



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년08월07일

(11) 등록번호 10-1428116

(24) 등록일자 2014년08월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/048 (2006.01) **A61K 31/4355**
 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7005786
 (22) 출원일자(국제) 2007년08월20일
 심사청구일자 2012년08월16일
 (85) 번역문제출일자 2009년03월20일
 (65) 공개번호 10-2009-0042332
 (43) 공개일자 2009년04월29일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/076344
 (87) 국제공개번호 WO 2008/024725
 국제공개일자 2008년02월28일
 (30) 우선권주장
 60/839,161 2006년08월21일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2005061476 A2*
 EP01582521 A1
 US06653346 B1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 제넨테크, 인크.
 미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
 쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
 (72) 발명자
 프라이스, 스테펜
 영국 씨엠19 5티알 할로우 에식스 플렉스 미도우
 스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미
 티드 내
 윌리엄스, 카렌
 영국 씨엠19 5티알 할로우 에식스 플렉스 미도우
 스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미
 티드 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 위혜숙, 양영준

전체 청구항 수 : 총 14 항

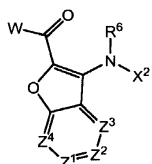
심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 아자-벤조푸라닐 화합물 및 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 항암 및/또는 소염 활성을 갖는 하기 화학식 I의 아자벤조푸라닐 화합물, 보다 특히 MEK 키나제 활성을 억제하는 아자벤조푸라닐 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 포유동물에서 비정상적인 세포 성장의 억제 또는 과다증식성 장애의 치료, 또는 염증성 질환의 치료에 유용한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 포유동물 세포, 또는 연관된 병리학적 증상의 시험관내, 계내 및 생체내 진단 또는 치료에 이들 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



(72) 발명자

사비, 파스칼 피에르

영국 씨엠19 5티알 할로우 에식스 플렉스 미도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티
드 내

다이크, 헤이젤 조안

영국 씨엠19 5티알 할로우 에식스 플렉스 미도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티
드 내

몬타나, 존 게리

영국 씨엠19 5티알 할로우 에식스 플렉스 미도우
스파이어 그린 센터 8/9 아젠타 디스커버리 리미티
드 내

스탠리, 마크 에스.

미국 94044 캘리포니아주 퍼시픽카 로렌 애비뉴
284

바오, 리앙

미국 94015 캘리포니아주 데일리 시티 #225 폰세타
드라이브 25

(30) 우선권주장

60/871,591 2006년12월22일 미국(US)

60/917,623 2007년05월11일 미국(US)

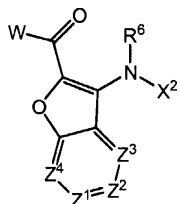
60/944,741 2007년06월18일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I로부터 선택된 화합물, 또는 이들의 용매화물 또는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

Z^1 은 CR^1 이고;

Z^2 는 N이고;

Z^3 은 CR^3 이고;

Z^4 는 CR^4 이고;

R^1 , R^3 및 R^4 는 H, 할로, CN, C_1 - C_{12} 알킬 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고;

W는 $X^1-N(R^5)-X^2$ 또는 $R^{11}-O-X^2$ 이고;

X^1 은 R^{11} 및 $-OR^{11}$ 로부터 선택되고;

R^5 및 R^6 은 H 및 C_1 - C_{12} 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; R^5 및 R^{11} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 7-원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 이 때 상기 고리는 할로, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16,17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ 및 R^{21} 로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있고;

X^2 는 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 티오메틸, 메톡시 또는 에틸닐로 4번 위치에 치환된 페닐이고 하나 또는 두개의 할로겐으로 추가 치환될 수 있고;

R^{11} 은 H, 페닐, C_1 - C_{12} 알킬, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 1-메틸피페리디닐 또는 테트라히드로피라닐이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 독립적으로 선택되고;

이 때 상기 R^{11} 의 알킬은 독립적으로 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16,17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ 및 R^{21} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있고;

R^{16} 및 R^{17} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_{12} 알킬이고;

R^{19} 및 R^{20} 은 H 및 C_1 - C_{12} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^{21} 은 C_1 - C_{12} 알킬, C_3 - C_{12} 카르보시클릴, 페닐, 이미다졸릴, 피리디닐, 피라졸릴, 피롤리디닐,

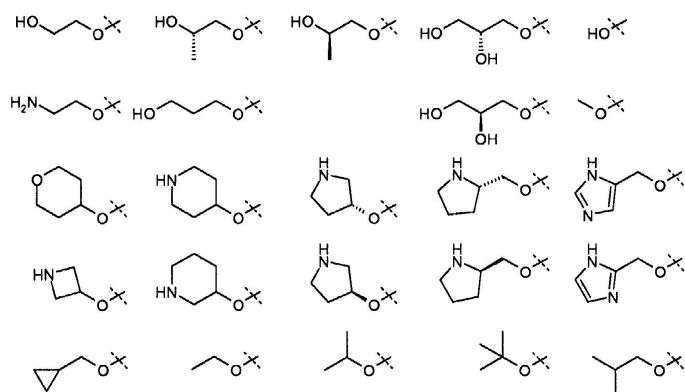
2-옥소-피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 또는 2,2-디메틸-1,3-디옥솔라닐이고, 이 때 R^{21} 의 각각의 구성원은 할로, 옥소, CN, C_1 - C_6 알킬 및 -OH로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

청구항 2

삭제

청구항 3

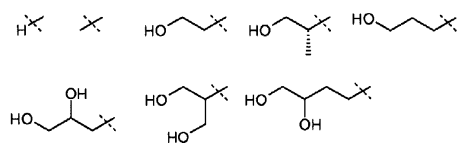
제1항에 있어서, X^1 이



로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 4

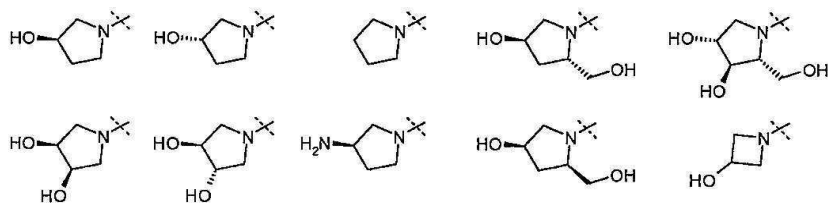
제1항에 있어서, X^1 이



로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 5

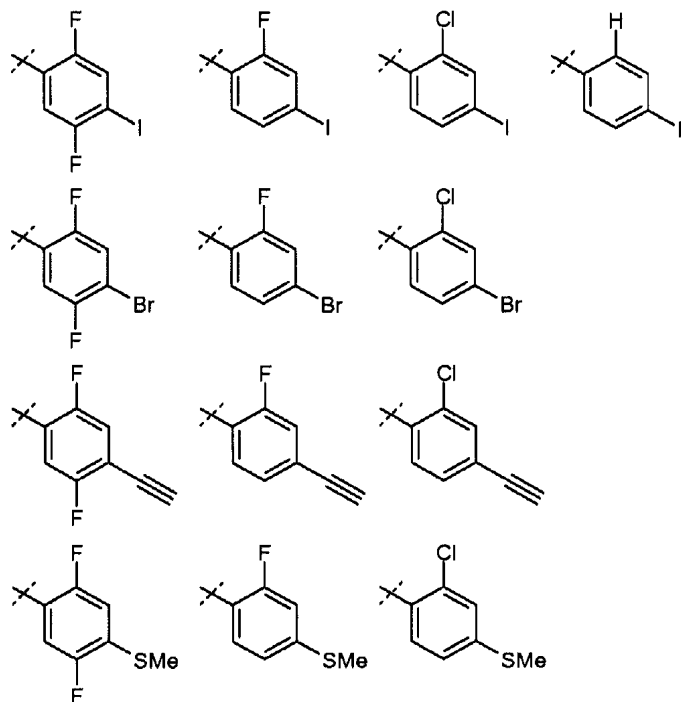
제1항에 있어서, X^1 이 R^{11} 이고, R^{11} 및 R^5 가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께



를 형성하는 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, X^2 가



인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^1 이 H, CH_3 및 Cl로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^3 이 H, CH_3 및 F로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^4 가 Br, Cl, F, C_1 - C_{12} 알킬 및 CN로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^4 가 Cl, Br, Me, Et 및 F로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, R^5 가 H 또는 메틸인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, R^6 이 H 또는 메틸인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, W가 OR^{11} 인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, W가 OH인 화합물.

청구항 15

하기로부터 선택된 화합물.

- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-브로모-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드;
- 3-(4-에티닐-2-플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;
- 3-(4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드;
- 3-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드;
- 3-(2,6-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드;
- 3-(2,5-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-모르폴린-4-일-에톡시)-아미드;
- 7-브로모-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (1-메틸피페리딘-4-일옥시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-디메틸아미노에톡시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (피페리딘-4-일옥시)-아미드 모노 포름레이트염;
- 3-[(2-플루오로-4-요오도-페닐)-메틸-아미노]-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-메틸-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 히드록시아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (테트라히드로피란-4-일옥시)-아미드;
- 3-(4-브로모-2-클로로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 메톡시-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-메톡시-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-아미노-에톡시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 [2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-에톡시]-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-메틸-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-메틸아미노-에톡시)-아미드;
- 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((S)-피롤리딘-3-일옥시)-아미드 모노포름레이트염;
- 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;

7-시아노-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (아제티딘-3-일옥시)-아미드 모노 포르메이트염;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐 아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-1-메틸-에톡시)-아미드;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐 아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-프로폭시)-아미드;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-1-히드록시메틸-에톡시)-아미드;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐 아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-피페리딘-1-일-에톡시)-아미드;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-페닐옥시푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-(2-히드록시-2-메틸프로폭시) 푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드;
 N-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일옥시)-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-(4-히드록시-2-메틸부탄-2-일옥시)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드;
 N-((피리딘-2-일)메톡시)3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드;
 N-(1-페닐에톡시)3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2-히드록시-프로폭시)-아미드;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((S)-2-히드록시-프로폭시)-아미드;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-7-메틸-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;
 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드;
 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (피페리딘-3-일옥시)-아미드 모노포르메이트;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((S)-1-피롤리딘-2-일메톡시)-아미드 모노포르메이트;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (1H-이미다졸-4-일메톡시)-아미드;
 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-4-메틸-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;
 4-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드;
 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((S)-피롤리딘-3-일옥시)-아미드;
 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((S)-2-히드록시-프로폭시)-아미드;
 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-1,1-디메틸-에톡시)-아미드; 및
 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

명세서

[0001] 본 출원은 미국 가출원 제60/839,161호 (2006년 8월 21일 출원), US 가출원 제60/871,591호 (2006년 12월 22일 출원), 미국 가출원 제60/917,623호 (2007년 5월 11일 출원) 및 미국 가출원 제60/944,741호 (2007년 6월 18일 출원) (이들의 내용은 상기 거명을 통해 본원에 참고로 포함됨)의 우선권을 주장하는 국제 특허 출원이다.

기술분야

[0002] 본 발명은 항암 및/또는 소염 활성을 갖는 아자벤조푸라닐 화합물, 보다 특히 MEK 키나제 활성을 억제하는 아자벤조푸라닐 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 포유동물 세포, 또는 연관된 병리학적 증상의 시험관내, 계내 및 생체내 진단 또는 치료에 이들 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0003] Ras가 세포의 성장 신호를 전달하는 방법을 이해하기 위한 연구에서, MAP (미토겐-활성화된 단백질) 키나제 (MAPK) 경로가 막-결합된 Ras와 핵 사이의 중요한 경로로 밝혀졌다. MAPK 경로는 3개의 주요 키나제, 즉 Raf, MEK (MAP 키나제) 및 ERK (MAP 키나제)가 관여하는 인산화 사건의 캐스케이드를 포함한다. 활성 GTP-결합된 Ras는 Raf 키나제의 활성화 및 간접적인 인산화를 유발한다. 이어서, Raf는 MEK1 및 MEK2를 2개의 세린 잔기 (MEK1의 경우 S218 및 S222, MEK2의 경우 S222 및 S226) 상에서 인산화시킨다 (문헌 [Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431]). 이어서, 활성화된 MEK는 오직 그의 공지의 기질인 MAP 키나제 ERK1 및 ERK2를 인산화시킨다. MEK에 의한 ERK 인산화는 ERK1의 경우에는 Y204 및 T202 상에서 일어나고, ERK2의 경우에는 Y185 및 T183 상에서 일어난다 (문헌 [Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431]). 인산화된 ERK는 이량체화된 후에 핵으로 전위되어 여기에 축적된다 (문헌 [Khokhlatchev et al., Cell 1998, 93, 605-615]). 핵에서, ERK는 핵 수송, 신호 변환, DNA 복구, 뉴클레오솜 조립 및 전위, 및 mRNA 프로세싱 및 번역 등을 비롯한 여러 중요한 세포 기능에 관여한다 (문헌 [Ahn et al., Molecular Cell 2000, 6, 1343-1354]). 전반적으로, 세포를 성장 인자로 처리하면 ERK1 및 ERK2가 활성화되어 증식을 유발하고, 몇몇 경우에는 분화를 유발한다 (문헌 [Lewis et al., Adv. Cancer Res. 1998, 74, 49-139]).

[0004] MAP 키나제 경로에 관여하는 단백질 키나제의 유전자 돌연변이 및/또는 과다발현이 증식성 질환에서 제어되지 않는 세포 증식을 초래하고, 결국에는 종양 형성을 초래한다는 강력한 증거가 제시되었다. 예를 들면, 일부 암

은 성장 인자의 지속적인 생성으로 인한 상기 경로의 지속적인 활성화를 유발하는 돌연변이를 함유한다. 다른 돌연변이는 활성화된 GTP-결합된 Ras 복합체의 탈활성화의 결손을 유도할 수 있으며, 이는 다시 MAP 키나제 경로를 활성화시킨다. 성숙된 Ras의 종양원성 형태는 결장암의 50% 및 췌장암의 >90% 뿐만 아니라 다수의 다른 유형의 암에서 발견된다 (문헌 [Kohl et al., Science 1993, 260, 1834-1837]). 최근, bRaf 돌연변이는 악성 흑색종의 >60%에서 확인되었다 (문헌 [Davies, H. et al., Nature 2002, 417, 949-954]). 이러한 bRaf의 돌연변이는 구성적으로 활성화된 MAP 키나제 캐스케이드를 유도한다. 원발성 종양 샘플 및 세포주의 연구는 또한 췌장, 결장, 폐, 난소 및 신장의 암에서 MAP 키나제 경로의 구성적 또는 과다 활성화를 보여준다 (문헌 [Hoshino, R. et al., Oncogene 1999, 18, 813-822]).

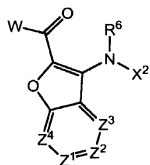
[0005] MEK는 MAP 키나제 캐스케이드 경로에서 요법상 흥미있는 표적으로 밝혀졌다. MEK (Ras 및 Raf의 아래 위치함)는 MAP 키나제의 인산화에 매우 특이적이며, 사실상 MEK 인산화에 대한 공지의 기질은 오직 MAP 키나제인 ERK1 및 ERK2이다. MEK의 억제제는 몇몇 연구에서 요법상 잠재적인 이점을 갖는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 소분자 MEK 억제제는 누드 마우스 이종이식에서 인간 종양 성장을 억제하고 (문헌 [Sebolt-Leopold et al., Nature-Medicine 1999, 5 (7), 810-816]); [Trachet et al., AACR Apr. 6-10, 2002, Poster #5426]; [Tecle, H. IBC 2.sup.nd International Conference of Protein Kinases, Sep. 9-10, 2002]), 동물에서 정적 이질통을 차단하고 (2001년 1월 25일에 공개된 WO 01/05390), 급성 골수성 백혈병 세포의 성장을 억제하는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Milella et al., J Clin Invest 2001, 108 (6), 851-859]).

[0006] 몇몇 소분자 MEK 억제제는 또한, 예를 들면 WO 02/06213, WO 03/077855 및 WO 03/077914에서 논의하고 있다. MEK 캐스케이드에 의해 조절되는 질환 뿐만 아니라, 다양한 증식성 질환 상태, 예컨대 MEK의 과다활성과 관련된 증상을 치료하는데 효과적이며 안전한 요법으로서의 신규한 MEK 억제제가 여전히 요망되고 있다.

[0007] <본 발명의 개요>

[0008] 본 발명은 일반적으로 항암 및/또는 소염 활성, 보다 특히 MEK 키나제 억제 활성을 갖는, 하기 화학식 I의 아자-벤조푸란 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및 염)에 관한 것이다. 특정 과다증식성 및 염증성 장애는 MEK 키나제 기능의 조절, 예를 들면 단백질의 돌연변이 또는 과다발현을 특징으로 한다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 이들의 조성물은 과다증식성 장애, 예컨대 암, 및/또는 염증성 질환, 예컨대 류마티스성 관절염의 치료에 유용하다.

화학식 I



[0009]

상기 식에서,

[0011] Z^1 은 CR^1 또는 N이고;

[0012] Z^2 은 CR^2 또는 N이고;

[0013] Z^3 은 CR^3 또는 N이고;

[0014] Z^4 은 CR^4 또는 N이고;

[0015] 여기서 Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 중 하나 또는 둘이 N이고;

[0016] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 H, 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{13}C(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y)R^{11}$,

$-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOS(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_nOP(=Y)(OR^{11})(OR^{12})$,
 $-(CR^{14}R^{15})_nOP(OR^{11})(OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)(OR^{11})$,
 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_nSC(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSC(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSC(=Y)NR^{11}R^{12}$, C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_8
알케닐, C_2-C_8 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] W 는 $X^1-N(R^5)$ 또는 $R^{11}-O$ 이고;

[0018] R^5 및 R^6 은 H 또는 C_1-C_{12} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0019] X^1 은 R^{11} , $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{11}$ 및 $-S(O)_2R^{11}$ 로부터 선택되고; X^1 이 R^{11} 또는 $-OR^{11}$ 인 경우에, X^1 의 R^{11} 또는 $-OR^{11}$ 및 $-R^5$ 는 임의로는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 7-원 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 이 때 상기 고리는 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, 및 R^{21} 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0020] X^2 는 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0021] R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H, C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는

[0022] R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3-원 내지 8-원 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고, 이 때 상기 고리는 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, $-OH$, $-SH$, $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHSO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})SO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-OC(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-NHC(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})C(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0023] R^{14} 및 R^{15} 는 H, C_1-C_{12} 알킬, 아릴, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0024] m 및 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6으로부터 독립적으로 선택되고;

[0025] Y는 독립적으로 O, NR^{11} 또는 S이고;

[0026] 이 때 상기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤

테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, 옥소, -Si(C₁-C₆ 알킬),
 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$,
 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, 및 R²¹로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환
 되고;

[0027] R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 독립적으로 H, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아
 릴 또는 헤테로아릴이고, 이 때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아
 릴은 할로, 옥소, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, C₁-C₆ 알킬, -OH, -SH, -O(C₁-C₆ 알킬), -S(C₁-C₆ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-
 C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -SO₂(C₁-C₆ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬),
 -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHSO₂(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알
 킬)SO₂(C₁-C₆ 알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆ 알킬), -SO₂N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ 알킬),
 -OC(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OC(O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -N(C₁-C₆ 알
 킬)C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂,
 -NHC(O)O(C₁-C₆ 알킬) 및 -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)O(C₁-C₆ 알킬)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되거나;
 또는

[0028] R¹⁶ 및 R¹⁷은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 O 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3-
 원 내지 8-원 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고, 상기 고리는 할로, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, C₁-C₆
 알킬, -OH, -SH, -O(C₁-C₆ 알킬), -S(C₁-C₆ 알킬), -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -SO₂(C₁-C₆ 알킬),
 -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬),
 -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHSO₂(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)SO₂(C₁-C₆ 알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆ 알킬),
 -SO₂N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -OC(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OC(O)O(C₁-C₆ 알킬),
 -NHC(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)N(C₁-C₆
 알킬)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -NHC(O)O(C₁-C₆ 알킬) 및 -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)O(C₁-C₆ 알
 킬)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0029] R¹⁹ 및 R²⁰은 H, C₁-C₁₂ 알킬, -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-카르보시클릴, -(CH₂)_n-헤테로시클릴 및 -(CH₂)_n-헤테로아릴로
 부터 독립적으로 선택되고;

[0030] R²¹은 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이 때
 R²¹의 각각의 구성원은 할로, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, C₁-C₆ 알킬, -OH, -SH, -O(C₁-C₆ 알킬), -S(C₁-C₆ 알킬),
 -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)₂, -SO₂(C₁-C₆ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ 알킬), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆
 알킬), -C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)(C₁-C₆ 알킬), -NHSO₂(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-
 C₆ 알킬)SO₂(C₁-C₆ 알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆ 알킬), -SO₂N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ 알킬),
 -OC(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -OC(O)O(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -N(C₁-C₆ 알
 킬)C(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ 알킬), -NHC(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂,

-NHC(O)O(C₁-C₆ 알킬) 및 -N(C₁-C₆ 알킬)C(O)O(C₁-C₆ 알킬)로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0031] Y'는 각각 독립적으로 O, NR²² 또는 S이고;

[0032] R²²는 H 또는 C₁-C₁₂ 알킬이다.

[0033] 본 발명은 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물, 수화물 및/또는 염) 및 담체 (제약상 허용되는 담체)를 포함하는 조성물 (예를 들면, 제약 조성물)을 포함한다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물, 수화물 및/또는 염) 및 담체 (제약상 허용되는 담체)를 포함하며, 제2 화학요법제 및/또는 제2 소염제를 더 포함하는 조성물 (예를 들면, 제약 조성물)을 포함한다. 본 발명의 조성물은 포유동물 (예를 들면, 인간)에서 비정상적인 세포 성장의 억제 또는 과다증식성 장애의 치료에 유용하다. 본 발명의 조성물은 또한 포유동물 (예를 들면, 인간)에서 염증성 질환의 치료에 유용하다.

[0034] 본 발명은 포유동물 (예를 들면, 인간)에게 치료상 유효량의 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 또는 이들의 조성물을 단독으로 투여하거나 또는 제2 화학요법제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 또는 과다증식성 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

[0035] 본 발명은 포유동물 (예를 들면, 인간)에게 치료상 유효량의 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 또는 이들의 조성물을 단독으로 투여하거나 또는 제2 소염제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 염증성 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0036] 본 발명은 포유동물 세포, 유기체, 또는 연관된 병리학적 증상의 시험관내, 계내 및 생체내 진단 또는 치료에 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 포함한다.

발명의 상세한 설명

[0037] 이제 본 발명의 특정 실시양태는 첨부된 구조식 및 화학식에 도시된 예를 참조하여 상세하게 설명될 것이다. 본 발명은 열거된 실시양태와 관련하여 기재될 것이나, 본 발명이 이들 실시양태로 한정되지는 않는 것으로 이해될 것이다. 반면, 본 발명은 특허청구범위에 정의된 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함한다. 당업자는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는 본원에 기재된 바와 유사하거나 동등한 다수의 방법 및 물질을 인지하고 있을 것이다. 본 발명은 기재된 방법 및 물질로 한정되지 않는다. 하나 이상의 도입된 문헌, 특허, 및 유사 자료의 사건에서 정의된 용어, 용어 사용, 기재된 기술 등이 본 출원과 상이하거나 이에 반대되는 경우에는 본 출원이 적용된다.

[0038] 정의

[0039] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 포화된 1가의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 알킬기의 예로는 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-헵틸, 1-옥틸 등이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

[0040] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp² 2중 결합이 있는, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 1가의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타내며, 여기서 알케닐 라디칼은 "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 다르게는 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 그 예로는 에틸레닐 또는 비닐 (-CH=CH₂), 알릴 (-CH₂CH=CH₂) 등이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

- [0041] 용어 "알킬닐"은 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp 삼중 결합이 있는, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 1가의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 그 예로는 에틸닐 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 프로필닐 (프로파르길, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) 등이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.
- [0042] 용어 "카르보사이클", "카르보시클릴", "카르보시클릭 고리" 및 "시클로알킬"은 모노시클릭 고리로서 3 내지 12 개의 탄소 원자를 갖거나 또는 바이시클릭 고리로서 7 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 1가의 비-방향족 고리를 나타낸다. 7 내지 12개의 원자를 갖는 바이시클릭 카르보사이클은, 예를 들면 바이시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 계로 배열될 수 있고, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는 바이시클릭 카르보사이클은 바이시클로 [5,6] 또는 [6,6] 계로 배열되거나, 또는 바이시클로[2.2.1]헵탄, 바이시클로 [2.2.2]옥탄 및 바이시클로[3.2.2]노난과 같은 가교된 계로 배열될 수 있다. 모노시클릭 카르보사이클의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실, 시클로도데실 등이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.
- [0043] "아릴"은 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유래된 6 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1가의 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴기는 예시 구조에서 "Ar"로 나타낸다. 아릴은 포화된, 부분적으로 불포화된 고리에 융합된 방향족 고리, 또는 방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 포함하는 바이시클릭 라디칼을 포함한다. 통상적인 아릴기로는 벤젠으로부터 유래된 라디칼 (페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 인데닐, 인다닐, 1,2-디히드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸 등이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.
- [0044] 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 및 "헤테로시클릭 고리"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 (즉, 고리 내에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 가짐), 3 내지 18개의 고리 원자를 갖는 카르보시클릭 라디칼을 나타내며, 이 때 적어도 하나의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 C이며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 임의로는 아래 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다. 헤테로사이클은 3 내지 7개의 고리 구성원을 갖는 모노사이클 (2 내지 6 개의 탄소 원자 및 N, O, P 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자) 또는 7 내지 10개의 고리 구성원을 갖는 바이사이클 (4 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O, P 및 S로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자), 예를 들면 바이시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 계열 수 있다. 헤테로사이클은 문헌 [Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968)], 특히 챕터 1, 3, 4, 6, 7 및 9; ["The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)], 특히 13, 14, 16, 19 및 28 권; 및 [J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재되어 있다. "헤테로시클릴"은 또한 헤테로사이클 라디칼이 포화된, 부분적으로 불포화된 고리, 또는 방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리와 융합된 라디칼을 포함한다. 헤테로시클릭 고리의 예로는 피롤리딘, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 아세티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이시클로 [3.1.0]헥사닐, 3-아자바이시클로[4.1.0]헵타닐 및 아자바이시클로[2.2.2]헥사닐이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 스피로 잔기가 또한 본 정의의 범위 내에 포함된다. 고리 원자가 옥소 (=O) 잔기로 치환된 헤테로시클릭 기의 예는 피리미디노닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이다.
- [0045] 용어 "헤테로아릴"은 5-원 또는 6-원 고리의 1가의 방향족 라디칼을 나타내며, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 18개 원자의 융합된 고리계 (이들 중 적어도 하나는 방향족임)를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피리디닐 (예를 들면, 2-히드록시피리디닐 포함), 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 피리미디닐 (예를 들면, 4-히드록시피리미디닐 포함), 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피라다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다.
- [0046] 헤테로사이클 또는 헤테로아릴 기는 가능한 경우에 탄소 (탄소-연결) 또는 질소 (질소-연결) 부착될 수 있다.

예를 들면, 한정되지는 않지만, 탄소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5 또는 6, 푸란, 테트라히드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 위치 2, 3, 4 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4 또는 5, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에서 결합된다.

[0047] 예를 들면, 한정되지는 않지만, 질소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4, 및 카르바졸 또는 β -카르볼린의 위치 9에서 결합된다.

[0048] 용어 "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 나타낸다. 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴에 존재하는 헤테로원자는 $N^+ \rightarrow O^-$, S(0) 및 S(0)₂와 같은 산화된 형태를 포함한다.

[0049] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 요법적 치료 및 예방 또는 방지 측정 둘 모두를 나타내며, 이 때 그 목적은 바람직하지 않은 생리적 변화 또는 장애, 예컨대 암의 발생 또는 확산을 예방 또는 지연 (감소)시키는 것이다. 본 발명의 목적에 있어, 유익하거나 바람직한 임상적 결과로는, 검출가능하거나 검출가능하지 않은지 여부에 관계없이, 징후의 경감, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 진정 (부분적 또는 전체적 진정)이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. "치료"는 또한 치료받지 않은 경우에 예상되는 수명에 비해 연장된 수명을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상은 이미 증상 또는 장애를 가지고 있는 대상 뿐만 아니라 증상 또는 장애에 걸리기 쉬운 대상 또는 증상 또는 장애가 예방되어야 하는 대상을 포함한다.

[0050] 어구 "치료상 유효량"은 (i) 본원에 기재된 특정 질환, 증상 또는 장애를 치료 또는 방지하거나, (ii) 본원에 기재된 특정 질환, 증상 또는 장애의 하나 이상의 징후를 악화, 경감 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정 질환, 증상 또는 장애의 하나 이상의 징후의 발생을 방지 또는 지연시키는, 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 암의 경우에, 치료상 유효량의 약물은 암 세포의 수를 감소시킬 수 있고(거나); 종양 크기를 감소시킬 수 있고(거나); 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제 (즉, 어느 정도 지연시키고, 바람직하게는 정지시킴) 할 수 있고(거나); 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 지연시키고, 바람직하게는 정지시킴)할 수 있고(거나); 종양 성장을 어느 정도 억제할 수 있고(거나); 암과 연관된 하나 이상의 징후를 어느 정도 완화시킬 수 있다. 약물이 기존의 암 세포의 성장을 방지하고(거나) 사멸시킬 수 있다면, 이는 세포 증식 억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 요법을 위해, 효능은 예를 들면 질환 진행 시간 (TTP)을 평가하고/거나 반응 속도 (RR)를 결정하여 측정할 수 있다.

[0051] 용어 "비정상적인 세포 성장" 및 "과다증식성 장애"는 본 출원에 상호교환적으로 사용된다. 본원에 사용된 "비정상적인 세포 성장"은 달리 지시되지 않는 한, 정상적인 조절 메카니즘에서 벗어난 세포 성장 (예를 들면, 접촉성 억제의 손실)을 나타낸다. 이는, 예를 들면 (1) 돌연변이화된 티로신 키나제의 발현 또는 수용체 티로신 키나제의 과다발현에 의해 증식한 종양 세포 (종양); (2) 비정상적인 티로신 키나제 활성화가 일어나는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포; (3) 수용체 티로신 키나제에 의해 증식한 임의의 종양; (4) 비정상적인 세린/트레오닌 키나제 활성화에 의해 증식한 임의의 종양; 및 (5) 비정상적인 세린/트레오닌 키나제 활성화가 일어나는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포의 비정상적인 성장을 포함한다.

