 온도 및 엔탈피가 실험 조건에 따라 달라질 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[2727]

표제 화합물의 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도는 티에이 인스트루먼트 Q500 열중량측정 분석기 상에서 기록하였으며, 도 8에 제시되어 있다. 실험은 알루미늄 팬 내에서 40 mL/분 N₂ 유동 및 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 1의 TGA 온도기록도는 최종 열 분해 전에 관찰된 2 단계의 중량 손실 사건을 나타내었다. 제1 중량 손실 사건은 30°C 내지 100°C의 온도 범위에서 약 9.7%의 중량 손실로 일어났다. 제2 중량 손실 사건은 100°C 내지 150°C의 온도 범위에서 약 3.1%의 중량 손실로 일어났다.

[2728] 실시예 194: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 제2 결정질 수화물 (화합물 A 유리 염기 수화물 2)



[2729]

[2730] 에탄올 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 현탁액을 온도를 40℃ 내지 5℃에서 순환시키면서 3일 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 단리시키고, 1시간 동안 공기-건조시킨 다음, 진공 오븐 중에서 40℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다.

[2731] 화합물 A 유리 염기 수화물 2의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 9에 제시되어 있으며, 회절각 및 d-간격의 요약은 하기 표 III에 제공되어 있다. XRPD 분석은 Si 제로-배경 웨이퍼의 패널리티컬 엑스퍼트 프로 회절계 상에서 수행하였다. 획득 조건은 하기를 포함하였다: Cu K α 방사선, 발생기 전압: 45 kV, 발생기 전류: 40 mA, 스텝 크기: 0.02° 2 θ , 엑셀러레이터™ RTMS (실시간 멀티-스트립) 검출기. 입사 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°), 0.04 rad 슬러 슬릿, 산란방지 슬릿 (0.25°), 및 10mm 빔 마스크. 회절 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°) 및 0.04 rad 슬러 슬릿.

[2732] 표 III

회절각 [°2 θ]	d-간격 [Å]
3.3674	26.23886
3.5146	25.14004
4.0838	21.63708
5.4154	16.31934
6.8354	12.93207
7.0961	12.4575
7.4458	11.87319
8.1748	10.81592
8.9271	9.90602
9.4362	9.37273
10.8771	8.1341
10.9718	8.06415
11.5221	7.6802
12.5191	7.07069
13.5447	6.53751
14.5457	6.0898
14.8113	5.98119
14.9639	5.92055
16.3869	5.4095
16.6982	5.30934
16.8225	5.27037
17.9586	4.93945
20.7756	4.27208
21.466	4.13623

[2733]

[2734] 표제 화합물의 라만 스펙트럼은 Nd:YVO $_4$ 레이저 (λ = 1064 nm)로부터의 여기를 사용하여 4 cm $^{-1}$ 해상도에서, 니콜렛 NXR 9650 FT-라만 분광계 상에서 기록하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 2의 라만 스펙트럼은 도 10에 제시되어 있으며, 주요 피크는 541.0, 579.9, 609.4, 664.3, 696.7, 719.2, 773.7, 792.4, 817.3, 901.9, 945.5, 987.5, 1211.1, 1246.6, 1312.2, 1331.9, 1362.2, 1398.1, 1428.5, 1465.5, 1487.2, 1535.5, 1579.1, 1617.4, 2943.7, 2998.9, 3096.1 cm $^{-1}$ 에서 관찰되었다.

[2735] 표제 화합물의 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도는 40 mL/분 N $_2$ 퍼지 하에 오토샘플러 및 냉장 냉각 시스템

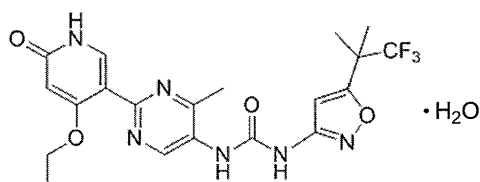
을 구비한 티에이 인스트루먼트 Q100 시차 주사 열량계 상에서 기록하였으며, 도 11에 제시되어 있다. 실험은 주름진 알루미늄 팬 내에서 15℃/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 2의 DSC 온도기록도는 약 46℃의 개시 온도, 약 67℃의 피크 온도 및 18.78 J/g의 엔탈피를 갖는 제1 흡열, 이어서 약 155℃의 개시 온도, 약 164℃의 피크 온도 및 1.15 J/g의 엔탈피를 갖는 제2 흡열, 이어서 약 195℃의 개시 온도, 약 205℃의 피크 온도 및 53.81 J/g의 엔탈피를 갖는 제3 흡열, 이어서 약 240℃의 개시 온도, 약 245℃의 피크 온도 및 49.10 J/g의 엔탈피를 갖는 제4 흡열을 나타내었다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 흡열의 개시 온도, 피크 온도 및 엔탈피가 실험 조건에 따라 달라질 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[2736]

표제 화합물의 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도는 티에이 인스트루먼트 Q500 열중량측정 분석기 상에서 기록하였으며, 도 12에 제시되어 있다. 실험은 알루미늄 팬 내에서 40 mL/분 N₂ 유동 및 15℃/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 2의 TGA 온도기록도는 최종 열 분해 전에 관찰된 다중 중량 손실 사건을 나타내었다. 제1 중량 손실 사건은 25℃ 내지 100℃의 온도 범위에서 약 3.7%의 중량 손실로 일어났다. 제2 중량 손실 사건은 130℃ 내지 175℃의 온도 범위에서 약 1.9%의 중량 손실로 일어났다. 최종 중량 손실 사건은 175℃ 내지 210℃의 온도 범위에서 약 3.3%의 중량 손실로 일어났다. 열 분해는 225℃ 미만에서는 관찰되지 않았다.

[2737]

실시예 195: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 제3 결정질 수화물 (화합물 A 유리 염기 수화물 3)



[2738]

[2739]

9:1 아세톤:물 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 현탁액을 온도를 40℃ 내지 5℃에서 순환시키면서 3일 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 단리시키고, 1시간 동안 공기-건조시킨 다음, 진공 오븐 중에서 40℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다.

[2740]

화합물 A 유리 염기 수화물 3의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 13에 제시되어 있으며, 회절각 및 d-간격의 요약은 하기 표 IV에 제공되어 있다. XRPD 분석은 Si 제로-배경 웨이퍼의 패널리티컬 엑스퍼트 프로 회절계 상에서 수행하였다. 획득 조건은 하기를 포함하였다: Cu K_α 방사선, 발생기 전압: 45 kV, 발생기 전류: 40 mA, 스텝 크기: 0.02° 2θ, 엑셀러레이터™ RTMS (실시간 멀티-스트립) 검출기. 입사 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°), 0.04 rad 슬러 슬릿, 산란방지 슬릿 (0.25°), 및 10mm 빔 마스크. 회절 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°) 및 0.04 rad 슬러 슬릿.

[2741] 표 IV

회절각 [$^{\circ}2\theta$]	d-간격 [Å]
2.2624	39.05161
2.4655	35.83471
2.8761	30.71939
3.0614	28.86087
3.9161	22.56305
4.2514	20.7847
6.8171	12.96661
7.878	11.22267
10.4403	8.47346
11.8539	7.46597
13.6955	6.4659
14.2661	6.20851
17.2638	5.13238
17.3244	5.1273
18.1874	4.87377
19.8682	4.46511
20.6353	4.30083
20.9611	4.23469
21.0409	4.21883

[2742]

[2743] 표제 화합물의 라만 스펙트럼은 Nd:YVO₄ 레이저 ($\lambda = 1064 \text{ nm}$)로부터의 여기를 사용하여 4 cm^{-1} 해상도에서, 니콜렛 NXR 9650 FT-라만 분광계 상에서 기록하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 3의 라만 스펙트럼은 도 14에 제시되어 있으며, 주요 피크는 542.9, 587.4, 671.6, 696.4, 719.1, 775.4, 794.7, 817.6, 900.8, 949.6, 988.4, 1246.5, 1316.2, 1333.2, 1361.8, 1399.2, 1430.4, 1463.4, 1486.2, 1534.7, 1580.2, 1616.9, 2942.3, 3001.5, 3094.6 cm^{-1} 에서 관찰되었다.

[2744]

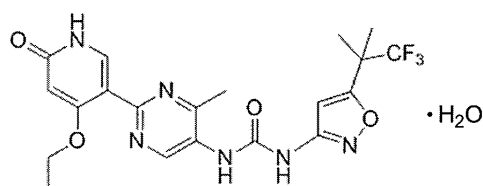
표제 화합물의 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도는 40 mL/분 N₂ 퍼지 하에 오토샘플러 및 냉장 냉각 시스템을 구비한 티에이 인스트루먼츠 Q100 시차 주사 열량계 상에서 기록하였으며, 도 15에 제시되어 있다. 실험은 주름진 알루미늄 팬 내에서 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 3의 DSC 온도기록도는 약 56°C의 개시 온도, 약 75°C의 피크 온도 및 18.16 J/g의 엔탈피를 갖는 제1 흡열, 이어서 약 89°C의 개시 온도, 약 106°C의 피크 온도 및 17.62 J/g의 엔탈피를 갖는 제2 흡열, 이어서 약 187°C의 개시 온도, 약 196°C의 피크 온도 및 42.13 J/g의 엔탈피를 갖는 제3 흡열, 이어서 약 237°C의 개시 온도, 약 242°C의 피크 온도 및 30.77 J/g의 엔탈피를 갖는 제4 흡열을 나타내었다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 흡열의 개시 온도, 피크 온도 및 엔탈피가 실험 조건에 따라 달라질 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[2745]

표제 화합물의 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도는 티에이 인스트루먼츠 Q500 열중량측정 분석기 상에서 기록하였으며, 도 16에 제시되어 있다. 실험은 알루미늄 팬 내에서 40 mL/분 N₂ 유동 및 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 3의 TGA 온도기록도는 최종 열 분해 전에 관찰된 다중 중량 손실 사건을 나타내었다. 제1 중량 손실 사건은 25°C 내지 63°C의 온도 범위에서 약 4.3%의 중량 손실로 일어났다. 제2 중량 손실 사건은 63°C 내지 100°C의 온도 범위에서 약 2.5%의 중량 손실로 일어났다. 제3 중량 손실 사건은 100°C 내지 150°C의 온도 범위에서 약 1.5%의 중량 손실로 일어났다. 최종 중량 손실 사건은 150°C 내지 210°C의 온도 범위에서 약 3.9%의 중량 손실로 일어났다. 열 분해는 225°C 미만에서는 관찰되지 않았다.

[2746]

실시예 196: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 제4 결정질 수화물 (화합물 A 유리 염기 수화물 4)



[2747]

[2748] 2-메톡시에탄올 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 현탁액을 온도를 40℃ 내지 5℃에서 순환시키면서 3일 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 분리시키고, 1시간 동안 공기-건조시킨 다음, 진공 오븐 중에서 40℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다.

[2749] 화합물 A 유리 염기 수화물 4의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 17에 제시되어 있으며, 회절각 및 d-간격의 요약은 하기 표 V에 제공되어 있다. XRPD 분석은 Si 제로-배경 웨이퍼의 패널리티컬 엑스퍼트 프로 회절계 상에서 수행하였다. 획득 조건은 하기를 포함하였다: Cu K_α 방사선, 발생기 전압: 45 kV, 발생기 전류: 40 mA, 스캔 크기: 0.02° 2θ, 엑셀러레이터™ RTMS (실시간 멀티-스트립) 검출기. 입사 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°), 0.04 rad 슬러 슬릿, 산란방지 슬릿 (0.25°), 및 10mm 빔 마스크. 회절 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°) 및 0.04 rad 슬러 슬릿.

[2750] 표 V

회절각 [°2θ]	d-간격 [Å]
2.2321	39.57999
2.3446	37.68216
4.9817	17.73906
5.6944	15.52037
6.8184	12.96427
7.1087	12.43542
8.5054	10.3962
10.246	8.63367
11.4263	7.74435
12.1951	7.25784
12.8575	6.88533
14.2792	6.20288
14.5602	6.08378
14.8712	5.95725
15.2123	5.82441
15.6538	5.66113
16.9524	5.23029
17.0723	5.19383
17.7203	5.00533
18.021	4.92248
18.5746	4.777
20.4891	4.33476
20.8009	4.27048
20.9261	4.2417
21.0259	4.22528
21.3267	4.16638
21.4898	4.13511
22.6284	3.92956
23.0094	3.86535
23.4305	3.79682
24.3449	3.65625
24.6076	3.6178
24.8855	3.57507
24.9703	3.56607
25.3548	3.51286
26.3055	3.38522
26.4121	3.37179
26.4876	3.37071

[2751]

26.7372	3.33153
26.8104	3.33086
27.5974	3.22962
29.6834	3.00723
29.8045	2.99528
29.8651	2.98935
31.605	2.82863
31.7234	2.82535

[2752]

[2753]

표제 화합물의 라만 스펙트럼은 Nd:YVO₄ 레이저 ($\lambda = 1064 \text{ nm}$)로부터의 여기를 사용하여 4 cm^{-1} 해상도에서, 니콜렛 NXR 9650 FT-라만 분광계 상에서 기록하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 4의 라만 스펙트럼은 도 18에 제시되어 있으며, 주요 피크는 550.9, 680.5, 747.5, 776.0, 856.6, 894.3, 954.6, 1002.6, 1088.1, 1240.5, 1277.7, 1314.5, 1343.9, 1390.6, 1439.9, 1463.3, 1491.7, 1532.6, 1569.5, 1613.3, 1650.6, 1729.1, 2940.4, 2998.1 cm^{-1} 에서 관찰되었다.

[2754]

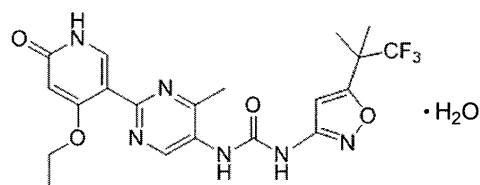
표제 화합물의 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도는 40 mL/분 N_2 퍼지 하에 오토샘플러 및 냉장 냉각 시스템을 구비한 티에이 인스트루먼츠 Q100 시차 주사 열량계 상에서 기록하였으며, 도 19에 제시되어 있다. 실험은 주름진 알루미늄 팬 내에서 $15^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 4의 DSC 온도기록도는 약 63°C 의 개시 온도, 약 92°C 의 피크 온도 및 81.38 J/g 의 엔탈피를 갖는 제1 흡열, 이어서 약 194°C 의 개시 온도, 약 198°C 의 피크 온도 및 44.70 J/g 의 엔탈피를 갖는 제2 흡열, 이어서 약 242°C 의 개시 온도, 약 244°C 의 피크 온도 및 2.939 J/g 의 엔탈피를 갖는 제3 흡열을 나타내었다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 흡열의 개시 온도, 피크 온도 및 엔탈피가 실험 조건에 따라 달라질 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[2755]

표제 화합물의 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도는 티에이 인스트루먼츠 Q500 열중량측정 분석기 상에서 기록하였으며, 도 20에 제시되어 있다. 실험은 알루미늄 팬 내에서 40 mL/분 N_2 유동 및 $15^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 4의 TGA 온도기록도는 최종 열 분해 전에 관찰된 다중 중량 손실 사건을 나타내었다. 제1 중량 손실 사건은 25°C 내지 110°C 의 온도 범위에서 약 3.9%의 중량 손실로 일어났다. 제2 중량 손실 사건은 155°C 내지 210°C 의 온도 범위에서 약 1.2%의 중량 손실로 일어났다. 열 분해는 225°C 미만에서는 관찰되지 않았다.

[2756]

실시예 197: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 유리 염기의 제5 결정질 수화물 (화합물 A 유리 염기 수화물 5)



[2757]

[2758]

19:1 아세톤:물 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 현탁액을 온도를 40°C 내지 5°C 에서 순환시키면서 3일 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 단리시키고, 1시간 동안 공기-건조시킨 다음, 진공 오븐 중에서 40°C 에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다.

[2759]

화합물 A 유리 염기 수화물 5의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 21에 제시되어 있으며, 회절각 및 d-간격의 요약은 하기 표 VI에 제공되어 있다. XRPD 분석은 Si 제로-배경 웨이퍼의 패널리티컬 엑스퍼트 프로 회절계 상에서 수행하였다. 획득 조건은 하기를 포함하였다: Cu K α 방사선, 발생기 전압: 45 kV, 발생기 전류: 40 mA, 스텝 크기: 0.02° 2θ , 엑셀러레이터™ RTMS (실시간 멀티-스트립) 검출기. 입사 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°), 0.04 rad 슬러 슬릿, 산란방지 슬릿 (0.25°), 및 10mm 빔 마스크. 회절 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°) 및 0.04 rad 슬러 슬릿.

[2760] 표 VI

회절각 [$^{\circ}2\theta$]	d-간격 [Å]
2.2139	39.90616
2.9893	29.55637
3.236	27.30406
3.6224	24.3923
3.7924	23.29924
3.9534	22.35029
4.1324	21.38297
6.579	13.43542
6.8983	12.81425
7.0705	12.50247
7.4474	11.87067
7.7039	11.47587
7.9458	11.12712
8.2294	10.74432
8.6592	10.2119
10.8082	8.18583
11.0854	7.98177
11.3234	7.81454
11.4512	7.72755
11.581	7.64127
13.0744	6.77164
13.1945	6.71024
15.1009	5.86714
15.298	5.79197
15.397	5.75495

[2761]

[2762] 표제 화합물의 라만 스펙트럼은 Nd:YVO₄ 레이저 ($\lambda = 1064 \text{ nm}$)로부터의 여기를 사용하여 4 cm^{-1} 해상도에서, 니콜렛 NXR 9650 FT-라만 분광계 상에서 기록하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 5의 라만 스펙트럼은 도 22에 제시되어 있으며, 주요 피크는 542.9, 581.1, 664.4, 696.3, 719.5, 774.8, 793.9, 817.9, 898.4, 944.0, 988.9, 1109.8, 1247.0, 1315.3, 1332.8, 1399.4, 1429.9, 1464.5, 1486.7, 1533.4, 1580.3, 1617.5, 2938.9, 2998.5, 3098.4 cm^{-1} 에서 관찰되었다.