[0052] 용어 "암" 및 "암성"은 통상적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리적 증상을 나타내거나 기재한다. "종양"은 하나 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예로는, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 악성 림프종이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 이러한 암의 보다 구체적인 예로는 편평상피 세포 암 (예를 들면, 상피 편평상피 세포 암), 폐암, 예컨대 소세포 폐암, 비-소세포 폐암 ("NSCLC"), 폐의 선암종 및 폐의 편평상피 암종, 복막암, 간세포암, 위암 또는 복부암, 예컨대 위장관 암, 췌장암, 교아세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간 종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타선 암종, 신장암 또는 신암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 급성 백혈병, 뿐만 아니라 두부암/뇌암 및 경부암이 있다.

[0053] "화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 예로는 에를로티닙 (타르세바(TARCEVA; 등록상표), 제넨텍(Genentech)/OSI 파(Pharm.)), 보르테조미드 (벨카데(VELCADE; 등록상표), 밀레니엄 파

(Millennium Pharm.)), 폴베스트란트 (파슬로텍스(FASLODEX; 등록상표), 아스트라제네카(AstraZeneca)), 수텐트 (SU11248, 화이자(Pfizer)), 레트로졸 (페마라(FEMARA; 등록상표), 노바르티스(Novartis)), 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC; 등록상표), 노바르티스), PTK787/ZK 222584 (노바르티스), 옥살리플라틴 (엘록사틴 (Eloxatin; 등록상표), 사노피(Sanofi)), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시콜리무스, 라파문 (RAPAMUNE; 등록상표), 와이어스(Wyeth)), 라파티닙 (타이커브(TYKERB; 등록상표) GSK572016, 글락소 스미스 클라인(Glaxo Smith Kline)), 로나파르닙 (SCH 66336), 소라페닙 (BAY43-9006, 바이엘 랩스(Bayer Labs)), 및 게피티닙 (이레사(IRESSA; 등록상표), 아스트라제네카), AG1478, AG1571 (SU5271; 수젠(Sugen)), 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시톡산(CYTOXAN; 등록상표) 시클로스포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부숴판, 임프로숴판 및 피포숴판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸로멜라민; 아세토게닌 (특히, 불라탁신 및 불라탁시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로르암부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노뎀비진, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제 (예를 들면, 칼시케아미신, 특히 칼시케아미신 감마II 및 칼시케아미신 오메가I1 (문헌 [Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186]); 다이네미신, 예컨대 다이네미신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 크로모포르 및 관련 색소 단백질 에네디인 항생제 크로모포르), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아루트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 카스티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN; 등록상표) (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피콜리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물질, 예컨대 메토평렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토평렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐; 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스타놀, 테스토라톤; 항-부신 물질, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 폴산 보충물, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜린; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이딘; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 이속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK(등록상표) 폴리사카라이드 착체 (JHS 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 미국 오리곤주 유진 소재); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로케르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미툴락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들면 탁솔(TAXOL; 등록상표) (파클리탁셀; 브리스톨-마이언스 스퀴프 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 미국 뉴저지주 프린스턴 소재), 아브락산(ABRAXANE; 상표명) (크레모포르-무함유), 파클리탁셀의 알부민-가공된 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 미국 일리노이주 샤움버그 소재), 및 탁소테레(TAXOTERE; 등록상표) (도세탁셀; 룽-프랑 로리(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니 소재); 클로람부실; 겐자르(GEMZAR; 등록상표) (겐시타빈); 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토평렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토평시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBINE; 등록상표) (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (젤로다(XELODA; 등록상표); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸 오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 및 이들 중 임의의 제약상 허용되는 염, 산 및 유도체가 있다.

[0054]

또한, "화학요법제"의 정의에는: (i) 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제,

예컨대 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 예를 들면 타목시펜 (놀바텍스(NOLVADEX; 등록상표) 타목시펜 시트레이트 포함), 탈록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 파레스톤(FARESTON; 등록상표) (토레미펜 시트레이트) 등; (ii) 부신에서 에스트로겐 생성을 조절하는 효소인 아로마타네제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들면 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메가세(MEGASE; 등록상표) (메게스트론 아세테이트), 아로마신(AROMASIN; 등록상표) (엑세메스탄; 화이자), 포르메스타니, 파드로졸, 리비조(RIVISOR; 등록상표) (보로졸), 페마라(FEMARA; 등록상표) (레트로졸; 노바르티스), 및 아리미덱스(ARIMIDEX; 등록상표) (아나스트로졸; 아스트라제네카) 등; (iii) 항-안드로겐; 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체) 등; (iv) 단백질 키나제 억제제; (v) 지질 키나제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식과 관련된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것, 예를 들면 PKC-알파, Ralf 및 H-Ras; (vii) 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예를 들면, 안지오자임(ANGIOZYME; 등록상표)) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신, 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들면 알로벡틴(ALLOVECTIN; 등록상표), 류벡틴(LEUVECTIN; 등록상표) 및 백신(VAXID; 등록상표), 프로류킨(PROLEUKIN; 등록상표) rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제, 예컨대 루르토테칸(LURTOTECAN; 등록상표), 아바렐릭스(ABARELIX; 등록상표) rmRH; (ix) 항-혈관신생제, 예컨대 베바시주맵 (아바스틴(AVASTIN; 등록상표), 제넨텍); 및 (x) 이들 중 임의의 제약상 허용되는 염, 산 및 유도체가 포함된다. 다른 항-혈관신생제는 MMP-2 (매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제, MMP-9 (매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제, COX-II (시클로옥시게나제 II) 억제제, 및 VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제를 포함한다. 본 발명의 화합물/조성물과 함께 사용될 수 있는 이러한 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예는 WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, 미국 특허 제5,863,949호, 미국 특허 제 5,861,510호, 및 EP 780,386 (이들은 모두 상기 거명을 통해 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제의 예로는 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린 (ZD6474; WO 01/32651의 실시예 2), 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)-퀴나졸린 (AZD2171; WO 00/47212의 실시예 240), 바탈라닙 (PTK787; WO 98/35985) 및 SU11248 (수니티닙; WO 01/60814), 및 PCT 공개공보 WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, 및 WO 98/13354에 개시된 것과 같은 화합물이 있다.

[0055] 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 화학요법제의 다른 예로는 PI3K (포스포이노시티드-3 키나제)의 억제제, 예컨대 문헌 [Yaguchi et al (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556]; US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; US 6703414; 및 WO 97/15658 (이들은 모두 그의 전문이 상기 거명을 통해 본원에 참고로 포함됨)에 보고된 것들이 있다. 이러한 PI3K 억제제의 구체적 예로는 SF-1126 (PI3K 억제제, 세마포어 파마슈티칼스(Semafore Pharmaceuticals)), BEZ-235 (PI3K 억제제, 노바르티스), XL-147 (PI3K 억제제, 엑셀릭시스, 인크.(Exelixis, Inc.))가 있다.

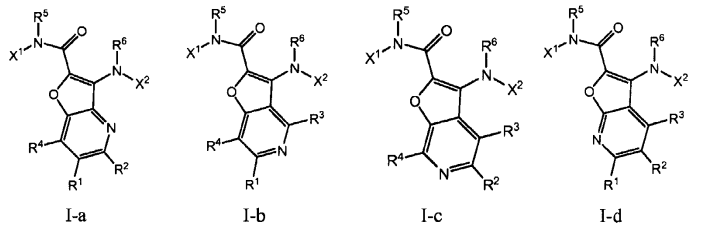
[0056] 본 출원에 사용된 용어 "염증성 질환"은 류마티스성 관절염, 아테롬성 동맥경화증, 울혈성 심부전, 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 대장염 등 포함), 폐의 만성 폐색성 폐 질환, 간 및 신장의 섬유성 질환, 크론병, 피부 질환, 예컨대 건선, 습진 및 경피증, 골관절염, 다발성 경화증, 천식, 당뇨병 합병증과 관련된 질환 및 장애, 기관 (예컨대, 폐, 간, 신장)의 섬유성 기관 부전, 및 심혈관계의 염증성 합병증, 예컨대 급성 관상 증후군이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

[0057] "소염제"는 염증의 치료에 유용한 화합물이다. 소염제의 예로는 주사용 단백질 요법제, 예컨대 엔브렐(Enbrel; 등록상표), 레미카데(Remicade; 등록상표), 휴미라(Humira; 등록상표) 및 키네렐(Kineret; 등록상표)이 있다. 소염제의 다른 예로는 비-스테로이드성 소염제 (NSAID), 예컨대 이부프로펜 또는 아스피린 (종창 감소 및 통증 완화); 질환-변형 항-류마티스성 약물 (DMARD), 예컨대 메토틱세이트; 5-아미노살리실레이트 (술과살라진 및 술과-프리 제제); 코르티코스테로이드; 면역조절제, 예컨대 6-머캅토프틴 ("6-MP"), 아자티오프린 ("AZA"), 시클로스포린, 및 생물학적 반응 개질제, 예컨대 레미카데.RTM. (인플릭시맵) 및 엔브렐.RTM. (에타너셉트); 섬유아세포 성장 인자; 혈소판 유래의 성장 인자; 효소 차단제, 예컨대 아라바.RTM. (레플루노미드); 및/또는 연골 보호제, 예컨대 히알루론산, 글루코사민 및 콘드로이틴이 있다.

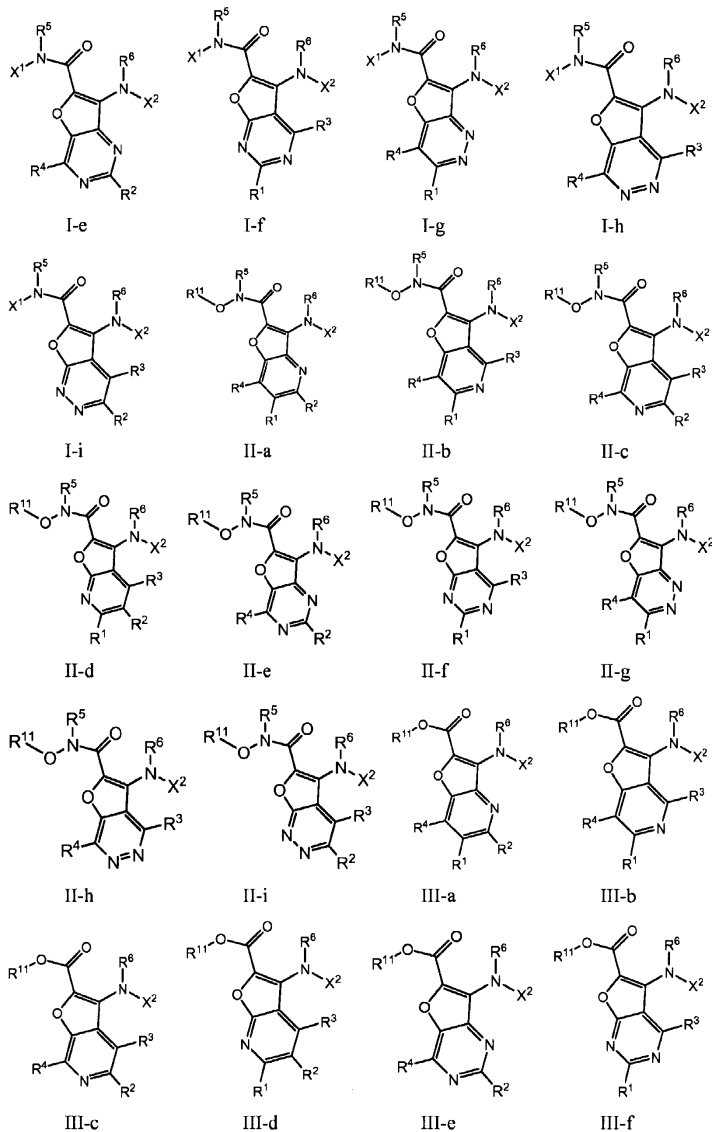
- [0058] 본 출원에 사용된 용어 "전구약물"은 효소 또는 가수분해에 의해 보다 활성인 모 형태로 활성화 또는 전환될 수 있는 본 발명의 화합물의 전구체 또는 유도체를 나타낸다. 예를 들면, 문헌 [Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986)] 및 [Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985)]을 참조한다. 본 발명의 전구약물로는 에스테르-함유 전구약물, 포스페이트-함유 전구약물, 티오포스페이트-함유 전구약물, 술페이트-함유 전구약물, 펩티드-함유 전구약물, D-아미노산-개질된 전구약물, 글리코실화된 전구약물, β -락탐-함유 전구약물, 임의로 치환된 페녹시아세트아미드-함유 전구약물, 임의로 치환된 페닐아세트아미드-함유 전구약물, 5-플루오로시토신, 및 다른 5-플루오로우리딘 전구약물 (보다 활성인 세포 독성이 없는 약물로 전환될 수 있음)이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 본 발명에 사용하기 위한 전구약물 형태로 유도체화될 수 있는 세포독성 약물의 예로는 본 발명의 화합물 및 화학요법제, 예컨대 상기 기재된 것들이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.
- [0059] "대사물"은 특정 화합물 또는 이들의 염의 체내 대사를 통해 생성된 생성물이다. 화합물의 대사물은 당업계에 공지된 통상적인 기술을 이용하여 확인할 수 있으며, 이들의 활성은 본원에 기재된 것과 같은 시험을 이용하여 결정할 수 있다. 이러한 생성물은 투여된 화합물의, 예를 들면 산화, 히드록실화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소 절단 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포유동물과 이들의 대사 산물이 생성되기에 충분한 시간 동안 접촉시키는 것을 포함하는 과정에 의해 생성된 화합물을 비롯한 본 발명의 화합물의 대사물을 포함한다.
- [0060] "리포솜"은 포유동물로의 약물 (예컨대, 본원에 개시된 MEK 키나제 억제제, 임의로는 화학요법제)의 전달에 유용한 다양한 유형의 지질, 인지질 및/또는 계면활성제로 이루어진 작은 소포체이다. 리포솜의 성분은 흔히 생물학적 막의 지질 배열과 유사하게 이중층 형태로 배열된다.
- [0061] 용어 "포장 삽입물"은 지시 사항, 용도, 투여량, 투여법, 금기 사항 및/또는 이러한 치료적 생성물의 사용에 대한 경고에 대한 정보를 함유하는, 치료적 생성물의 상업적인 포장물에 관례상 포함되는 설명서를 나타내는데 사용된다.
- [0062] 용어 "키랄"은 거울상 상대의 중첩될 수 없는 특성을 갖는 분자를 나타내고, 용어 "아키랄"은 이들의 거울상 상대에 중첩될 수 있는 분자를 나타낸다.
- [0063] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성 및 연결성을 갖지만, 단일 결합 주위의 회전에 의해 상호전환될 수 없는 공간에서의 상이한 원자 배향을 갖는 화합물을 나타낸다.
- [0064] "부분입체이성질체"는 둘 이상의 키랄 중심이 있는 입체이성질체를 나타내며, 이들의 분자는 서로 거울상이 아니다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 성질, 예를 들면 용점, 비등점, 분광 특성 및 반응성을 갖는다. 부분입체이성질체의 혼합물은 고분할 분석 절차, 예컨대 결정화, 전기영동 및 크로마토그래피로 분리할 수 있다.
- [0065] "거울상이성질체"는 서로 중첩될 수 없는 거울상인, 화합물의 2개의 입체이성질체를 나타낸다.
- [0066] 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 관례는 일반적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York]; 및 [Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]에 따른다. 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 이에 따라 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태 (부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체, 뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세미체 혼합물 등 포함)는 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 간주된다. 다수의 유기 화합물은 광학적으로 활성인 형태로 존재하는데, 즉 이들은 평면-편광의 평면을 회전할 수 있는 능력은 갖는다. 광학적으로 활성인 화합물을 설명하는데 있어, 접두어 D 및 L, 또는 R 및 S는 그의 키랄 중심(들) 주변의 분자의 절대적 배열을 나타내는데 사용된다. 접두어 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전의 신호를 나타내기 위해 사용되며, 이 때 (-) 또는 l은 화합물이 왼쪽으로 회전함을 의미한다. 접두어 (+) 또는 d가 있는 화합물은 오른쪽으로 회전한다. 주어진 화학적 구조에서 이들 입체이성질체는 이들이 서로 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 특정 입체이성질체는 또한 거울상이성질체로 나타낼 수 있으며, 이러한 이성질체의 혼합물은 거울상이성질체 혼합물로 지칭되기도 한다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 라세미체 혼합물 또는 라세메이트로 나타내며, 이는 화학 반응 또는 과정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 나타날 수 있다. 용어 "라세미체 혼합물" 및 "라세메이트"는 광학적 활성이 결여된, 2개의 거울상이성질체 중의 등몰량의 혼합물을 나타낸다.

- [0067] 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조적 이성질체를 나타낸다. 예를 들면, 양성자 호변이성질체 (또한, 친양성자성 호변이성질체로도 알려져 있음)는 양성자의 이동을 통한 상호전환, 예컨대 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변이성질체는 결합 전자들 중 일부의 재편성에 의한 상호전환을 포함한다.
- [0068] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 염을 나타낸다. 이러한 염의 예로는 술페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 바이술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르베이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트 "메실레이트", 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염, 알칼리 금속 (예를 들면, 나트륨 및 칼륨) 염, 알칼리 토금속 (예를 들면, 마그네슘) 염, 및 암모늄 염이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은 다른 분자, 예컨대 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 반대 이온의 봉입체를 포함할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 잔기일 수 있다. 또한, 제약상 허용되는 염은 그의 구조식 내에 하나 초과와 하전된 원자를 가질 수 있다. 다중 하전된 원자가 제약상 허용되는 염의 일부인 경우는 여러 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 제약상 허용되는 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.
- [0069] 본 발명의 화합물이 염기인 경우, 바람직한 제약상 허용되는 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들면 유기 염기를 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄술포산, 인산 등, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딘산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 히드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 술포산, 예컨대 p-톨루엔술포산 또는 에탄술포산 등으로 처리하는 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0070] 본 발명의 화합물이 산인 경우, 바람직한 제약상 허용되는 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들면 유리 산을 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민 (1급, 2급 또는 3급 아민), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등으로 처리하는 방법에 의해 제조할 수 있다. 적합한 염의 설명적 예로는 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 1급, 2급 및 3급 아민, 및 시클릭 아민, 예컨대 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진으로부터 유래된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기 염이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.
- [0071] 어구 "제약상 허용되는"은 물질 또는 조성물이 제제를 포함하는 다른 요소 및/또는 치료될 포유동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 상용성이어야 함을 나타낸다.
- [0072] "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자 및 본 발명의 화합물의 혼합물 또는 복합체를 나타낸다. 용매화물을 형성하는 용매의 예로는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 나타낸다.
- [0073] 용어 "보호기"는 화합물 상의 다른 관능기가 반응하는 동안 특정 관능기를 차단 또는 보호하는데 통상적으로 사용되는 치환기를 나타낸다. 예를 들면, "아미노-보호기"는 화합물에서 아미노 관능기를 차단 또는 보호하는 아미노기에 부착된 치환기이다. 적합한 아미노-보호기로는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (CBZ) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)이 있다. 이와 유사하게, "히드록시-보호기"는 히드록시 관능기를 차단 또는 보호하는 히드록시기의 치환기를 나타낸다. 적합한 보호기로는 아세틸 및 실릴이 있다. "카르복시-보호기"는 카르복시 관능기를 차단 또는 보호하는 카르복시기의 치환기를 나타낸다. 통상적인 카르복시-보호기로는 페닐술포닐에틸, 시아노에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸, 2-(p-니트로페닐술포닐)에틸, 2-(디페닐포스피노)-에틸, 니트로에틸 등이 있다. 보호기 및 이들의 용도에 대한 일반적 설명은 문헌 [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조한다.
- [0074] 용어 "본 발명의 화합물" 및 "본 발명의 화합물들" 및 "화학식 I의 화합물"은 달리 지시되지 않는 한 화학식 I의 화합물, 및 이들의 입체이성질체, 위치 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사물, 염 (예를 들면, 제약상 허용되는 염) 및 전구약물을 포함한다.

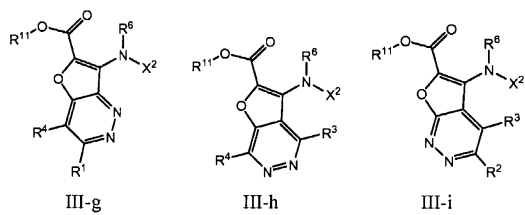
[0075] 본 발명은 키나제 억제제로서 유용한, 특히 MEK 키나제 억제제로 유용한 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 아자벤조푸라닐 화합물을 제공한다. 본 발명은 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, II-a, II-b, II-c, II-d, II-e, II-f, II-g, II-h, II-i, III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h 및 III-i의 화합물을 포함하며, 다른 모든 가변기는 화학식 I에 정의된 바와 같다.



[0076]



[0077]



[0078]

[0079] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 I-b, I-f, I-g, I-h, II-b, II-f, II-g, II-h, III-b, III-f,

III-g 및 III-h의 화합물이며, 다른 모든 가변기는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

- [0080] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 III-c의 화합물이며, 다른 모든 가변기는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.
- [0081] 본 발명의 한 실시양태에서, R^1 은 H, 할로, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 또는 C_1-C_6 알킬이며, 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f 또는 III-g에서 정의된 바와 같다.
- [0082] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^1 은 H, 할로, CN, CF_3 , C_1-C_6 알킬, $-NR^{11}R^{12}$ (이 때, R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬임), $-OR^{11}$ (이 때, R^{11} 은 H 또는 C_1-C_6 알킬임) 또는 $-SR^{11}$ (이 때, R^{11} 은 H 또는 C_1-C_6 알킬임)이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f 또는 III-g에서 정의된 바와 같다.
- [0083] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^1 은 H, Cl, CN, CF_3 , 메틸, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$ 또는 $-OCH_3$ 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f 또는 III-g에서 정의된 바와 같다.
- [0084] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^1 은 H이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f 또는 III-g에서 정의된 바와 같다.
- [0085] 본 발명의 한 실시양태에서, R^2 은 H, 할로, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 또는 C_1-C_6 알킬이며, 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e 또는 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0086] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^2 은 H, 할로, CN, CF_3 , C_1-C_6 알킬, $-NR^{11}R^{12}$ (이 때, R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬임), $-OR^{11}$ (이 때, R^{11} 은 H 또는 C_1-C_6 알킬임) 또는 $-SR^{11}$ (이 때, R^{11} 은 H 또는 C_1-C_6 알킬임)이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e 또는 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0087] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^2 은 H, Cl, CN, CF_3 , 메틸, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$ 또는 $-OCH_3$ 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e 또는 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0088] 본 발명의 한 실시양태에서, R^3 은 H, 할로, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 또는 C_1-C_6 알킬이며, 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e 또는 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0089] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^3 은 H, 할로, CF_3 , C_1-C_6 알킬이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e 또는 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0090] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^3 은 H, F, CF_3 또는 메틸이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e 또는 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0091] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^3 은 H, F, Cl, CF_3 , 메틸 또는 CN이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e 또는 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

- [0092] 본 발명의 한 실시양태에서, R^4 는 H, 할로, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 또는 C_1-C_6 알킬이며, 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g 또는 III-h에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0093] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^4 는 H, 할로, CN, CF_3 , $-NR^{11}R^{12}$ 또는 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ (이 때, R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬임), $-OR^{11}$ (이 때, R^{11} 은 H 또는 C_1-C_6 알킬임) 또는 $-SR^{11}$ (R^{11} 은 H 또는 C_1-C_6 알킬임)이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g 또는 III-h에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0094] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^4 는 H, Br, Cl, CN, CF_3 , $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OH$ 또는 $-OCH_3$ 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g 또는 III-h에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0095] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^4 는 H, Br, Cl, CN, CF_3 , $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OH$ 또는 $-OCH_3$ 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g 또는 III-h에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0096] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^4 는 할로, $-OH$, 또는 할로에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g 또는 III-h에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0097] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^4 는 독립적으로 Cl, Br, Me, Et, F, CHF_2 , CF_3 또는 $-OH$ 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g 또는 III-h에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0098] 본 발명의 한 실시양태에서, R^5 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, 또는 II-a 내지 II-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0099] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^5 는 H 또는 메틸이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, 또는 II-a 내지 II-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0100] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^5 는 H이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, 또는 II-a 내지 II-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0101] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, 또는 II-a 내지 II-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0102] 본 발명의 한 실시양태에서, R^6 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0103] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^6 은 H 또는 메틸이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0104] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^6 은 H이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.
- [0105] 본 발명의 다른 실시양태에서, R^6 은 메틸이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i,

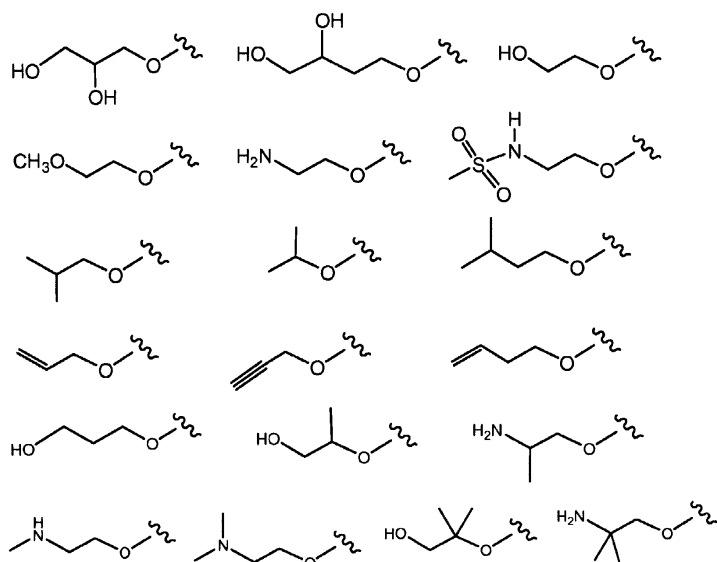
또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0106] 본 발명의 한 실시양태에서, X^1 은 OR^{11} 이며 (즉, 화학식 II-a 내지 II-i); 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

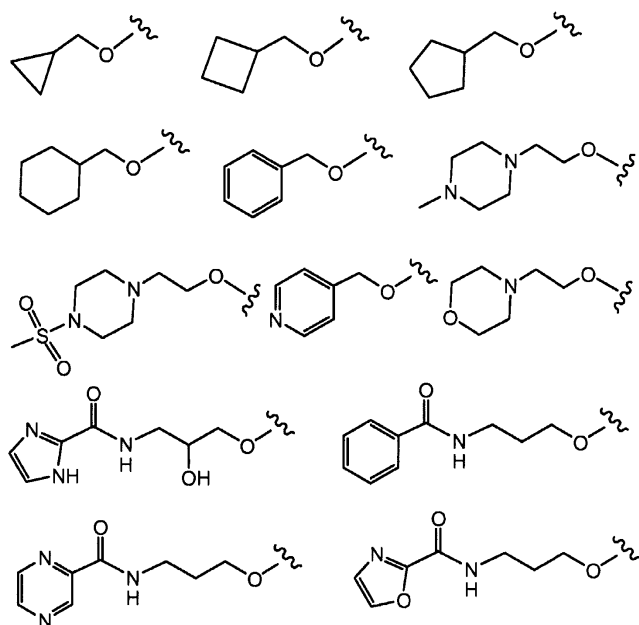
[0107] 본 발명의 한 실시양태에서, X^1 은 OR^{11} 이며, 이 때 R^{11} 은 H이고; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0108] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은 OR^{11} 이며, 이 때 R^{11} 은 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16,17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16,17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16,17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16,17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16,17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16,17}$, 및 R^{21} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환된 C_1-C_{12} 알킬 (예를 들면, C_1-C_6 알킬)이고; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0109] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은

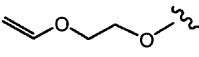


[0110]

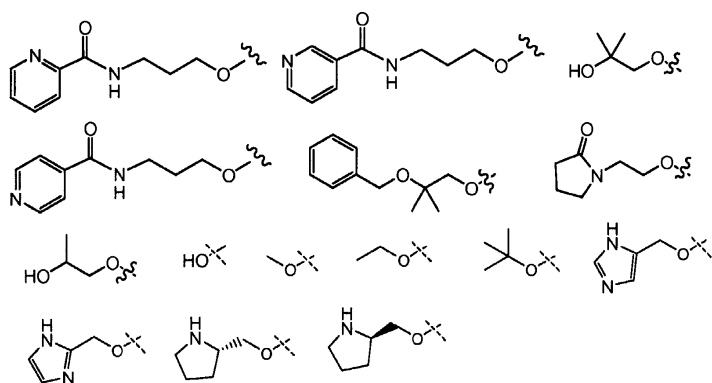


[0111] 이며;

[0112] 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0113] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은  이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

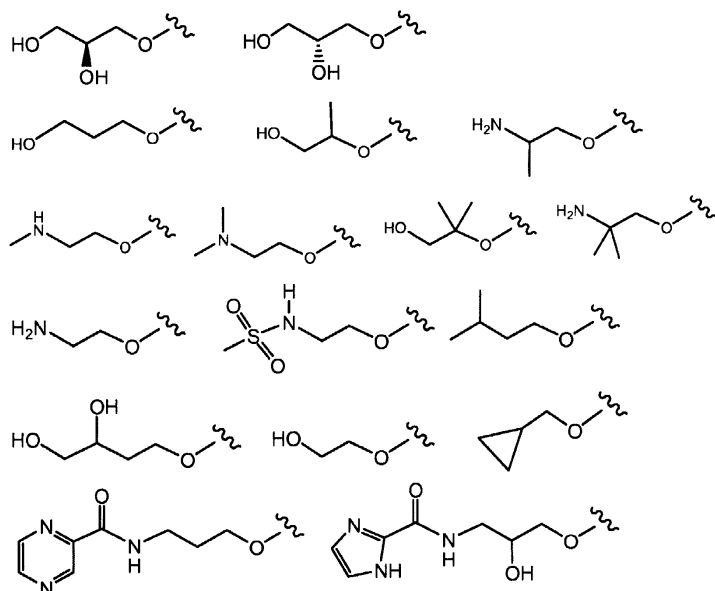
[0114] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은



[0115] 이며;

[0116] 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

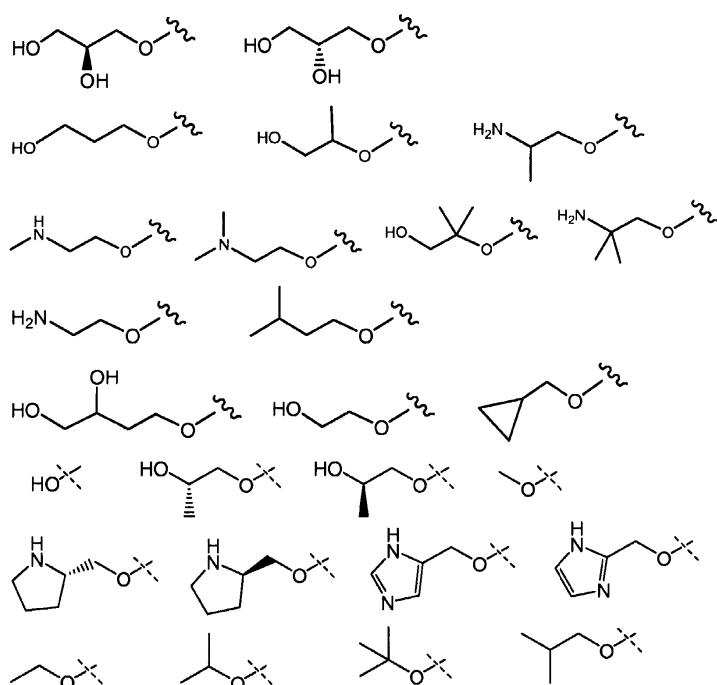
[0117] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은



[0118] 이며;

[0119] 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0120] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은



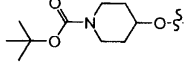
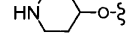
[0121] 이 때;

[0122] 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

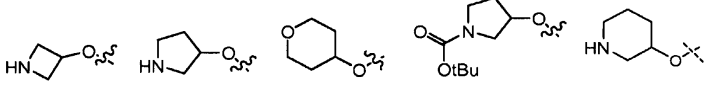
[0123] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은 OR^{11} 이며, 이 때 R^{11} 은 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$

$-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, 및 R^{21} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들면, 4-원 내지 6-원 헤테로시클릴)이고; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

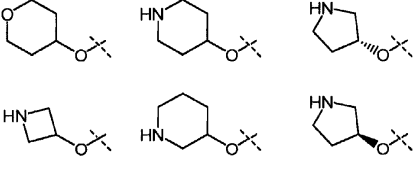
[0124] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은 OR^{11} 이며, 이 때 R^{11} 은 1개의 질소 고리 원자를 갖는 4-원 내지 6-원 헤테로시클릴이고, 상기 헤테로시클릴은 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, 및 R^{21} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0125] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은 , 또는  이고; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0126] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은

[0127]  이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0128] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은

[0129]  이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0130] 본 발명의 한 실시양태에서, X^1 은 R^{11} 이고, X^1 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5-원 내지 7-원 포화 또는 불포화 시클릭 고리를 형성하고, 이 때 상기 시클릭 고리는 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, 및 R^{21} 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 다른

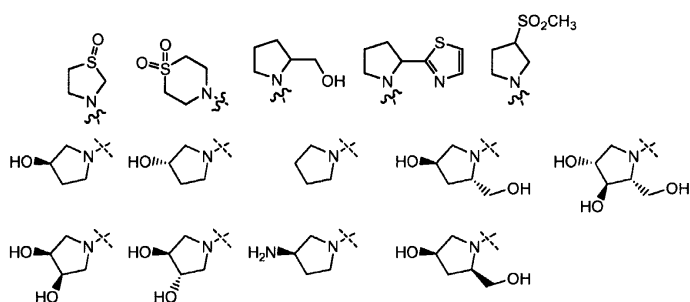
모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0131]

본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은 R^{11} 이고, X^1 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5-원 및 6-원 포화 시클릭 고리를 형성하고, 이 때 상기 시클릭 고리는 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, 및 R^{21} 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0132]

본 발명의 다른 실시양태에서, W는



[0133]

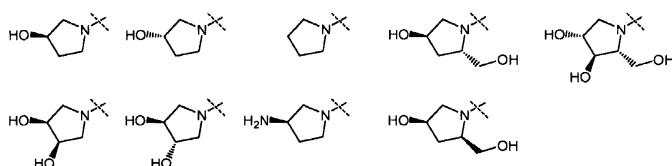
이며;

[0134]

다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0135]

본 발명의 다른 실시양태에서, W는



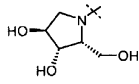
[0136]

이며;

[0137]

다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

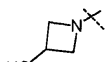
[0138]

본 발명의 다른 실시양태에서, W는 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0139]

본 발명의 한 실시양태에서, X^1 은 R^{11} 이고, X^1 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0 및 1 개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4-원 포화 또는 불포화 시클릭 고리를 형성하고, 이 때 상기 시클릭 고리는 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, 및 R^{21} 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

$-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16,17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16,17}$, 및 R^{21} 로부터 선
 택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같
 거나 또는 상기 정의된 바와 같다.



[0140] 본 발명의 다른 실시양태에서, W는 HO^{a} 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

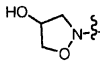
[0141] 본 발명의 한 실시양태에서, X^1 은 $-OR^{11}$ 이고, X^1 의 $-OR^{11}$ 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, S 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4-원 내지 7-원 포화 또는 불포화 시클릭 고리를 형성하고, 이 때 상기 시클릭 고리는 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, 및 R^{21} 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0142] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은 $-OR^{11}$ 이고, X^1 의 $-OR^{11}$ 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0, S 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5-원 내지 7-원 포화 또는 불포화 시클릭 고리를 형성하고, 이 때 상기 시클릭 고리는 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, 및 R^{21} 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0143] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은 $-OR^{11}$ 이고, X^1 의 $-OR^{11}$ 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 0, S 및 N으로부터 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 5-원 및 6-원 포화 시클릭 고리를 형성하고, 이 때 상기 시클릭 고리는 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$

$-(\text{CR}^{19,20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16,17}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16,17}$, 및 R^{21} 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0144]

본 발명의 다른 실시양태에서, W는 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I 또는 I-a 내지 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0145]

본 발명의 한 실시양태에서, X^1 은 R^{11} 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h 또는 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

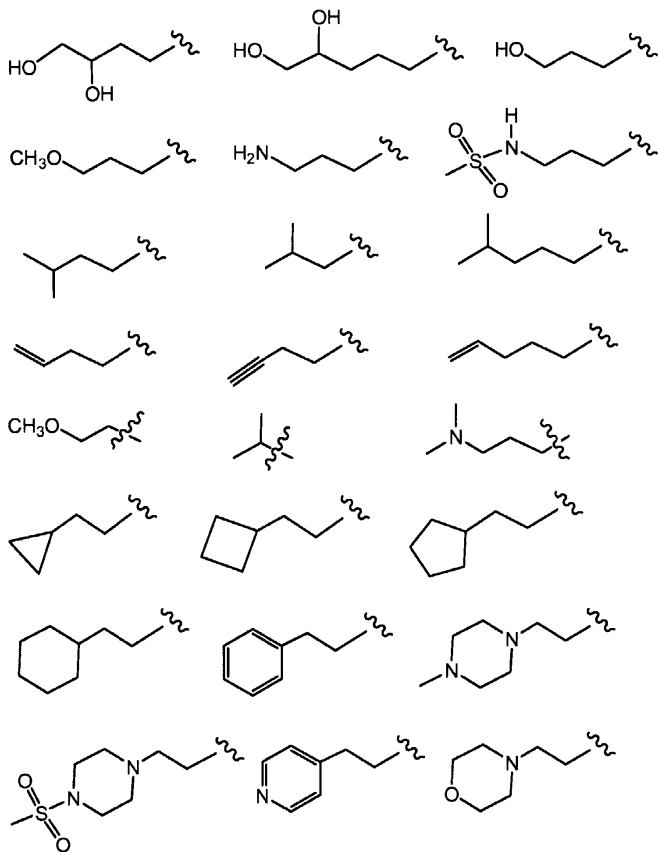
[0146]

본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은 R^{11} 이며, 이 때 R^{11} 은 H이고; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h 또는 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

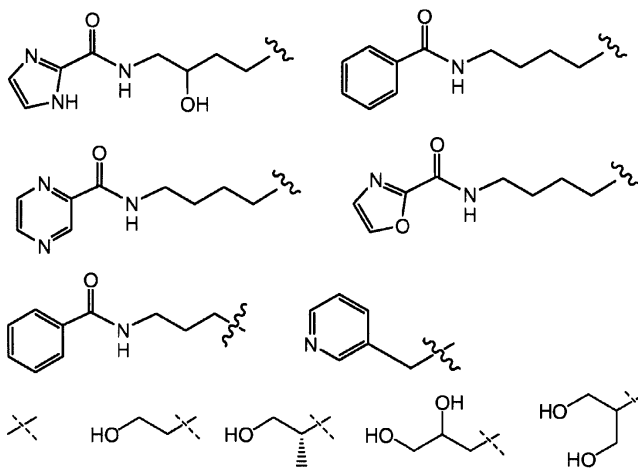
[0147]

본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은 R^{11} 이며, 이 때 R^{11} 은 할로, CN, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, 옥소, $-\text{Si}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16,17}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{NR}^{16,17}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{-SR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{17}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16,17}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16,17}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{OP}(=\text{Y}')(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16,17}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19,20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16,17}$, 및 R^{21} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬 (예를 들면, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)이고; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h 또는 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0148] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은



[0149]

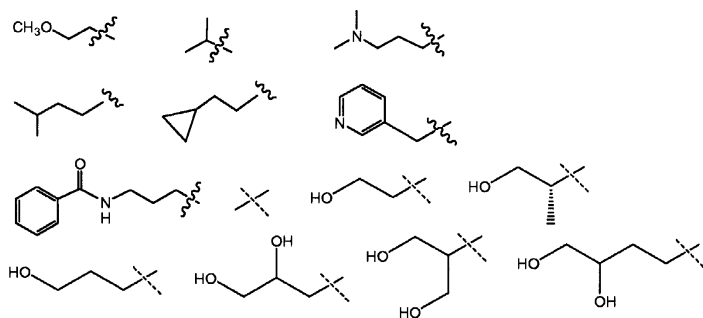


[0150]

이며;

[0151] 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h 또는 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0152] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은



[0153] $\text{HO}^{\cdot}$ 이며;

[0154] 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h 또는 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0155] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은 $-S(O)_2R^{11}$ 이며, 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h 또는 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0156] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^1 은 $-S(O)_2R^{11}$ 이며, 이 때 R^{11} 은 H 또는 메틸이고; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h 또는 I-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

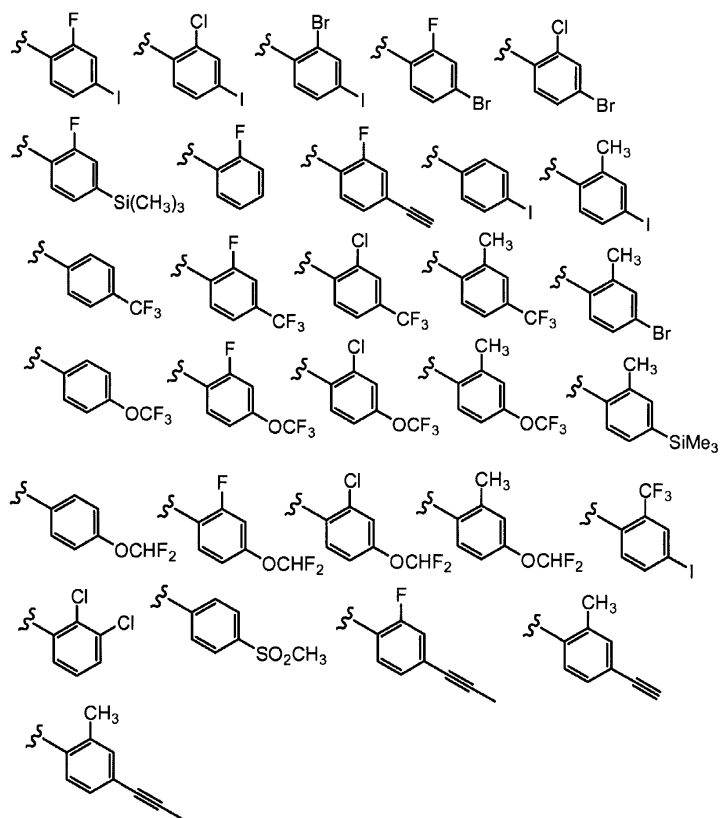
[0157] 본 발명의 한 실시양태에서, W는 $-OR^{11}$ 이며 (즉, 화학식 III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h 또는 III-i), 이 때 W의 R^{11} 은 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이고; 다른 모든 가변기는 상기 정의된 바와 같다.

[0158] 본 발명의 다른 실시양태에서, W는 $-OR^{11}$ 이며 (즉, 화학식 III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h 또는 III-i). 이 때 W의 R^{11} 은 H이고; 다른 모든 가변기는 상기 정의된 바와 같다.

[0159] 본 발명의 다른 실시양태에서, W는 $-OR^{11}$ 이며 (즉, 화학식 III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h 또는 III-i), 이 때 W의 R^{11} 은 C_1-C_6 알킬이고; 다른 모든 가변기는 상기 정의된 바와 같다.

[0160] 본 발명의 한 실시양태에서, X^2 는 아릴 (예를 들면, 페닐)이며, 이 때 상기 아릴은 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, 및 R^{21} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0161] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^2 는



[0162]

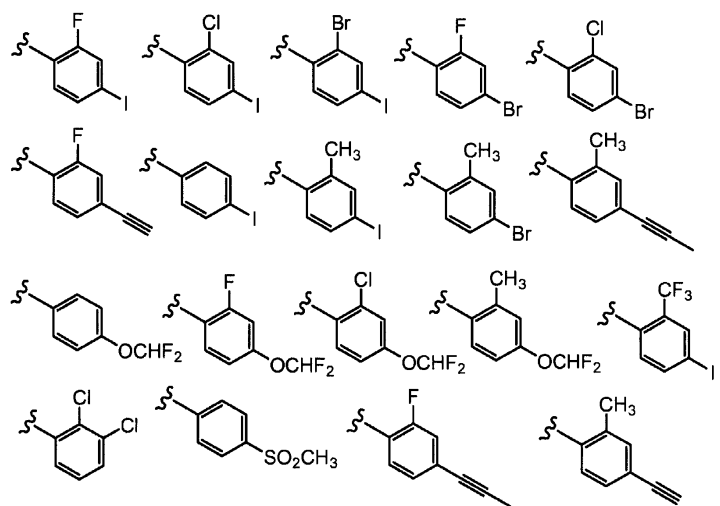
이며;

[0163]

다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0164]

본 발명의 다른 실시양태에서, X²는



[0165]

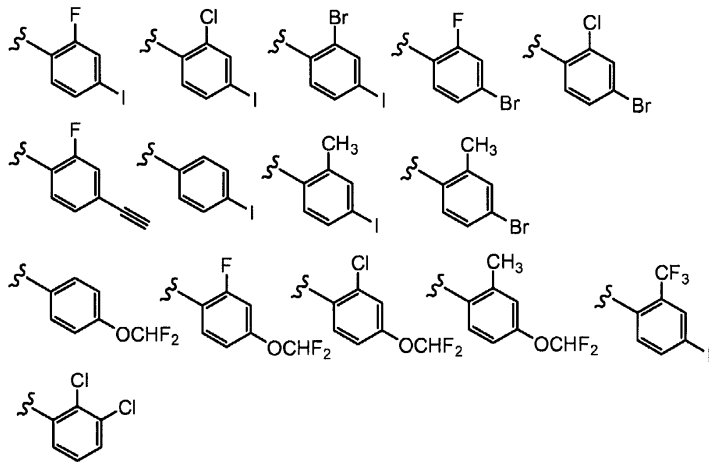
이며;

[0166]

다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0167]

본 발명의 다른 실시양태에서, X²는



[0168]

이며;

[0169]

다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0170]

본 발명의 다른 실시양태에서, X^2 는 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0171]

본 발명의 다른 실시양태에서, X^2 는 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

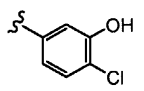
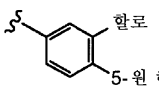
[0172]

본 발명의 다른 실시양태에서, X^2 는 C₁-C₄ 알킬로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0173]

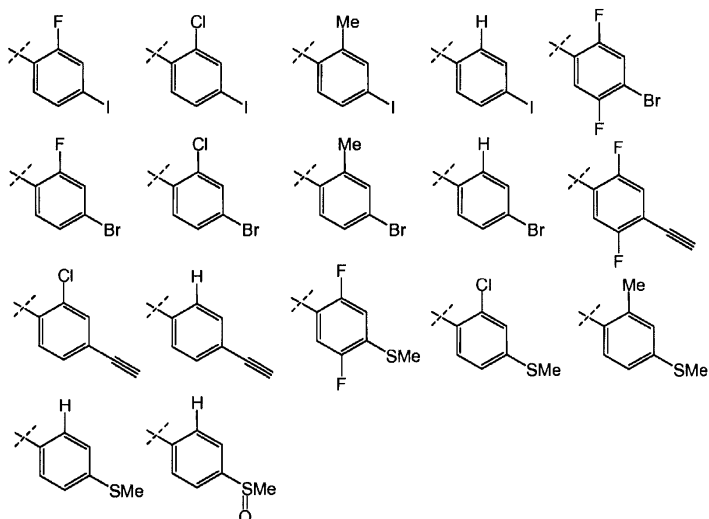
본 발명의 다른 실시양태에서, X^2 는

[0174]

 또는 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0175]

본 발명의 다른 실시양태에서, X^2 는

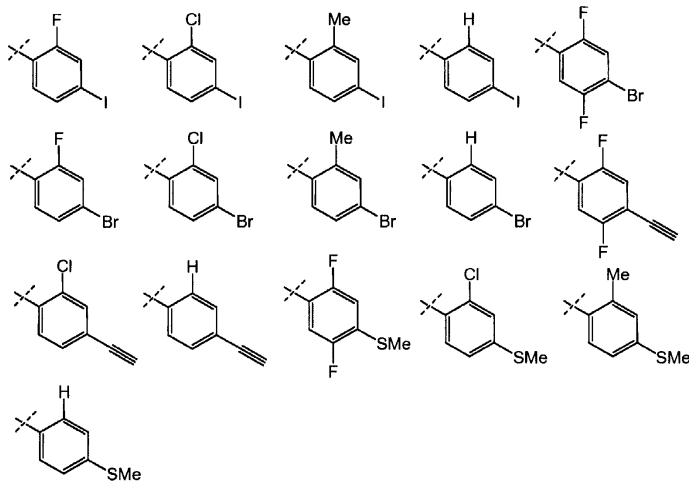


[0176]

이며;

[0177] 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0178] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^2 는



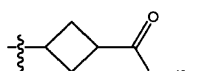
[0179] 이며;

[0180] 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0181] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^2 는 카르보시클릴 (예를 들면, C_4 - C_6 카르보시클릴) 또는 헤테로시클릴 (예를 들면, 4-원 내지 6-원 헤테로시클릴)이며, 이 때 상기 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 할로, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, 옥소, $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, 및 R^{21} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

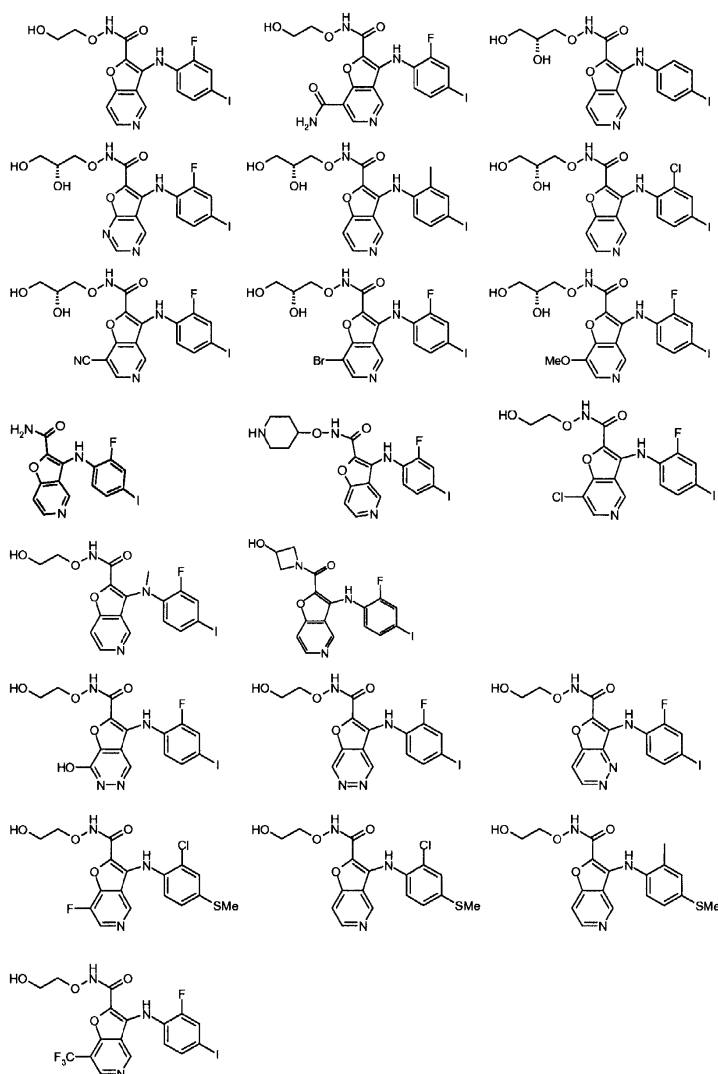
[0182] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^2 는 C_4 - C_6 카르보시클릴이며, 이 때 상기 카르보시클릴은 $-C(=Y')R^{16}$ 으로 치환되고; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나, 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0183] 본 발명의 다른 실시양태에서, X^2 는



[0184] 이며; 다른 모든 가변기는 화학식 I, I-a 내지 I-i, II-a 내지 II-i, 또는 III-a 내지 III-i에서 정의된 바와 같거나 또는 상기 정의된 바와 같다.

[0185] 본 발명의 다른 실시양태는 실시예 5 내지 159에 기재된 화합물 및 아래 화합물을 포함한다.

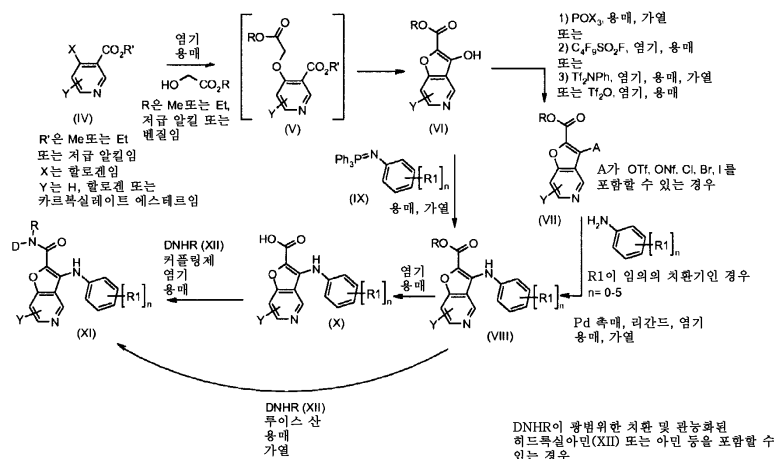


[0186]

[0187] 본 발명의 화합물은 아래 반응식 및 실시예에 기재된 절차에 따라 제조하거나 또는 당업계에 공지된 방법으로 제조한다. 출발 물질 및 다양한 중간체는 상업적 공급원으로 입수하거나, 시판되는 화합물로부터 제조하거나, 또는 공지의 합성 방법 (예를 들면, WO 02/06213, WO 03/077855 및 WO 03/077914에 기재된 방법)을 이용하여 제조할 수 있다.

[0188] 예를 들면, 화학식 (I-b), (II-b) 또는 (III-b)의 5-아자벤조푸란은 반응식 1, 2 및 3에 개략된 합성 경로를 이용하여 제조할 수 있다.

반응식 1



[0189]

[0190]

[0191]

[0192]

[0193]

[0194]

[0195]

화학식 (IV)의 화합물은 문헌에 기재된 공개된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 이들은 염기, 예컨대 수소화 나트륨의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 또는 1,2-디메톡시에탄 중에서, -50 ℃ 내지 실온의 온도에서, 메틸글리콜레이트 또는 에틸글리콜레이트와 반응시켜 화학식 (VI)의 화합물을 수득할 수 있다.

화학식 (VI)의 화합물은 할로젠화제, 예컨대 인 옥시브로마이드와, 단독으로 또는 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중에서, 실온 내지 140 ℃의 온도에서 반응시켜 화학식 (VII)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 별법으로, 화학식 (VI)의 화합물은 실온에서 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민 및 촉매, 예컨대 N,N-디메틸-4-아미노피리딘의 존재하에, 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 노나플루오로부탄 술폰 플루오라이드와 반응시키거나, 또는 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 1,2-디메톡시에탄 중에서 N-페닐트리플루오로메탄술폰이미드와 반응시킬 수 있다. 또한, 화학식 (VI)의 화합물은 염기, 예컨대 피리딘의 존재하에, 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 -20 ℃ 내지 주변 온도 범위의 온도에서 트리플루오로메탄술폰산 무수물과 반응시킬 수 있다.

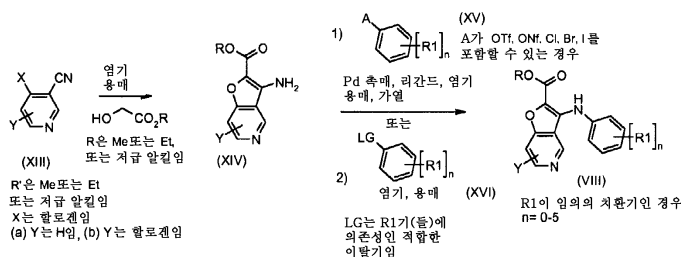
화학식 (VIII)의 화합물은 화학식 (VII)의 화합물로부터, 촉매, 예컨대 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) 또는 팔라듐 아세테이트, 염기, 예컨대 인산칼륨, 나트륨 tert-부톡시드, 1,8-디아자바이시클로[5.4.1]운데스-7-엔 또는 탄산세슘, 리간드, 예컨대 9,9'-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸, 2-디시클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)바이페닐, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-(디메톡시)바이페닐 또는 트리-부틸-포스핀의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란 또는 디옥산 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서, 또는 70 ℃ 내지 150 ℃의 온도에서의 마이크로파 조사하에서 아닐린 (적절한 치환기 R1 도입)과 반응시켜 수득할 수 있다.

별법으로, 화학식 (VIII)의 화합물은 화학식 (VI)의 화합물로부터, 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 또는 1,2-디메톡시에탄 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서, 또는 100 ℃ 내지 180 ℃의 온도에서의 마이크로파 조사하에서 화학식 (IX)의 화합물 (문헌에 기재된 공개된 방법을 이용하여 제조함)과 반응시켜 수득할 수 있다.

화학식 (X)의 화합물은 화학식 (VIII)의 화합물로부터, 양성자성 용매, 예컨대 에탄올 또는 메탄올 중에서, 실온 내지 환류 온도까지의 온도에서 염기, 예컨대 수산화나트륨과 반응시켜 수득할 수 있다. 화학식 (X)의 화합물은 N-히드록시-1,2,3-벤조트리아졸의 존재하에, 비활성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄 중에서, 적합한 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민의 존재하에, 약 실온의 온도에서 화학식 (XII)의 관능화된 히드록실아민 (시판되거나 또는 반응식 8에 따라 제조됨) 또는 아민, 및 적합한 커플링제, 예컨대 O-(7-아자-벤조-트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라-메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 또는 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드와 반응시켜 화학식 (XI)의 화합물을 수득할 수 있다. 별법으로, 화학식 (XI)의 화합물은 화학식 (VIII)의 화합물로부터 직접 루이스산, 예컨대 트리메틸 알루미늄의 존재하에 용매, 예컨대 DCM 중에서 실온 내지 환류 온도까지의 온도에서 아민 또는 히드록실아민 DNHR과 반응시켜 수득할 수 있다.

별법으로, 화학식 (VIII)의 화합물은 화학식 (XIII)의 화합물로부터 반응식 2에 따라 제조할 수 있다.

반응식 2



[0196]

[0197]

화학식 (XIII)의 화합물은 문헌에 기재된 공개된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 일반 화학식 (XIV)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물로부터의 화학식 (VI)의 화합물의 제조에 대해 상기 기재된 방법을 이용하여 화학식 (XIII)의 화합물로부터 제조할 수 있다.

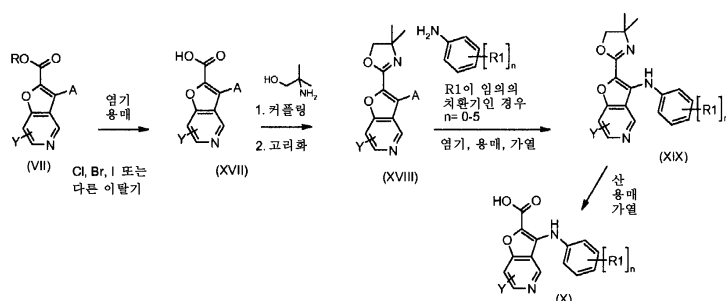
[0198]

화학식 (VIII)의 화합물은 화학식 (VI)의 화합물로부터의 화학식 (VIII)의 화합물의 제조에 대해 상기 기재된 방법을 이용하여 화학식 (XIV)의 화합물로부터 화학식 (XV)의 화합물 (적절한 치환기 R₁ 도입)과 반응시켜 수득할 수 있다. 별법으로, 화학식 (VIII)의 화합물은 화학식 (XIV)의 화합물로부터 염기, 예컨대 수소화나트륨 또는 리튬 헥사메틸디실라잔의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드 중에서, 실온 내지 150 °C의 온도에서 화학식 (XVI)의 화합물 (적절한 치환기 R₁ 도입)과 반응시켜 수득할 수 있다.

[0199]

별법으로, 화학식 (X)의 화합물은 또한 화학식 (VII)의 화합물로부터 반응식 3에 따라 제조할 수 있다.

반응식 3



[0200]

[0201]

화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (VIII)의 화합물로부터의 화학식 (X)의 화합물의 제조에 대해 상기 기재된 방법을 이용하여 화학식 (XVII)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0202]

화학식 (XVII)의 화합물은 화학식 (X)의 화합물로부터의 화학식 (XI)의 화합물의 제조에 대해 상기 기재된 방법을 이용하여 아민, 예컨대 2-아미노-2-메틸-1-프로판올에 커플링시킨 후에, 제제, 예컨대 티오닐 클로라이드 또는 인 옥시클로라이드와, 단독으로 또는 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄, 클로로포름 또는 디에틸에테르 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서 반응시켜 화학식 (XVIII)의 화합물을 생성할 수 있다.

[0203]

화학식 (XIX)의 화합물은 화학식 (XVIII)의 화합물로부터, 촉매, 예컨대 트리(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 또는 팔라듐 아세테이트, 염기, 예컨대 인산칼륨, 나트륨 tert-부톡시드, 1,8-디아자바이시클로[5.4.1]운데스-7-엔 또는 탄산세슘, 리간드, 예컨대 9,9'-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸, 2-디시클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)바이페닐, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-(디메톡시)바이페닐 또는 트리-부틸-포스핀의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란 또는 디옥산 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서, 또는 70 °C 내지 150 °C의 온도에서의 마이크로파 조사 하에서 아닐린 (적절한 치환기 R₁ 도입)과 반응시켜 수득할 수 있다.