[2763]

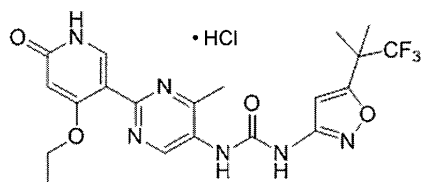
표제 화합물의 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도는 40 mL/분 N₂ 퍼지 하에 오토샘플러 및 냉장 냉각 시스템을 구비한 티에이 인스트루먼츠 Q100 시차 주사 열량계 상에서 기록하였으며, 도 23에 제시되어 있다. 실험은 주름진 알루미늄 팬 내에서 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 5의 DSC 온도기록도는 약 36°C의 개시 온도, 약 64°C의 피크 온도 및 97.61 J/g의 엔탈피를 갖는 제1 흡열, 이어서 약 148°C의 개시 온도, 약 155°C의 피크 온도 및 0.2688 J/g의 엔탈피를 갖는 제2 흡열, 이어서 약 181°C의 개시 온도, 약 198°C의 피크 온도 및 51.45 J/g의 엔탈피를 갖는 제3 흡열을 나타내었다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 흡열의 개시 온도, 피크 온도 및 엔탈피가 실험 조건에 따라 달라질 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[2764]

표제 화합물의 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도는 티에이 인스트루먼츠 Q500 열중량측정 분석기 상에서 기록하였으며, 도 24에 제시되어 있다. 실험은 알루미늄 팬 내에서 40 mL/분 N₂ 유동 및 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 유리 염기 수화물 5의 TGA 온도기록도는 최종 열 분해 전에 관찰된 다중 중량 손실 사건을 나타내었다. 제1 중량 손실 사건은 25°C 내지 105°C의 온도 범위에서 약 7.7%의 중량 손실로 일어났다. 제2 중량 손실 사건은 105°C 내지 175°C의 온도 범위에서 약 3.4%의 중량 손실로 일어났다. 최종 중량 손실 사건은 175°C 내지 225°C의 온도 범위에서 약 3.9%의 중량 손실로 일어났다. 열 분해는 225°C 미만에서는 관찰되지 않았다.

[2765]

실시예 198: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 결정질 무수 염산 염 (화합물 A 히드로클로라이드 무수물)



[2766]

[2767]

아세톤 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 현탁액을 40℃로 가열하였다. 1 당량의 3M 수성 염산을 첨가하고, 슬러리를 온도를 1시간 블록으로 40℃ 내지 5℃에서 순환시키면서 2일 동안 교반하고, 이어서 실온에서 4시간 동안 평형화시켰다. 고체를 여과하고, 공기-건조시키고, 아세톤으로 세척하여 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다. 이온 크로마토그래피 분석은 1:1 산:유리 염기 화학량론을 나타내었다.

[2768]

화합물 A 히드로클로라이드 무수물의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 25에 제시되어 있으며, 회절각 및 d-간격의 요약은 하기 표 VII에 제공되어 있다. XRPD 분석은 Si 제로-배경 웨이퍼의 패널리티컬 엑스퍼트 프로 회절계 상에서 수행하였다. 획득 조건은 하기를 포함하였다: Cu K α 방사선, 발생기 전압: 45 kV, 발생기 전류: 40 mA, 스텝 크기: 0.02° 2 θ , 엑셀러레이터™ RTMS (실시간 멀티-스트림) 검출기. 입사 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°), 0.04 rad 슬러 슬릿, 산란방지 슬릿 (0.25°), 및 10mm 빔 마스크. 회절 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°) 및 0.04 rad 슬러 슬릿.

[2769]

표 VII

회절각 [°2 θ]	d-간격 [Å]
7.4431	11.87738
9.6794	9.13773
14.6085	6.05877
14.7259	6.01073
14.9405	5.92487
15.041	5.88548
15.3713	5.75977
15.5848	5.68134
16.0312	5.52414
16.2562	5.44818
17.1352	5.17062
17.7713	4.98696
17.8528	4.96437
18.4689	4.80013
19.3906	4.57398
19.6152	4.52212
20.3513	4.36019
23.1104	3.8455
25.102	3.54473
25.3262	3.51385
25.5881	3.47848
25.8589	3.44266
26.5603	3.35331
27.0276	3.29639
27.2162	3.27398
27.2957	3.26462
27.9834	3.18594
28.072	3.17608
28.2141	3.16041
34.8469	2.57254

[2770]

[2771]

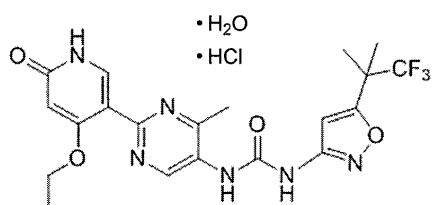
표제 화합물의 라만 스펙트럼은 Nd:YVO $_4$ 레이저 (λ = 1064 nm)로부터의 여기를 사용하여 4 cm $^{-1}$ 해상도에서, 니콜렛 NXR 9650 FT-라만 분광계 상에서 기록하였다. 화합물 A 히드로클로라이드 무수물의 라만 스펙트럼은 도 26에 제시되어 있으며, 주요 피크는 589.0, 734.4, 768.5, 893.3, 1177.3, 1203.0, 1257.1, 1374.9, 1475.7,

1602.0, 1715.5, 2993.2 cm^{-1} 에서 관찰되었다.

[2772] 표제 화합물의 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도는 40 mL/분 N_2 퍼지 하에 오토샘플러 및 냉장 냉각 시스템을 구비한 티에이 인스트루먼츠 Q100 시차 주사 열량계 상에서 기록하였으며, 도 27에 제시되어 있다. 실험은 주름진 알루미늄 팬 내에서 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 히드로클로라이드 무수물의 DSC 온도기록도는 약 221°C의 개시 온도, 약 232°C의 피크 온도 및 185.8 J/g의 엔탈피를 갖는 급격한 흡열을 나타내었다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 흡열의 개시 온도, 피크 온도 및 엔탈피가 실험 조건에 따라 달라질 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[2773] 표제 화합물의 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도는 티에이 인스트루먼츠 Q500 열중량측정 분석기 상에서 기록하였으며, 도 28에 제시되어 있다. 실험은 알루미늄 팬 내에서 40 mL/분 N_2 유동 및 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 히드로클로라이드 무수물의 TGA 온도기록도는 25°C 내지 150°C의 온도 범위에서 약 0.2%의 중량 손실로 부차 중량 손실 사건을 나타내었다. 열 분해는 200°C 미만에서는 관찰되지 않았다.

[2774] 실시예 199: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 염산 염의 결정질 수화물 (화합물 A 히드로클로라이드 수화물)



[2775]

[2776] 아세토니트릴 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 현탁액을 40°C로 가열하였다. 1 당량의 3M 수성 염산을 첨가하고, 슬러리를 온도를 1시간 블록으로 40°C 내지 5°C에서 순환시키면서 밤새 교반하고, 이어서 실온에서 1시간 동안 평형화시켰다. 고체를 여과하고, 공기-건조시키고, 아세토니트릴로 세척하여 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다.

[2777] 화합물 A 히드로클로라이드 수화물의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 29에 제시되어 있으며, 회절각 및 d-간격의 요약은 하기 표 VIII에 제공되어 있다. XRPD 분석은 Si 제로-배경 웨이퍼의 패널리티컬 엑스퍼트 프로 회절계 상에서 수행하였다. 획득 조건은 하기를 포함하였다: Cu K_α 방사선, 발생기 전압: 45 kV, 발생기 전류: 40 mA, 스텝 크기: 0.02° 2 θ , 엑셀러레이터™ RTMS (실시간 멀티-스트립) 검출기. 입사 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°), 0.04 rad 슬러 슬릿, 산란방지 슬릿 (0.25°), 및 10mm 빔 마스크. 회절 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°) 및 0.04 rad 슬러 슬릿.

[2778] 표 VIII

회절각 [$^{\circ}2\theta$]	d-간격 [\AA]
8.6684	10.2011
8.8312	10.01337
10.0419	8.80872
12.6021	7.02431
13.058	6.78006
14.405	6.14899
14.4771	6.11851
15.363	5.76763
16.864	5.2575
17.483	5.07273
17.6738	5.01839
18.5936	4.76821
19.4603	4.55776
19.5214	4.54363
20.0793	4.41863
20.1454	4.40429
20.3921	4.35155
20.4549	4.34912
20.9397	4.23898
21.1515	4.19701
21.5292	4.12422
21.7438	4.084
23.1368	3.84117
23.6519	3.75867
23.6994	3.76057
23.9391	3.71422
24.0691	3.69446
24.5836	3.61829
24.9893	3.56046
25.3396	3.51203
26.6195	3.34599
26.9866	3.3013
27.0934	3.28854
28.4387	3.13595
28.8674	3.09035
29.1149	3.06464
29.1904	3.06448
29.9485	2.98121

30.4503	2.93321
30.5391	2.92489
30.6032	2.92616

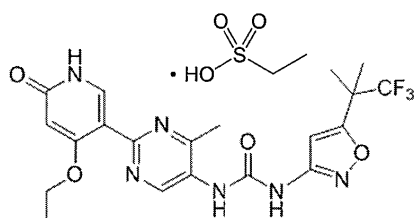
[2781] 표제 화합물의 라만 스펙트럼은 Nd:YVO₄ 레이저 ($\lambda = 1064 \text{ nm}$)로부터의 여기를 사용하여 4 cm^{-1} 해상도에서, 니콜렛 NXR 9650 FT-라만 분광계 상에서 기록하였다. 화합물 A 히드로클로라이드 수화물의 라만 스펙트럼은 도 30에 제시되어 있으며, 주요 피크는 213.1, 456.7, 575.1, 704.6, 735.5, 770.1, 885.3, 934.8, 1232.5, 1256.0, 1369.8, 1493.3, 1548.5, 1578.9, 1612.9, 1722.2, 2918.2 cm^{-1} 에서 관찰되었다.

[2782] 표제 화합물의 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도는 40 mL/분 N₂ 퍼지 하에 오토샘플러 및 냉장 냉각 시스템을 구비한 티에이 인스트루먼트 Q100 시차 주사 열량계 상에서 기록하였으며, 도 31에 제시되어 있다. 실험은 주름진 알루미늄 팬 내에서 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 히드로클로라이드 수화물의 DSC 온도기록도는 약 115°C의 개시 온도, 약 157°C의 피크 온도 및 100.5 J/g의 엔탈피를 갖는 제1 흡열, 이어서 약 187°C의 개시 온도, 약 198°C의 피크 온도 및 114.9 J/g의 엔탈피를 갖는 제2 흡열을 나타내었다. 관련

기술분야의 통상의 기술자는 흡열의 개시 온도, 피크 온도 및 엔탈피가 실험 조건에 따라 달라질 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[2783] 표제 화합물의 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도는 티에이 인스트루먼트 Q500 열중량측정 분석기 상에서 기록하였으며, 도 32에 제시되어 있다. 실험은 알루미늄 팬 내에서 40 mL/분 N_2 유동 및 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 히드로클로라이드 수화물의 TGA 온도기록도는 25°C 내지 180°C의 온도 범위에서 약 3.6%의 중량 손실로 중량 손실 사건을 나타내었다. 열 분해는 200°C 미만에서는 관찰되지 않았다.

[2784] 실시예 200: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 결정질 에탄술폰산 염 (화합물 A 에실레이트)



[2785]

[2786] 아세토니트릴 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 현탁액을 40°C로 가열하였다. 1 당량의 3M 수성 에탄술폰산을 첨가하고, 슬러리를 온도를 1시간 블록으로 40°C 내지 5°C에서 순환시키면서 밤새 교반하고, 이어서 실온에서 1 시간 동안 평형화시켰다. 고체를 여과하고, 공기-건조시키고, 아세토니트릴로 세척하여 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다. 1H NMR 분석은 1:1 산:유리 염기 화학량론을 나타내었다.

[2787] 화합물 A 에실레이트의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 33에 제시되어 있으며, 회절각 및 d-간격의 요약은 하기 표 IX에 제공되어 있다. XRPD 분석은 Si 제로-배경 웨이퍼의 패네티티컬 엑스퍼트 프로 회절계 상에서 수행하였다. 획득 조건은 하기를 포함하였다: Cu K_α 방사선, 발생기 전압: 45 kV, 발생기 전류: 40 mA, 스텝 크기: 0.02° 2 θ , 엑셀러레이터™ RTMS (실시간 멀티-스트립) 검출기. 입사 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°), 0.04 rad 슬러 슬릿, 산란방지 슬릿 (0.25°), 및 10mm 빔 마스크. 회절 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°) 및 0.04 rad 슬러 슬릿.

[2788] 표 IX

회절각 [$^{\circ}2\theta$]	d-간격 [Å]
8.5394	10.35491
8.6428	10.23126
11.3062	7.82635
12.7495	6.94345
12.964	6.82902
13.1974	6.70878
15.1654	5.84235
15.2444	5.81223
15.4498	5.73542
16.4543	5.38303
17.1632	5.16223
17.2575	5.13426
18.548	4.77984
19.7459	4.49249
20.3296	4.36478
20.968	4.23332
21.5163	4.12667
21.8003	4.07355
22.081	4.02239
22.2781	3.98724
22.4806	3.95179
24.2258	3.67091
25.7987	3.45055
26.0615	3.41636
26.594	3.34915
27.2642	3.26832
27.361	3.25697
28.4262	3.13731
28.528	3.12634
28.9678	3.07987
29.048	3.07918
29.5627	3.01923
34.5329	2.59521
34.8089	2.57526

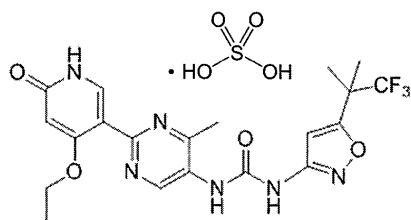
[2789]

[2790] 표제 화합물의 라만 스펙트럼은 Nd:YVO₄ 레이저 ($\lambda = 1064 \text{ nm}$)로부터의 여기를 사용하여 4 cm^{-1} 해상도에서, 니콜렛 NXR 9650 FT-라만 분광계 상에서 기록하였다. 화합물 A 에실레이트의 라만 스펙트럼은 도 34에 제시되어 있으며, 주요 피크는 195.0, 432.2, 734.5, 749.7, 882.2, 1046.1, 1211.4, 1240.4, 1380.1, 1422.3, 1502.1, 1600.0, 1617.0, 1713.9, 2937.7 cm^{-1} 에서 관찰되었다.

[2791] 표제 화합물의 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도는 40 mL/분 N₂ 퍼지 하에 오토샘플러 및 냉장 냉각 시스템을 구비한 티에이 인스트루먼트 Q100 시차 주사 열량계 상에서 기록하였으며, 도 35에 제시되어 있다. 실험은 주름진 알루미늄 팬 내에서 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 에실레이트의 DSC 온도기록도는 약 236°C의 개시 온도, 약 239°C의 피크 온도 및 140.7 J/g의 엔탈피를 갖는 급격한 흡열을 나타내었다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 흡열의 개시 온도, 피크 온도 및 엔탈피가 실험 조건에 따라 달라질 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[2792] 표제 화합물의 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도는 티에이 인스트루먼트 Q500 열중량측정 분석기 상에서 기록하였으며, 도 36에 제시되어 있다. 실험은 알루미늄 팬 내에서 40 mL/분 N₂ 유동 및 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 에실레이트의 TGA 온도기록도는 25°C 내지 180°C의 온도 범위에서 약 0.14%의 중량 손실로 작은 중량 손실 사건을 나타내었다. 열 분해는 200°C 미만에서는 관찰되지 않았다.

[2793] 실시예 201: 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 결정질 황산 염 (화합물 A 술페이트)



[2794]

[2795]

아세토니트릴 중 1-(2-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-메틸피리미딘-5-일)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아의 현탁액을 40℃로 가열하였다. 1 당량의 2.5M 수성 황산을 첨가하고, 슬러리를 온도를 1시간 블록으로 40℃ 내지 5℃에서 순환시키면서 밤새 교반하고, 이어서 실온에서 1시간 동안 평형화시켰다. 고체를 여과하고, 공기-건조시키고, 아세토니트릴로 세척하여 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다. 이온 크로마토그래피 분석은 1:1 산:유리 염기 화학량론을 나타내었다.

[2796]

화합물 A 술페이트의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 도 37에 제시되어 있으며, 회절각 및 d-간격의 요약은 하기 표 X에 제공되어 있다. XRPD 분석은 Si 제로-배경 웨이퍼의 패널리티컬 엑스퍼트 프로 회절계 상에서 수행하였다. 획득 조건은 하기를 포함하였다: Cu K_α 방사선, 발생기 전압: 45 kV, 발생기 전류: 40 mA, 스텝 크기: 0.02° 2θ, 엑셀러레이터™ RTMS (실시간 멀티-스트립) 검출기. 입사 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°), 0.04 rad 슬러 슬릿, 산란방지 슬릿 (0.25°), 및 10mm 빔 마스크. 회절 빔 측에서의 구성: 고정된 발산 슬릿 (0.25°) 및 0.04 rad 슬러 슬릿.

[2797]

표 X

회절각 [°2θ]	d-간격 [Å]
7.0328	12.56942
8.6064	10.27449
11.1879	7.90883
12.3105	7.19007
12.3774	7.15136
13.058	6.78011
13.9541	6.34663
14.0734	6.29308
15.8244	5.6005
16.3618	5.41324
16.4404	5.40094
17.2476	5.13718
18.5525	4.77868
18.7478	4.72934
19.8162	4.47671
21.1428	4.19871
21.3524	4.15797
21.55	4.12029
22.1262	4.01427
22.4768	3.95244
22.9749	3.86787
23.475	3.78658
25.7967	3.45082
25.9988	3.42445
26.3608	3.37824
27.05	3.29371
27.6839	3.21972
28.3016	3.15083
29.7546	3.00019
30.0597	2.97043
30.2444	2.95272

[2798]

[2799]

표제 화합물의 라만 스펙트럼은 Nd:YVO₄ 레이저 ($\lambda = 1064 \text{ nm}$)로부터의 여기를 사용하여 4 cm⁻¹ 해상도에서, 니콜렛 NXR 9650 FT-라만 분광계 상에서 기록하였다. 화합물 A 술페이트의 라만 스펙트럼은 도 38에 제시되어

있으며, 주요 피크는 202.1, 572.0, 697.9, 737.5, 777.3, 937.1, 1181.1, 1264.9, 1370.0, 1499.4, 1554.8, 1602.3, 1723.7, 2942.8 cm^{-1} 에서 관찰되었다.