[0204]

별법으로, 화학식 (XIX)의 화합물은 화학식 (XVIII)의 화합물로부터, 염기, 예컨대 수소화나트륨 또는 리튬 헥사메틸디실라잔의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드 중에서, 실온 내지 150 °C의 온도에서 아닐린 (적절한 치환기 R₁ 도입)과 반응시켜 수득할 수 있다.

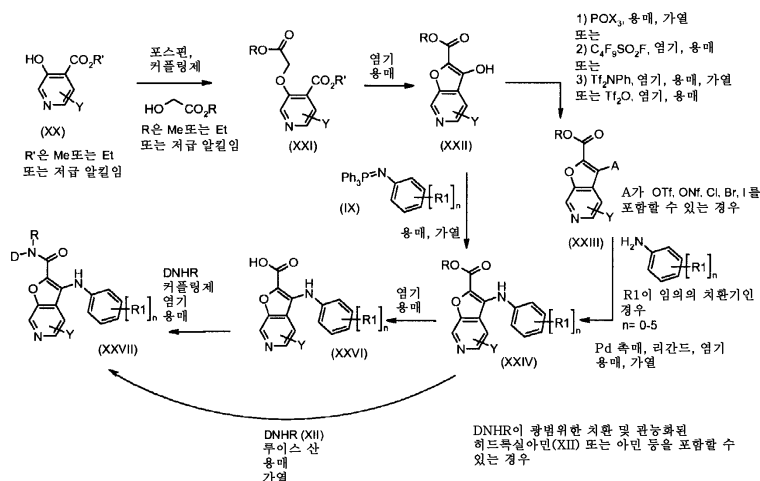
[0205]

화학식 (X)의 화합물은 화학식 (XIX)의 화합물로부터, 산, 예컨대 염화수소, 또는 아세트산과, 적합한 용매, 예

컨대 물 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서 반응시켜 수득할 수 있다.

[0206] 화학식 I-c, II-c 또는 III-c의 6-아자벤조푸란은 반응식 4에 개략된 합성 경로를 이용하여 제조할 수 있다.

반응식 4



[0207]

[0208] 화학식 (XX)의 화합물은 문헌에 기재된 공개된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 이들은 포스핀, 예컨대 트리페닐 포스핀, 알킬-아조디카르복실레이트, 예컨대 디에틸 아조디카르복실레이트 또는 디이소프로필 아조디카르복실레이트의 존재하에, 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디에틸에테르 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서 메틸글리콜레이트 또는 에틸글리콜레이트와 반응시켜 화학식 (XXI)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0209] 화학식 (XXI)의 화합물은 염기, 예컨대 수소화나트륨의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 또는 1,2-디메톡시에탄 중에서, -50 °C 내지 실온의 온도에서 반응시켜 화학식 (XXII)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0210] 화학식 (XXII)의 화합물은 할로젠화제, 예컨대 인 옥시브로마이드와, 단독으로 또는 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중에서, 실온 내지 140 °C의 온도에서 반응시켜 화학식 (XXIII)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 별법으로, 화학식 (XXII)의 화합물은 실온에서 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민 및 촉매, 예컨대 N,N-디메틸-4-아미노피리딘의 존재하에, 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 노나플루오로부탄 술포닐 플루오라이드와 반응시키거나, 또는 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 1,2-디메톡시에탄 중에서 N-페닐트리플루오로메탄술포니미드와 반응시킬 수 있다. 또한 화학식 (VI)의 화합물은 염기, 예컨대 피리딘의 존재하에, 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 -20 °C 내지 주변 온도 범위의 온도에서 트리플루오로메탄술포산 무수물로 처리할 수 있다.

[0211] 화학식 (XXIV)의 화합물은 화학식 (XXIII)의 화합물로부터, 촉매, 예컨대 트리소(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 또는 팔라듐 아세테이트, 염기, 예컨대 인산칼륨, 나트륨 tert-부톡시드, 1,8-디아자바이시클로[5.4.1]운데스-7-엔 또는 탄산세슘, 리간드 예컨대 9,9'-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐, 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸, 2-디시클로헥실포스포노-2'-(N,N-디메틸아미노)바이페닐, 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-(디메톡시)바이페닐 또는 트리-부틸-포스핀의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란 또는 디옥산 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서, 또는 70 °C 내지 150 °C의 온도에서의 마이크로파 조사 하에서 아닐린 (적절한 치환기 R1 도입)과 반응시켜 수득할 수 있다.

[0212] 별법으로, 화학식 (XXIV)의 화합물은 화학식 (XXII)의 화합물로부터, 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 또는 1,2-디메톡시에탄 중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서, 또는 100 °C 내지 180 °C의 온도에서의 마이크로파 조사 하에서 화학식 (IX)의 화합물 (문헌에 기재된 공개된 방법을 이용하여 제조)과 반응시켜 수득할 수 있다.

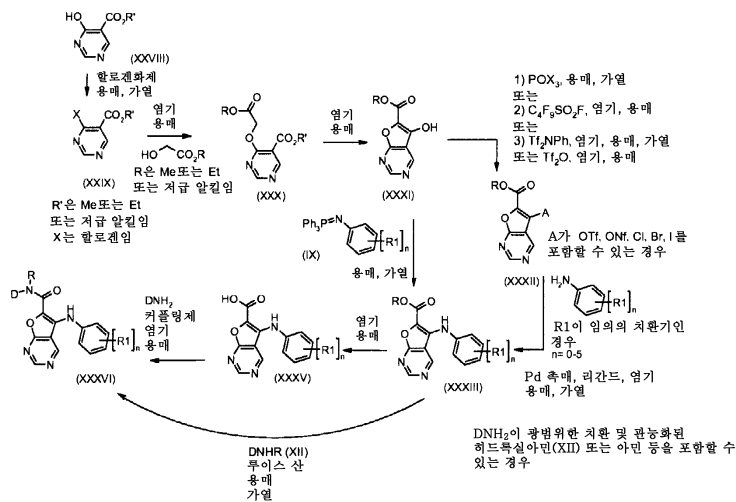
[0213] 화학식 (XXVI)의 화합물은 화학식 (XXIV)의 화합물로부터, 염기, 예컨대 수산화나트륨과 양성자성 용매, 예컨대 에탄올 또는 메탄올 중에서, 실온 내지 화류 온도까지의 온도에서 반응시켜 수득할 수 있다.

[0214] 화학식 (XXVI)의 화합물은 N-히드록시-1,2,3-베조트리아졸의 존재하에, 약 실온의 온도에서, 적합한 염기, 예컨

대 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민의 존재하에, 비활성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄 중에서 화학식 (XII)의 관능화된 히드록실아민 (시판되거나 또는 반응식 8에 따라 제조됨) 또는 아민, 및 적합한 커플링제, 예컨대 0-(7-아자-벤조-트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라-메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 또는 N,N'-디시클로헥실카르보다이미드와 반응시켜 화학식 (XXVII)의 화합물을 수득할 수 있다. 별법으로, 화학식 (XXVI)의 화합물은 화학식 (XXIV)의 화합물로부터 직접, 루이스산, 예컨대 트리메틸 알루미늄의 존재하에, 용매, 예컨대 DCM 중에서, 실온 내지 환류 온도까지의 온도에서 아민 또는 히드록실아민 DNHR과 반응시켜 수득할 수 있다.

[0215] 화학식 I-f, II-f 또는 III-f의 푸로[2,3-d]피리미딘은 반응식 5에 개략된 합성 경로를 이용하여 제조할 수 있다.

반응식 5



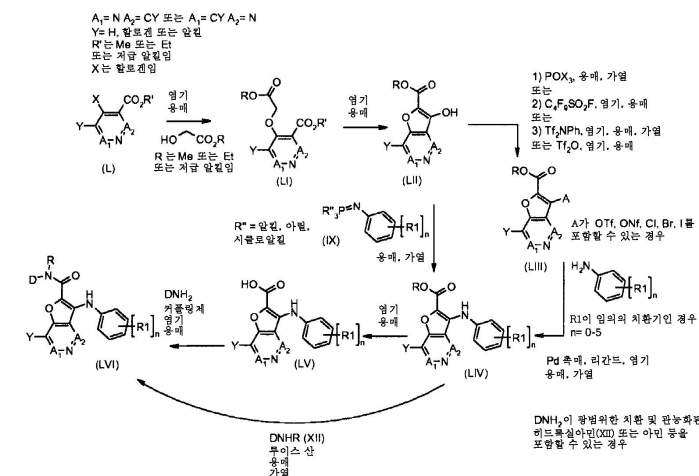
[0216]

[0217] 화학식 (XXVIII)의 화합물은 문헌에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다. 이들은 할로젠화제, 예컨대 인 옥시 클로라이드와, 단독으로 또는 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 실온 내지 환류 온도 범위의 온도에서 반응시켜 화학식 (XXIX)의 화합물을 생성할 수 있다.

[0218] 화학식 (XXXVI)의 화합물은 반응식 1에 도시된 바와 같이 화학식 (IV)의 화합물로부터의 화학식 (XI)의 화합물의 제조에 대해 기재된 것들과 유사한 방법을 이용하여 화학식 (XXIX)의 화합물로부터 수득할 수 있다.

[0219] 화학식 I-h, II-h 및 III-h의 푸로[2,3-d]피리다진 및 화학식 I-g, II-g 및 III-g의 푸로[3,2-c]피리다진은 반응식 6에 개략된 합성 경로를 이용하여 제조할 수 있다.

반응식 6

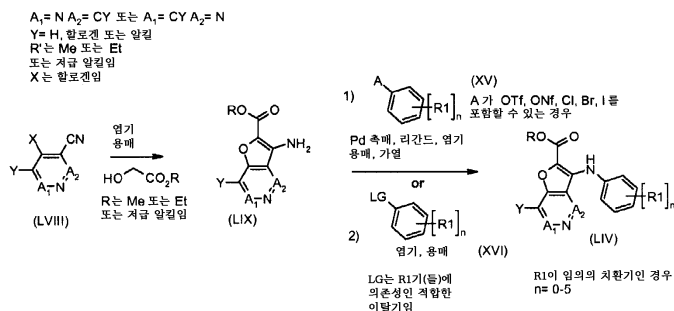


[0220]

[0221] 화학식 (L)의 화합물은 문헌에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다. 화학식 (LVI)의 화합물은 반응식 1에 도시

된 바와 같이 화학식 (IV)의 화합물로부터의 화학식 (XI)의 화합물의 제조에 대해 기재된 것들과 유사한 방법을 이용하여 화학식 (L)의 화합물로부터 수득할 수 있다. 별법으로, 화학식 (LIV)의 화합물은 반응식 7에 따라 제조할 수 있다.

반응식 7



[0222]

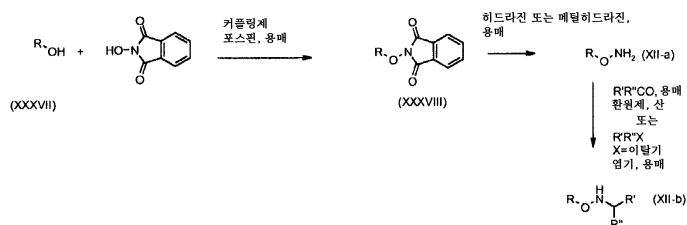
[0223]

화학식 (LVIII)의 화합물은 문헌에 기재된 공개된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 일반 화학식 (LIV)의 화합물은 화학식 (XIII)의 화합물로부터의 화학식 (VIII)의 화합물의 제조에 대해 상기 기재된 방법을 이용하여 화학식 (LIX)의 화합물로부터 제조할 수 있다.

[0224]

화학식 (XII)의 히드록실아민은 문헌에 기재된 방법을 이용하거나 또는 반응식 8에 개략된 합성 경로를 이용하여 제조할 수 있다.

반응식 8



[0225]

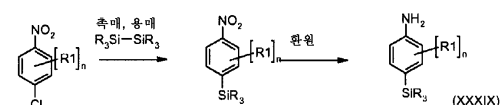
[0226]

일반 화학식 (XXXVII)의 1급 또는 2급 알콜은 문헌에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 이들은 포스핀 및 커플링제, 예컨대 디에틸 아조디카르복실레이트를 사용하여 N-히드록시 프탈리미드와 반응시켜 일반 화학식 (XXXVIII)의 화합물을 생성할 수 있다. 일반 화학식 (XXXVIII)의 화합물은 히드라진 또는 메틸 히드라진을 사용하여 탈보호시켜 일반 화학식 (XII-a)의 히드록실아민을 생성할 수 있다. 화학식 (XII-a)의 화합물은 또한 환원제, 예컨대 나트륨 트리아세트옥시 보로히드라이드, 나트륨 시아노보로히드라이드 또는 보란-피리딘을 사용하여, 용매, 예컨대 디클로로에탄 중에서 주변 온도 내지 환류 온도 범위의 온도에서 알데히드 또는 케톤으로 환원성 아미노화시켜 추가로 개질시킬 수 있다. 또한, 화학식 (XII-a)의 화합물은 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에, 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 알킬 할라이드로 알킬화시켜 추가로 개질시킴으로써 일반 화학식 (XII-b)의 히드록실아민을 생성할 수 있다.

[0227]

상기 기재된 교차-커플링 반응에 사용되는 일반 화학식 (XXXIX)의 아닐린은 문헌에 기재된 방법을 이용하거나 또는 반응식 9에 따라 제조할 수 있다.

반응식 9



R_1 이 임의의 치환기인 경우
 $n = 0-4$

[0228]

[0229]

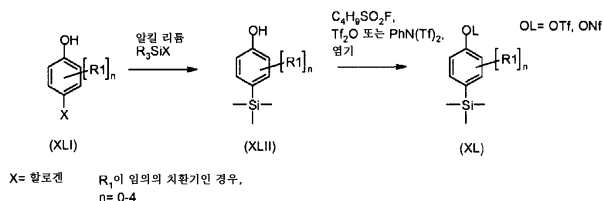
치환된 4-클로로-니트로 벤젠은 용매, 예컨대 크실렌 중에서 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 사용하여 실온 내지 환류 온도 범위의 온도에서 헥사메틸디실란과 반응시킬 수 있다. 니트로기는 문헌에 기재

된 방법, 예컨대 실온에서 수소 분위기 하에 1 내지 5 기압의 압력에서, 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐의 존재하에, 용매, 예컨대 에탄올 또는 에틸 아세테이트 중에서 수행하는 반응을 이용하여 환원시킬 수 있다.

[0230]

상기 기재된 교차-커플링 반응에 사용되는 일반 화학식 (XL)의 트리플루오로메탄술포닐 에스테르는 문헌에 기재된 방법을 이용하거나 또는 반응식 10에 따라 제조할 수 있다.

반응식 10



[0231]

[0232]

일반 구조식 (XLI)의 할로 페놀을 2 당량의 알킬리튬 시약, 예컨대 n-부틸 리튬과, 용매, 예컨대 THF 중에서 반응시킨 후에, 트리알킬실릴 할라이드, 예컨대 트리메틸실릴 클로라이드로 켄칭하여 트리알킬실릴 페놀 (XLII)을 생성할 수 있다. 트리알킬실릴 페놀은 문헌 절차를 이용하여 추가로 반응시켜 트리플루오로메탄 술포네이트 또는 일반 구조식 (XL)의 노나플레이트를 생성할 수 있다.

[0233]

적절한 관능기가 존재하는 경우, 화학식 (I), (II), (III)의 화합물 또는 이들의 제조에 사용되는 임의의 중간체는 치환, 산화, 환원 또는 절단 반응을 이용하는 하나 이상의 표준 합성 방법에 의해 추가로 유도체화될 수 있음이 이해될 것이다. 특정 치환 접근법은 통상적인 알킬화, 아릴화, 헤테로아릴화, 아실화, 술폰화, 할로겐화, 니트로화, 포르밀화 및 커플링 절차를 포함한다.

[0234]

예를 들면, 아릴 브로마이드 또는 클로라이드 기는 요오드화물 공급원, 예컨대 요오드화나트륨, 촉매, 예컨대 요오드화구리, 및 리간드, 예컨대 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산 디아민을, 용매, 예컨대 1,4-디옥산 중에서 사용하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 가열하는 핑켈스타인(Finkelstein) 반응을 이용하여 요오드화아릴로 전환시킬 수 있다. 아릴 트리알킬실란은 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 루이스산, 예컨대 은 테트라플루오로보레이트의 존재 또는 부재하에 -40 °C 내지 환류 온도 범위의 온도에서 요오드화물 공급원, 예컨대 요오드 모노클로라이드로 실란을 처리하여 요오드화아릴로 전환시킬 수 있다.

[0235]

추가 예로, 1급 아민 (-NH₂) 기는 알데히드 또는 케톤, 및 보로히드라이드, 예를 들면 나트륨 트리아세트옥시 보로히드라이드 또는 나트륨 시아노보로히드라이드를, 용매, 예컨대 할로젠화된 탄화수소, 예를 들면 1,2-디클로로에탄, 또는 알콜, 예컨대 에탄올 중에서, 필요한 경우에는 산, 예컨대 아세트산의 존재하에 주변 온도 부근에서 사용하는 환원성 알킬화 과정을 이용하여 알킬화시킬 수 있다. 2급 아민 (-NH-) 기는 알데히드를 사용하여 유사하게 알킬화시킬 수 있다.

[0236]

추가 예로, 1급 아민 또는 2급 아민 기는 아실화에 의해 아마이드 기 (-NHCOR' 또는 -NRCOR')로 전환시킬 수 있다. 아실화는 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 적절한 산 클로라이드와 반응시키거나, 또는 적합한 커플링제, 예컨대 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)의 존재하에 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 적절한 카복실산과 반응시켜 수행할 수 있다. 이와 유사하게, 아민기는 적합한 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 적절한 술폰 클로라이드와 반응시켜 술폰아미드기 (-NHSO₂R' 또는 -NR''SO₂R')로 전환시킬 수 있다. 1급 또는 2급 아민기는 적합한 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 적절한 이소시아네이트와 반응시켜 우레아 기 (-NHCONR'R'' 또는 -NRCONR'R'')로 전환시킬 수 있다.

[0237]

아민 (-NH₂)은 니트로 (-NO₂) 기의 환원, 예를 들면 촉매성 수소화, 예를 들면 금속 촉매, 예를 들면 탄소와 같은 지지체 상 팔라듐의 존재하에, 용매, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 알콜, 예를 들면 메탄올 중에서 수소를 사용하는 촉매성 수소화에 의해 획득할 수 있다. 별법으로, 변형은 산, 예컨대 염산의 존재하에, 예를 들면 금속, 예를 들어 주석 또는 철을 사용하는 화학적 환원에 의해 수행할 수 있다.

[0238]

추가 예로, 아민 (-CH₂NH₂) 기는 예를 들면 금속 촉매, 예를 들면 탄소와 같은 지지체 상 팔라듐, 또는 라니니켈의 존재하에, 용매, 예컨대 에테르, 예를 들면 시클릭 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서, -78 °C 내

지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서, 예를 들어 수소를 사용하는 촉매성 수소화에 의해 니트릴 (-CN)을 환원시켜 수득할 수 있다.

[0239] 추가의 예로, 아민 (-NH₂) 기는 카르복실산기 (-CO₂H)로부터, 상응하는 아실 아지드 (-CON₃)로의 전환, 커티우스(Curtius) 재배열 및 생성된 이소시아네이트 (-N=C=O)의 가수분해에 의해 수득할 수 있다.

[0240] 알데히드기 (-CHO)는 용매, 예컨대 할로젠화된 탄화수소, 예를 들면 디클로로메탄, 또는 알콜, 예컨대 에탄올 중에서, 필요한 경우 산, 예컨대 아세트산의 존재하에 주변 온도 부근에서 아민 및 보로히드라이드, 예를 들면 나트륨 트리아세트옥시보로히드라이드 또는 나트륨 시아노보로히드라이드를 사용하는 환원성 아미노화에 의해 아민기 (-CH₂NR'R'')로 전환시킬 수 있다.

[0241] 추가의 예로, 알데히드기는 당업자에게 공지된 표준 조건하에 적절한 포스포란 또는 포스포네이트를 사용하는 비티히(Wittig) 또는 와스워스-에몬스(Wadsworth-Emmons) 반응을 이용하여 알케닐기 (-CH=CHR')로 전환시킬 수 있다.

[0242] 알데히드기는 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 수소화다이소부틸알루미늄을 사용하는 에스테르기 (예컨대 -CO₂Et) 또는 니트릴 (-CN)의 환원에 의해 수득할 수 있다. 별법으로, 알데히드기는 당업자에게 공지된 임의의 적합한 산화제를 사용하는 알콜기의 산화에 의해 수득할 수 있다.

[0243] 에스테르기 (-CO₂R')는 R의 특성에 따라 산-촉매성 또는 염기-촉매성 가수분해에 의해 상응하는 산 기 (-CO₂H)로 전환시킬 수 있다. R이 t-부틸인 경우, 산-촉매성 가수분해는, 예를 들면 수성 용매 중에서 유기산, 예컨대 트리플루오로아세트산으로 처리하거나, 또는 수성 용매 중에서 무기산, 예컨대 염산으로 처리하여 수행할 수 있다.

[0244] 카르복실산기 (-CO₂H)는 적합한 커플링제, 예컨대 HATU의 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 적절한 아민과 반응시켜 아마이드 (CONHR' 또는 -CONR'R'')로 전환시킬 수 있다.

[0245] 추가의 예로, 카르복실산은 상응하는 산 클로라이드 (-COCl)로의 전환에 이은 아른트-에이스터트(Arndt-Eistert) 합성에 의해 하나의 탄소에 의해 동족화(homologated) (즉, -CO₂H → -CH₂CO₂H)시킬 수 있다.

[0246] 추가의 예로, -OH 기는 상응하는 에스테르 (예를 들면, -CO₂R'), 또는 알데히드 (-CHO)로부터, 예를 들면 디에틸에테르 또는 테트라히드로푸란 중 금속 수소화물, 예컨대 수소화리튬알루미늄, 또는 용매, 예컨대 메탄올 중 나트륨 보로히드라이드를 사용하는 환원에 의해 생성될 수 있다. 별법으로, 알콜은, 예를 들면 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중 수소화리튬알루미늄을 사용하거나, 또는 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중 보란을 사용하는 상응하는 산 (-CO₂H)의 환원에 의해 제조할 수 있다.

[0247] 알콜기는 당업자에게 공지된 조건을 이용하여 이탈기, 예컨대 할로젠 원자 또는 술포닐옥시기, 예컨대 알킬술포닐옥시, 예를 들면 트리플루오로메틸술포닐옥시 또는 아릴술포닐옥시, 예를 들면 p-톨루엔술포닐옥시기로 전환시킬 수 있다. 예를 들면, 알콜은 할로젠화된 탄화수소 (예를 들면, 디클로로메탄) 중에서 티오일 클로라이드와 반응시켜 상응하는 클로라이드를 생성할 수 있다. 염기 (예를 들면, 트리에틸아민)가 또한 반응에 사용될 수 있다.

[0248] 다른 예로, 알콜, 페놀 또는 아마이드 기는 페놀 또는 아마이드를 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서, 포스핀, 예를 들면, 트리페닐포스핀, 및 활성화제, 예컨대 디에틸-, 디이소프로필, 또는 디메틸아조디카르복실레이트의 존재하에 알콜과 커플링시켜 알킬화시킬 수 있다. 별법으로, 알킬화는 적합한 염기, 예를 들면 수소화나트륨을 사용하여 탈양성자화시킨 후에 알킬화제, 예컨대 알킬 할라이드를 첨가하여 수행할 수 있다.

[0249] 화합물 내의 방향족 할로젠 치환기는 임의로는 저온, 예를 들면 약 -78 °C에서, 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 염기, 예를 들면 리튬 염기, 예컨대 n-부틸 또는 t-부틸 리튬으로 처리한 후에, 친전자체로 켄칭하여 원하는 치환기를 도입시킴으로써 할로젠-금속 교환을 수행할 수 있다. 따라서, 예를 들면 포르밀기는 친전자체로서 N,N-디메틸폼아미드를 사용하여 도입될 수 있다. 방향족 할로젠 치환기는 별법으로 금속 (예를 들면, 팔라듐 또는 구리) 촉매화된 반응에 의해, 예를 들면 산, 에스테르, 시아노, 아마이드, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 알키닐, 티오- 또는 아미노 치환기를 도입시킬 수 있다. 이용될 수 있는 적합한 절차는 헤크(Heck), 스즈키(Suzuki), 스틸(Stille), 부흐발트(Buchwald) 또는 하트위그(Hartwig)의 문헌에 기재된 것을 포함한다.

[0250] 방향족 할로젠 치환기는 또한 적절한 친핵체, 예컨대 아민 또는 알콜과의 반응에 따라 친핵체 치환될 수 있다.

유리하게는, 이러한 반응은 마이크로파 조사의 존재하에 상승된 온도에서 수행할 수 있다.

- [0251] 본 발명의 화합물은 아래 기재된 바와 같이 MEK 활성 및 활성화를 억제하는 이들의 능력 (일차 분석) 및 성장하는 세포에 대한 이들의 생물학적 효과 (이차 분석)에 대해 시험하였다. 실시예 1a 또는 1b의 MEK 활성 분석에서 10 μ M 미만 (보다 바람직하게는 5 μ M 미만, 보다 더 바람직하게는 1 μ M 미만, 가장 바람직하게는 0.5 μ M 미만)의 IC₅₀을 갖는 화합물, 실시예 2의 MEK 활성화 분석에서 5 μ M 미만 (보다 바람직하게는 0.1 μ M 미만, 가장 바람직하게는 0.01 μ M 미만)의 IC₅₀을 갖는 화합물, 실시예 3의 세포 증식 분석에서 10 μ M 미만 (보다 바람직하게는 5 μ M 미만, 가장 바람직하게는 0.5 μ M 미만)의 EC₅₀을 갖는 화합물, 및/또는 실시예 4의 ERK 인산화 분석에서 10 μ M 미만 (보다 바람직하게는 1 μ M 미만, 가장 바람직하게는 0.1 μ M 미만)의 EC₅₀을 갖는 화합물이 MEK 억제제로서 유용하다.
- [0252] 본 발명은 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 및 담체 (제약상 허용되는 담체)를 포함하는 조성물 (예를 들면, 제약 조성물)을 포함한다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 및 담체 (제약상 허용되는 담체)를 포함하며, 본원에 기재된 것들과 같은 제2 화학요법제 및/또는 제2 소염제를 포함하는 조성물 (예를 들면, 제약 조성물)을 포함한다. 본 발명의 조성물은 포유동물 (예를 들면, 인간)에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 또는 과다증식성 장애를 치료하는데 유용하다. 본 발명의 조성물은 또한 포유동물 (예를 들면, 인간)에서 염증성 질환을 치료하는데 유용하다.
- [0253] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 포유동물 (예를 들면, 인간)에서 자가면역 질환, 골 파괴성 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 바이러스 질환, 섬유성 질환 또는 신경퇴행성 질환의 치료에 유용하다. 이러한 질환/장애의 예로는 당뇨병 및 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 노화-관련 황반 변성, 혈관종, 특발성 폐 섬유증, 비염 및 아토피성 피부염, 신장 질환 및 신부전, 다낭성 신장 질환, 울혈성 심부전, 신경섬유종증, 기관 이식 거부반응, 악액질, 졸증, 패혈성 쇼크, 심부전, 기관 이식 거부반응, 알츠하이머병, 만성 또는 신경병증성 통증, 및 바이러스 감염, 예컨대 HIV, 간염 (B) 바이러스 (HBV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), 사이토메갈로바이러스 (CMV), 및 엡스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스 (EBV)가 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 본 발명의 목적에 있어서, 만성 통증은 특발성 통증, 및 만성 알콜 중독, 비타민 결핍, 요독증, 갑상선 기능 저하증, 염증, 관절염과 연관된 통증, 및 수술후 통증을 포함하나 이들로 한정되지는 않는다. 신경병증성 통증은 염증, 수술후 통증, 환각지 통증, 화상 통증, 통풍, 삼차신경 신경통, 급성 포진성 및 후포진성 통증, 작열통, 당뇨병성 신경병증, 신경총 적출, 신경종, 혈관염, 바이러스 감염, 압력 손상, 협착 손상, 조직 손상, 사지 절단, 관절염 통증, 및 말초 신경계와 중추 신경계 사이의 신경 손상 등을 포함하는 다수의 증상과 연관된다.
- [0254] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 포유동물 (예를 들면, 인간)에서 췌장염 또는 신장 질환 (증식성 사구체신염 및 당뇨병-유도된 신장 질환 포함)을 치료하는데 유용하다.
- [0255] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 포유동물 (예를 들면, 인간)에서 배반포 이식에 유용하다.
- [0256] 본 발명은 포유동물 (예를 들면, 인간)에게 치료상 유효량의 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 또는 이들의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 또는 과다증식성 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 또한, 본 발명에는 포유동물 (예를 들면, 인간)에게 치료상 유효량의 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및/또는 염) 또는 이들의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 염증성 질환을 치료하는 방법이 포함된다.
- [0257] 본 발명은 포유동물 (예를 들면, 인간)에게 치료상 유효량의 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 또는 이들의 조성물을 본원에 기재된 것들과 같은 제2 화학요법제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 또는 과다증식성 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 포유동물 (예를 들면, 인간)에게 치료상 유효량의 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및/또는 염) 또는 이들의 조성물을 본원에 기재된 것들과 같은 제2 소염제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 염증성 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0258] 본 발명은 포유동물 (예를 들면, 인간)에게 치료상 유효량의 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 또는 이들의 조성물, 및 임의로는 제2 요법제를 더 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 자가면역 질환, 골 파괴성 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 바이러스 질환, 섬유성 질환 또는 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 이러한 질환/장애의 예로는 당뇨병 및 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 노화-관련 황반 변성, 혈관종, 특발성 폐 섬유증, 비염 및 아토피성 피부염, 신장 질환

및 신부전, 다낭성 신장 질환, 울혈성 심부전, 신경섬유종증, 기관 이식 거부반응, 악액질, 졸증, 패혈성 쇼크, 심부전, 기관 이식 거부반응, 알츠하이머병, 만성 또는 신경병증성 통증, 및 바이러스 감염, 예컨대 HIV, 간염 (B) 바이러스 (HBV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), 사이토메갈로바이러스 (CMV), 및 엡스타인-바 바이러스 (EBV)가 있다.