[2800] 표제 화합물의 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도는 40 mL/분 N_2 퍼지 하에 오토샘플러 및 냉장 냉각 시스템을 구비한 티에이 인스트루먼츠 Q100 시차 주사 열량계 상에서 기록하였으며, 도 39에 제시되어 있다. 실험은 주름진 알루미늄 팬 내에서 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 술페이트의 DSC 온도기록도는 약 30°C의 개시 온도, 약 77°C의 피크 온도 및 28.76 J/g의 엔탈피를 갖는 제1 흡열, 이어서 약 214°C의 개시 온도, 약 218°C의 피크 온도 및 164.0 J/g의 엔탈피를 갖는 제2 흡열을 나타내었다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 흡열의 개시 온도, 피크 온도 및 엔탈피가 실험 조건에 따라 달라질 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[2801] 표제 화합물의 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도는 티에이 인스트루먼츠 Q500 열중량측정 분석기 상에서 기록하였으며, 도 40에 제시되어 있다. 실험은 알루미늄 팬 내에서 40 mL/분 N_2 유동 및 15°C/분의 가열 속도를 사용하여 수행하였다. 화합물 A 술페이트의 TGA 온도기록도는 30°C 내지 160°C의 온도 범위에서 약 1.3%의 중량 손실로 중량 손실 사건을 나타내었다. 열 분해는 200°C 미만에서는 관찰되지 않았다.

[2802] 생물학적 검정

[2803] RET 키나제 효소적 검정

[2804] 인간 RET 키나제 세포질 도메인 (수탁 번호 NP_000314.1의 아미노산 658-1114)을 바콜로바이러스 발현 시스템을 사용하여 N-말단 GST-융합 단백질로서 발현시켰다. GST-RET를 글루타티온 세파로스 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. RET 키나제 효소적 검정은 384 웰 포맷의 싱글렛으로서 RET 키나제 억제제의 농도를 증가시키면서 10 μL 의 총 부피에서 하기와 같이 수행하였다: RET 억제제 화합물 플레이트는 384-웰 플레이트에 상이한 농도의 RET 억제제 100 nL를 첨가함으로써 제조하였다. 5 μL /웰의 2X 효소 믹스 (50 mM HEPES (4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산); 1 mM CHAPS (3-[(3-콜아미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판술포네이트); 0.1 mg/ml BSA (소 혈청 알부민); 1 mM DTT (디티오프로판올); 0.2 nM RET 키나제)를 384-웰 플레이트에 첨가하고, 23°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 5 μL /웰의 2X 기질 믹스 (50 mM HEPES; 1 mM CHAPS; 0.1 mg/ml BSA; 20 μM 아데노신 트리포스페이트; 20 mM MgCl_2 및 1 μM 비오틴닐화 펩티드 기질)를 첨가하고, 23°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 10 μL /웰의 2X 정지/검출 믹스 (50 mM HEPES; 0.1% BSA; 800 mM 플루오린화칼륨; 50 mM EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산); 유로퓸 크립테이트 표지된 항-포스포티로신 항체의 200 X 희석물; 62.5 nM 스트렙타비딘-XL665)를 23°C에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 균질 시간-분해 형광 판독기 상에서 판독하였다. IC_{50} 을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)을 사용하여 S자형 용량 반응에 대해 피팅하였다.

[2805] 생물학적 데이터

[2806] 본 발명의 예시된 화합물을 상기 기재된 RET 검정에서 시험하였으며, $\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$ 을 갖는 RET의 억제제인 것으로 밝혀졌다. 인간 RET 키나제 효소적 검정에서 실험된 구체적 예에 대한 데이터는 하기 표 1에 하기와 같이 열거되어 있다: + = $10 \mu\text{M} > \text{IC}_{50} > 500 \text{ nM}$; ++ = $500 \text{ nM} \geq \text{IC}_{50} > 100 \text{ nM}$; +++ = $\text{IC}_{50} \leq 100 \text{ nM}$.

[2807] 표 1

실시예 #	RET IC ₅₀	실시예 #	RET IC ₅₀	실시예 #	RET IC ₅₀
1	+++	65	+++	129	+++
2	+++	66	+++	130	+++
3	+++	67	+++	131	+++
4	+++	68	+++	132	+++
5	+++	69	+++	133	+++
6	+++	70	+++	134	+++
7	+++	71	+++	135	+++
8	+++	72	+++	136	+++
9	+++	73	+++	137	+++
10	+++	74	+++	138	+++
11	+++	75	+++	139	+++
12	+++	76	+++	140	+++
13	+++	77	+++	141	+++
14	+++	78	+++	142	+++
15	+++	79	+++	143	+++
16	+++	80	+++	144	+++
17	+++	81	+++	145	+++
18	+++	82	+++	146	+++
19	+++	83	+++	147	+++
20	+++	84	+++	148	+++
21	+++	85	+++	149	+++
22	+++	86	+++	150	+++
23	+++	87	+++	151	+++
24	+++	88	+++	152	+++
25	+++	89	+++	153	+++
26	+++	90	+++	154	+++
27	+++	91	+++	155	+++
28	+++	92	+++	156	+++
29	+++	93	+++	157	+++
30	+++	94	+++	158	+++
31	+++	95	+++	159	+++
32	+++	96	+++	160	+++
33	+++	97	+++	161	+++
34	+++	98	+++	162	+++
35	+++	99	+++	163	+++
36	+++	100	+++	164	+++
37	+++	101	+++	165	+++

[2808]

38	+++	102	+++	166	+++
39	+++	103	+++	167	+++
40	+++	104	+++	168	+++
41	+++	105	+++	169	+++
42	+++	106	+++	170	+++
43	+++	107	+++	171	+++
44	+++	108	+++	172	+++
45	+++	109	+++	173	+++
46	+++	110	+++	174	+++
47	+++	111	++	175	+++
48	+++	112	++	176	+++
49	+++	113	++	177	+++
50	+++	114	++	178	+++
51	+++	115	+	179	+++
52	+++	116	+++	180	+++
53	+++	117	+++	181	+++
54	+++	118	+++	182	+++
55	+++	119	+++	183	+++
56	+++	120	+++	184	+++
57	+++	121	+++	185	+++
58	+++	122	+++	186	+++
59	+++	123	+++	187	+++
60	+++	124	+++	188	+++
61	+++	125	+++	189	+++
62	+++	126	+++	190	+++
63	+++	127	+++	191	+++
64	+++	128	+++		

[2809]

[2810]

RET 키나제 세포-기반 기계론적 검정

[2811]

본 발명의 화합물의 효력을 세포-기반 검정에서 구성적 RET 키나제 인산화를 억제하는 그의 능력에 대해 시험할 수 있다. 구성적으로 활성화된 RET 키나제를 갖는 수질성 갑상선암 세포주인 TT 세포 (ATCC CRL-1803)를 5% 이산화탄소 하에 37℃에서 F12 카인(Kaighn) 배지, 10% 태아 소 혈청, 1X 글루타맥스(Glutamax), 1X 비필수 아미노산, 1X Pen/Strep 항생제 중에서 150 cm² 접시 내에서 유지하였다. 1.0E5개의 TT 세포/웰을 96-웰 세포 배양 플레이트에 플레이팅하고, 밤새 부착되도록 하였다. TT 세포를 5% 이산화탄소 하에 37℃에서 2시간 동안 상이한 농도의 RET 억제제 화합물로 처리하고, 빙냉 PBS (포스페이트 완충 염수)로 세척하고, 200 µL의 25 mM 트리스(Tris) HCl pH 7.5; 2 mM EDTA; 150 mM NaCl; 1% 소듐 테옥시콜레이트; 1% 트리톤(Triton) X-100; 50 mM 소듐 베타 글리세로포스페이트; 1 mM 소듐 오르토바나테이트; 1X 포스파타제 억제제 콕테일 #2 (시그마(Sigma) #P5726); 1X 포스파타제 억제제 콕테일 #3 (시그마 #P0044) 및 1X 완전 미니 EDTA 무함유 프로테아제 억제제 콕테일 (로슈(Roche) #4693159001)을 첨가함으로써 용해시키고, -80℃에서 10분 동안 인큐베이션하고, 얼음 상에서 해동시켰다. 100 µL의 TT 세포 용해물을 1X PBS; 0.05% 트윈(Tween)-20; 1% 소 혈청 알부민으로 차단된 토끼 항-RET 항체 (셀 시그널링(Cell Signaling) #7032)의 1:1,000 희석물로 4℃에서 밤새 코팅된 96-웰 플레이트에 4℃에서 밤새 첨가하였다. 플레이트를 200 µL의 1X PBS; 0.05% 트윈-20으로 4X 세척한 다음, 100 µL의 항-포스포티로신 검출 항체 (셀 시그널링 #7034)의 1:1,000 희석물을 첨가하고, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 200 µL의 1X PBS; 0.05% 트윈-20으로 4X 세척한 다음, 100 µL의 항-마우스 이뮤노글로불린 양고추냉이 퍼옥시다제 접합체 항체 (셀 시그널링 #7034)의 1:1,000 희석물을 첨가하고, 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 200 µL의 1X PBS; 0.05% 트윈-20으로 4X 세척하고, 100 µL의 TMB (3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘) 기질 (셀 시그널링 #7004)을 첨가하고, 37℃에서 10분 동안 인큐베이션하고, 100 µL의 정지 용액 (셀 시그널링 #7002)을 첨가하고, 흡광도를 분광광도계 상에서 450 nm에서 판독하였다. IC₅₀을 그래프패드 프리즘을 사용하여 S자형 용량 반응에 대해 피팅하였다.

[2812]

RET 키나제 세포-기반 증식 검정

[2813]

본 발명의 화합물의 효력을 세포 증식 및 세포 생존율을 억제하는 그의 능력에 대해 시험할 수 있다. 구성적으로 활성화된 RET 키나제를 갖는 수질성 갑상선암 세포주인 TT 세포 (ATCC CRL-1803)를 5% 이산화탄소 하에 37℃

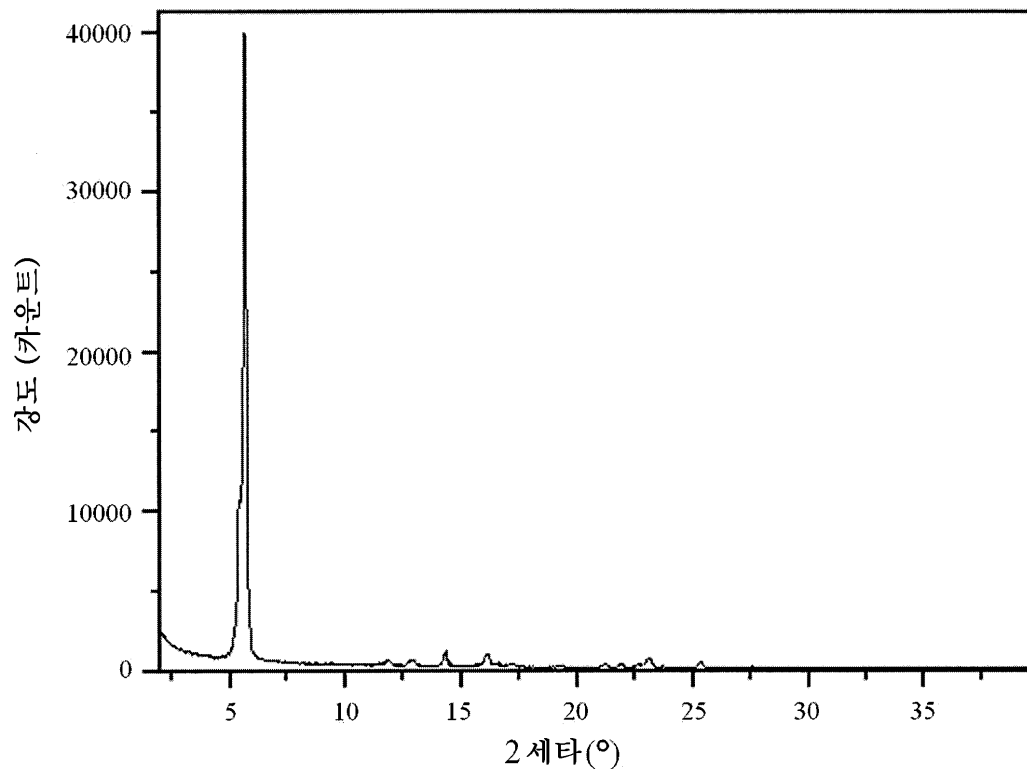
에서 F12 카인 배지, 10% 태아 소 혈청, 1X 글루타맥스, 1X 비필수 아미노산, 1X Pen/Strep 항생제 중에서 150 cm² 접시 내에서 유지하였다. 배지 50 µL 중 6.0E3개의 TT 세포/웰을 96-웰 세포 배양 플레이트에 첨가하고, 밤새 부착되도록 하였다. 50 µL의 연속 희석된 RET 억제제 화합물을 배양된 TT 세포를 함유하는 96-웰 플레이트에 첨가하고, 5% 이산화탄소 하에 37℃에서 8일 동안 인큐베이션하였다. 50 µL의 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) (프로메가(Promega) #G-7573)를 첨가하고, 내용물을 진탕기 상에서 1분 동안에 이어서 암실 내에서 23℃에서 10분 동안 혼합하고, 발광을 엔비전(EnVision) (퍼킨엘머(PerkinElmer))에 의해 판독하였다. IC₅₀을 그래프패드 프리즘을 사용하여 S자형 용량 반응에 대해 피팅하였다.

[2814] 생체내 결장 과민성 모델

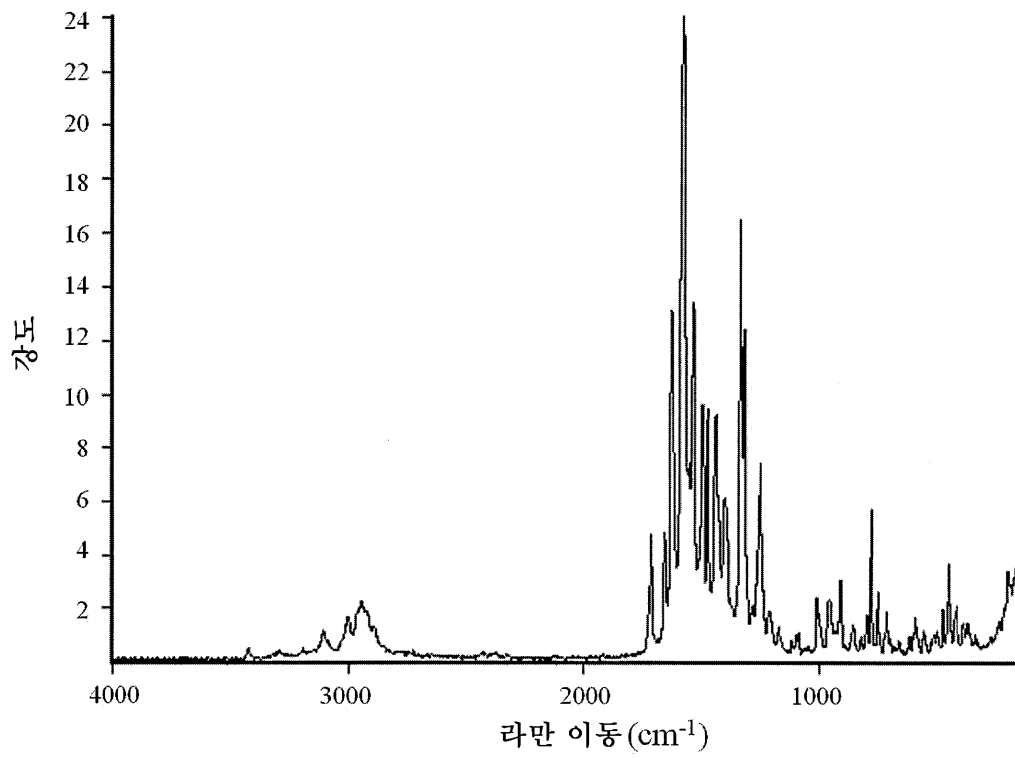
[2815] RET 키나제 억제제 화합물의 효능은 결장 과민성의 생체내 모델에서 평가할 수 있다 (Hoffman, J.M., et al., Gastroenterology, 2012, 142:844-854).