- [0259] 본 발명은 포유동물 (예를 들면, 인간)에게 치료상 유효량의 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 또는 이들의 조성물, 및 임의로는 제2 요법제를 더 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 췌장염 또는 신장 질환 (증식성 사구체신염 및 당뇨병-유도된 신장 질환 포함)을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0260] 본 발명은 포유동물 (예를 들면, 인간)에게 치료상 유효량의 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 또는 이들의 조성물, 및 임의로는 제2 요법제를 더 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 배반포 이식을 예방하는 방법을 포함한다.
- [0261] 본 발명은 포유동물 세포, 기관, 또는 연관된 병리학적 증상의 시험관내, 계내 및 생체내 진단 또는 치료를 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 포함한다.
- [0262] 또한, 본 발명의 화합물은 비정상적인 세포가 이러한 세포를 사멸시키고/거나 이들의 성장을 억제하기 위한 방사선 조사 치료에 보다 감작화되도록 할 수 있을 것으로 여겨진다. 따라서, 본 발명은 또한 포유동물 (예를 들면, 인간)에게 화학식 I의 화합물 (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 또는 이들의 조성물을 비정상적인 세포를 방사선 조사 치료에 감작화시키기에 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 비정상적인 세포를 방사선 조사 치료에 감작화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0263] 본 발명의 화합물 (이하, "활성 화합물(들)")의 투여는 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있는 임의의 방법으로 수행할 수 있다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 주사 또는 주입), 국소, 흡입 및 직장 투여를 포함한다.
- [0264] 투여되는 활성 화합물의 양은 치료되는 대상체, 장애 또는 증상의 중증도, 투여 속도, 화합물의 특성 및 처방 전문의의 판단에 따라 달라질 것이다. 그러나, 유효 투여량은 하루에 체중 1 kg 당 약 0.001 내지 약 100 mg의 범위, 바람직하게는 약 1 내지 약 35 mg/kg/일의 범위이며, 단일 또는 분할 투여된다. 70 kg 인간의 경우, 이는 약 0.05 내지 7 g/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 2.5 g/일 범위의 양일 것이다. 몇몇 경우에, 상기 언급된 범위의 하한 보다 낮은 투여량 수준이 보다 적합할 수 있는 반면, 다른 경우에는 여전히 보다 많은 투여량이 임의의 유해한 부작용을 유발하지 않고 사용될 수 있으나, 단 이러한 보다 많은 투여량은 우선 하루에 걸쳐 투여하기 위해 여러 작은 투여량으로 분할된다.
- [0265] 활성 화합물은 단독 요법으로 적용되거나, 또는 하나 이상의 화학요법제, 예를 들면 본원에 기재된 것들과 함께 적용될 수 있다. 이러한 병용 치료는 치료의 개별 성분을 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여하는 방식으로 수행할 수 있다.
- [0266] 제약 조성물은, 예를 들면 정제, 캡슐, 환약, 분말, 서방형 제제, 용액제, 현탁액제와 같은 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전과 같은 비경구 주사에 적합한 형태, 연고 또는 크림과 같은 국소 투여에 적합한 형태, 또는 좌제와 같은 결장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 제약 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여량 형태일 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 담체 또는 부형제 및 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함할 것이다. 또한, 이는 다른 의약 또는 제약 제제, 담체, 아조반트 등을 포함할 수 있다.
- [0267] 비경구 투여 형태의 예로는 멸균 수성 용액, 예를 들면 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액 중 활성 화합물의 용액 또는 현탁액이 있다. 이러한 투여 형태는 경우에 따라 적합하게는 완충될 수 있다.
- [0268] 적합한 제약 담체는 비활성 희석제 또는 충전제, 물 및 다양한 유기 용매를 포함한다. 제약 조성물은 경우에 따라 향미제, 결합제, 부형제 등과 같은 성분을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여의 경우, 다양한 부형제, 예컨대 시트르산을 함유하는 정제는 다양한 붕해제, 예컨대 전분, 알긴산 및 특정 복합 실리케이트 및 결합제, 예컨대 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 함께 사용될 수 있다. 또한, 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 술페이트 및 활석이 타정 목적에 유용하기도 하다. 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐로 사용될 수 있다. 따라서, 바람직한 물질은 락토스 또는 유당, 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 또는 엘릭시르가 경구 투여에 바람직한 경우, 그 안의 활성 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 경우에 따라서는 유화제 또는 현탁화제와, 희석제, 예컨대 물,

에탄올, 플로필렌 글리콜, 글리세린 또는 이들의 조합과 함께 배합될 수 있다.

[0269] 특정한 양의 활성 화합물을 포함하는 다양한 제약 조성물의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 또는 이들에게 명백할 것이다. 예를 들면, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, ester, Pa., 15.sup.th Edition (1975)]을 참조한다.

실시예

- [0270] 약어
- [0271] DBU 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데스-7-엔
- [0272] DCM 디클로로메탄
- [0273] DIAD 디이소프로필 아조디카르복실레이트
- [0274] DIPEA 디이소프로필에틸아민
- [0275] DMAP 4-디메틸아미노피리딘
- [0276] DMF 디메틸포름아미드
- [0277] EDCI 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
- [0278] HATU 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0279] HCl 염산
- [0280] HM-N 이솔루트(Isolute; 등록상표) HM-N은 수성 샘플을 효율적으로 흡착할 수 있는 구조도의 개질된 형태임
- [0281] HOBt 1-히드록시벤조트리아졸
- [0282] IMS 산업상 메틸화된 스피릿
- [0283] ICl 요오드 모노클로라이드
- [0284] LDA 리튬 디이소프로필아미드
- [0285] MeOH 메탄올
- [0286] NaHCO₃ 중탄산나트륨
- [0287] NaOH 수산화나트륨
- [0288] Pd(PPh₃)₄ 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
- [0289] Pd₂dba₃ 트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
- [0290] Si-SPE 미리-패킹된 이솔루트(등록상표) 실리카 플래쉬 크로마토그래피 카트리지
- [0291] Si-ISCO 미리-패킹된 ISCO(등록상표) 실리카 플래쉬 크로마토그래피 카트리지
- [0292] THF 테트라히드로푸란
- [0293] Xantphos 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐
- [0294] 일반적 실험 조건
- [0295] ¹H NMR 스펙트럼을 주변 온도에서 삼중 공명 5 mm 프로브를 사용하는 배리언 유니티 이노바(rian Unity Inova) (400MHz) 분광계를 이용하여 기록하였다. 화학적 이동은 테트라메틸실란에 대해 ppm으로 표현하였다. 다음과 같은 약어를 사용하였다: br = 넓은 피크 신호, s = 단일 피크, d = 이중 피크, dd = 이중 이중 피크, t = 삼중 피크, q = 사중 피크, m = 다중 피크.
- [0296] 체류 시간 (R_T) 및 연관된 질량 이온을 결정하기 위한 고압 액체 크로마토그래피 - 질량 분광계 (LCMS) 실험을

아래 방법 중 하나를 이용하여 수행하였다.

- [0297] 방법 A: 다이오드 배열 검출기가 있는 휴렛 팩커드(Hewlett Packard) HP1100 LC 시스템에 연결된 워터스 마이크로매스(Waters Micromass) ZQ 사중극자 질량 분광계 상에서 실험을 수행하였다. 이 시스템은 히긴스 클리페우스(Higgins Clipseus) 5 μ C18 100 x 3.0 mm 컬럼 및 1 ml/분 유속을 사용한다. 시작 용매 시스템은 처음 1 분 동안의 0.1% 포름산을 함유하는 95% 물 (용매 A) 및 0.1% 포름산을 함유하는 5% 아세트니트릴 (용매 B)에 이어 다음 14 분에 걸친 5% 용매 A 및 95% 용매 B까지의 구배이다. 최종 용매 시스템은 5 분 동안 더 그대로 지속된다.
- [0298] 방법 B: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18 (2) 30 x 4.6 mm 컬럼 및 2 ml/분 유속을 사용하는 100 위치 오토샘플러 및 다이오드 배열 검출기가 있는 휴렛 팩커드 HP1100 LC 시스템에 연결된 워터스 플랫폼(Waters Platform) LC 사중극자 질량 분광계 상에서 실험을 수행하였다. 용매 시스템은 처음 0.50 분 동안의 0.1% 포름산을 함유하는 95% 물 (용매 A) 및 0.1% 포름산을 함유하는 5% 아세트니트릴 (용매 B)에 이어 다음 4 분에 걸친 5% 용매 A 및 95% 용매 B까지의 구배이다. 최종 용매 시스템은 0.50 분 동안 더 그대로 지속된다.
- [0299] 방법 C: 크로마실(Kromasil) C18 50 x 4.6 mm 컬럼 및 3 ml/분 유속을 사용하는 225 위치 오토샘플러 및 다이오드 배열 검출기가 있는 쉬마주(Shimadzu) LC-10AD LC 시스템에 연결된 PE Sciex API 150 EX 사중극자 질량 분광계 상에서 실험을 수행하였다. 용매 시스템은 0.05% TFA가 있는 100% 물 (용매 A) 및 0.0375% TFA가 있는 0% 아세트니트릴 (용매 B)로 출발하여 4 분에 걸쳐 10% 용매 A 및 90% 용매 B까지 증가시키는 구배이다. 최종 용매 시스템은 0.50 분 동안 더 그대로 지속된다.
- [0300] 방법 D: 다이오드 배열 검출기가 있는 쉬마주 LC-10AD VP LC 시스템에 연결된 쉬마주 LCMS-2010A 액체 크로마토그래피 질량 분광계 상에서 실험을 수행하였다. 크로마실 100 5 μ C18 50 x 4.6 mm 컬럼 및 2.5 ml/분 유속을 사용하였다. 시작 용매 시스템은 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 100% 물 (용매 A) 및 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 0% 아세트니트릴 (용매 B)에 이어 8 분에 걸친 10% 용매 A 및 90% 용매 B까지의 구배이다. 최종 용매 시스템은 2 분 동안 더 그대로 지속된다.
- [0301] 방법 E: 다이오드 배열 검출기가 있는 아질런트 테크놀로지스 시리즈(Agilent Technologies Series) 1100 LC 시스템에 연결된 아질런트 테크놀로지스 액체 크로마토그래피 질량 분광계 상에서 실험을 수행하였다. 조르박스(Zorbax) 3.5 μ SB-C18 30 x 2.6 mm 컬럼 및 0.5 ml/분 유속을 이용하였다. 시작 용매 시스템은 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 95% 물 (용매 A) 및 0.0375% 트리플루오로아세트산을 함유하는 5% 아세트니트릴 (용매 B)에 이어 9 분에 걸친 5% 용매 A 및 95% 용매 B까지의 구배이다. 최종 용매 시스템은 1 분 동안 더 그대로 지속된다.
- [0302] 마이크로파 실험은 둘 모두 재현성 및 제어를 제공하는 단일-모드 공명기 및 역장 튜닝(dynamic field tuning)을 사용하는 퍼스널 케미스트리 애플리스 이니아티에이터(Initiator; 상표명) 또는 옵티마이저(Optimizer; 상표명)를 이용하여 수행하였다. 40 내지 250 $^{\circ}$ C의 온도가 달성될 수 있고, 20 bar까지의 압력에 도달할 수 있다.
- [0303] **실시예 1a** MEK 분석 (MEK 활성 분석)
- [0304] 곤충 세포에서 발현된 구성적으로 활성화된 인간 돌연변이 MEK1을 키나제 분석에서 62.5 nM의 최종 농도로 효소 활성의 공급원으로 사용하였다.
- [0305] 기질로서 이. 콜라이(*E. Coli*)에서 생성된 재조합 GST-ERK1을 사용하여 50 μ M ATP의 존재하에 30 분 동안 분석을 수행하였다. 기질의 인산화를 검출하고, 시스바이오(Cisbio)에서 공급한 HTRF 시약을 사용하여 정량화하였다. 이들은 알로피코시아닌 (XL665)에 접합된 항-GST 항체 및 유로퓸-크립테이트에 접합된 항-포스포(Thr202/Tyr204) ERK 항체로 이루어진다. 항-포스포 항체는 Thr202 및 Tyr204 상에서 이중 인산화된 ERK1을 인식한다. 항체가 둘 모두 ERK1에 결합된 경우 (즉, 기질이 인산화된 경우), 340 nm에서의 여기에 따라 크립테이트로부터 알로피코시아닌으로의 에너지 전달이 일어나 생성된 인산화된 기질의 양에 비례하여 방출되는 형광이 발생한다. 형광은 다중-웰 형광계를 이용하여 검출하였다.
- [0306] 화합물을 DMSO에 희석한 후에 분석 완충액에 첨가하였으며, 분석에서 최종 DMSO 농도는 1%였다.
- [0307] IC₅₀은 주어진 화합물이 대조군의 50% 억제율 달성하는 농도로 정의하였다. IC₅₀ 값은 XLfit 소프트웨어 패키지 (버전 2.0.5)를 이용하여 계산하였다.
- [0308] **실시예 1b** MEK 분석 (MEK 활성 분석)

- [0309] 곤충 세포에서 발현된 구성적으로 활성화된 인간 돌연변이 MEK1을 키나제 분석에서 15 nM의 최종 농도로 효소 활성의 공급원으로 사용하였다.
- [0310] 기질로서 이. 콜라이에서 생성된 재조합 GST-ERK1을 사용하여 50 μ M ATP의 존재하에 30 분 동안 분석을 수행하였다. 기질의 인산화를 검출하고, 시스바이오에서 공급한 HTRF 시약을 사용하여 정량화하였다. 이들은 알로피코시아닌 (XL665)에 접합된 항-GST 항체 및 유로폼-크립테이트에 접합된 항-포스포 (Thr202/Tyr204) ERK 항체로 이루어진다. 이들은 각각 4 μ g/ml 및 0.84 μ g/ml의 최종 농도로 사용하였다. 항-포스포 항체는 Thr202 및 Tyr204 상에서 이중 인산화된 ERK1을 인식한다. 항체가 둘 모두 ERK1에 결합된 경우 (즉, 기질이 인산화된 경우), 340 nm에서의 여기에 따라 크립테이트로부터 알로피코시아닌으로의 에너지 전달이 일어나 생성된 인산화된 기질의 양에 비례하여 방출되는 형광이 발생한다. 형광은 다중-웰 형광계를 이용하여 검출하였다.
- [0311] 화합물을 DMSO에 희석한 후에 분석 완충액에 첨가하였으며, 분석에서 최종 DMSO 농도는 1%였다.
- [0312] IC₅₀은 주어진 화합물이 대조군의 50% 억제를 달성하는 농도로 정의하였다. IC₅₀ 값을 XLfit 소프트웨어 패키지 (버전 2.0.5)를 이용하여 계산하였다.
- [0313] 실시예 5 내지 18, 20 내지 102, 105 내지 109, 111 내지 118, 120 내지 133, 136 내지 149, 및 151 내지 160의 화합물은 실시예 1a 또는 실시예 1b에서 기재된 분석에서 10 μ M 미만의 IC₅₀을 나타내었으며, 이들 화합물 중 대부분은 5 μ M 미만의 IC₅₀을 나타내었다.
- [0314] **실시예 2** bRaf 분석 (MEK 활성화 분석)
- [0315] 곤충 세포에서 발현된 구성적으로 활성화된 bRaf 돌연변이를 효소 활성의 공급원으로 사용하였다.
- [0316] 기질로서 이. 콜라이에서 생성된 재조합 GST-MEK1을 사용하여 200 μ M ATP의 존재하에 30 분 동안 분석을 수행하였다. 기질의 인산화를 검출하고, HTRF를 사용하여 정량화하였으며, 시약은 시스바이오에서 공급하였다. 이들은 알로피코시아닌 (XL665)에 접합된 항-GST 항체 및 유로폼-크립테이트에 접합된 항-포스포 (Ser217/Ser221) MEK 항체로 이루어진다. 항-포스포 항체는 Ser217 및 Ser221 상에서 이중 인산화된 MEK 또는 Ser217 상에서 단일 인산화된 MEK를 인식한다. 항체가 둘 모두 MEK에 결합된 경우 (즉, 기질이 인산화된 경우), 340 nm에서의 여기에 따라 크립테이트로부터 알로피코시아닌으로의 에너지 전달이 일어나 생성된 인산화된 기질의 양에 비례하여 방출되는 형광이 발생한다. 형광은 다중-웰 형광계를 이용하여 검출하였다.
- [0317] 화합물을 DMSO에 희석한 후에 분석 완충액에 첨가하였으며, 분석에서 최종 DMSO 농도는 1%였다.
- [0318] IC₅₀은 주어진 화합물이 대조군의 50% 억제를 달성하는 농도로 정의하였다. IC₅₀ 값을 XLfit 소프트웨어 패키지 (버전 2.0.5)를 이용하여 계산하였다.
- [0319] 이 분석에서, 실시예 5 내지 19의 화합물은 5 μ M 미만의 IC₅₀을 나타내었다.
- [0320] **실시예 3** 세포 증식 분석
- [0321] 화합물을 아래 세포주를 사용하여 세포 증식 분석에서 시험하였다:
- [0322] HCT116 인간 결장직장 암종 (ATCC)
- [0323] A375 인간 악성 흑색종 (ATCC)
- [0324] 두 세포주를 모두 5% CO₂ 가습 인큐베이터에서 37 °C에서 10% FCS가 보충된 DMEM/F12 (1:1) 배지 (깁코; Gibco)에서 유지시켰다.
- [0325] 세포를 96-웰 플레이트에 2,000개 세포/웰로 시딩하고, 24 시간 후에 이들을 0.83% DMSO 중 상이한 농도의 화합물에 노출시켰다. 세포를 72 시간 동안 더 성장시키고, 동일한 부피의 세포역가-글로(Glo) 시약 (프로메가; Promega)을 각각의 웰에 첨가하였다. 이는 세포를 용해시켜, 다중-웰 발광계를 이용하여 검출할 수 있는 방출된 ATP의 양에 비례하는 (이에 따라, 웰 내의 세포의 수에 비례하는) 발광 신호를 발생시킨다.
- [0326] EC₅₀을 주어진 화합물이 대조군의 50% 억제를 달성하는 농도로 정의하였다. EC₅₀ 값을 XLfit 소프트웨어 패키지 (버전 2.0.5)를 사용하여 계산하였다.
- [0327] 이 분석에서, 실시예 5 내지 13, 15 및 16, 18, 20 내지 22, 24 및 25, 28, 31, 35, 38 및 39, 41, 109, 133

및 134, 138, 140 및 141 및 160의 화합물은 어느 하나의 세포주에서 10 μ M 미만의 EC₅₀을 나타내었다.

[0328] **실시예 4** 포스포-ERK 세포-기재의 분석

[0329] 화합물을 아래 세포주를 사용하여 세포-기재의 포스포-ERK ELISA에서 시험하였다:

[0330] HCT116 인간 결장직장 암종 (ATCC)

[0331] A375 인간 악성 흑색종 (ATCC)

[0332] 두 세포주를 모두 5% CO₂ 가습 인큐베이터에서 37 °C에서 10% FCS가 보충된 DMEM/F12 (1:1) 배지 (깁코)에서 유지시켰다.

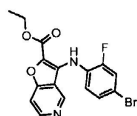
[0333] 세포를 96-웰 플레이트에 2,000개 세포/웰로 시딩하고, 24 시간 후에 이들을 0.83% DMSO 중 상이한 농도의 화합물에 노출시켰다. 세포를 2 시간 또는 24 시간 동안 더 성장시키고, 포름알데히드 (2% 최종)로 고정하고, 메탄올로 투과시켰다. TBST-3% BSA로 차단한 후에, 고정된 세포를 4 °C에서 밤새 1차 항체 (토끼로부터의 항-포스포 ERK)와 인큐베이션하였다. 세포를 프로피듐 요오다이드 (DNA 형광 염료)와 인큐베이션하고, 형광 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 488 염료 (몰레큘라 프로브스; Molecular probes)에 접합된 항-토끼 2차 항체를 사용하여 세포 p-ERK의 검출을 수행하였다. 아쿠멘 익스플로러(Acumen Explorer) (TTP 랩테크(Labtech)), 레이저-스캐닝 마이크로플레이트 세포측정기를 이용하여 형광을 분석하고, 알렉사 플루오르 488 신호를 PI 신호 (세포 개수에 비례함)로 표준화시켰다.

[0334] EC₅₀은 주어진 화합물이 기저 반응 및 최대 반응 사이의 절반 신호를 달성하는 농도로 정의하였다. EC₅₀ 값을 Xlfit 소프트웨어 패키지 (버전 2.0.5)를 사용하여 계산하였다.

[0335] 이 분석에서, 실시예 5 내지 13, 15 및 16, 18, 20 내지 26, 28 및 29, 31, 35, 38 및 39, 41 내지 48, 50, 55, 59 내지 61, 68, 70, 73 및 74, 76, 79, 81 내지 84, 87, 91, 95, 99, 109, 111, 113, 117, 118, 120, 122 내지 124, 126 및 127, 131, 133, 134, 138 내지 141, 144, 147, 152, 및 155 내지 160의 화합물은 어느 하나의 세포주에서 10 μ M 미만의 EC₅₀을 나타내었다.

[0336] 아자벤조푸라닐 코어의 합성

[0337] 에틸 3-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0338]

[0339] 단계 1: 4-클로로-니코틴산



[0340]

[0341] 문헌 [Guillier et al (1995) J. Org. Chem. 60(2):292-6]의 절차에 따라, 무수 THF (70 ml) 중 LDA (21 ml, 헥산 중 1.6M, 33.3 mmol)의 차가운 (-78 °C) 용액에 아르곤 분위기 하에서 4-클로로피리딘 (5.0 g, 33.3 mmol)을 첨가하였다. -78 °C에서 1 시간 후에, 용액을 250 ml 원추형 플라스크 내에 함유된 고체 CO₂의 층에 빠르게 부었다. 주변 온도로 가온한 후에, 용액을 물 (30 ml)로 켄칭하였다. 휘발성 유기 용매를 진공에서 제거하고, 나머지 수성 현탁액을 디에틸에테르 (3×100 ml)로 추출하였다. 수성상을 0 °C로 냉각시킨 후에, 진한 염산을 첨가하여 pH 4로 조정하였다. 생성된 침전물을 30 분 동안 숙성시킨 후에 여과에 의해 수집하였다. 고체를 차가운 디에틸에테르 (10 ml)로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (3.2 g, 61%).

[0342] 단계 2: 에틸 4-클로로-니코티네이트



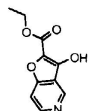
[0343]

[0344] 티오닐 클로라이드 (50 ml) 중 4-클로로-니코틴산 (3.0 g, 19.0 mmol)의 현탁액을 환류 하에 90 분 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후에, 용액을 농축 건조시킨 다음 톨루엔 (2×50 ml)으로 공비시켜 고체를 수득하

였다. 생성된 고체를 에탄올 (25 ml) 및 DIPEA (15 ml)의 냉각된 (0 °C) 용액에 나누어 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후에 진공에서 농축하고, 이어서 물 (75 ml)을 첨가하였다. 이어서, 용액을 에틸 아세테이트 (2×75 ml)로 추출하고, 합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시킨 후에 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로 수득하였다 (3.3 g, 94%).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 9.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 5.4 Hz, 0.5 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

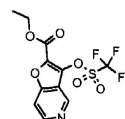
단계 3: 에틸 3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



무수 DMF (17 ml) 중 에틸 4-클로로-니코티네이트 (910 mg, 4.9 mmol) 및 에틸 글리콜레이트 (0.48 ml, 5.1 mmol)의 냉각된 (0 °C) 용액에 질소 분위기 하에서 수소화나트륨 (9.8 mmol, 60%, 392 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 (0 °C 내지 실온) 교반한 후에, 아세트산 (1.2 ml)을 첨가하여 산성화시키고, 이어서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 물 (23 ml)을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 이 때 생성된 갈색 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (3×30 mL)로 세척하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로 수득하였다 (875 mg, 86%).

¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz) 9.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 6.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (방법 B): R_T = 1.42 min, M+H⁺ = 208.

단계 4: 에틸 3-(트리플루오로메탄술포닐옥시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



디메톡시에탄 (50 ml) 중 에틸 3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (3.15 g, 15.204 mmol), N,N-비스(트리플루오로메틸술포닐)아닐린 (10.08 g, 28.24 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (11.35 ml, 65.16 mmol)의 교반된 용액을 95 °C에서 35 분 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 이어서, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, 120 g 컬럼, ISCO, 45 mL/분, 헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트, 20 분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일/백색 왁스성 고체로 수득하였다 (4.11 g, 79.7%).

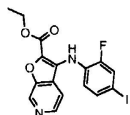
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 9.07 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.54 (q, 2H), 1.47 (t, 3H). LCMS (5 min., (방법 2): R_T = 2.93 min, M+H⁺ = 339.6.

단계 5: 에틸 3-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트

톨루엔 (60 ml) 중 에틸 3-(트리플루오로메탄술포닐옥시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (4.11 g, 12.11 mmol), 4-브로모-2-플루오로아닐린 (3.76 g, 19.38 mmol), Pd₂dba₃ (925 mg, 1.01 mmol), Xantphos (591 mg, 1.02 mmol) 및 K₃PO₄ (4.95 g, 22.61 mmol)의 현탁액을, 10 분 동안 질소를 버블링시켜 탈기시킨 후에, 24 시간 동안 105 °C로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 셀라이트 545를 통해 여과하고, 셀라이트를 추가의 에틸 아세테이트 50 ml로 세척하였다. 이어서, 여액을 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, 120 g 컬럼, ISCO, 45 mL/분, 헥산 중 0-70% 에틸 아세테이트, 40 분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (2.96 g, 64.5%).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 8.60 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.49 (q, 2H), 1.47 (t, 3H). LCMS (5 min., 방법 2): R_T = 2.47 min, M+H⁺ = 378.9.

[0357] 에틸 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0358]

[0359] 단계 1: 3-아미노-이소니코틴산



[0360]

[0361] 문헌 [Zhou et al (2001) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9(8):2061-2071]의 절차에 따라, 브롬 (1.22 ml, 23.9 mmol)을 NaOH의 냉각된 (5 °C) 2.5N 용액 (60 ml, 150 mmol)에 서서히 첨가하고, 5 분 동안 교반한 후에 피롤로[3,4-c]피리딘-1,3-디온 (3.5 g, 23.6 mmol)을 첨가하였다. 온도를 80 °C로 상승시키고, 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후에 주변 온도로 냉각시켰다. 아세트산 (5.9 ml, 98.3 mmol)을 조심스럽게 첨가하고 (주의: 기체 방출), 용액을 10 분 동안 교반하고, 이 때 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 물 (20 ml) 및 MeOH (20 ml)로 세척한 후에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (2.1 g, 64%).

[0362] 단계 2: 3-히드록시-이소니코틴산

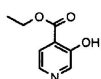


[0363]

[0364] 물 (35 ml) 중 3-아미노-이소니코틴산 (2.1 g, 15.2 mmol)의 현탁액에 진한 황산 (1.5 ml)을 첨가하였다. 용액을 5 °C로 냉각시키고, 격렬하게 교반한 후에 물 (10 ml) 중 아질산나트륨 (1.05 g, 15.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 현탁액을 80 °C로 서서히 가열하고, 이 온도에서 15 분 동안 유지시킨 후에, 65 °C로 냉각시키고, 아세트산 (1.5 ml)을 첨가하였다. 용액의 pH를 진한 암모니아 용액 (대략 3.5 ml)을 첨가하여 pH 4.5로 조정 한 후에, 혼합물을 밤새 냉동 장치에 넣어 두었다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (20 ml)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (1.85 g, 88%).

[0365] $^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$, 400 MHz) 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

[0366] 단계 3: 에틸 3-히드록시-이소니코티네이트

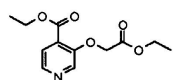


[0367]

[0368] 3-히드록시-이소니코틴산 (1.83 g, 13.2 mmol)을 환류 온도에서 48 시간 동안 에탄올 (40 ml) 및 진한 황산 (1.0 ml)의 혼합물 중에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 물 (10 ml)에 용해시키고, NaHCO_3 (대략 2 g)을 첨가하여 중화시켰다. 유기 성분을 DCM (3×20 ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였으며, 이를 정지시켰을 때 고체화되었다 (1.87 g, 85%).

[0369] $^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$, 400 MHz) 10.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J = 6.44$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 6.44$ Hz, 3H).

[0370] 단계 4: 에틸 3-에톡시카르보닐메톡시-이소니코티네이트

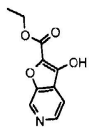


[0371]

[0372] 무수 THF (50 ml) 중 에틸 3-히드록시-이소니코티네이트 (1.67 g, 1.0 mmol), 에틸 클리콜레이트 (1.15 ml, 12.0 mmol) 및 트리페닐포스핀 (3.93 g, 15.0 mmol)의 차가운 (5 °C) 용액에 디이소프로필아조디카르복실레이트

(2.94 ml, 15.0 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 단계적으로 가온한 후에 1 시간 동안 더 교반하였다. 용액을 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 헥산:디에틸에테르, 구배 50:50 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (2.15 g, 85%). LCMS (방법 B): $R_T = 2.69$ min, $M+H^+ = 254$.

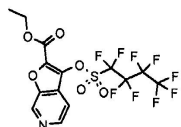
[0373] 단계 5: 에틸 3-히드록시-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0374]

[0375] THF (50 ml) 중 에틸 3-에톡시카르보닐메톡시-이소노코티네이트 (2.1 g, 8.3 mmol)의 용액을 THF (20 ml) 중 칼륨 *tert*-부톡사이드 (966 mg, 8.6 mmol)의 차가운 (0 °C) 용액에 조심스럽게 첨가하였다. 30 분 후에, 반응 혼합물을 아세트산 (10 ml)을 첨가하여 켄칭하였다. 용매를 증발시켜 고무를 수득하였으며, 이를 에틸 아세테이트 (50 ml)에 용해시키고, 물 (2×10 ml)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (1.60 g, 94%). LCMS (방법 B): $R_T = 1.89$ min, $M+H^+ = 208$.

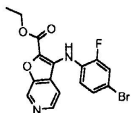
[0376] 단계 6: 에틸 3-(노나플루오로부탄-1-술포닐옥시)-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0377]

[0378] DCM (15 ml) 중 에틸 3-히드록시-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (1.16 g, 5.60 mmol)의 교반된 현탁액에 0 °C에서 DIPEA (1.32 ml, 7.5 mmol)에 이어 노나플루오로부틸술포닐 플루오라이드 (1.25 ml, 6.9 mmol)를 첨가하였다. 10 분 후에, 반응물을 실온으로 가온하고, 20 시간 동안 더 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DCM (100 ml)에 용해시키고, 물 (50 ml)로 세척한 후에 1N NaOH 용액 (20 ml)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 헥산:디에틸에테르, 구배 80:20 → 50:50)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (895 mg, 33%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.34$ min, $M+H^+ = 490$.