도면

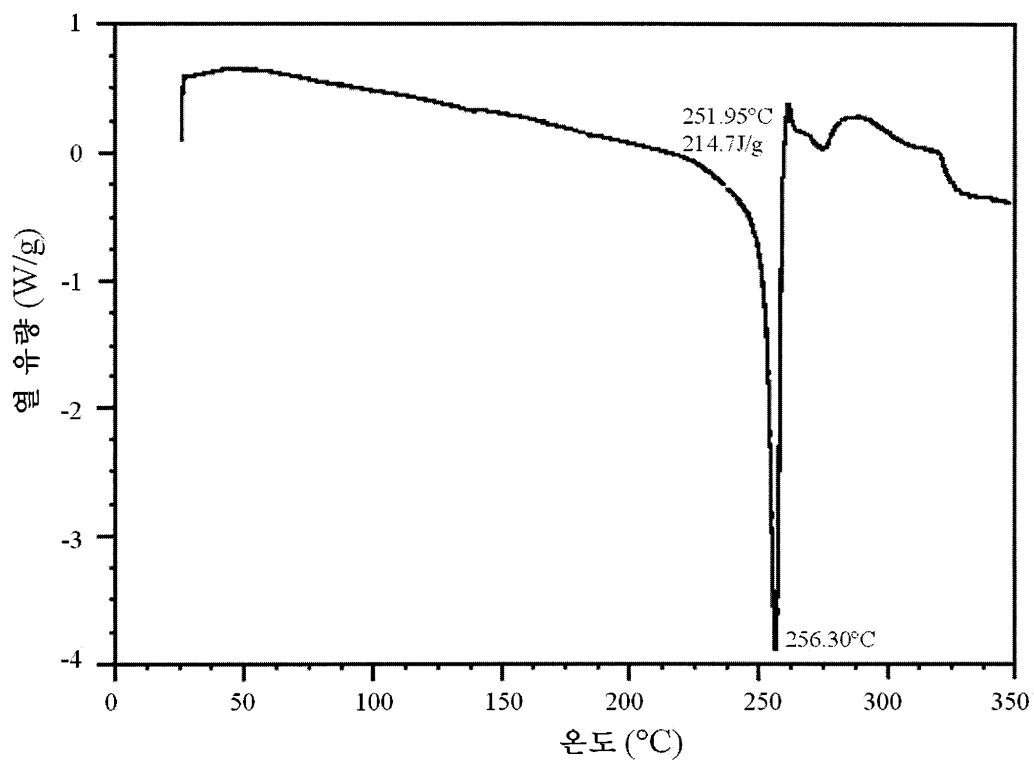
도면1



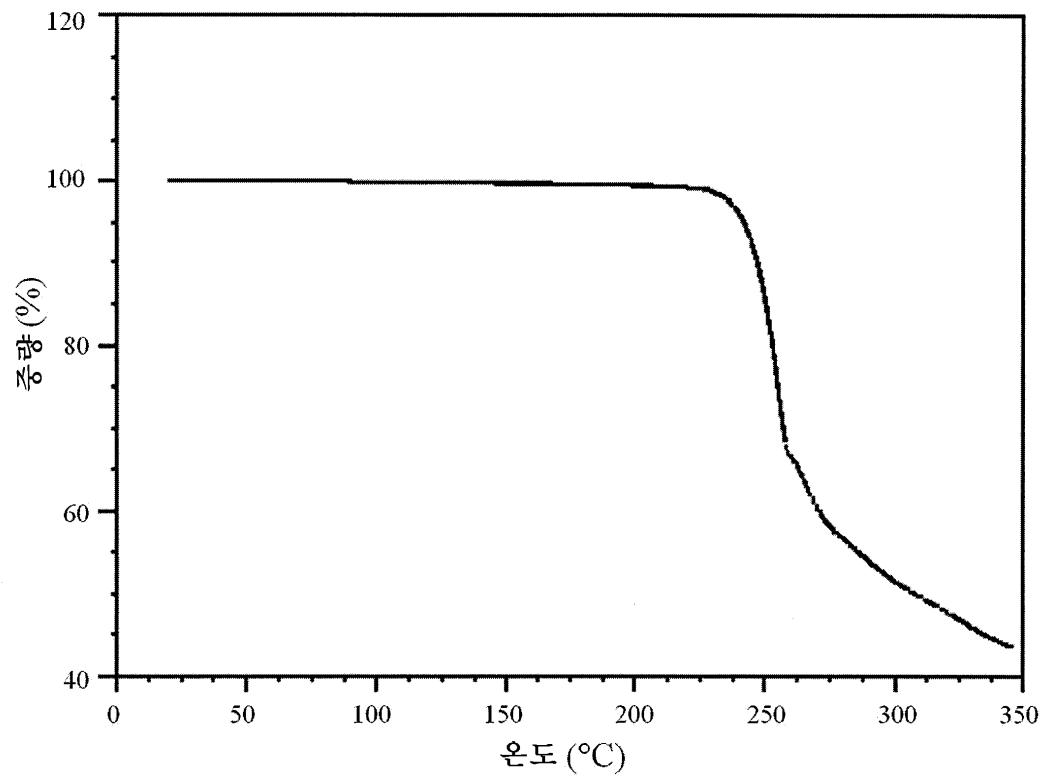
도면2



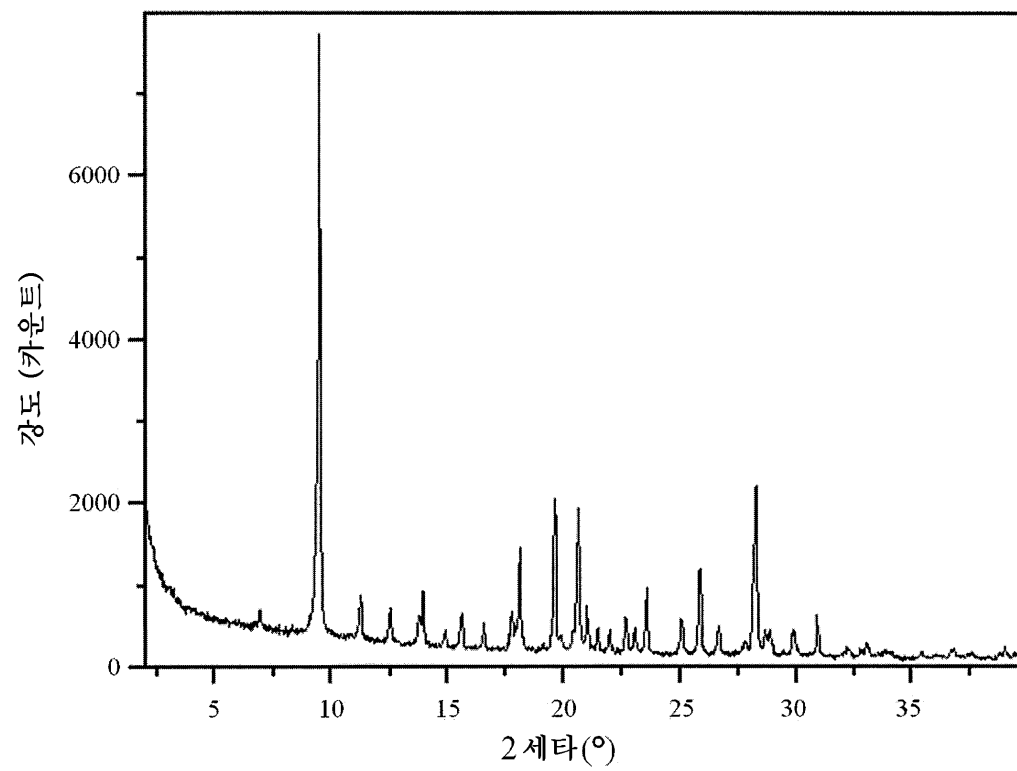
도면3



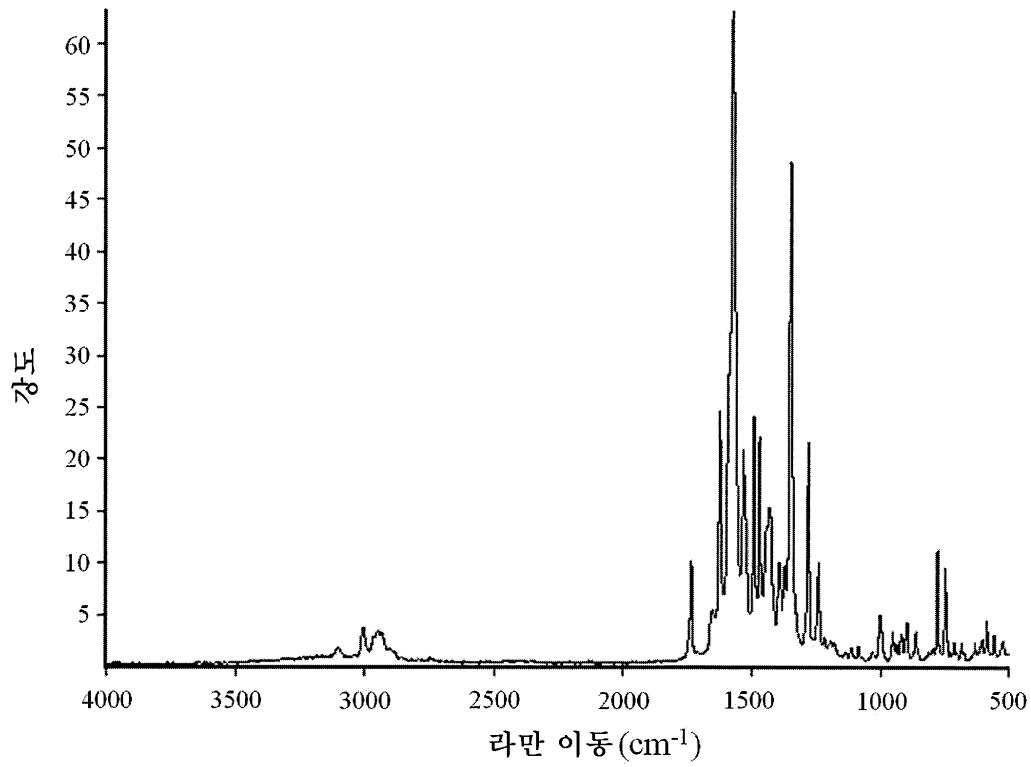
도면4



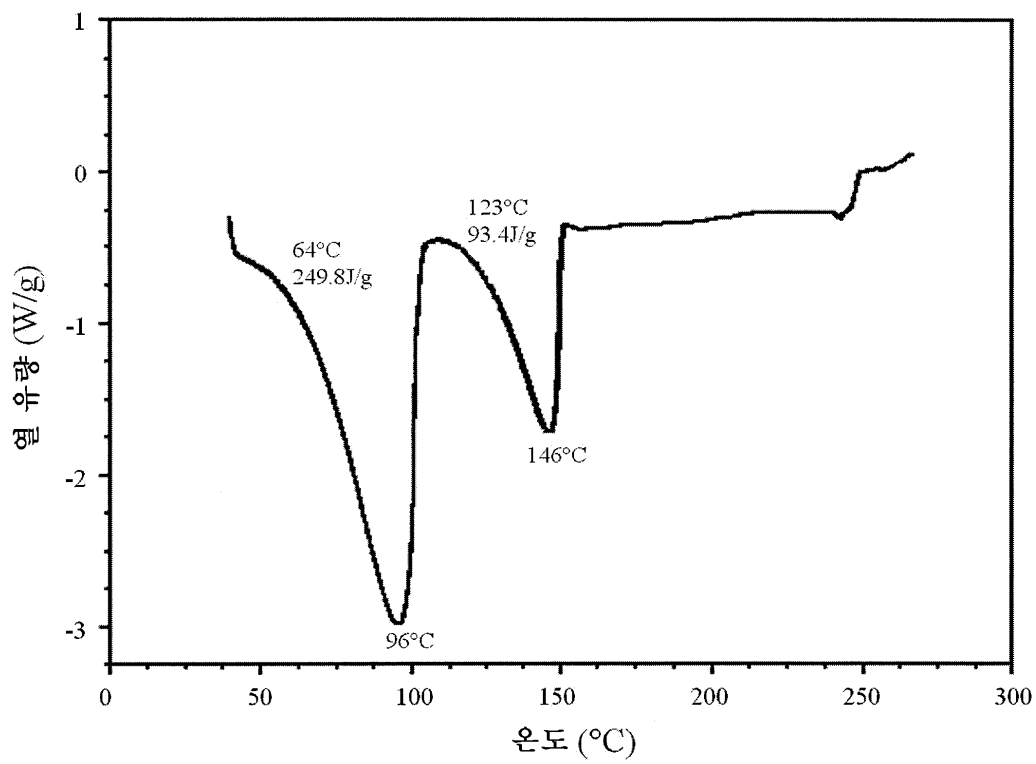
도면5



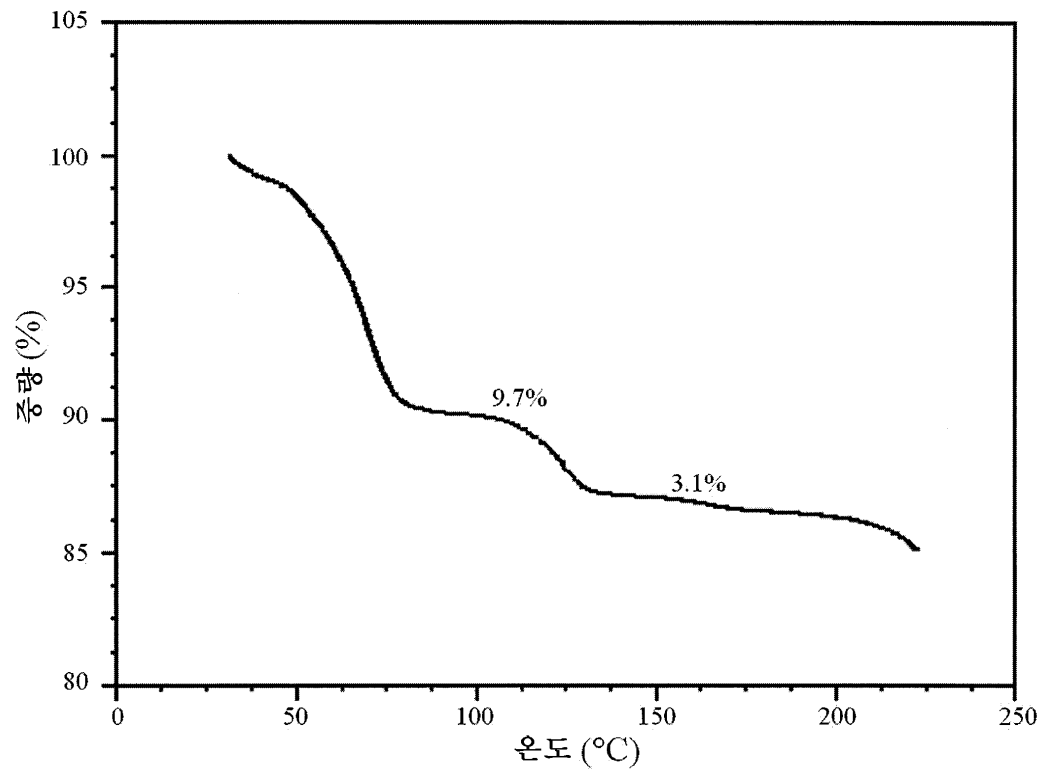
도면6



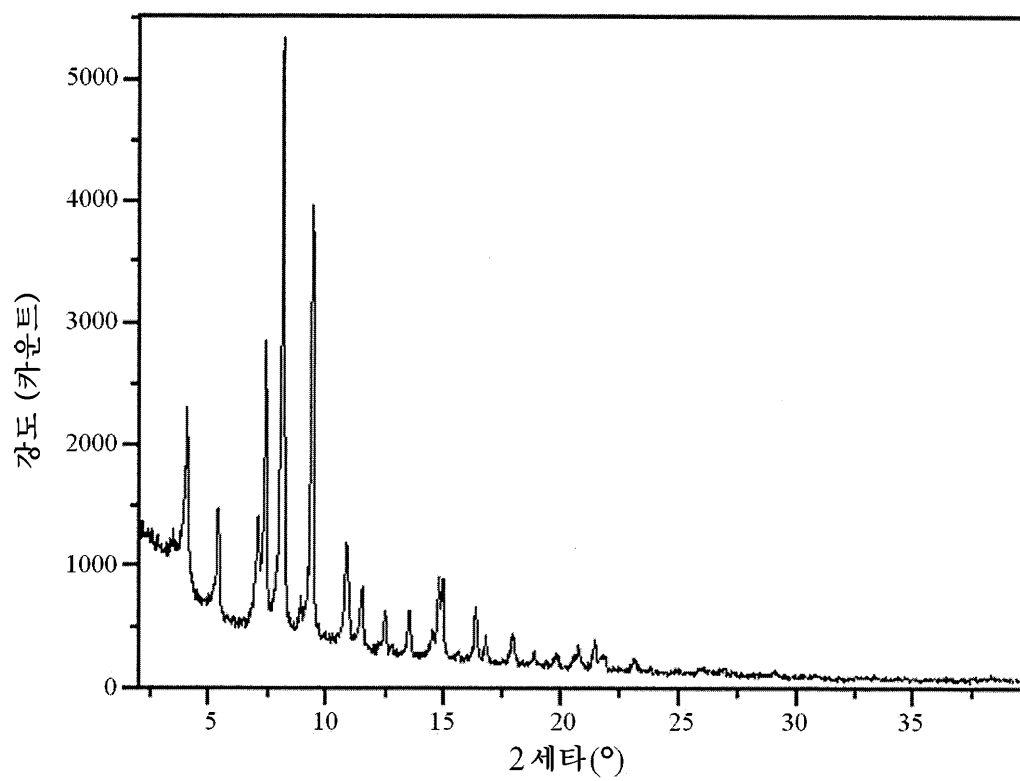
도면7



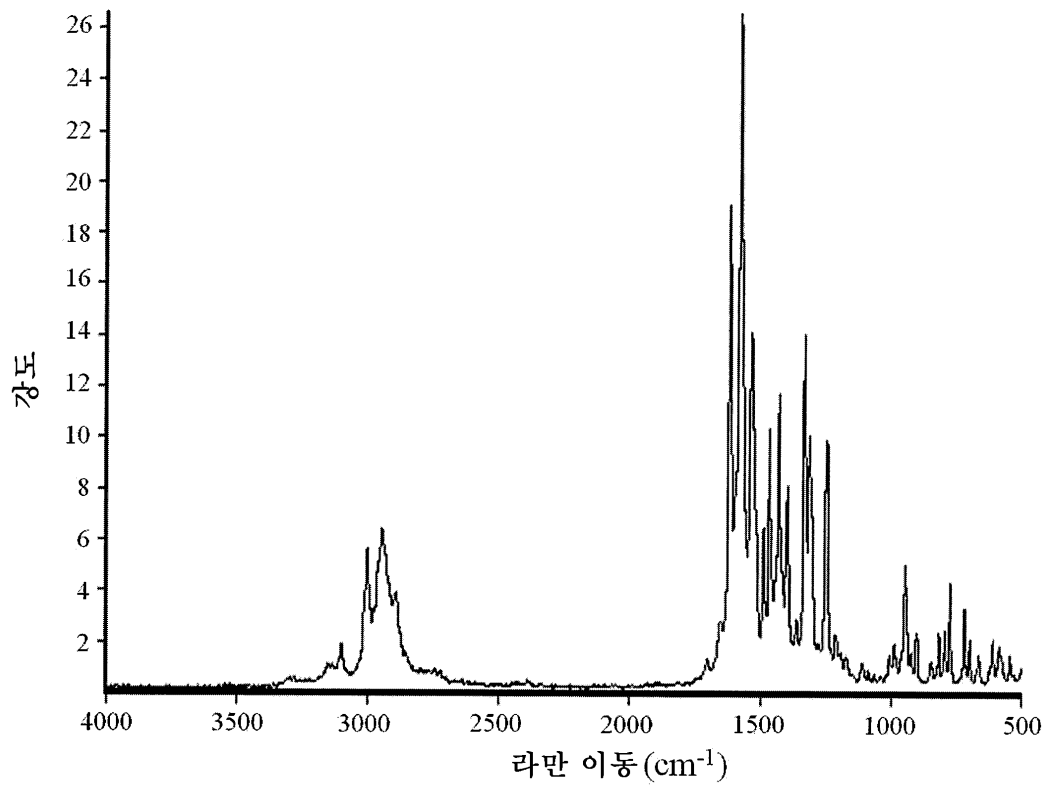