[0379] 단계 7: 에틸 3-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0380]

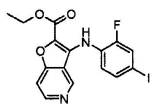
[0381] 톨루엔 (3.3 ml) 중 에틸 3-(노나플루오로부탄-1-술포닐옥시)-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (838 mg, 1.71 mmol), 4-브로모-2-플루오로아닐린 (423 mg, 2.23 mmol), Pd_2dba_3 (78 mg, 0.09 mmol), Xantphos (99 mg, 0.17 mmol) 및 DBU (651 μ l, 4.28 mmol)의 탈기된 용액에 150 °C에서 20 분 동안 마이크로파를 조사하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 생성된 잔류물을 HM-N에 흡착시킨 후에 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 헥산:디에틸에테르, 구배 80:20 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (369 mg, 57%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.77$ min, $M+H^+ = 380/382$.

[0382] 단계 8: 에틸 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트

[0383] 1,4-디옥산 (0.8 ml) 중 에틸 3-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (311 mg, 0.82 mmol), 요오드화구리(I) (8 mg, 0.04 mmol), 요오드화나트륨 (246 mg, 1.64 mmol) 및 *trans*-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산 디아민 (13 μ l, 0.08 mmol)의 혼합물을 115 °C에서 26 시간 동안 아르곤 분위기 하에서 가열하였다. 반응 혼합물이 실온으로 냉각되면, 이어서 농축된 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (220 mg, 63%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.91$

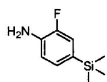
min, $M+H^+ = 427$.

[0384] 에틸 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0385]

[0386] 단계 1: 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민



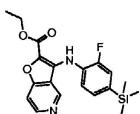
[0387]

[0388] 4-클로로-2-플루오로니트로벤젠 (6.0 g, 34.2 mmol)을 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가한 후에 헥사메틸디실란 (18.9g, 129.0 mmol, 26.4 mL) 및 크실렌 (13 mL)을 첨가하였다. 질소를 10 분 동안 유리 피펫을 통해 용액으로 버블링시키면서 또는 고체가 모두 용해될 때까지 혼합물을 기계적으로 교반하였다.

[0389] 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.0 g, 0.9 mmol)을 첨가하고, 플라스크에 환류 응축기를 고정시키고, 질소의 저속 스트림을 응축기의 상부에 놓인 고무막을 통과시키면서 반응물을 환류 온도에서 24 내지 48 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 에틸 에테르 (40 mL)로 희석하고, 실리카 겔의 플러그 (60 mL 프리트화된(fritted) 유리 깔때기에 패킹된 SiO_2 /에틸 에테르 슬러리 30 mL)를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 에틸 에테르 (60 mL)로 세척하고, 합한 유기물을 진공에서 오렌지색 오일로 농축하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (250 mL 실리카 겔, 98:1:1 헥산- CH_2Cl_2 -에틸 에테르)에 의해 정제하여 2-플루오로-4-트리메틸실릴니트로벤젠 (5.45 g, 75%)을 황색-오렌지색 오일을 수득하였다.

[0390] 이어서, 2-플루오로-4-트리메틸실릴니트로벤젠 (5.45 g, 25.6 mmol)을 에탄올 (100 mL)에 용해시키고, 파르 (Parr) 진탕기로 옮기고, 질소로 플러싱한 후에, 10% Pd-C (0.4 g)로 충전시켰다. 반응 혼합물을 파르 장치 (45 psi H_2) 상에서 1 시간 동안 수소화시킨 후에, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 에탄올로 세척하고, 합한 여액을 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (250 mL 실리카 겔, 95:5 헥산-에틸 에테르)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황갈색 오일로 수득하였다 (4.31 g, 92%).

[0391] 단계 2: 에틸 3-(4-트리메틸실릴-2-플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0392]

[0393] 톨루엔 (100 mL) 중 에틸 3-(트리플루오로메탄술폰닐옥시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (17.5 g, 51.58 mmol), 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민 (10 g, 54.26 mmol), Pd_2dba_3 (2.98 g, 3.26 mmol), Xantphos (1.94 mg, 3.26 mmol) 및 K_3PO_4 (15.83 g, 72.34 mmol)의 현탁액을, 10 분 동안 질소를 300 mL 압력 용기에 버블링시켜 탈기시킨 후에, 24 시간 동안 105 °C로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 셀라이트 545를 통해 여과하고, 셀라이트를 추가의 100 mL 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이어서, 여액을 농축하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 0-55% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (17.9 g, 93.2 %).

LCMS (방법 C): $R_T = 2.47$ min, $M+H^+ = 373$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 8.66 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d,d, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 1.49 (t, 3H).

[0394]

[0395] 단계 3: 에틸 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트

[0396] $AgBF_4$ 16.0 g (72.49 mmol)을 1000 mL 둥근 바닥 플라스크에 빠르게 부가한 후에, 고무막으로 뚜껑을 닫았다. 이어서, 플라스크를 무수 N_2 기체로 퍼징한 후에, 비활성 분위기를 유지하면서 플라스크를 -50 °C로 냉각시켰다. 여기에 무수 디클로로메탄 300 mL를 첨가한 후에, 생성된 혼합물을 15 분 동안 -50 °C에서 질소하에

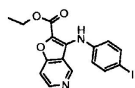
교반하였다. 이어서, 반응 혼합물에 무수 디클로로메탄 75 ml 중 에틸 3-(4-트리메틸실릴-2-플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 9.0 g (24.16 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 -50 °C에서 질소하에 교반하였다. 반응물의 색은 맑은 황색이었다. 이어서, 반응물을 30 분에 걸쳐 교반하면서 25 ml ICl (CH_2Cl_2 중 1.0M, 25 mmol)을 적가하여 처리하였다. ICl 을 첨가하여 침전물 (백색/갈색, 반응물의 색은 황색임 - 반응물과 ICl 의 접촉시 국부적으로 적색임, 이는 백색 ppt가 있는 황색으로 변함)이 형성되었다. 반응물을 -50 °C에서 질소하에 30 분 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이어서, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액 200 ml를 첨가한 후에 물 100 ml를 첨가하여 반응물을 -50 °C에서 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 진탕시켰다. 이어서, 혼합물을 여과지를 통해 여과하였다. 여과지 상의 흑색 고체를 디클로로메탄으로 추가로 세정한 후에 분리하였다. 이어서, 여액을 별도의 깔때기로 옮겼다. 이어서, 이를 디클로로메탄 (3×100 ml)으로 빠르게 추출하였다. 이어서, 합한 디클로로메탄 층을 분별 깔때기 중 4M NH_4OH 용액 170 mL로 세척하였다. 이어서, 디클로로메탄 층을 분리하고, 질소로 버블링하여 암모니아를 제거하였다. 이어서, 이를 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 황색 고체를 수득하였다. 이어서, 고체를 분말로 만들고, 에테르 (2×30 ml)로 분쇄한 후에 진공하에 건조시켜 표제 생성물 8.90 g (황색 고체, 86.4%)을 수득하였다.

LCMS (방법 C): $R_T = 2.47$ min, $M+H^+ = 427$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

8.64 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d,d, 1H), 7.46 (d,d,m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.49 (q, 2H), 1.49 (t, 3H).

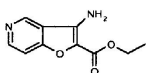
[0397]

[0398] 에틸 3-(4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0399]

[0400] 단계 1: 에틸 3-아미노-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



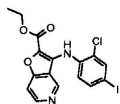
[0401]

[0402] DMF (160 ml) 중 수소화나트륨 (광유 중 60% 현탁액, 6.0 g, 150 mmol)의 교반된 혼합물에 -10 °C에서 질소 분위기 하에서 에틸 글리콜레이트 (14.5 ml, 150 mmol)를 5 분에 걸쳐 첨가하였다. 35 분 후에, 반응 혼합물을 -35 °C로 더 냉각시키고, DMF (40 ml) 중 4-클로로니코티노니트릴 (6.9 g, 50 mmol)의 용액을 5 분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 단계적으로 1.5 시간에 걸쳐 -5 °C로 가온한 후에, 아세트산:물 (45 ml:400 ml)의 용액으로 켄칭하고, 이어서 에틸 아세테이트 (2×200 ml)로 추출하였다. 고체 중탄산나트륨을 첨가하여 분리된 수성상을 염기화시키고, 에틸 아세테이트 (3×200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 중탄산나트륨 용액 (100 ml) 및 물 (2×100 ml)로 세척한 후에, 유기상을 분리하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 60:40 → 0:100에 이어 에틸 아세테이트:메탄올, 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (6.25g, 61%). LCMS (방법 B): $R_T = 1.45$ min, $M+H^+ = 207$.

[0403] 단계 2: 에틸 3-(4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트

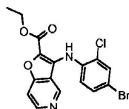
[0404] 톨루엔 (10 ml) 중 에틸 3-아미노-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (206 mg, 1.0 mmol), 1,4-디요오도벤젠 (3.3 g, 10.0 mmol), Pd_2dba_3 (24 mg, 26 mmol), Xantphos (30 mg, 52 mmol) 및 인산칼륨 (424 mg, 2.0 mmol)의 탈기된 용액을 교반하고, 아르곤 분위기 하에서 42 시간 동안 105 °C로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 수성 암모늄 클로라이드 용액에 붓고, 에틸 아세테이트 (3×70 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (2×100 ml)로 세척한 후에 염수 (50 ml)로 세척한 다음 유기상을 분리하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 100:0 → 60:40)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다 (100 mg, 24%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.16$ min, $M+H^+ = 409$.

[0405] 에틸 3-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0406]

[0407] 단계 1: 에틸 3-(4-브로모-2-클로로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



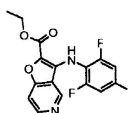
[0408]

[0409] 톨루엔 (2.0 ml) 중 에틸 3-(노나플루오로부탄-1-술폰옥시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (500 mg, 1.02 mmol), 4-브로모-2-클로로아닐린 (275 mg, 1.33 mmol), Pd_2dba_3 (47 mg, 0.05 mmol), Xantphos (59 mg, 0.10 mmol) 및 DBU (388 μl , 2.56 mmol)의 탈기된 용액을 150 °C에서 10 분 동안 마이크로파로 조사하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 생성된 잔류물을 HM-N에 흡착시킨 후에 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 100:0 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (183 mg, 47%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.54$ min, $\text{M}+\text{H}^+ = 395/397$.

[0410] 단계 2: 에틸 3-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트

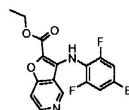
[0411] 1,4-디옥산 (0.5 ml) 중 에틸 3-(4-브로모-2-클로로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (183 mg, 0.46 mmol), 요오드화구리(I) (4 mg, 0.02 mmol), 요오드화나트륨 (139 mg, 0.93 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산 디아민 (7 μl , 0.04 mmol)의 혼합물을 115 °C에서 44 시간 동안 아르곤 분위기 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에, 추가의 요오드화구리(I) (4 mg, 0.02 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산 디아민 (7 μl , 0.04 mmol)을 첨가하고, 115 °C에서 18 시간 동안 아르곤 분위기 하에서 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 물 중 암모니아의 10% 용액, 물에 이어 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 100:0 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다 (115 mg, 57%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.97$ min, $\text{M}+\text{H}^+ = 443$.

[0412] 에틸 3-(2,6-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0413]

[0414] 단계 1: 에틸 3-(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



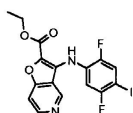
[0415]

[0416] 톨루엔 (2.0 ml) 중 에틸 3-(노나플루오로부탄-1-술폰옥시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (500 mg, 1.02 mmol), 4-브로모-2,6-디플루오로아닐린 (277 mg, 1.33 mmol), Pd_2dba_3 (47 mg, 0.05 mmol), Xantphos (59 mg, 0.10 mmol) 및 DBU (388 μl , 2.56 mmol)의 탈기된 용액을 150 °C에서 10 분 동안 마이크로파로 조사하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 생성된 잔류물을 HM-N에 흡착시킨 후에 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 100:0 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (89 mg, 22%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.38$ min, $\text{M}+\text{H}^+ = 397/399$.

[0417] 단계 2: 에틸 3-(2,6-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트

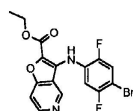
[0418] 1,4-디옥산 (0.5 ml) 중 에틸 3-(4-브로모-2,6-디플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (165 mg, 0.42 mmol), 요오드화구리(I) (4 mg, 0.02 mmol), 요오드화나트륨 (125 mg, 0.83 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산 디아민 (7 μ l, 0.04 mmol)의 혼합물을 180 °C에서 15 분 동안 마이크로파로 조사하였다. 추가의 요오드화구리(I) (4 mg, 0.02 mmol), 요오드화나트륨 (60 mg, 0.40 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산 디아민 (7 μ l, 0.04 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 다시 180 °C에서 15 분 동안 마이크로파로 조사하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물 중 암모니아의 10% 용액, 물에 이어 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 100:0 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 희백색 고체로 수득하였다 (137 mg, 74%). LCMS (방법 B): R_T = 3.48 min, $M+H^+$ = 445.

[0419] 에틸 3-(2,5-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0420]

[0421] 단계 1: 에틸 3-(4-브로모-2,5-디플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



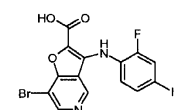
[0422]

[0423] 톨루엔 (2.0 ml) 중 에틸 3-(노나플루오로부탄-1-술폰일옥시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (500 mg, 1.02 mmol), 4-브로모-2,5-디플루오로아닐린 (277 mg, 1.33 mmol), Pd_2dba_3 (47 mg, 0.05 mmol), Xantphos (59 mg, 0.10 mmol) 및 DBU (388 μ l, 2.56 mmol)의 탈기된 용액을 150 °C에서 10 분 동안 마이크로파로 조사하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 생성된 잔류물을 HM-N에 흡착시킨 후에 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 100:0 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (231 mg, 57%). LCMS (방법 B): R_T = 3.22 min, $M+H^+$ = 397/399.

[0424] 단계 2: 에틸 3-(2,5-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트

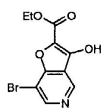
[0425] 1,4-디옥산 (0.5 ml) 중 에틸 3-(4-브로모-2,5-디플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (222 mg, 0.56 mmol), 요오드화구리(I) (5 mg, 0.03 mmol), 요오드화나트륨 (168 mg, 1.12 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산 디아민 (10 μ l, 0.06 mmol)의 혼합물을 110 °C에서 18 시간 동안 가열하였다. 추가의 요오드화구리(I) (5 mg, 0.03 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산 디아민 (10 μ l, 0.06 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 다시 110 °C에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 물 중 암모니아의 10% 용액, 물에 이어 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 100:0 $\rightarrow$ 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (170 mg, 68%). LCMS (방법 B): R_T = 3.30 min, $M+H^+$ = 445.

[0426] 7-브로모-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산



[0427]

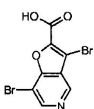
[0428] 단계 1: 에틸 7-브로모-3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0429]

[0430] DMF (25 ml) 중 에틸 4,5-디브로모니코티네이트 (2.68 g, 8.67 mmol) 및 에틸 글리콜레이트 (0.90 g, 8.67 mmol)의 용액에 0 °C (얼음/물)에서 수소화나트륨 (1.04 g, 26 mmol, 60% 오일 분산액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 15 분 동안 교반한 후에 2 시간 동안 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후에 1M HCl (18 ml, 18 mmol)을 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하여 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다 (2.35 g, 95%). LCMS (방법 B): $R_T = 2.96$ min, $M+H^+ = 285/287$.

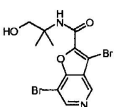
[0431] 단계 2: 3,7-디브로모-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산



[0432]

[0433] 에틸 7-브로모-3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (1.14 g, 4.0 mmol) 및 인 옥시브로마이드 (5.6 g, 19.5 mmol)의 혼합물을 140 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에 분쇄된 얼음 (약 30 ml)을 첨가하였다. 고체 NaOH를 첨가하여 혼합물을 중화시킨 후에, 1M HCl을 조심스럽게 첨가하여 pH 3.0으로 조정하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 이어서 물로 세척한 후에 디클로로메탄으로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (1.2 g, 90%). LCMS (방법 B): $R_T = 2.62$ min, $M+H^+ = 320/322/324$.

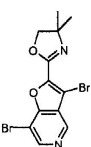
[0434] 단계 3: 3,7-디브로모-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-아미드



[0435]

[0436] 아세트니트릴 (18 ml) 중 3,7-디브로모-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (1.2 g, 3.74 mmol) 및 카르보닐 디이미다졸 (0.85 g, 5.24 mmol)의 혼합물을 50 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 카르보닐 디이미다졸의 추가 부분 (0.035 g, 0.5 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 50 °C에서 1 시간 동안 계속 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후에 2-아미노-2-메틸-프로판-1-올 (0.30 ml, 3.13 mmol)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 방치한 후에 1 시간 동안 50 °C로 가열한 다음 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 80:20 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (0.53 g, 72%). LCMS (방법 B): $R_T = 2.57$ min, $M+H^+ = 391/393/395$.

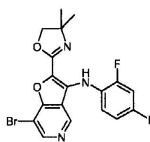
[0437] 단계 4: 3,7-디브로모-2-(4,4-디메틸-4,5-디히드로-옥사졸-2-일)-푸로[3,2-c]피리딘



[0438]

[0439] 디클로로메탄 (10 ml) 중 3,7-디브로모-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-아미드 (0.53 g, 1.35 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (0.25 ml, 3.43 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에 2 시간 동안 환류 온도로 가열하고, 이어서 0 °C로 냉각시켰다. 1M NaOH (15 ml)로 혼합물을 중화시키고, 수성층을 디클로로메탄 (2×15 ml)으로 추출하였다. 유기층을 수집한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄에 이어 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (250 mg, 50%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.11$ min, $M+H^+ = 373/375/377$.

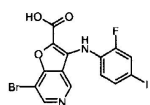
[0440] 단계 5: [7-브로모-2-(4,4-디메틸-4,5-디히드로-옥사졸-2-일)-푸로[3,2-c]피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민



[0441]

[0442] THF (2 ml) 중 3,7-디브로모-2-(4,4-디메틸-4,5-디히드로-옥사졸-2-일)-푸로[3,2-c]피리딘 (250 mg, 0.67 mmol) 및 4-요오도-2-플루오로아닐린 (474 mg, 2 mmol)의 용액에 THF 중 리튬 헥사메틸디실라지드 용액 (2 ml, 1M 용액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각시키고, 물 (15 ml)로 희석하였다. 수성층을 디클로로메탄 (2×10 ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:tert-부틸-메틸에테르, 구배 1:1 → 1:2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로 수득하였다 (150 mg, 42%). LCMS (방법 A): R_T = 13.97 min, M+H⁺ = 530/532.

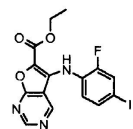
[0443] 단계 6: 7-브로모-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산



[0444]

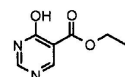
[0445] [7-브로모-2-(4,4-디메틸-4,5-디히드로-옥사졸-2-일)-푸로[3,2-c]피리딘-3-일]-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 (110 mg, 0.2 mmol) 및 1M HCl (2 ml, 2 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 4 시간 동안 가열한 후에 냉각시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 메탄올 (3 ml)에 용해시키고, 메탄올 중 2.5M NaOH (0.4 ml, 1 mmol)를 첨가한 후에 물 (1 ml)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 75 °C에서 1 시간 동안 가열한 후에 1M 수성 NaOH (1 ml, 1 mmol)를 첨가하고, 2 시간 동안 계속 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 나머지 수성층을 에틸 아세테이트 (2×2 ml)로 세척하였다. 이어서, 1M HCl (약 1.5 ml)로 수성층을 pH 4로 산성화시키고, 진공에서 대략 절반 부피로 농축하고, 실온에서 방치하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (1 ml)로 세척한 후에 에틸 아세테이트 (1 ml)로 세척하여 표제 화합물을 황색/갈색 고체로 수득하였다 (66 mg, 69%). LCMS (방법 B): R_T = 3.34 min, M+H⁺ = 477/479.

[0446] 에틸 5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트



[0447]

[0448] 단계 1: 에틸 4-히드록시-피리미딘-5-카르복실레이트

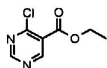


[0449]

[0450] 순수 에탄올 (300 ml) 중 나트륨 (1.70 g, 73.9 mmol)의 미리 형성된 용액에 1,3,5-트리아진 (6.0 g, 74.1 mmol) 및 디에틸말로네이트 (11.3 ml, 74.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도로 가열하였다. 3 시간 동안 가열한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 물 (300 ml)에 용해시킨 후에, 5 °C로 냉각시키고, 염산 (6 ml)을 첨가하여 산성화시켰다. 혼합물을 48 시간 동안 5 °C에서 숙성시키고, 여과하였다. 생성된 고체를 물로 세척한 후에, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로 수득하였다 (3.0 g, 24%).

[0451] ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, s, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0452] 단계 2: 에틸 4-클로로-피리미딘-5-카르복실레이트

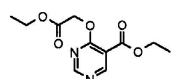


[0453]

[0454] 톨루엔 (35 ml) 중 에틸 4-히드록시-피리미딘-5-카르복실레이트 (3.0 g, 17.6 mmol)의 현탁액에 디이소프로필에틸아민 (3.4 ml, 19.6 mmol) 및 인 옥시클로라이드 (1.8 ml, 19.6 mmol)를 질소 분위기 하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 70 °C로 가열하고, 2 시간 동안 교반한 후에 5 °C로 냉각시켰다. 수산화나트륨 (26 ml)의 1M 수용액을 첨가하고, 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 탄산수소나트륨으로 세척한 후에, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로 수득하였다 (2.56 g, 77%).

[0455] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 9.13 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 4.47 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0456] 단계 3: 에틸 4-에톡시카르보닐메톡시-피리미딘-5-카르복실레이트

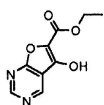


[0457]

[0458] 무수 THF (55 mL) 중 수소화나트륨 (광유 중 60%, 602 mg, 15.1 mmol)의 현탁액에 5 °C에서 질소 분위기 하에서 에틸 글리콜레이트 (1.6 ml, 16.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 °C에서 30 분 동안 교반한 후에 무수 THF (20 ml) 중 에틸 4-클로로-피리미딘-5-카르복실레이트 (2.56 g, 13.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 5 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 아세트산 (3 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 이후에 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물에 이어 염수로 세척한 후에, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 100:00 → 40:60)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (2.67 g, 76%).

[0459] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 9.05 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0460] 단계 4: 에틸 5-히드록시-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트

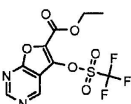


[0461]

[0462] 무수 THF (80 ml) 중 에틸 4-에톡시카르보닐메톡시-피리미딘-5-카르복실레이트 (2.12 g, 8.3 mmol)의 용액에 5 °C에서 비활성 분위기 하에서 나트륨 tert-부톡사이드 (1.40 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 5 °C에서 교반하고, 염산의 1M 용액을 첨가하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (934 mg, 54%).

[0463] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 9.22 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 4.51 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[0464] 단계 5: 에틸 5-트리플루오로메탄술폰닐옥시-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트



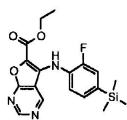
[0465]

[0466] 디메톡시에탄 (25 ml) 중 에틸 5-히드록시-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트 (1.2 g, 5.8 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (1.5 ml, 8.7 mmol)의 용액에 N-페닐트리플루오로메탄술폰아미드 (2.3 g, 6.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도로 가열하고, 1 시간 동안 교반한 후에, 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축하였

다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후에 물, 포화 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 100:0 → 50:50)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (1.5 g, 77 %).

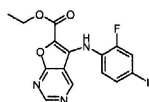
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.23 (s, 2H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

단계 6: 에틸 5-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트



톨루엔 (20 ml) 중 에틸 5-트리플루오로메탄술포닐옥시-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트 (1.5 g, 4.4 mmol), 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민 (888 mg, 4.8 mmol), Pd₂dba₃ (202 mg, 0.22 mmol), Xantphos (127 mg, 0.22 mmol) 및 K₃PO₄ (1.9 g, 8.8 mmol)의 탈기된 용액을 환류 온도로 가열하고, 4 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여과 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기층을 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 에틸 아세테이트:시클로헥산, 구배 0:100 → 40:60)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였으며, 이는 정치시켰을 때 결정화되었다 (1.2 g, 75%). LCMS (방법 B): R_T = 4.39 min, M+H⁺ = 374.

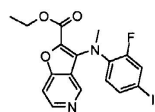
단계 7: 에틸 5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트



디클로로메탄 (10 ml) 중 에틸 5-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트 (1.2 g, 3.2 mmol)의 용액에 5 °C에서 디클로로메탄 (5 ml) 중 요오드 모노클로라이드 (674 mg, 4.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 °C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 나트륨 티오술페이트의 포화 수용액을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 고온 에탄올로 분쇄하고, 밤새 실온에서 숙성시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집한 후에, 차가운 에탄올로 세척하고, 이어서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (864 mg, 63%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (dd, J=9.6 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J=8.4 Hz, 1.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.2Hz, 8.2 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

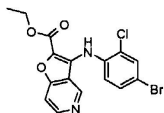
3-((2-플루오로-4-요오도페닐)메틸아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 45 mg, 1.12 mmol)을 DMF (3 mL) 중 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (430 mg, 1.0 mmol) 및 요오도메탄 (310 μl, 4.98 mmol)의 교반된 용액에 비활성 분위기 하에서 나누어 첨가하였다. 이 혼합물을 3 시간 동안 교반한 후에, 염수로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3×40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE 구배 40:100 → 100:100 에

테르)를 이용하여 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (57 mg, 13%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.26$ min; $M+H^+$ 440.

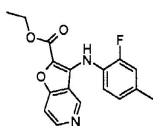
[0478] 3-(4-브로모-2-클로로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0479]

[0480] 톨루엔 (5 ml) 중 3-트리플루오로메탄술포닐옥시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (300 mg, 0.88 mmol), 4-브로모-2-플루오로 아닐린 (201 mg, 0.97 mmol), Pd_2dba_3 (40 mg, 0.044 mmol), Xantphos (59 mg, 0.044 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (373 mg, 1.76 mmol)의 탈기된 용액을 환류 온도에서 아르곤 분위기 하에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 헥산:디에틸에테르, 구배 80:20 → 50:50)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (177 mg, 51%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.76$ min, $M+H^+$ = 395/397.

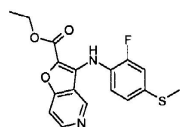
[0481] 3-(4-메틸-2-플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0482]

[0483] 톨루엔 (10 ml) 중 3-아미노-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (300 mg, 1.46 mmol), 4-브로모-3-플루오로톨루엔 (277 μ l, 2.19 mmol), Pd_2dba_3 (67 mg, 0.073 mmol), Xantphos (84 mg, 0.15 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (620 mg, 2.92 mmol)의 탈기된 용액을 환류 온도에서 아르곤 분위기 하에 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 헥산:디에틸에테르, 구배 100:0 → 75:25)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (252 mg, 55%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.14$ min, $M+H^+$ = 315.

[0484] 3-(2-플루오로-4-메틸술포닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0485]

[0486] 단계 1: 4-브로모-3-플루오로-벤젠티올

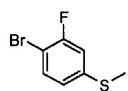


[0487]

[0488] 4-브로모-3-플루오로-벤젠술포닐 클로라이드 (324 μ l, 2.19 mmol)를 디메틸포름아미드 (125 μ l) 및 디클로로메탄 (5 ml)의 혼합물 중 트리페닐포스핀 (1.73 g, 6.58 mmol)의 용액에 적가하였다. 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후에, 1M 수성 염산 (5 ml)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 진공에서 농축하고, 생성된 잔류물을 1M 수성 수산화나트륨 (10 ml)에 넣었다. 생성된 현탁액을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고, 여액을 에테르 (10 ml×3)로 세척한 후에, 1M 수성 염산 (10 ml)을 첨가하여 중화시켰다. 용액을 에테르 (10 ml×3)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 이어서 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (225 mg, 50%).

[0489] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.47 (1H, dd, $J = 8.4, 7.5$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz), 6.93 (1H, ddd, $J = 8.4, 2.1, 0.7$ Hz), 3.54 (1H, br s).

[0490] 단계 2: 1-브로모-2-플루오로-4-메틸술팜닐-벤젠

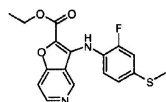


[0491]

[0492] 테트라히드로푸란 (3 ml) 중 4-브로모-3-플루오로-벤젠티올 (225 mg, 1.09 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 52 mg, 1.31 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 이어서, 요오도메탄 (78 μ l, 1.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20 분에 걸쳐 교반하면서 다시 실온이 되도록 하였다. 디클로로메탄 (10 ml)을 첨가하고, 반응물을 1M 수성 염산으로 킨칭하였다. 층을 분리하고, 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 이어서 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 헥산:디에틸에테르, 구배 100:0 → 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 오일로 수득하였다 (208 mg, 86%).

[0493] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.43 (1H, dd, J= 8.4, 7.2), 7.00 (1H, dd, J= 9.4, 2.3), 6.91 (1H, ddd, J=8.4, 2.1, 0.7), 2.48 (3H, s).

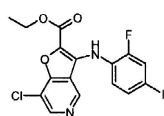
[0494] 단계 3: 3-(2-플루오로-4-메틸술팜닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0495]

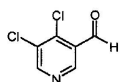
[0496] 톨루엔 (3 ml) 중 3-아미노-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (121 mg, 0.59 mmol), 1-브로모-2-플루오로-4-메틸술팜닐-벤젠 (195 mg, 0.88 mmol), Pd₂dba₃ (27 mg, 0.030 mmol), Xantphos (34 mg, 0.059 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (250 mg, 1.18 mmol)의 탈기된 용액을 환류 온도에서 아르곤 분위기 하에 60 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 헥산:디에틸에테르, 구배 100:0 → 50:50)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (128 mg, 63%). LCMS (방법 B): R_T = 3.24 min, M+H⁺ = 347.

[0497] 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-카르복실산 에틸 에스테르



[0498]

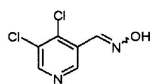
[0499] 단계 1: 4,5-디클로로피리딘-3-카르보알데히드



[0500]

[0501] THF (60 ml) 중 디이소프로필아민 (10.73 ml, 75.9 mmol)의 용액에 -40 °C에서 n-부틸리튬 (47.45 ml, 75.9 mmol, hexan 중 1.6M)을 첨가하고, 용액을 15 분 동안 -40 °C에서 교반한 후에, -70 °C로 냉각시켰다. THF (30 ml) 중 3,4-디클로로피리딘 (10.7 g, 72.3 mmol)의 용액을 -65 °C 미만의 온도가 유지되도록 적가하였다. 반응물을 -70 °C에서 2 시간 동안 교반한 후에 DMF (6.74 ml, 86.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 -40 °C에서 1 시간 동안 교반한 후에, -5 °C로 가온한 다음 3 분에 걸쳐 빠르게 교반하면서 포화 암모늄 클로라이드 용액 (50 ml)을 조심스럽게 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 (150 ml) 및 디클로로메탄 (150 ml) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄 (2×100 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후에, 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:에틸 아세테이트 구배 100:0 → 94:6)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 왁스성 고체로 수득하였다 (8.01 g, 63%).

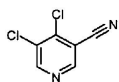
[0502] 단계 2: 4,5-디클로로피리딘-3-카르브알데히드 옥심



[0503]

[0504] 에탄올 (50 ml) 중 4,5-디클로로피리딘-3-카르브알데히드 (8.01 g, 45.51 mmol)의 용액을 물 (50 ml) 중 히드록실아민 히드로클로라이드 (3.48 g, 50.06 mmol)의 빠르게 교반된 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 45 분 동안 교반한 후에 에틸 아세테이트 (100 ml) 및 물 (100 ml) 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2×50 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후에 진공에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (8.3 g, 96%).

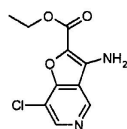
[0505] 단계 3: 4,5-디클로로니코티노니트릴



[0506]

[0507] 디클로로메탄 (150 ml) 중 4,5-디클로로피리딘-3-카르브알데히드 옥심 (7.84 g, 41.05 mmol)의 현탁액에 카르보닐 다이이미다졸 (7.99 g, 49.26 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 환류 온도로 1.5 시간 동안 가열한 후에 포화 수성 중탄산나트륨 (70 ml) 및 물 (70 ml)로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:디클로로메탄 구배 20:80 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (0.53 g, 72%). LCMS (방법 B): $R_T = 2.86$ min, 이온은 존재하지 않았다.

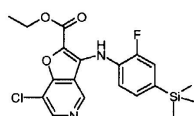
[0508] 단계 4: 3-아미노-7-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0509]

[0510] DMF (15 ml) 중 에틸 글리콜레이트 (1.48 ml, 15.7 mmol)의 용액에 -10 °C에서 수소화나트륨 (0.63 g, 15.7 mmol, 오일 중 60% 분산액)을 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 35 분 동안 교반한 후에 -40 °C로 냉각시켰다. DMF (5 ml) 중 3,4-디클로로니코티노니트릴 (0.906 g, 5.24 mmol)의 용액을 적가한 후에 반응물을 30 분 동안 -15 °C로 가온한 다음 1 시간 동안 -5 °C로 가온하였다. 혼합물을 10:1 물/아세트산 (25 ml)에 붓고, 물 (25 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×30 ml)로 추출하였다. 수성상을 포화 수성 중탄산나트륨으로 pH 8이 되도록 한 후에 에틸 아세테이트 (2×25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 에틸 아세테이트:트리에틸아민 98:2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (0.60 g, 48%). LCMS (방법 B): $R_T = 2.79$ min, $M+H^+ = 241, 243$.

[0511] 단계 5: 7-클로로-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르

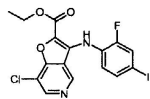


[0512]

[0513] 톨루엔 (100 ml) 중 3-아미노-7-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (4.16 g, 17.3 mmol)의 용액에 탄산세슘 (11.27 g, 34.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 탈기시켰다 (아르곤/진공). 여기에 트리플루오로-메탄술폰산 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐 에스테르 (7.1 g, 22.5 mmol), Pd_2dba_3 (395 mg, 0.432 mmol) 및 Xantphos (0.5 g, 0.865 mmol)를 첨가하고, 용기를 아르곤으로 플러싱하였다. 반응 혼합물을 19 시간 동안 환류 온도로 가열하고, 냉각시키고, 포화 암모늄 클로라이드 (150 ml)에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3×60 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:디클로로메탄 구배 1:0 → 0:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수

득하였다 (5.13 g, 73%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.80$ min, $M+H^+ = 407, 409$.

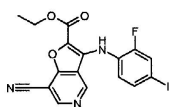
[0514] 단계 6: 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-카르복실산 에틸 에스테르



[0515]

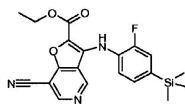
[0516] 디클로로메탄 (25 ml) 중 7-클로로-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)푸로[3,2c]-피리딘-카르복실산 에틸 에스테르 (250 mg, 0.615 mmol)의 용액에 0 °C에서 요오드 모노클로라이드 (1.23 ml, 1.23 mmol, 디클로로메탄 중 1M 용액)를 첨가하고, 용액을 이 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 나트륨 티오솔페이트의 포화 용액 (5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 포화 나트륨 티오솔페이트 (25 ml)에 부었다. 수성층을 디클로로메탄 (2×25 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:디클로로메탄 구배 1:0 → 0:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 왁스성 고체로 수득하였다 (0.22 g, 78%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.30$ min, $M+H^+ = 461, 463$.

[0517] 7-시아노-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-카르복실산 에틸 에스테르



[0518]

[0519] 단계 1: 7-시아노-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-카르복실산 에틸 에스테르



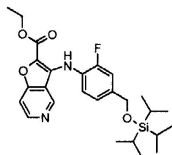
[0520]

[0521] DMF (15 ml) 중 7-클로로-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)푸로[3,2-c]-피리딘-카르복실산 에틸 에스테르 (0.64 g, 1.57 mmol)의 용액에 시안화아연(II) (0.22 g, 12.63 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 탈기시켰다 (아르곤/진공). 이어서, Pd_2dba_3 (72 mg, 0.079 mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐 (S-Phos, 65 mg, 0.158 mmol)을 첨가하고, 용기를 아르곤으로 플러싱하고, 밀폐시킨 후에 마이크로파 조하에 30 분 동안 150 °C로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 톨루엔 (3×15 ml)으로 공비시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:디클로로메탄 구배 1:0 → 0:1, 이어서 디클로로메탄 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (0.46 g, 74%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.52$ min, $M+H^+ = 398$.

[0522] 단계 2: 7-시아노-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-카르복실산 에틸 에스테르

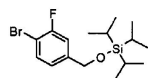
[0523] 디클로로메탄 (40 ml) 중 7-시아노-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)푸로[3,2c]-피리딘-카르복실산 에틸 에스테르 (0.46 g, 1.16 mmol)의 용액에 0 °C에서 요오드 모노클로라이드 (2.32 ml, 2.32 mmol, 디클로로메탄 중 1M 용액)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 이 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 나트륨 티오솔페이트 (5 ml)의 포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 포화 나트륨 티오솔페이트 (35 ml)에 부었다. 수성층을 디클로로메탄 (2×25 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후에 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:에틸 아세테이트 구배 10:0 → 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 왁스성 고체로 수득하였다 (0.36 g, 69%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.10$ min, $M+H^+ = 452$.

[0524] 3-(2-플루오로-4-트리이소프로필실라닐옥시메틸-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0525]

[0526] 단계 1: (4-브로모-3-플루오로-벤질옥시)-트리이소프로필-실란.



[0527]

[0528] DMF (10 mL) 중 (4-브로모-3-플루오로-페닐)-메탄올 (410 mg, 2.0 mmol) 및 이미다졸 (163 mg, 2.4 mmol)의 용액에 트리이소프로필릴 클로라이드 (0.472 mL, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 단리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (643 mg, 89%).

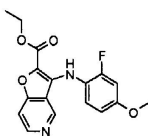
[0529]

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.48 (dd, J=8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.04-1.24 (m, 21H).

[0530] 단계 2: 3-(2-플루오로-4-트리이소프로필실라닐옥시메틸-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르

[0531] 톨루엔 (1 mL) 중 3-아미노-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (206 g, 1.0 mmol), (4-브로모-3-플루오로-벤질옥시)-트리이소프로필-실란 (433 mg, 1.2 mmol), Pd₂dba₃ (36 mg, 0.039 mmol), Xantphos (46 mg, 0.08 mmol) 및 K₃PO₄ (297 mg, 1.4 mmol)의 탈기된 용액을 110 °C로 가열한 후에 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후에, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 흑색 오일을 수득하였다. 이 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, MeOH:DCM, 구배 0:100 → 5:95)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (166 mg, 34%). LCMS (방법 B): R_T = 5.39 min, M+H⁺ = 487.

[0532] 3-(2-플루오로-4-메톡시-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0533]

[0534] 단계 1: 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시-벤젠.



[0535]

[0536] 무수 THF (10 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-페놀 (500 mg, 2.62 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 115 mg, 2.88 mmol)을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 분 동안 교반한 후에 요오도메탄 (0.500 mL, 8.0 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후에, EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 탄산수소나트륨의 포화 용액으로 세척한 후에 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로 수득하였다 (518 mg, 96%).

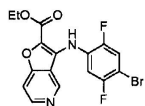
[0537]

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.41 (dd, J=8.8, 8.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.61 (ddd, J=8.8, 2.8, 1.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

[0538] 단계 2: 3-(2-플루오로-4-메톡시-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르

[0539] 톨루엔 (5 ml) 중 3-아미노-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (206 g, 1.0 mmol), 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시-벤젠 (246 mg, 1.2 mmol), Pd₂dba₃ (46 mg, 0.050 mmol), Xantphos (58 mg, 0.10 mmol) 및 K₃PO₄ (254 mg, 1.2 mmol)의 탈기된 용액을 110 °C로 가열한 후에 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후에, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 이 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, MeOH:DCM, 구배 0:100 → 10:90)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (130 mg, 39%). LCMS (방법 B): R_T = 2.93 min, M+H⁺ = 331.

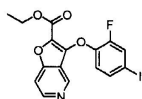
[0540] 에틸 3-(4-브로모-2,5-디플루오로페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트



[0541]

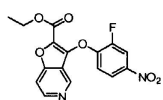
[0542] 톨루엔 (7.5 ml) 중 에틸 3-(트리플루오로메탄술포닐옥시)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (678 mg, 2.00 mmol), 4-브로모-2,5-디플루오로아닐린 (670 mg, 3.22 mmol), Pd₂dba₃ (147 mg, 0.160 mmol), Xantphos (97.0 mg, 0.168 mmol) 및 미분된 K₃PO₄ (793 mg, 3.74 mmol)의 탈기된 용액을 밀폐된 튜브에서 밤새 105 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후에, 에틸 아세테이트 (15 ml)로 희석하고, 실리카 겔 플러그 (에틸 에테르 중에 15 ml 패킹됨)를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 보다 많은 에틸 아세테이트 (20 ml)로 세척한 후에, 여액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 5:3:2 헥산-메틸렌 클로라이드-에틸 에테르 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체로 수득하였다 (329 mg, 41%).

[0543] 3-(2-플루오로-4-요오도-페녹시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0544]

[0545] 단계 1: 3-(2-플루오로-4-니트로-페녹시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0546]

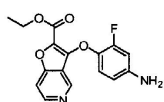
[0547] 에틸 3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (2.70 g, 13.0 mmol)에 이어 3,4-디플루오로 니트로벤젠 (2.89 mL, 26.1 mmol), 및 18-크라운-6 (3.45 g, 13.0 mmol)을 DMF (30 mL) 중 수소화칼륨 (1.10 g, 27.4 mmol)의 현탁액에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 100 °C로 가열한 후에, 실온으로 냉각시키고, 물/염수 혼합물에 부었다. 수성층을 EtOAc로 3회 추출한 후에, 합한 유기물을 염수로 1회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (30-80% EtOAc:Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 시럽으로 수득하였다 (442 mg, 10% 수율).

LCMS

(방법 C): R_T = 2.07 min, M+H⁺ = 347. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 8.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J = 9.2, 2.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0548]

[0549] 단계 2: 3-(4-아미노-2-플루오로-페녹시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0550]

[0551] Fe 분말 (299 mg, 5.36 mmol)을 에탄올 (8 mL) 및 2N 수성 HCl (8 mL) 중 3-(2-플루오로-4-니트로-페녹시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (460 mg, 1.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C로 가열한 후에, 실온으로 냉각시켰다. 반응하지 않은 철을 자석으로 제거한 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 물 및 에탄올 각각 10 mL를 첨가한 후에 고체 중탄산나트륨 (1.5 g)을 첨가하였다. 실리카 겔 3.2 g을 첨가하고, 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (40-80% EtOAc:Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 발포체로 수득하였다 (130 mg, 31% 수율).

LCMS

(방법 C): $R_T = 1.35$ min, $M+H^+ = 317$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 8.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 5.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.44 (ddd, $J = 8.8, 2.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.81 (br, 2H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0552]

[0553] 단계 3: 3-(2-플루오로-4-요오도-페녹시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르

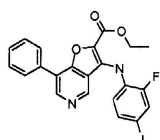
[0554] 아질산나트륨 (0.382M 수용액 1.18 mL)을 HCl의 2M 수용액 (3.5 mL) 중 3-(4-아미노-2-플루오로-페녹시)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (130 mg, 0.41 mmol)의 현탁액에 0 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 45 분 동안 0 °C에서 교반한 후에, 요오드화나트륨 (1.39M 수용액 1.18 mL, 1.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 0 °C 내지 실온에서 교반하였다. 수산화나트륨 (1N 수용액 7 mL) 및 $Na_2S_2O_3$ (포화 수용액 5 mL)을 첨가하고, 수성층을 CH_2Cl_2 로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (30-70% EtOAc:Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (60 mg, 30% 수율).

LCMS (방법 C): $R_T = 2.29$ min, $M+H^+ =$

428. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 8.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 6.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

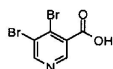
[0555]

[0556] 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-7-페닐푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0557]

[0558] 단계 1: 4,5-디브로모니코틴산



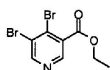
[0559]

[0560] 5-브로모니코틴산 (25.25 g, 125 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 (500 mL) 중의 용액으로 질소하에 교반하고, -70 °C로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 1 시간에 걸쳐 리튬 디이소프로필아미드 (1.8M, 144 mL, 260 mmol)를 적가하여 처리하였다. 첨가 완료된 후에, 용액을 -55 °C에서 2.5 시간 동안 교반한 다음 -70 °C로 냉각시키고, 30 분에 걸쳐 1,2-디브로모테트라클로로에탄 (50 g, 154.5 mmol)을 나누어 첨가하여 처리하였다. 30 분 동안 교반한 후에, 혼합물을 2 시간에 걸쳐 -20 °C로 가온한 후에 물 (150 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 이어서, 유기 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물 (500 mL)로 희석한 후에, 에틸 아세테이트로 세척한 다음 수성층을 c. HCl로 pH 3.00으로 산성화시켰다. 침전된 생성물을 여과에 의해 수집하고, 60 °C에서 진공에서 건조시켜 표제 화합물 (14.2 g)을 수득하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축하여 추가의 표제 화합물을 수득하였다 (18.6 g, 총 수득량 32.8 g, 93%).

[0561]

^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) 8.92 (s, 1H), 8.73 (s, 1H).

[0562] 단계 2: 4,5-디브로모니코틴산 에틸 에스테르



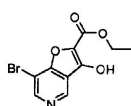
[0563]

[0564] 4,5-디브로모니코틴산 (32.8 g, 116.7 mmol)을 아세트니트릴 (550 ml) 중 현탁액으로 실온에서 교반하고, 1,1'-카르보닐디이미다졸 (29.87 g, 180 mmol)을 10분에 걸쳐 나누어 첨가하여 처리하였다. 생성된 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 시간 후에, 에탄올 (78 ml)을 첨가하고, 추가로 48 시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 용액을 여과하고, 여액을 진공에서 증발시켜 밝은 갈색 오일을 수득하였다. 오일을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 용액을 물로 세척한 후에 염수로 세척한 다음 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂ 디클로로메탄 용출액)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (20.6 g 57 %).

[0565]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 4.45 (q, 2H J = 7.0 Hz), 1.39 (t, 3H J = 7.0 Hz)

[0566] 단계 3: 7-브로모-3-히드록시푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



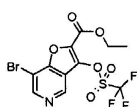
[0567]

[0568] 무수 DMF (50 ml) 중 에틸 글리콜레이트 (6.30 ml, 66.5 mmol)의 용액을 10 °C 미만의 온도가 유지되도록 냉각시키면서 무수 DMF (80 ml) 중 수소화나트륨 (8.00 g, 60% 분산액, 200 mmol)의 교반된 현탁액에 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 30 분 동안 교반한 다음, 다시 10 °C 미만의 온도를 유지시키면서 4,5-디브로모니코틴산 에틸 에스테르 (20.60 g, 66.5 mmol)를 무수 DMF (50 ml) 중 용액으로 적가하였다. 생성된 어두운 적색/갈색 용액을 실온으로 1.5 시간에 걸쳐 서서히 가온한 후에 켄칭하고, 수성 1M HCl로 pH 3.00으로 산성화시켰다. 생성된 고체 침전물을 여과에 의해 수집하고, 잔류물을 물로 세척한 후에 차가운 아세톤으로 세척하고, 진공에서 45 °C에서 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (11.98 g 63%).

[0569]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 9.13 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 4.35 (q, 2H J = 7.3 Hz), 1.33 (t, 3H J = 7.3 Hz). LCMS (방법 B): R_T = 2.82 min, M+H⁺ = 286, 288.

[0570] 단계 4: 7-브로모-3-트리플루오로메탄술폰포닐옥시푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



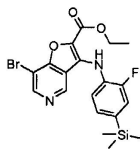
[0571]

[0572] 무수 DCM (70 ml) 중 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (8.32 ml, 49.66 mmol)을 무수 DCM (400 ml) 중 7-브로모-3-히드록시푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (12.80 g, 44.7 mmol) 및 피리딘 (10.88 ml, 128 mmol)의 교반된 용액에 5 내지 10 °C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 1.5 시간 동안 5 내지 10 °C에서 교반한 후에 3 시간에 걸쳐 실온으로 서서히 가온한 다음, 16 시간 동안 정지시켰다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 1M 수성 HCl, 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 후에, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 밝은 갈색 오일을 수득하였다. 이 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 디클로로메탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (11.84 g, 63%).

[0573]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 4.55 (q, 2H J = 7.2 Hz), 1.47 (t, 3H J = 7.2 Hz).

[0574] 단계 5: 7-브로모-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0575]

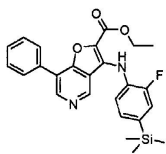
[0576] 7-브로모-3-트리플루오로메탄술폰닐옥시푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (11.84 g, 28.3 mmol)를 무수 톨루엔 (160 ml) 중에서 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.0 g, 1.20 mmol), Xantphos (0.572 g, 1.0 mmol) 및 삼염기성 인산 칼륨 (11.25 g, 53.75 mmol)과 교반하였다. 혼합물을 탈기시킨 후에 무수 톨루엔 (10 ml) 중 2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아민 (5.38 g, 29.54 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 다시 탈기시킨 후에 115 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배한 후에 여과하고, 층을 분리하였다. 유기층을 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 갈색 고체를 수득하였다. 고체를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM 중 30% 시클로헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (7.1 g, 55%).

¹H

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 4.50 (q, 2H J = 7.0 Hz), 1.47 (t, 3H J = 7.0 Hz), 0.29 (s, 9H). LCMS (방법 B): $R_T = 4.81$ min, $M+H^+ = 451, 453$.

[0577]

[0578] 단계 6: 3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아미노)-7-페닐푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0579]

[0580] 7-브로모-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (100 mg, 0.22 mmol)를 에탄올 (2 ml) 중에서 아르곤 하에 페닐 보론산 (30 mg, 0.242 mmol)과 현탁액으로 실온에서 교반하였다. 20 분 동안 교반한 후에, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.66 μmol), 트리페닐 포스핀 (0.5 mg, 0.002 mmol) 및 2M 수성 Na_2CO_3 (130 μl , 0.264 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 탈기시킨 후에 환류 온도에서 아르곤 하에 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석한 후에 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척한 후에 염수로 세척한 다음 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 황색 고체를 수득하였다. 이 고체를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM 중 30% 시클로헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (31 mg, 31%).

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.87 (d,

2H J = 7.80 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 3H), 4.33 (q, 2H J = 7.0 Hz), 1.43 (t, 3H J = 7.0 Hz), 0.30 (s, 9H). LCMS (방법 B): $R_T = 4.91$ min, $M+H^+ = 449$.

[0581]

[0582] 단계 7: 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-7-페닐푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르

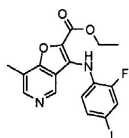
[0583] 3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아미노)-7-페닐푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (30 mg, 0.067 mmol)를 0 내지 5 °C에서 DCM (2 ml) 중 용액으로 교반하고, DCM 중 1M ICl (130 μl , 0.13 mmol)을 적가하여 처리하였다. 생성된 혼합물을 0 내지 5 °C에서 2 시간 동안 교반한 후에 1M 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 ml)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다 (정량적).

¹H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.87 (d, 2H J = 7.80 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.59-7.44 (m, 5H), 7.05 (t, 1H J = 8.50 Hz), 4.47 (q, 2H J = 7.10 Hz), 1.43 (t, 3H J = 7.10 Hz).

LCMS (방법 B): $R_T = 4.40$ min, $M+H^+ = 503$.

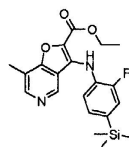
[0584]

[0585] 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-7-메틸푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0586]

[0587] 단계 1: 3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아미노)-7-메틸푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0588]

[0589] 7-브로모-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (1.0 g, 2.2 mmol)를 무수 1,4-디옥산 (5 ml) 중에서 탄산칼륨 (456.5 mg, 3.3 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0) (255 mg, 0.22 mmol) 및 트리메틸보톡신 (305 μ l, 2.2 mmol)과 교반하였다. 반응 혼합물을 탈기시킨 후에 110 $^{\circ}$ C에서 아르곤 하에 6 시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, 16 시간 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 이어서 여과하고, 진공에서 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 조질의 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM 중 30% 시클로헥산, 이어서 DCM 중 1% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (710 mg, 83%)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 3H), 4.48 (q, 2H J = 7.0 Hz), 2.54 (s, 3H), 1.46 (t, 3H J = 7.0 Hz), 0.29 (s 9H). LCMS (방법 B): R_T = 4.12 min, $M+H^+$ = 387.

[0590]

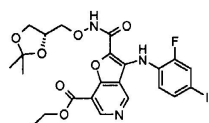
[0591] 단계 2: 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-7-메틸푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르

[0592] 3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐페닐아미노)-7-메틸푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (710 mg, 1.84 mmol)를 DCM (25 ml) 중 용액으로 0 내지 5 $^{\circ}$ C에서 교반하고, DCM 중 1M ICl (3.5 ml, 3.5 mmol)을 적가하여 처리하였다. 생성된 혼합물을 0 내지 5 $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 교반한 후에 1M 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (12 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 물, 염수로 세척한 후에, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 조질의 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , 구배 DCM 중 0-1% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (448 mg, 55%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H J = 9.8, 1.9 Hz), 7.44 (dt, 1H J = 8.4, 1.3 Hz), 7.00 (t, 1H J = 8.5 Hz), 4.48 (q, 2H J = 7.0 Hz), 2.53 (s, 3H), 1.46 (t, 3H J = 7.0 Hz). LCMS (방법 B): R_T = 3.39 min, $M+H^+$ = 441.

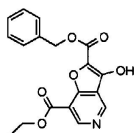
[0593]

[0594] 2-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시카르바모일)-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르



[0595]

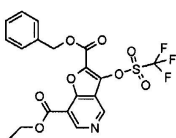
[0596] 단계 1: 3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-2,7-디카르복실산 2-벤질 에스테르 7-에틸 에스테르



[0597]

[0598] DMF (5 ml) 중 4-클로로-피리딘-3,5-디카르복실산 디에틸 에스테르 (250 mg, 0.971 mmol) 및 벤질 글리콜레이트 (145 μ l, 1.019 mmol)의 용액에 0 °C에서 수소화나트륨 (97 mg, 2.43 mmol, 광유 중 60% 분산액)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 3 시간 동안 교반한 후에 아세트산 (1 ml)을 첨가하여 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 진공에서 농축하고, 생성된 잔류물을 물에서 분쇄하고, 여과하였다. 생성된 고체를 메탄올/물로 부터 재결정화시켜 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (120 mg, 36%). LCMS (방법 B): R_T = 3.29 min, $M+H^+$ = 342.

[0599] 단계 2: 3-트리플루오로메탄술포닐옥시-푸로[3,2-c]피리딘-2,7-디카르복실산 2-벤질 에스테르 7-에틸 에스테르



[0600]

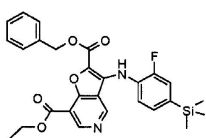
[0601] 디클로로메탄 (1.5 ml) 중 3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-2,7-디카르복실산 2-벤질 에스테르 7-에틸 에스테르 (120 mg, 0.352 mmol) 및 피리딘 (85 μ l, 1.056 mmol)의 용액에 0 °C에서 트리플루오로메탄술포산 무수물 (63 μ l, 0.37 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 90 분 동안 교반한 후에, 디클로로메탄 (30 ml) 및 0.1M HCl (10 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 포화 중탄산나트륨 (10 ml)으로 세척한 후에 염수 (10 ml)로 세척하였다. 분리된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후에 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (88 mg, 53%).

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

9.27 (1H, s), 9.17 (1H, s), 7.48 (2H, m), 7.38 (3H, m), 5.48 (2H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0602]

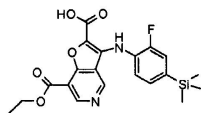
[0603] 단계 3: 3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2,7-디카르복실산 2-벤질 에스테르 7-에틸 에스테르



[0604]

[0605] 톨루엔 (1.5 ml) 중 3-트리플루오로메탄술포닐옥시-푸로[3,2-c]피리딘-2,7-디카르복실산 2-벤질 에스테르 7-에틸 에스테르 (88 mg, 0.186 mmol) 및 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민 (41 mg 0.223 mmol)의 용액에 인산칼륨 (55 mg, 0.26 mmol)을 첨가한 후에 혼합물을 탈기시켰다. Pd_2dba_3 (8.5 mg, 0.0093 mmol) 및 Xantphos (11 mg, 0.0186 mmol)를 이 혼합물에 첨가하고, 용기를 아르곤으로 플러싱하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 환류 온도로 가열하고, 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 세척하면서 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하였다. 여액을 포화 중탄산나트륨 (10 ml)으로 세척한 후에, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:t-부틸 메틸 에테르 구배 1:0 $\rightarrow$ 3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (48 mg, 51%). LCMS (방법 B): R_T = 4.89 min, $M+H^+$ = 507.

[0606] 단계 4: 3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2,7-디카르복실산 7-에틸 에스테르



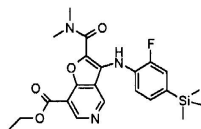
[0607]

[0608] 에틸 아세테이트 (2 ml) 중 3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2,7-디카르복실산 2-벤질 에스테르 7-에틸 에스테르 (48 mg, 0.0949 mmol)의 용액에 질소하에 탄소 상 팔라듐 (12 mg, 활성화된 목탄 상 10% 팔라듐)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 2 시간 동안 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하면서 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 표제 생성물을 무색 오일로 수득하였다 (34 mg, 86%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.31$ min, $M+H^+ = 417$, $[M-H]^- = 415$.

[0609] 단계 5: 2-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시카르바모일)-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르

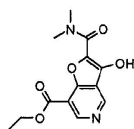
[0610] 디클로로메탄 (2 ml) 중 2-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시카르바모일)-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르 (37 mg, 0.068 mmol)의 용액에 -5 °C에서 요오드 모노클로라이드 (136 μ l, 0.136 mmol, 디클로로메탄 중 1M 용액)를 첨가하고, 용액을 이 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 나트륨 티오솔페이트의 포화 용액 (5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 포화 나트륨 티오솔페이트 (15 ml)에 부었다. 수성층을 분리하고, 디클로로메탄 (2×25 ml)으로 추출한 후에, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:에틸 아세테이트 구배 1:0 → 0:1, 이어서 디클로로메탄 중 15% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 왁스성 고체로 수득하였다 (29 mg, 71%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.92$ min, $M+H^+ = 600$.

[0611] 2-디메틸카르바모일-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르



[0612]

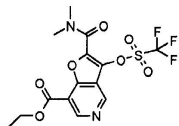
[0613] 단계 1: 2-디메틸카르바모일-3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르



[0614]

[0615] DMF (7 ml) 중 4-클로로-피리딘-3,5-디카르복실산 디에틸 에스테르 (430 mg, 1.67 mmol) 및 2-히드록시-N,N-디메틸-아세트아미드 (189 mg, 1.84 mmol)의 용액에 0 °C에서 수소화나트륨 (200 mg, 5.01 mmol, 광유 중 60% 분산액)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산 (1 ml)을 첨가하여 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 진공에서 농축하고, 생성된 잔류물을 물에서 분쇄하고, 여과하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (200 mg, 43%). LCMS (방법 B): $R_T = 2.73$ min, $M+H^+ = 279$.

[0616] 단계 2: 2-디메틸카르바모일-3-트리플루오로메탄술포닐옥시-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르



[0617]

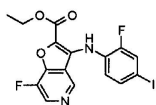
[0618] 디클로로메탄 (7 ml) 중 2-디메틸카르바모일-3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르 (440 mg, 1.58 mmol) 및 피리딘 (0.38 ml, 4.74 mmol)의 용액에 0 °C에서 트리플루오로메탄술포산 무수물 (0.29 ml,

1.74 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 120 분 동안 교반한 후에 디클로로메탄 (50 ml) 및 0.1M HCl (20 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 (20 ml)으로 세척한 후에 염수 (20 ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후에 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (144 mg, 22%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.39$ min, $M+H^+ = 411$.

[0619] 단계 3: 2-디메틸카르바모일-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르

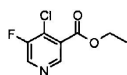
[0620] 톨루엔 (3 ml) 중 2-디메틸카르바모일-3-트리플루오로메탄술폰닐옥시-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르 (144 mg, 0.351 mmol) 및 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민 (90 mg 0.492 mmol)의 용액에 인산칼륨 (149 mg, 0.70 mmol)을 첨가한 후에 혼합물을 탈기시켰다. Pd_2dba_3 (16.1 mg, 0.0176 mmol) 및 Xantphos (20 mg, 0.035 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 용기를 아르곤으로 플리싱하였다. 이어서, 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류 온도로 가열하고, 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 세척하면서 하이플로(Hyflo)를 통해 여과하였다. 여액을 포화 중탄산나트륨 (30 ml)으로 세척하고, 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:t-부틸 메틸 에테르 구배 3:1 → 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (84 mg, 54%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.58$ min, $M+H^+ = 444$.