도면8



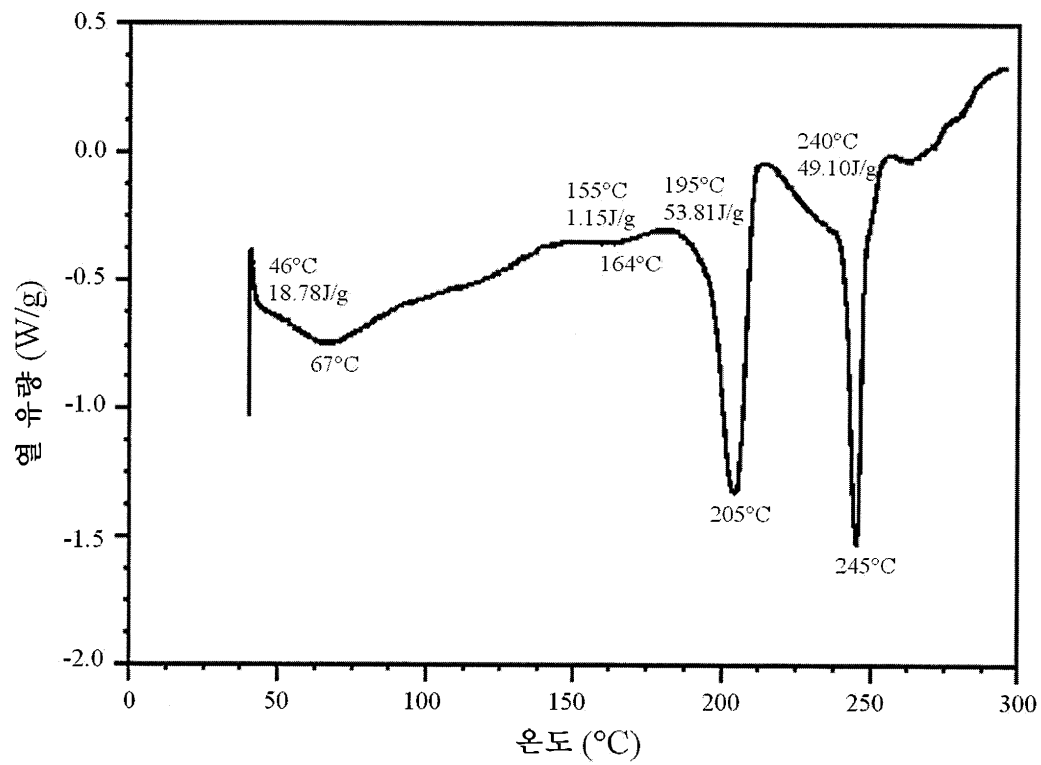
도면9



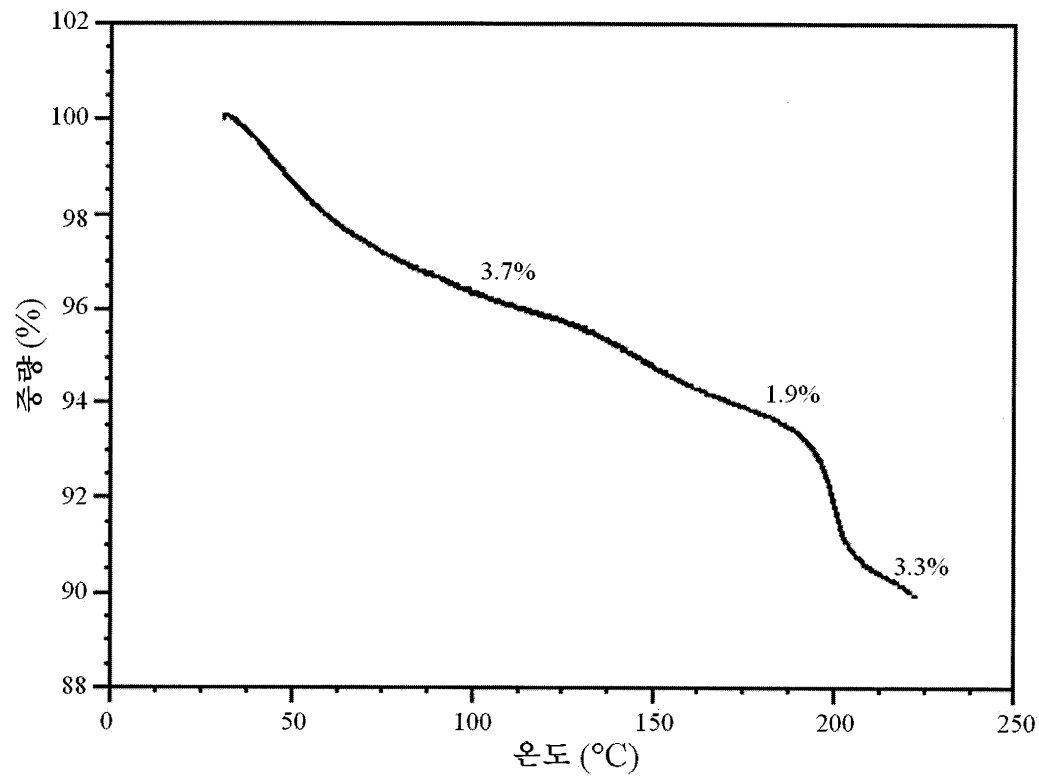
도면10



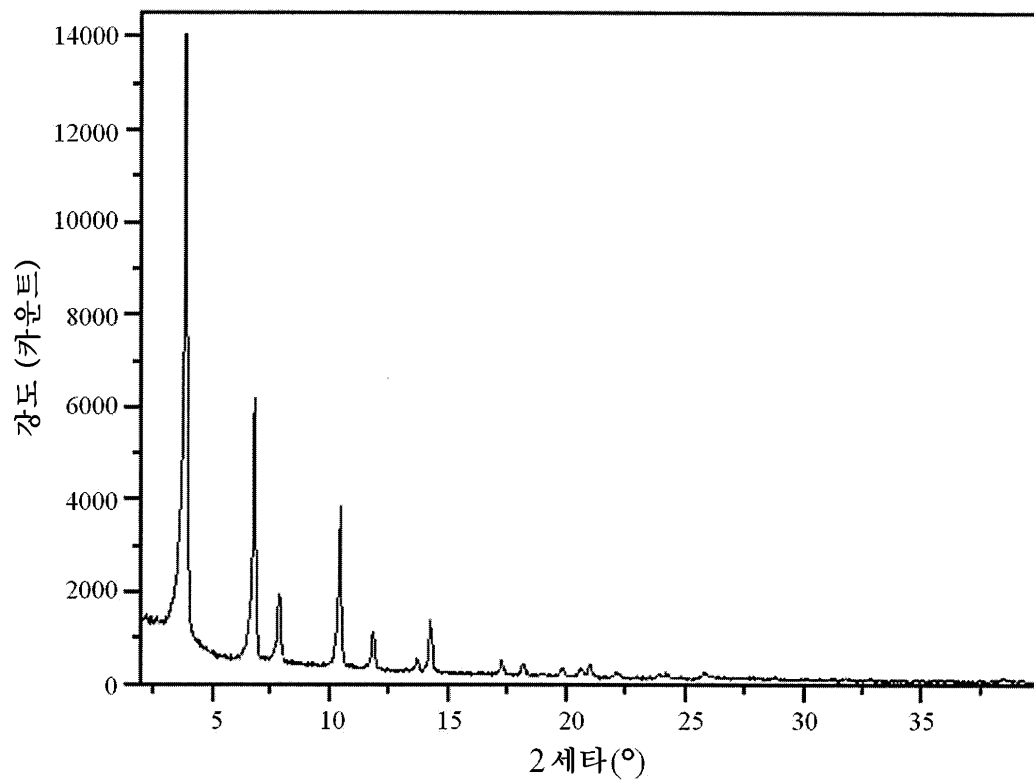
도면11



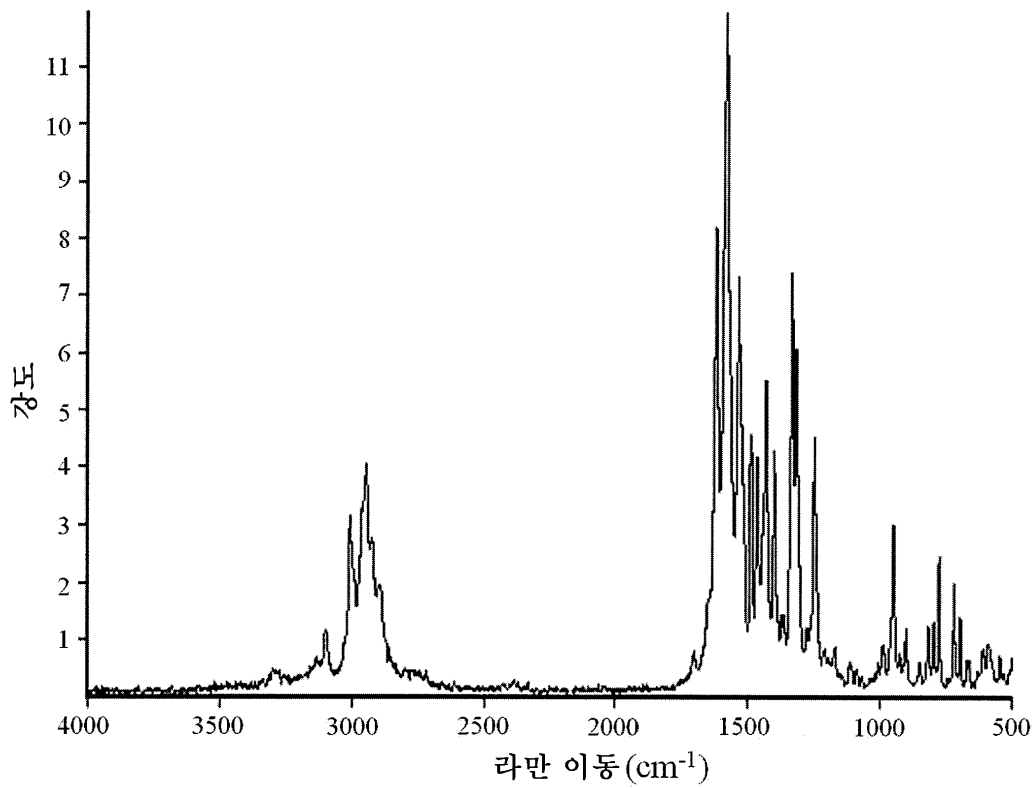
도면12



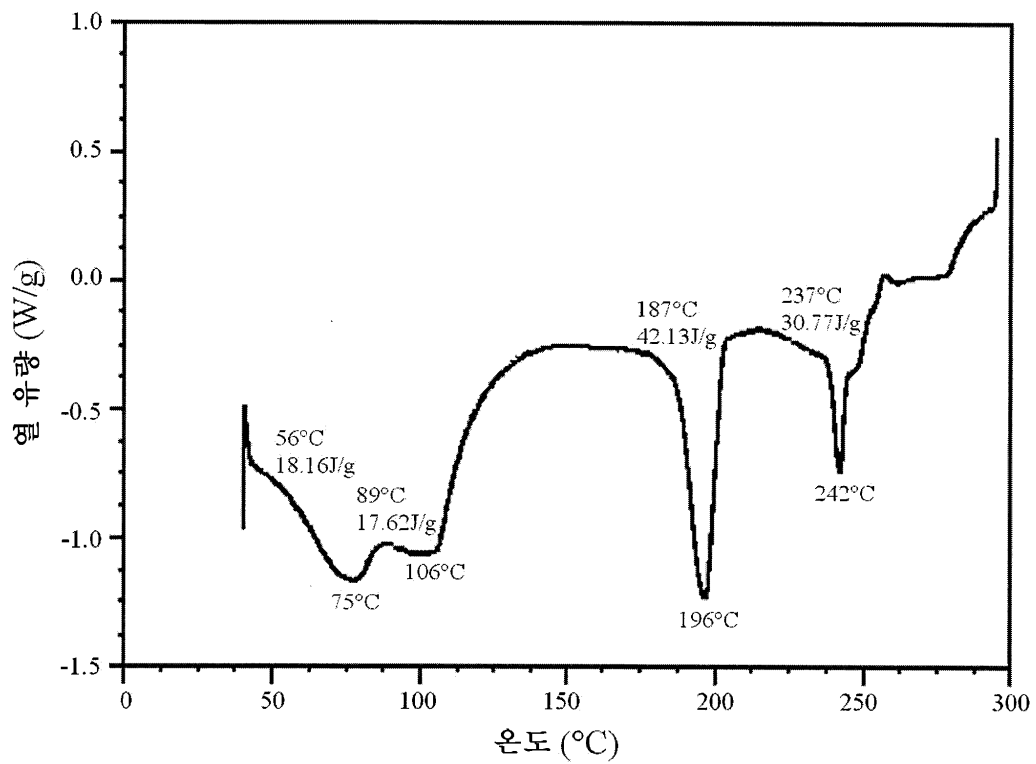
도면13



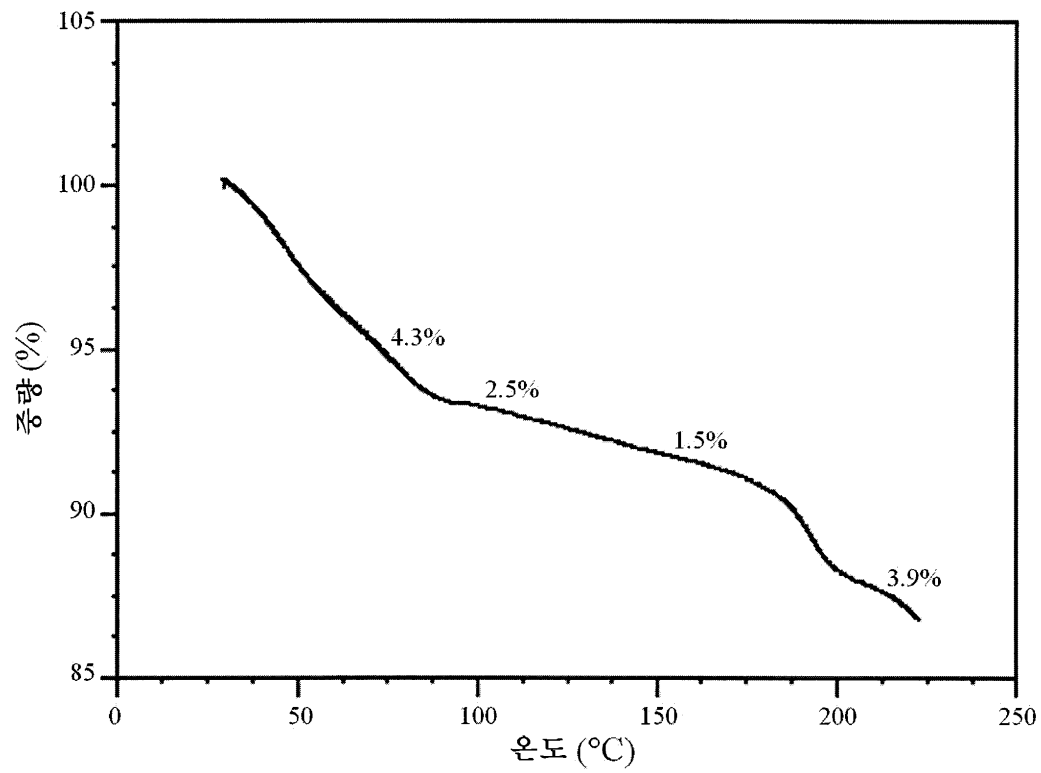
도면14



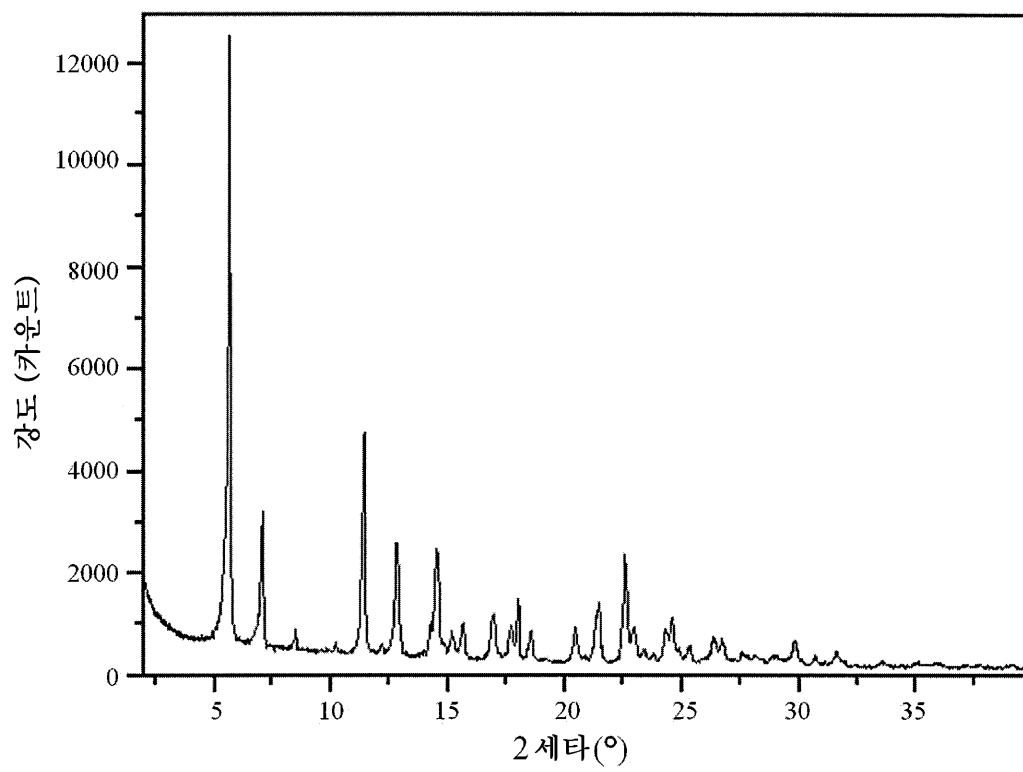
도면15



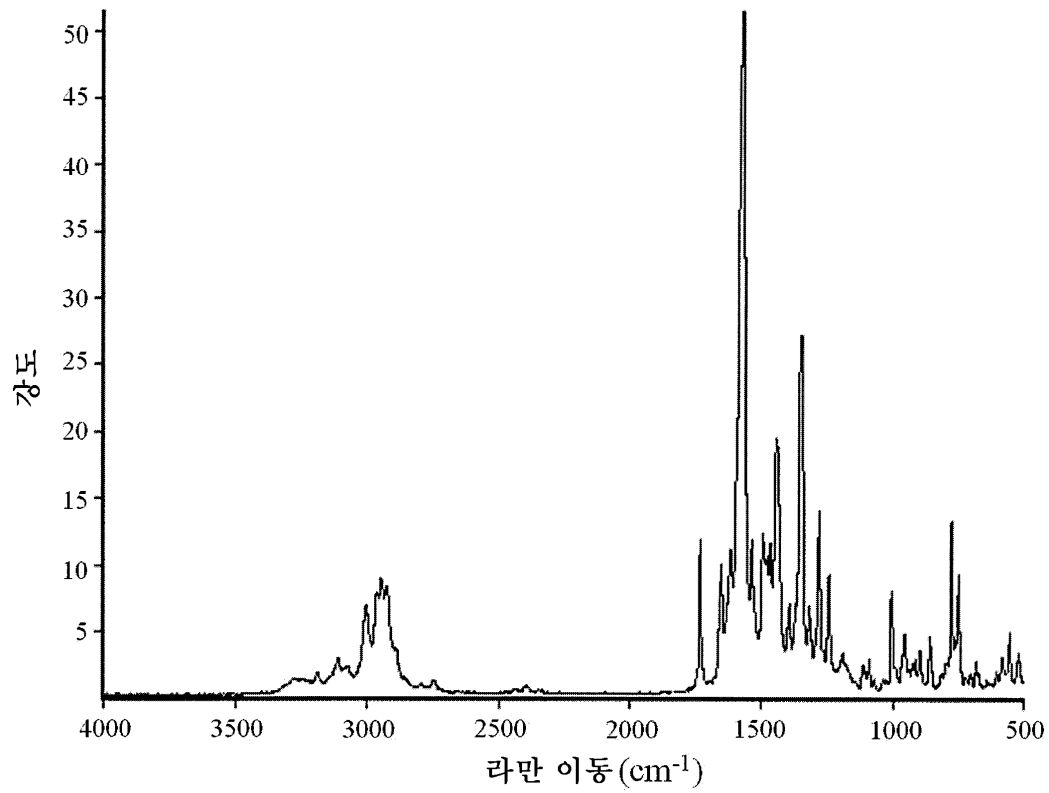
도면16



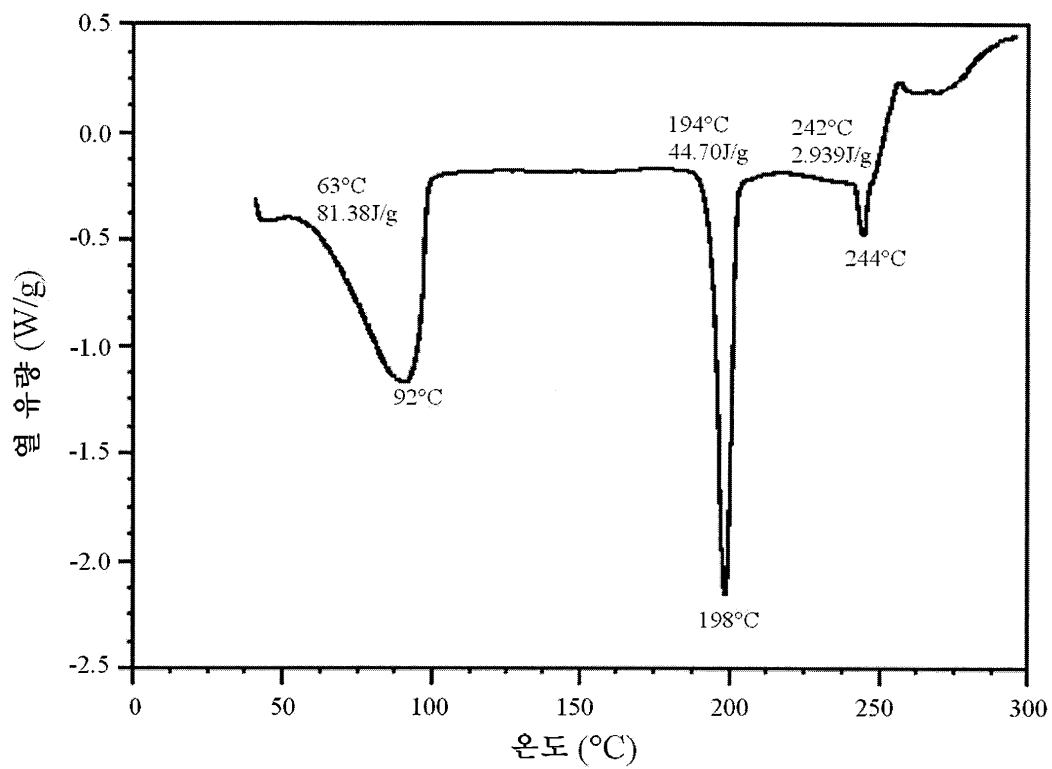
도면17



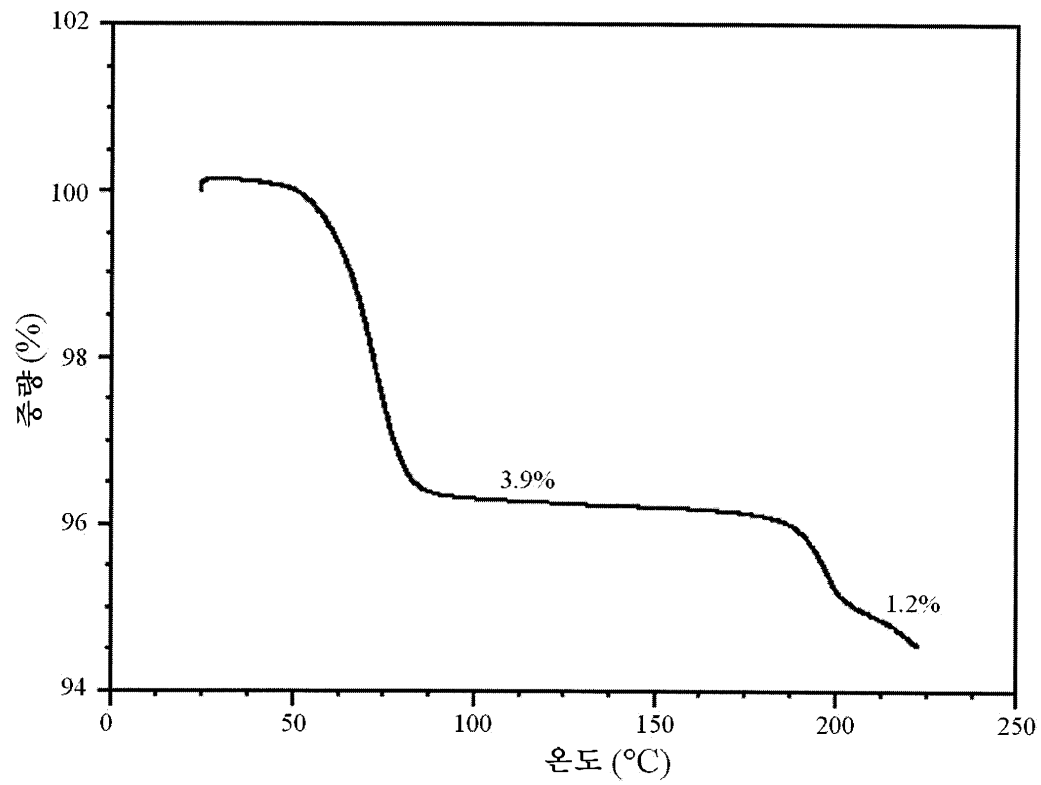
도면18



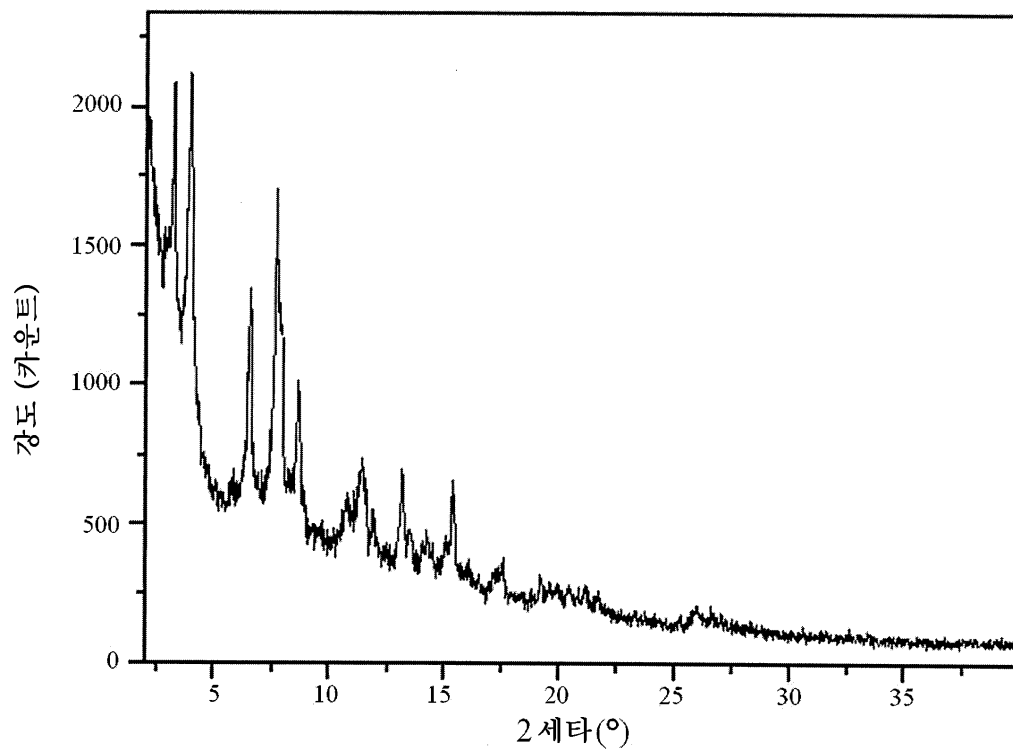
도면19



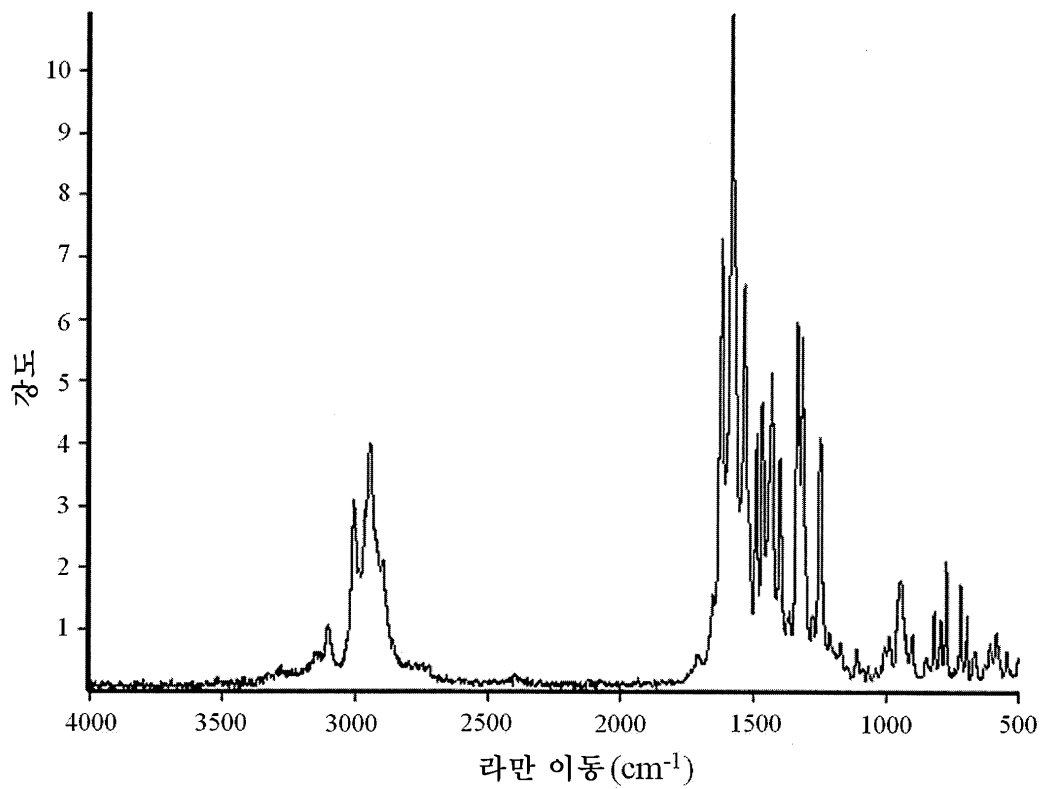
도면20



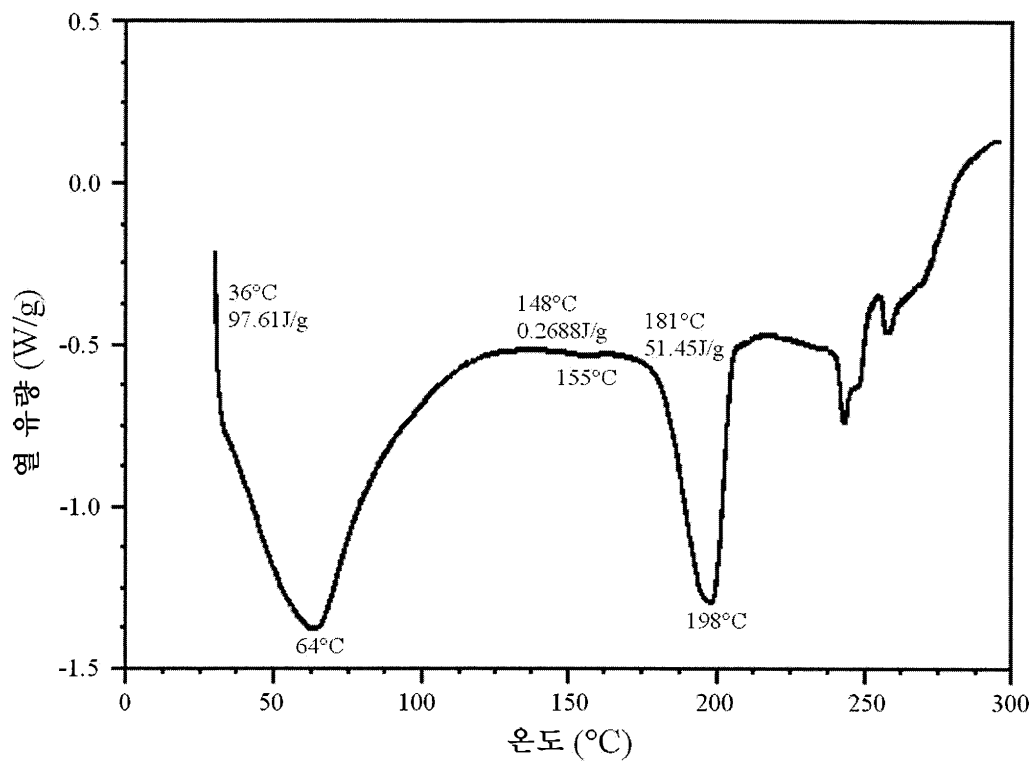
도면21



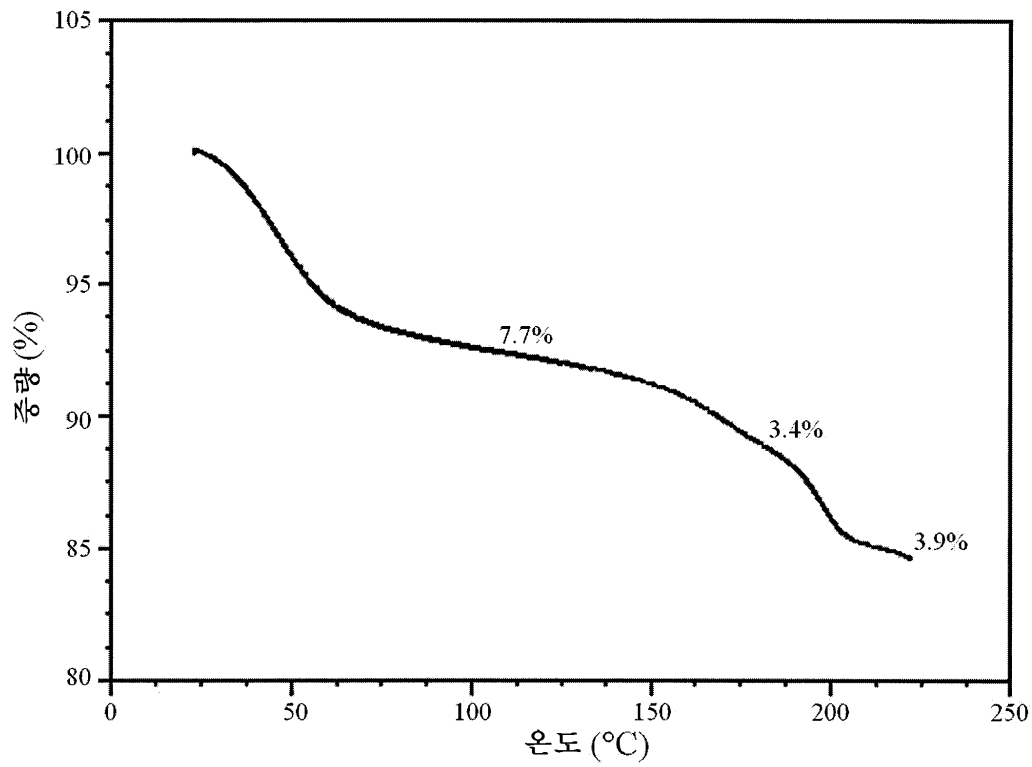
도면22



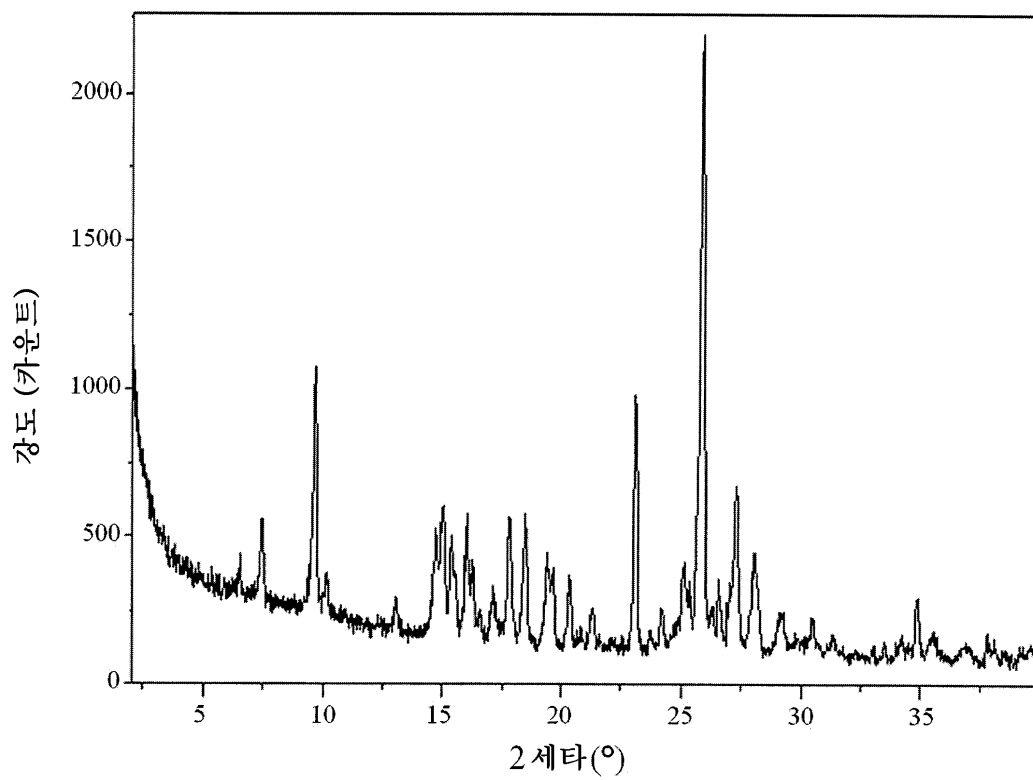
도면23



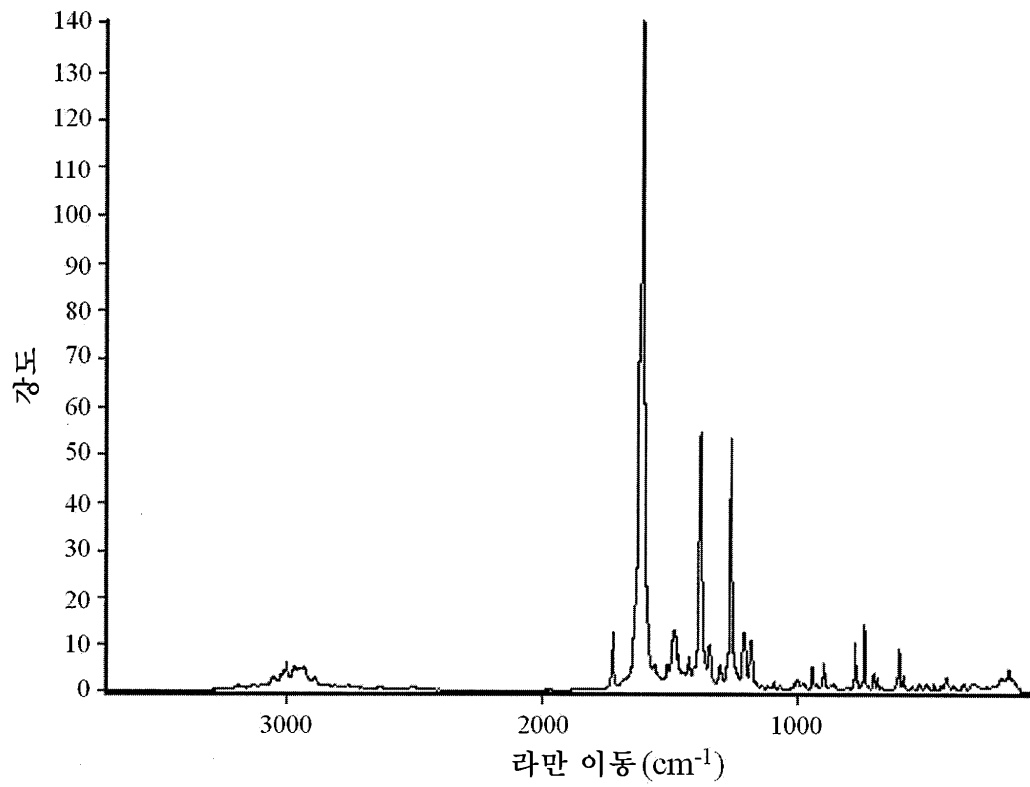
도면24



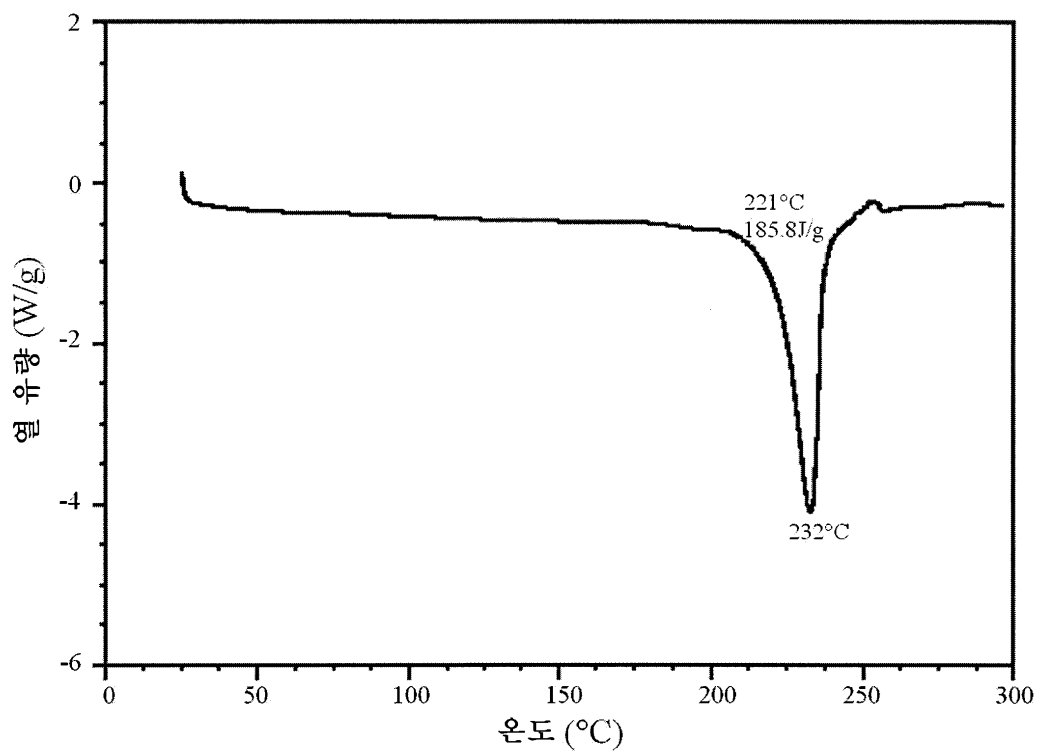
도면25



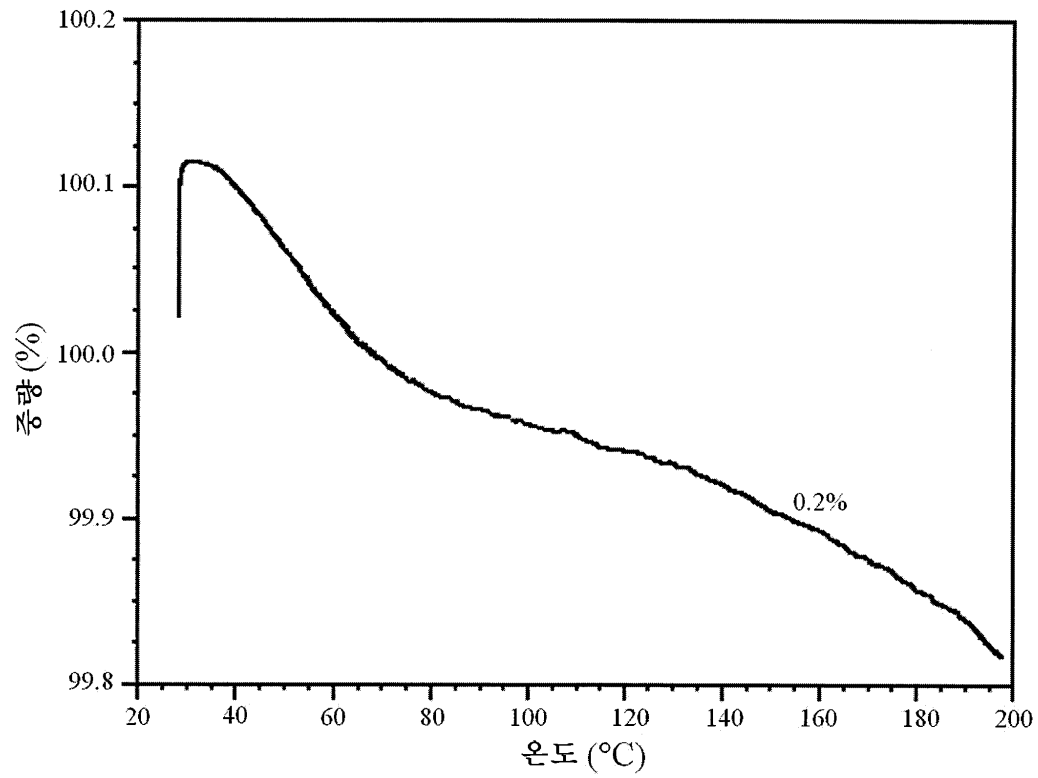
도면26



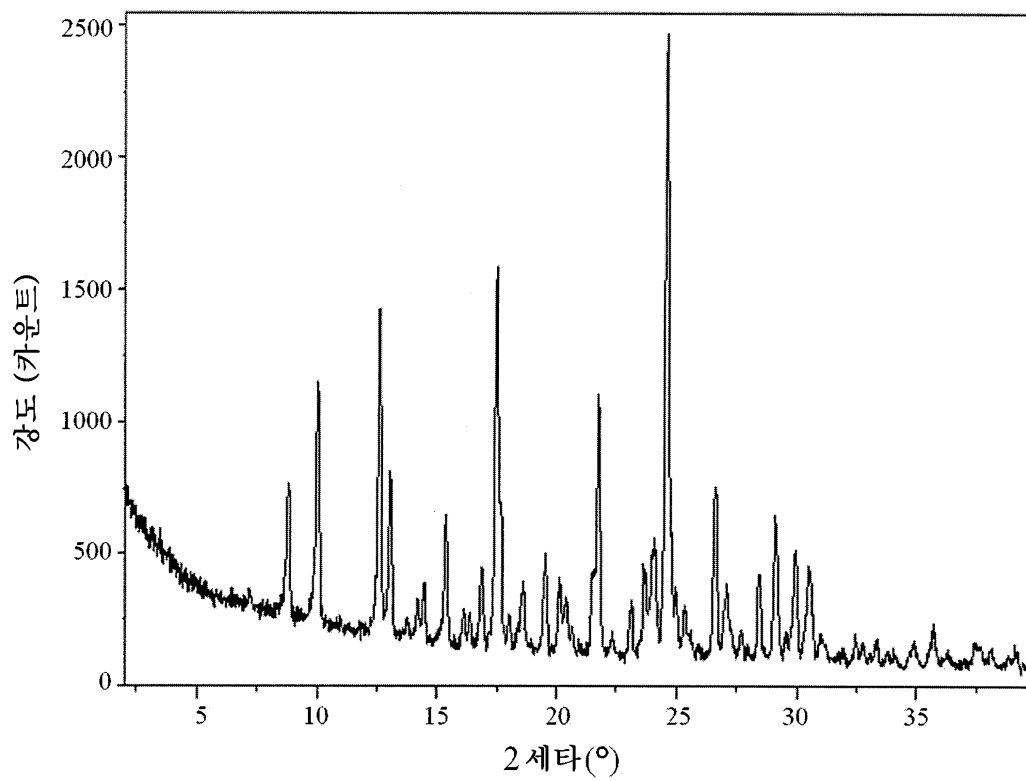
도면27



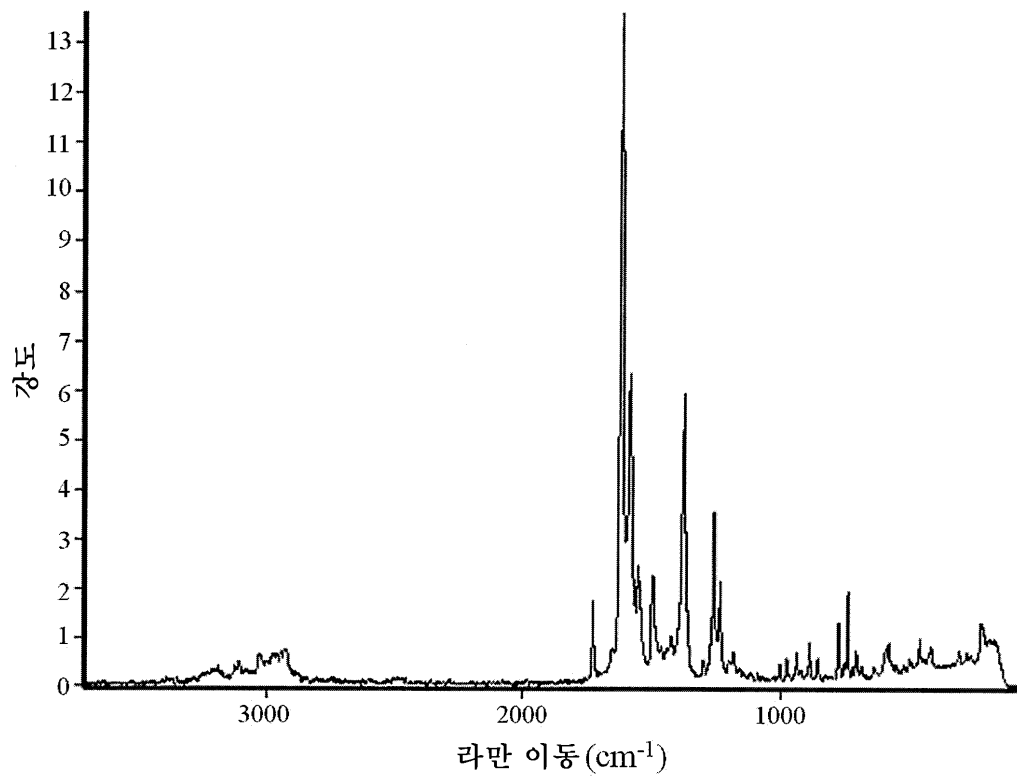
도면28



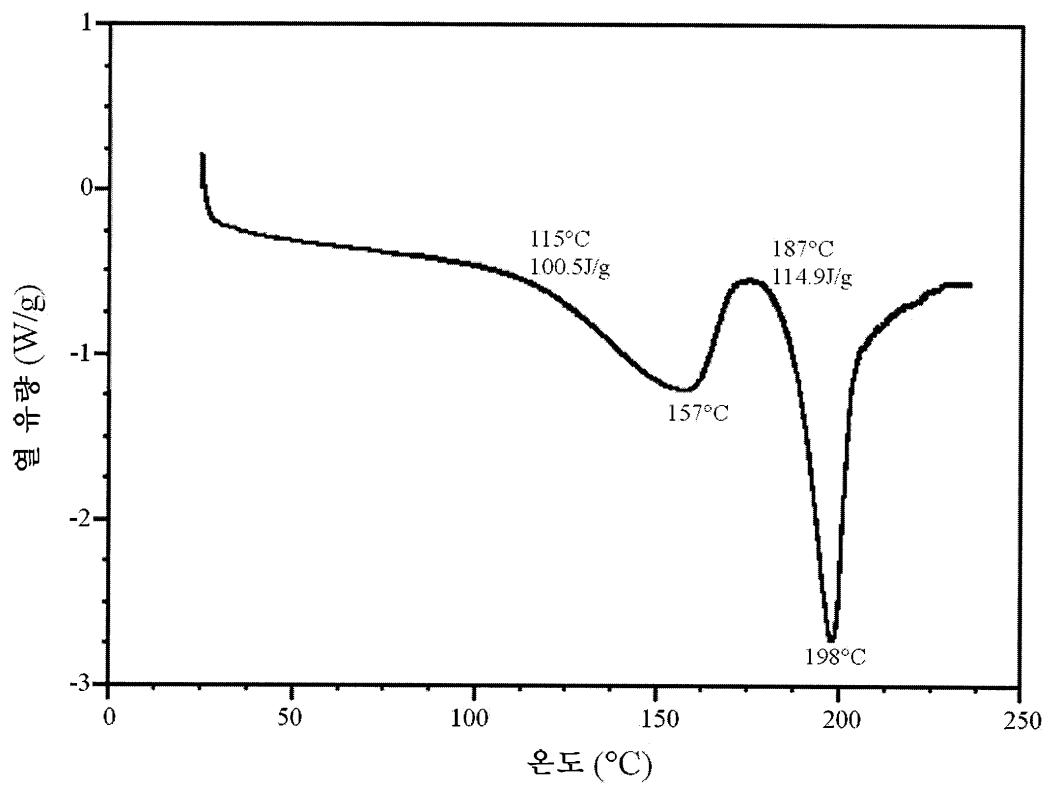
도면29



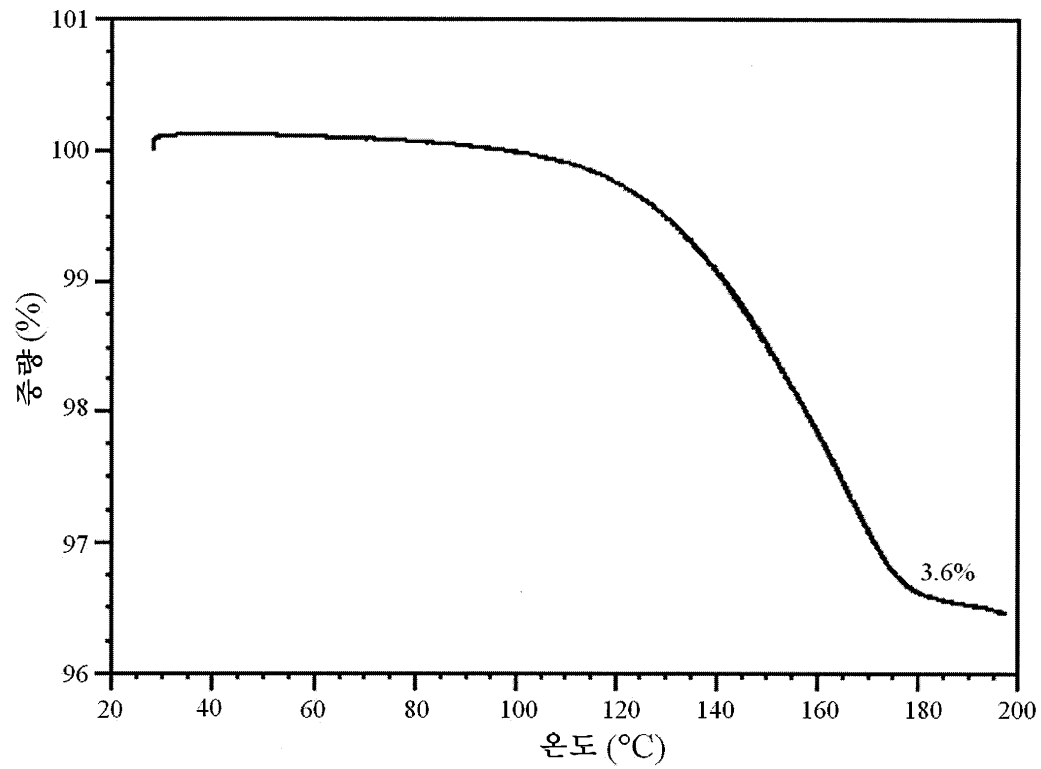
도면30



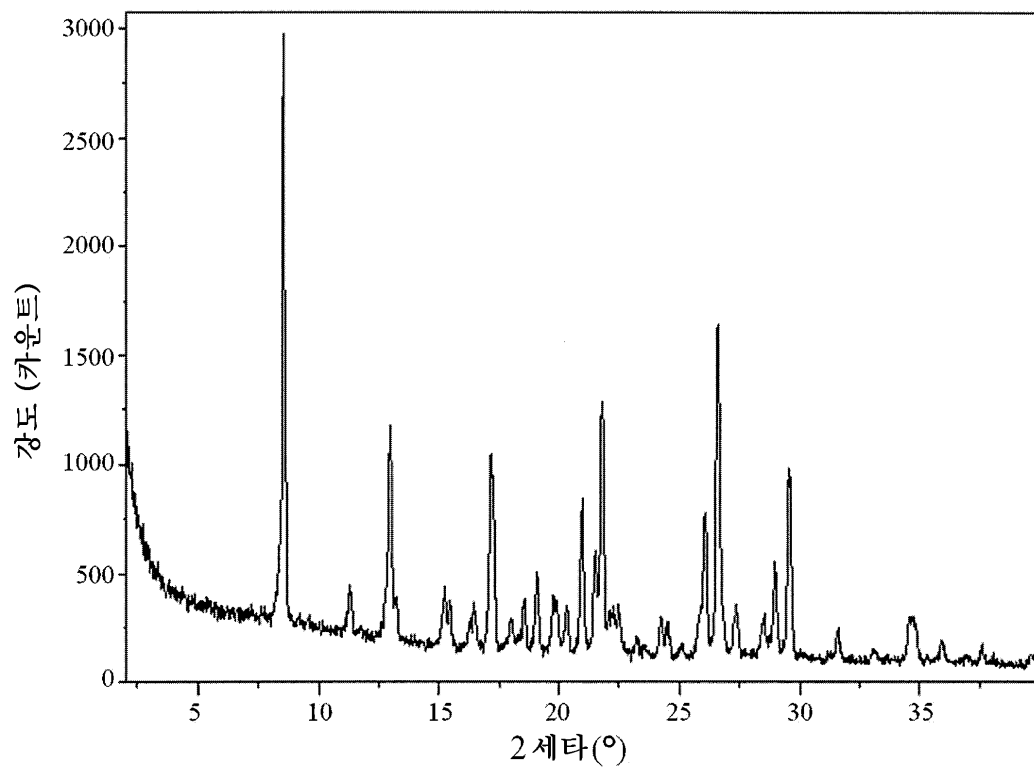
도면31



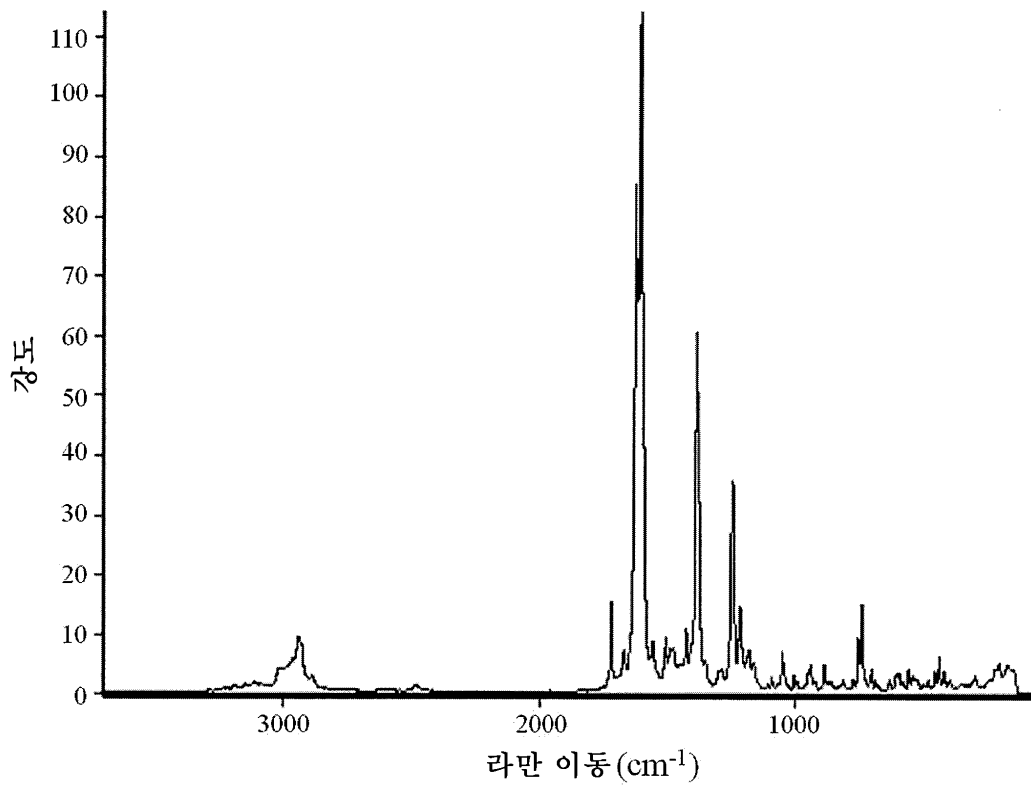
도면32



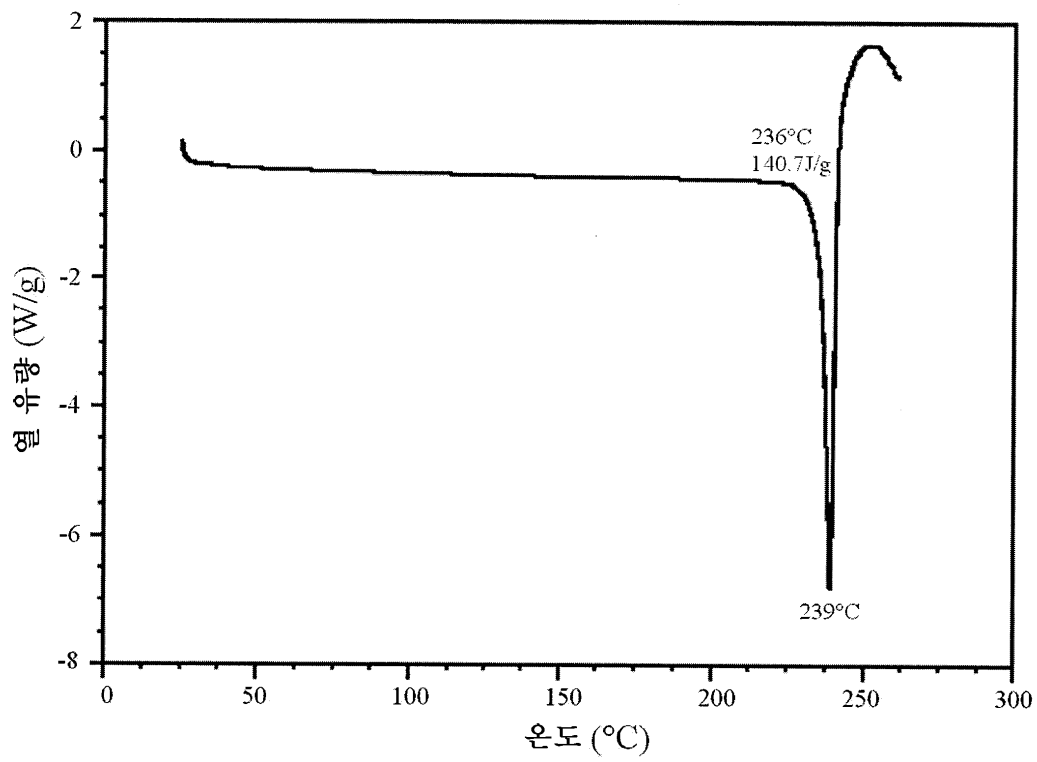
도면33



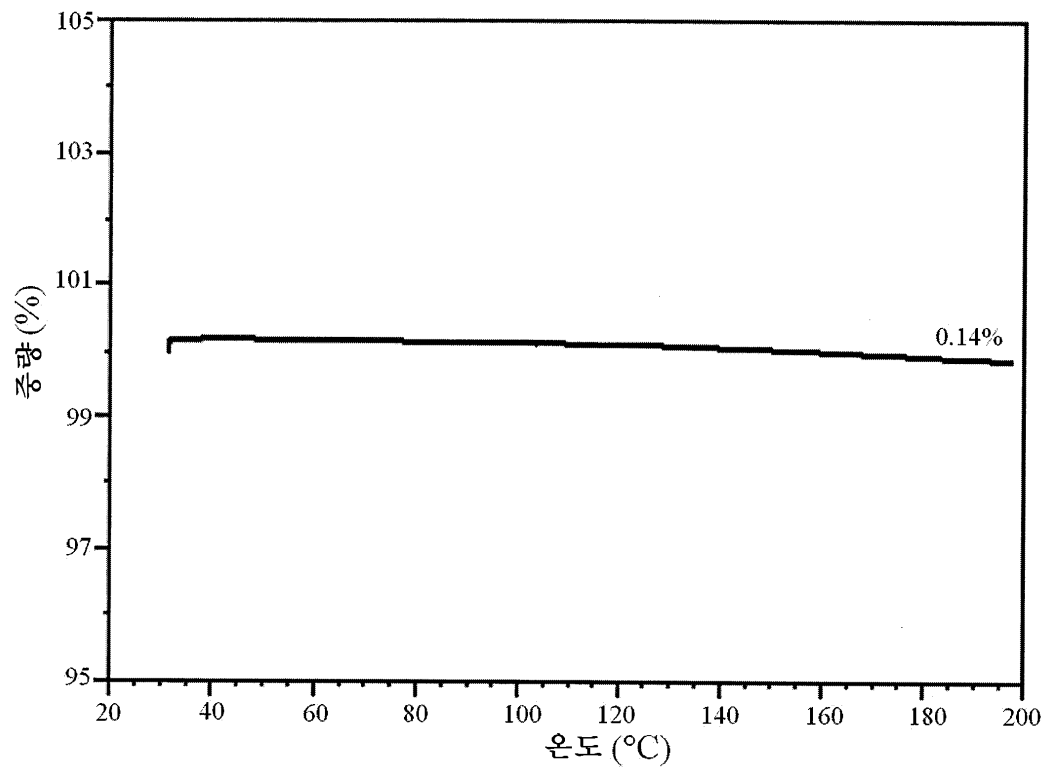
도면34



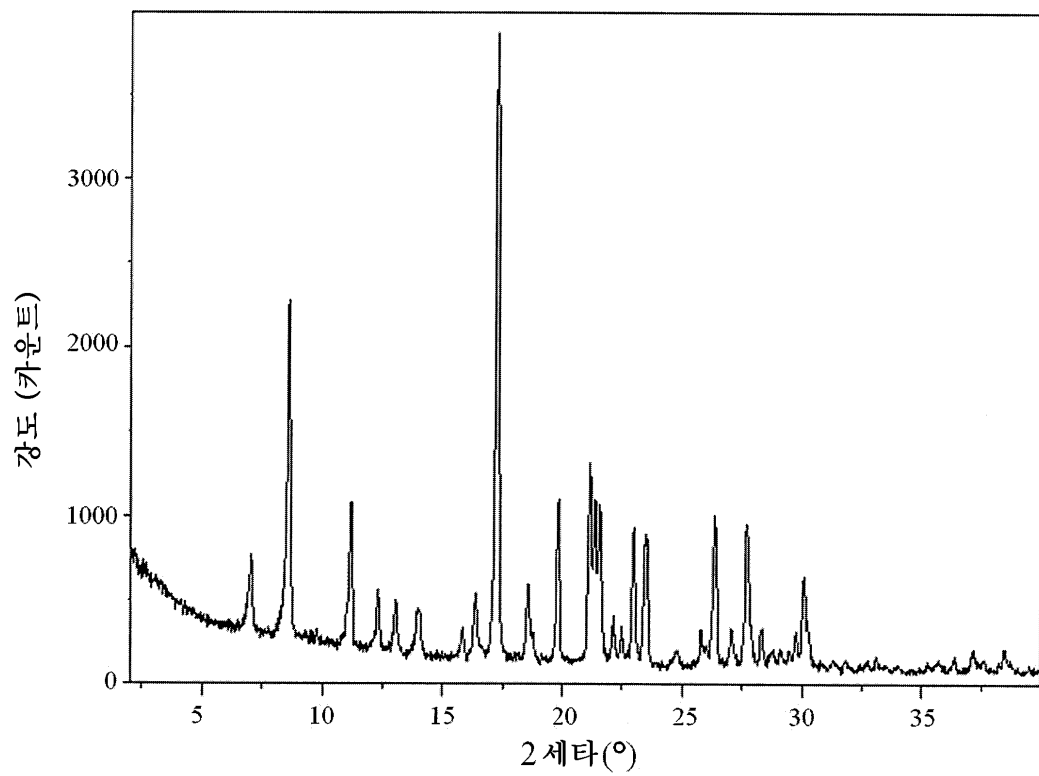
도면35



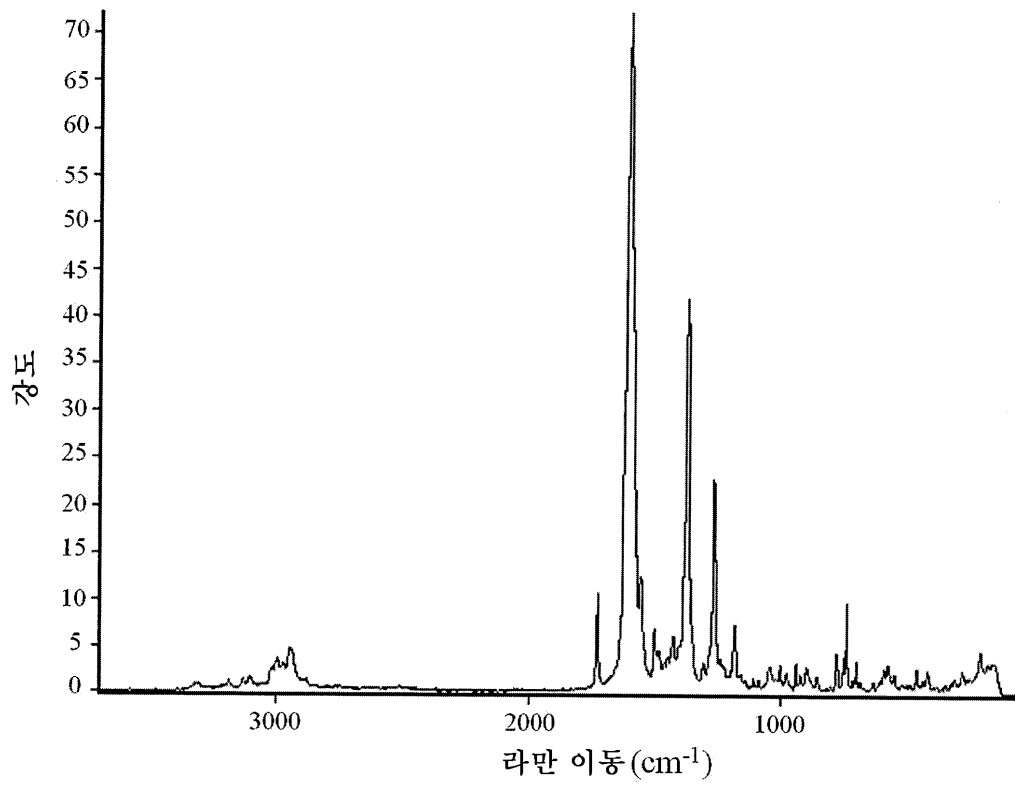
도면36



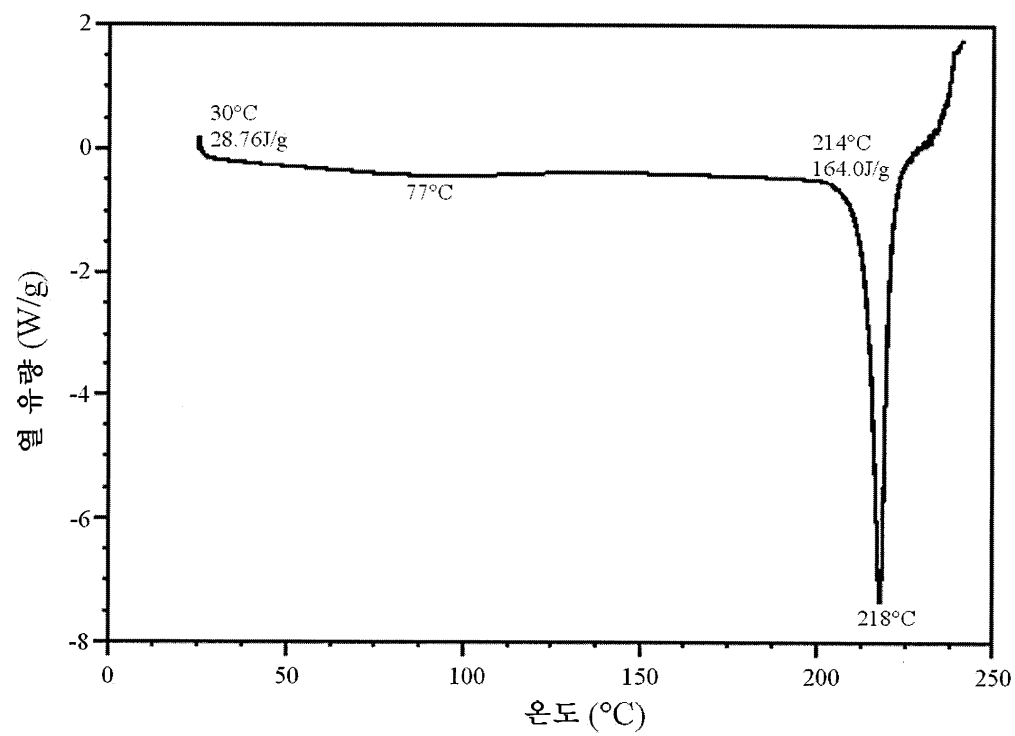
도면37



도면38



도면39



도면40