[0621] 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0622]

[0623] 단계 1: 4-클로로-5-플루오로-니코틴산 에틸 에스테르

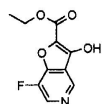


[0624]

[0625] 티오닐 클로라이드 (3 ml) 중 4-클로로-5-플루오로-니코틴산 (0.36 g, 2.06 mmol)의 현탁액을 고체가 대부분 용해될 때까지 80 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 톨루엔 (2×20 ml)으로 공비시켰다. 생성된 잔류물을 에탄올 (5 ml) 및 디이소프로필에틸아민 (1.76 ml, 10.31 mmol)에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 0.1M HCl로 세척한 후에 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:에틸 아세테이트 구배 1:0 → 92:8)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (415 mg, 99%).

[0626] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.46 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.86 (1H, s).

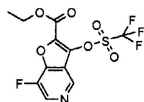
[0627] 단계 2: 7-플루오로-3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0628]

[0629] DMF (10 ml) 중 4-클로로-5-플루오로-니코틴산 에틸 에스테르 (400 mg, 1.975 mmol) 및 에틸 글리콜레이트 (196 μ l, 2.074 mmol)의 용액에 0 °C에서 수소화나트륨 (158 mg, 3.95 mmol, 광유 중 60% 분산액)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온한 후에 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산 (1.5 ml)을 첨가하여 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 진공에서 농축하고, 생성된 잔류물을 물에서 분쇄하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (460 mg, 정량적). LCMS (방법 B): $R_T = 2.59$ min, $M+H^+ = 226$.

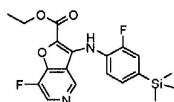
[0630] 단계 3: 7-플루오로-3-트리플루오로메탄술포닐옥시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0631]

[0632] 디클로로메탄 (10 ml) 중 7-플루오로-3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (460 mg, 1.97 mmol) 및 피리딘 (0.48 ml, 5.91 mmol)의 용액에 0 °C에서 트리플루오로메탄술포산 무수물 (612 mg, 2.17 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 90 분 동안 교반한 후에 디클로로메탄 (50 ml) 및 0.1M HCl (20 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 단리하고, 포화 중탄산나트륨 (20 ml)으로 세척한 후에 염수 (20 ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후에 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (470 mg, 67%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.76$ min, $M+H^+ = 358$.

[0633] 단계 4: 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



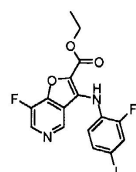
[0634]

[0635] 톨루엔 (15 ml) 중 7-플루오로-3-트리플루오로메탄술포닐옥시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (470 mg, 1.32 mmol) 및 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민 (337 mg, 1.84 mmol)의 용액에 인산칼륨 (558 mg, 2.63 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 탈기시켰다. Pd_2dba_3 (60.5 mg, 0.066 mmol) 및 Xantphos (76.5 mg, 0.132 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 용기를 아르곤으로 플러싱하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 환류 온도로 가열하고, 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 세척하면서 하이플로를 통해 여과하였다. 여액을 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:에틸 아세테이트 구배 1:0 → 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (490 mg, 95%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.70$ min, $M+H^+ = 391$.

[0636] 단계 5: 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르

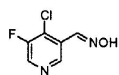
[0637] 디클로로메탄 (8 ml) 중 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (490 mg, 1.256 mmol)의 용액에 -10 °C에서 요오드 모노클로라이드 (2.51 ml, 2.51 mmol, 디클로로메탄 중 1M 용액)를 첨가하고, 용액을 -10 °C 내지 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 나트륨 티오솔페이트의 포화 용액 (5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 포화 나트륨 티오솔페이트 (15 ml)에 부었다. 수성층을 단리한 후에 디클로로메탄 (3×25 ml)으로 추출한 다음 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트 구배 1:0 → 3:1, 이어서 디클로로메탄)에 의해 정제하여 조질의 물질을 수득하였다. 조 물질을 시클로헥산에서 분쇄하여 표제 화합물을 황색 왁스성 고체로 수득하였다 (250 mg, 45%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.13$ min, $M+H^+ = 445$.

[0638] 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-카르복실산 에틸 에스테르



[0639]

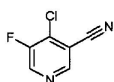
[0640] 단계 1: 4-클로로-5-플루오로-피리딘-3-카르브알데히드 옥심



[0641]

[0642] THF 중 3-플루오로-4-클로로-피리딘 (11.0 g, 84 mmol)의 냉각된 (-78 °C) 용액에 질소하에 리튬 디소프로필아미드 (1.8 M 용액, 47 mL, 84 mmol)를 적가하고, 생성된 용액을 -70 내지 -80 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. DMF (7.68 g, 1.25 eq.)를 적가하고, -78 °C에서 30 분 동안 계속 교반한 후에 반응 혼합물을 얼음/2M HCl에 첨가하였다. 용액을 디에틸에테르로 추출하고, 유기층을 다시 2M HCl로 추출하고, 2개의 수용액을 별도로 유지시켰다. 수성 추출물을 각각 히드록실아민 히드로클로라이드 (8.76 g, 126 mmol)로 처리하고, 탄산칼륨으로 pH 5로 조정하였다. 1 시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트 (×2)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 황갈색 고체로 수득하였다 (11.07 g, 76%). LCMS (방법 B): R_T = 2.49 min, M+H⁺ 175.

[0643] 단계 2: 4-클로로-5-플루오로니코티노니트릴

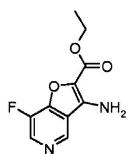


[0644]

[0645] 디클로로메탄 (150 ml) 중 4-클로로-5-플루오로-피리딘-3-카르브알데히드 옥심 (6.8 g, 39.0 mmol)의 현탁액에 카르보닐 디이미다졸 (9.5 g, 58.5 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 환류 온도에서 30 분 동안 가열한 후에 실온으로 냉각시킨 다음 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척한 후에 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축한 후에 생성된 잔류물을 디에틸에테르/시클로헥산에서 분쇄하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (4.05 g, 79%).

[0646] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.71 (1H, d, J = 0.4 Hz), 8.70 (1H, s).

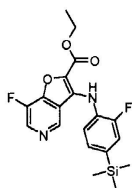
[0647] 단계 3: 3-아미노-7-플루오로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0648]

[0649] 4-클로로-5-플루오로니코티노니트릴 (4.0 g, 25.6 mmol)을 DMF (50 ml)에 용해시키고, 탄산칼륨 (17.8 g, 128 mmol)으로 처리한 후에 에틸 글리콜레이트 (3.64 ml, 38.4 mmol)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 80 °C에서 50 분 동안 가열한 후에, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 용액을 물 (×2)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 고체를 디에틸에테르에서 분쇄하여 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다 (3.58 g, 63%). LCMS (방법 B): R_T = 2.65 min, M+H⁺ 225.

[0650] 단계 4: 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0651]

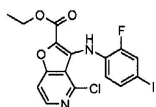
[0652] 톨루엔 (25 ml) 중 3-아미노-7-플루오로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (2.5 g, 11.1 mmol), 트리플루오로-메탄술폰산 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐 에스테르 (4.2 g, 13.3 mmol), Pd₂dba₃ (508 mg, 0.56 mmol), Xantphos (642 mg, 1.12 mmol) 및 Cs₂CO₃ (7.2 g, 22.2 mmol)의 탈기된 용액을 환류 온도에서 1

시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후에, 에틸 아세테이트로 세척하면서 셀라이트(등록상표) 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 구매 시클로hexan 중 0-30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 적색/오렌지색 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 메탄올에서 분쇄하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (2.5 g, 58%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.71$ min, $M+H^+$ 391.

[0653] 단계 5: 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-카르복실산 에틸 에스테르

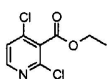
[0654] 디클로로메탄 (60 ml) 중 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)푸로[3,2c]-피리딘-카르복실산 에틸 에스테르 (2.5 g, 6.4 mmol)의 용액에 0 °C에서 요오드 모노클로라이드 (2.08 g, 12.8 mmol, 디클로로메탄 중 용액)를 첨가하고, 용액을 교반하고, 45 분 동안 가온하였다. 침전된 고체를 여과 분리하고, 잔류물을 유지시키고, 여액을 포화 수성 나트륨 티오술파이트로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 여과 및 농축시켜 수득한 잔류물을 합하고, 디에틸에테르에서 분쇄하여 연황갈색 고체 (2.58 g, 91%)를 수득하였다. LCMS (방법 B): $R_T = 4.14$ min, $M+H^+$ = 445.

[0655] 4-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0656]

[0657] 단계 1: 2,4-디클로로-니코틴산 에틸 에스테르



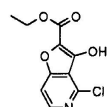
[0658]

[0659] THF (40 ml) 중 디이소프로필아민 (2.4 ml, 16.9 mmol)의 용액에 -78 °C에서 비활성 분위기 하에 n-부틸리튬 (10.6 ml, 16.9 mmol, hexan 중 1.6M)을 첨가하고, 용액을 15 분 동안 -78 °C에서 교반하였다. 2,4-디클로로피리딘 (1.8 mL, 16.9 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 -78 °C에서 2 시간 동안 교반한 후에 에틸 시아노포르메이트 (4.0 ml, 40.4 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온하였다. 이어서, 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 유기층을 중탄산나트륨의 포화 용액으로 세척한 후에 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 헥산:디에틸에테르 구매 1:0 → 4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (1.6 g, 43%).

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 8.34 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 4.49 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 1.43 (3H, t, $J=7.1$ Hz).

[0660]

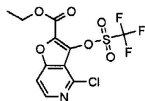
[0661] 단계 2: 4-클로로-3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0662]

[0663] DMF 중 2,4-디클로로-니코틴산 에틸 에스테르 (1.6 g, 7.3 mmol) 및 에틸 글리콜레이트 (0.72 mL, 7.6 mmol)의 용액에 0 °C에서 비활성 분위기 하에서 수소화나트륨 (광유 중 60%, 584 mg, 14.6 mmol)을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 3 시간 동안 교반하고, 아세트산 (약 5 mL)을 조심스럽게 첨가하여 찬qing하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (1.75 g, 100%). LCMS (방법 B): $R_T = 2.99$ min, $M+H^+$ = 242.

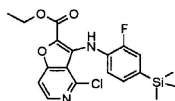
[0664] 단계 3: 4-클로로-3-트리플루오로메탄술폰닐옥시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0665]

[0666] 디메톡시에탄 (30 mL) 중 4-클로로-3-히드록시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (1.8 g, 7.5 mmol), N-페닐-트리플루오로메탄술폰이미드 (5.0 g, 14.0 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (5.5 mL, 32.3 mmol)의 혼합물을 90 °C에서 48 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 1:0 → 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (1.06 g, 38%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.94$ min, $M+H^+ = 374$.

[0667] 단계 4: 4-클로로-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



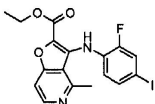
[0668]

[0669] 톨루엔 (17 mL) 중 4-클로로-3-트리플루오로메탄술폰닐옥시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (810 mg, 2.17 mmol), 2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아민 (306 mg, 1.67 mmol), Pd_2dba_3 (31 mg, 0.03 mmol), Xantphos (58 mg, 0.10 mmol) 및 탄산세슘 (817 mg, 2.50 mmol)의 탈기된 용액을 환류 온도에서 아르곤 분위기 하에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 헵탄:디에틸에테르, 구배 1:0 → 0:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (558 mg, 82%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.64$ min, $M+H^+ = 407$.

[0670] 단계 5: 4-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르

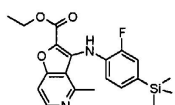
[0671] 디클로로메탄 (6.5 mL) 중 4-클로로-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (265 mg, 0.65 mmol)의 용액에 0 °C에서 요오드 모노클로라이드 (1.3 mL, 1.3 mmol, 디클로로메탄 중 1M 용액)를 첨가하고, 용액을 이 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 나트륨 티오솔페이트의 포화 용액 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 포화 나트륨 티오솔페이트 (25 mL)에 부었다. 수성층을 디클로로메탄 (2 × 25 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (239 mg, 80%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.22$ min, $M+H^+ = 461$.

[0672] 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-4-메틸-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0673]

[0674] 단계 1: 3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-4-메틸-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



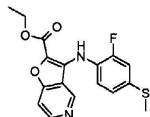
[0675]

[0676] 디옥산 (5 mL) 중 4-클로로-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (406 mg, 1.0 mmol)의 용액에 트리메틸보톡신 (0.14 mL, 1.0 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (115 mg, 0.1 mmol) 및 탄산칼륨 (207 mg, 1.5 mmol)을 첨가한 후에 혼합물을 탈기시키고, 환류 온도에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트(등록상표) 패드를 통해 여과하고, 이를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 합하고, 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 헵탄:디에틸에테르 1:0 → 0:1)에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 연황색 오일로 수득하였다 (221 mg, 57%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.53$ min, $M+H^+ = 387$.

[0677] 단계 2: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-4-메틸-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르

[0678] 디클로로메탄 (5 ml) 중 3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)-4-메틸-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (215 mg, 0.56 mmol)의 용액에 0 °C에서 요오드 모노클로라이드 (1.1 ml, 1.1 mmol, 디클로로메탄 중 1M 용액)를 첨가하고, 용액을 이 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 나트륨 티오술파이트의 포화 용액 (5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 포화 나트륨 티오술파이트 (25 ml)에 부었다. 수성층을 디클로로메탄 (2×25 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:디클로로메탄 구배 1:0 → 0:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (241 mg, 98%). LCMS (방법 B): $R_T = 2.99$ min, $M+H^+ = 441$.

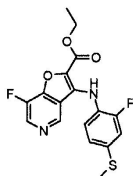
[0679] 3-(2-플루오로-4-메틸술파닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0680]

[0681] 3-트리플루오로메탄숯닐옥시-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (1.26 g, 3.71 mmol) 및 2-플루오로-4-메틸숯닐-페닐아민 (816 mg, 5.20 mmol)을 톨루엔 (25 ml)에 용해시키고, $Pd_2(dba)_3$ (170 mg, 0.19 mmol)을 첨가한 후에, Xantphos (214 mg, 0.37 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (1.57 g, 7.42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 완전하게 탈기시키고, 아르곤으로 퍼징한 후에 아르곤 하에 120 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과한 다음 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 에테르:펜탄 구배 1:4 → 1:0)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체로 수득하였다 (770 mg, 60%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.29$, $M+H^+ = 347$.

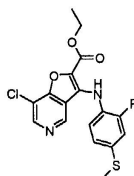
[0682] 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-메틸숯닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0683]

[0684] 톨루엔 (5 ml) 중 3-아미노-7-플루오로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (0.2 g, 0.89 mmol), 1-브로모-2-플루오로-4-메틸숯닐-벤젠 (0.34 g, 1.5 mmol), Pd_2dba_3 (0.041 g, 0.045 mmol), Xantphos (0.052 g, 0.089 mmol) 및 K_3PO_4 (0.38 g, 1.8 mmol)의 탈기된 용액을 환류 온도에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후에, 에틸 아세테이트로 세척하면서 하이플로 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 구배 디클로로메탄 중 0-10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (0.18 g, 55%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.95$ min, $M+H^+ = 365$.

[0685] 7-클로로-3-(2-플루오로-4-메틸숯닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0686]

[0687] 톨루엔 (2.5 ml) 중 3-아미노-7-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (0.1 g, 0.42 mmol), 1-브로모-2-플루오로-4-메틸숯닐-벤젠 (0.16 g, 0.71 mmol), Pd_2dba_3 (0.019 g, 0.021 mmol), Xantphos (0.024 g, 0.042 mmol) 및 K_3PO_4 (0.18 g, 0.83 mmol)의 탈기된 용액을 환류 온도에서 18 시간 동안

가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후에, 에틸 아세테이트로 세척하면서 하이플로 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 구배 디클로로메탄 중 0-10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (0.087 g, 54%). LCMS (방법 B): $R_T = 4.14$ min, $M+H^+$ 379.

[0688] 대표적인 아민 및 히드록실아민의 합성

[0689] 시클로프로필메틸히드록실아민 히드로클로라이드



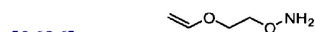
[0691] 문헌 [Marquez et al (2005) Synth. Comm. 35(17):2265-2269]에 따라 제조하였다.

[0692] O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)히드록실아민



[0694] 문헌 [Bailey et al (1991) J. Med. Chem. 34(1):57-65]에 따라 제조하였다.

[0695] O-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민



[0697] WO 0206213에 따라 제조하였다.

[0698] N-메틸-O-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민



[0700] 포름알데히드 (물 중 37 중량/중량%, 80 μ l, 1.0 mmol)를 에탄올 (1 mL) 중 O-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민 (105 mg, 1.0 mmol)의 냉각된 (0 $^{\circ}$ C) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반한 후에 피리디늄 과라-톨루엔 술포네이트 (250 mg, 1.0 mmol) 및 나트륨 시아노보로히드라이드 (70 mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 주변 온도로 가온하고, 20 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과한 후에 증발시켜 원하는 생성물을 오일로 수득하였다 (84 mg, 71%).

[0701] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 6.44-6.55 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.82-3.96 (m, 4H), 2.59 (s, 3H).

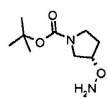
[0702] 4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-이속사졸리딘



[0704] tert-부틸-디메틸-클로로실란 (0.5 g, 3.21 mmol)을 DMF (3 mL) 중 이속사졸리딘-4-올 히드로클로라이드 (0.40 g, 3.18 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 물 (3 $\times$ 20 mL)로 세척한 후에 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 원하는 생성물을 무색 오일로 수득하였다 (0.62 g, 96%).

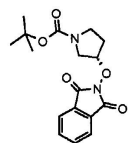
[0705] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 5.52 (s, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 3.45-3.62 (m, 1H), 3.80-4.05 (m, 1H), 2.80-3.05 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0706] (S)-3-아미노옥시-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸에스테르



[0707]

[0708] 단계 1: (S)-3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일옥시)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0709]

[0710] (R)-3-히드록시-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.37 g, 7.31 mmol)를 THF (20 mL)에 용해시키고, 2-히드록시-이소인돌-1,3-디온 (1.19 g, 7.31 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (1.92 g, 7.31 mmol)을 첨가한 후에 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (1.33 mL, 8.04 mmol)를 10 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 18 시간 동안 교반한 후에 용매를 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (Si-SPE, DCM: EtOAc, 구배 100:0 → 80:20)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (1.43 g, 59%).

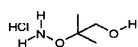
[0711]

[0712] 단계 2: (S)-3-아미노옥시-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸에스테르

[0713] 메틸 히드라진 (0.23 mL, 4.40 mmol)을 DCM (12 mL) 중 (S)-3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일옥시)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.43 g, 4.3 mmol)의 용액에 5 분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 1 시간 동안 교반한 후에 증발시켰다. 잔류물을 디에틸에테르 (10 mL)에 현탁시키고, 고체를 여과하였다. 여액을 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.86 g, 99%).

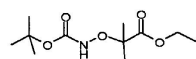
[0714]

[0715] 2-아미노옥시-2-메틸-프로판-1-올 히드로클로라이드



[0716]

[0717] 단계 1: 2-(N-Boc-아미노옥시)이소부티르산 에틸 에스테르

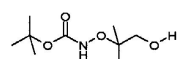


[0718]

[0719] 에탄올 (100 mL) 중 N-Boc-히드록실아민 (5.2 g, 39.05 mmol)의 용액에 수산화칼륨 (2.6294 g, 46.86 mmol)을 첨가하고, 수산화칼륨이 용액에 용해될 때까지 실온에서 교반하였다. 여기에 2-브로모이소부티르산 에틸 에스테르 (6.87 mL, 46.86 mmol)를 첨가하고, 밤새 환류시켰다. 1 시간 후에 백색 침전물이 관찰되었다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후에 여과하였다. 백색 고체를 분리하고, 여액을 농축하였다. 유성 잔류물을 물 (75 mL) 및 에테르 (3×100 mL) 사이에 분배하였다. 합한 에테르 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축하여 표제 화합물을 맑은 오일로 수득하였다 (9.543 g, 99%). LCMS (방법 C): $R_t = 2.55$ min, $M+H^+ = 247.9$

[0720]

[0721] 단계 2: 2-(N-Boc-아미노옥시)-2-메틸프로판-1-올



[0722]

[0723] 무수 에틸 에테르 (100 mL) 중 2-(N-Boc-아미노옥시)이소부티르산 에틸 에스테르 (2.35 g, 9.5 mmol)의 용액에 0 °C에서 질소하에 테트라히드로푸란 중 1.0M 리튬테트라히드로알루미늄에이트 (17.106 mL, 17 mmol)를 첨가하고, 0 °C에서 질소하에 5 시간 동안 교반하였다. 여기에 0 °C에서 한 쌍의 CO₂ 펠렛 (드라이 아이스)을 첨가한 후에 물 (25 mL)을 첨가하였다. 이어서, 이를 밤새 교반하고, 과정 동안 실온으로 가온하였다. 에테르 층을 분리하고, 따로 유지시켰다. 백색 고체를 에테르로 분쇄하고, 에테르를 이전에 수득한 에테르 층과 합하였다. 이어서, 백색 고체를 분리하였다. 합한 에테르 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (1.94 g, 99.5%).

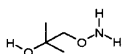
[0724] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 3.40 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (s, 6H).

[0725] 단계 3: 2-아미노옥시-2-메틸-프로판-1-올 히드록로라이드

[0726] 무수 디클로로메탄 (10 mL) 중 2-(N-Boc-아미노옥시)-2-메틸프로판-1-올 (1.94 g, 9.45 mmol)의 용액에 디옥산 중 4M HCl (47.26 mL, 200 mmol)을 실온에서 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 에테르 (3×30 mL)로 분쇄하여 표제 화합물을 오일/백색 고체 (HCl 염)로 수득하였다. 오일/백색 고체를 진공하에 건조시키고, 이를 그대로 커플링 단계에 사용하였다 (1.10 g, 82.2 %).

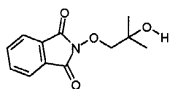
[0727] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 3.58 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).

[0728] 1-아미노옥시-2-메틸프로판-2-올



[0729]

[0730] 단계1: 2-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-이소인돌-1,3-디온



[0731]

[0732] 무수 DMF 중 N-히드록시프탈리미드 (18.3 g, 112 mmol) 및 1,2-에폭시-3-메틸 프로판 (9.50 mL, 107 mmol)의 용액에 질소하에 실온에서 트리에틸아민 (16.1 mL, 115 mmol)을 첨가하였다. 반응물이 황색에서 어두운 적색으로 변화하였다. 이어서, 반응물을 85 °C로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 수득한 잔류물을 물 (100 mL) 및 에테르 (3×75 mL) 사이에 분배하였다. 합한 에테르 층을 물 (2×50 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 오일 (26.8 g)을 수득하였다. 이어서, 이를 디클로로메탄 (35 mL)으로 처리하고, 반응하지 않은 N-히드록시프탈리미드가 백색 침전물로 추출되었다. 이를 여과 분리하였다. 여액을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (120 g, 실리카, ISCO, 45 mL/분, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올, 50 분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (13.4 g, 53.3 %).

LCMS (방법 C): R_T = 1.70 min, M+H⁺ =

[0733] 236.1 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.84 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.39 (s, 6H).

[0734] 단계 2: 1-아미노옥시-2-메틸프로판-2-올

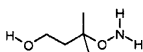
[0735] 무수 디클로로메탄 (25 mL) 중 2-(2-히드록시-2-메틸-프로폭시)-이소인돌-1,3-디온 (3.70 g, 15.7 mmol)의 용액에 질소하에 0 °C에서 메틸 히드라진 (0.879 mL, 16.50 mmol)을 첨가하고, 2 시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 메틸 히드라진을 첨가하여 연황색이 형성된 후에 백색 침전물이 생성되었다. 2 시간 후에 0 °C에서 반응물을 여과하고, 고체를 분리하였다. 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로 수득하였다 (1.65 g, 100%).

LCMS

(방법 C): R_T = 0.34 min, M+H⁺ = 106.1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 3.60 (s, 2H), 1.22

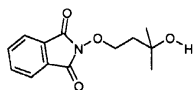
[0736] (s, 6H).

[0737] 3-아미노옥시-3-메틸부탄-1-올



[0738]

[0739] 단계 1: 2-(3-히드록시-3-메틸-부톡시)-이소인돌-1,3-디온



[0740]

[0741] 무수 디클로로메탄 중 N-히드록시프탈리미드 (3.13 g, 19.2 mmol) 및 3-히드록시-3-메틸 부탄 (2.00 g, 19.2 mmol)의 용액에 질소하에 실온에서 보론 트리플루오라이드 에테르에이트 (2.43 mL, 19.2 mmol)를 첨가하고, 밤새 교반하였다. 18 시간 후에 반응물이 백색 침전물 (N-히드록시프탈리미드)이 있는 흑색 물질로 변화하였다. 반응물에 포화 중탄산나트륨 용액 (3 mL)을 첨가하고, 5 분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 여과하고, 백색 고체를 분리하였다. 여액을 농축하고, 수득한 흑색 잔류물을 다시 디클로르메탄 25 mL에 용해시키고, 여과하였다. 백색 고체를 분리하고, 여액을 농축하여 흑색 잔류물을 수득하였다. 이를 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 80 g, ISCO, 30 mL/분, 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트, 45 분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (228 mg, 4.75%).

LCMS (방법 C): R_T

= 1.77 min, $M+H^+$ = 250.2. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 7.83 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.00 (t, 2H), 1.45 (s, 6H).

[0742]

[0743] 단계 2: 3-아미노옥시-3-메틸부탄-1-올

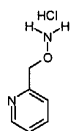
[0744] 무수 디클로로메탄 (2 mL) 중 2-(3-히드록시-3-메틸-부톡시)-이소인돌-1,3-디온 (228 mg, 0.91 mmol)의 용액에 질소하에 0 °C에서 메틸 히드라진 (0.05 mL, 0.96 mmol)을 첨가하고, 1 시간 동안 교반하고, 과정 동안 실온으로 가온하였다. 메틸 히드라진을 첨가하여 연황색이 형성된 후에 백색 침전물에 생성되었다. 2 시간 후에 0 °C에서 반응물을 여과하고, 고체를 분리하였다. 여액을 감압하에 농축하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (95 mg, 87%).

LCMS (방법 C): R_T = 0.34 min, $M+H^+$ = 120. ^1H NMR

($DMSO-d_6$, 400MHz) 3.75 (t, 2H), 1.83 (t, 2H), 1.24 (s, 6H).

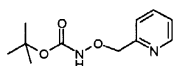
[0745]

[0746] 0-피리딘-2-일메틸-히드록실아민 히드로클로라이드



[0747]

[0748] 단계 1: N-Boc-아미노옥시메틸(피리딘-2-일)



[0749]

[0750] 에탄올 (100 mL) 중 N-Boc-히드록실아민 (5.0 g, 37.6 mmol)의 용액에 수산화칼륨 (4.63 g, 82.61 mmol)을 첨가하고, 수산화칼륨이 용액에 용해될 때까지 실온에서 교반하였다. 여기에 2-브로모메틸피리딘 히드로브로마이드 (11.398 g, 45.06 mmol)를 첨가하고, 밤새 환류시켰다. 1 시간 후에 백색 침전물이 관찰되었다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후에 여과하였다. 백색 고체를 분리하고, 여액을 농축하였다. 유성 잔류물을 물 (75 mL) 및 에테르 (3×100 mL) 사이에 분배하였다. 합한 에테르 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축하여 생성물을 황색 오일로 수득하였다 (6.0 g). 이 오일을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 120 g, ISCO, 45 mL/분, 헥산 중 0-100 % 에틸 아세테이트, 40 분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (1.78 g, 21.2%).

LCMS (방법 C):

R_T = 1.13 min, $M+H^+$ = 225.2. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 8.61 (d, m, 1H), 7.73 (t, d, 1 H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, t, 1H), 5.01 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

[0751]

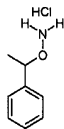
[0752] 단계 2: 0-피리딘-2-일메틸-히드록실아민 히드로클로라이드

[0753] 무수 디클로로메탄 (2 mL) 중 N-Boc-아미노옥시메틸(피리딘-2-일) (860 mg, 3.8 mmol)의 용액에 디옥산 중 4M

HCl (5.06 mL, 20 mmol)을 실온에서 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응물에 에테르 (25 mL)를 첨가하고, 5 분 동안 교반하였다. 용매를 분리 제거하고, 잔류물을 에테르 (25 mL)로 처리한 후에, 교반한 다음 다시 분리 제거하였다. 이를 한 번 더 반복하고, 잔류물 (백색 고체)을 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (688 mg, 91%).

LCMS (방법 C): $R_T = 0.36$ min, $M+H^+ = 125.0$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.70 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 5.20 (s, 2H).

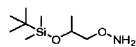
0-(1-페닐-에틸)-히드록실아민 히드로클로라이드



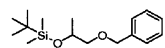
1-(브로모에틸)벤젠으로부터 0-피리딘-2-일메틸-히드록실아민 히드로클로라이드의 합성에 이용된 절차와 유사한 절차에 따라 합성하였다.

LCMS (방법 C): $R_T = 0.92$ min, $M+H^+ = 138.2$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 10.90 (s, 2H), 7.45 (m, 5H), 5.25 (q, 1H), 1.50 (d, 3H).

0-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로필]-히드록실아민

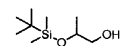


단계 1: (2-벤질옥시-1-메틸-에톡시)-tert-부틸-디메틸-실란



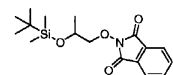
Tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (517 mg, 3.43 mmol)를 CH_2Cl_2 (3 mL) 중 1-벤질옥시-프로판-2-올 (518 mg, 3.12 mmol), 이미다졸 (318 mg, 4.66 mmol) 및 4-DMAP (95 mg, 0.78 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후에, 실리카 겔 2 g을 첨가하고, 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (0-5% EtOAc:Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물을 맑은 오일로 수득하였다 (713 mg, 82% 수율).

단계 2: 2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로판-1-올



에틸 아세테이트 (10 mL) 중 (2-벤질옥시-1-메틸-에톡시)-tert-부틸-디메틸-실란 (640 mg, 2.3 mmol)의 용액에 탄소 상 20% Pd (64 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 배출시키고, H_2 로 플러싱한 후에, H_2 분위기 하에 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 맑은 오일로 수득하였으며 (430 mg, 99% 수율), 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

단계 3: 2-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로폭시]-이소인돌-1,3-디온



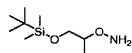
DEAD (0.46 mL, 2.94 mmol)를 THF (10 mL) 중 2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로판-1-올 (430 mg, 2.26 mmol), 트리페닐포스핀 (593 mg, 2.26 mmol) 및 N-히드록시프탈리미드 (369 mg, 2.26 mmol)의 용액에 0 °C에서 적가하였다. 10 분 동안 0 °C에서 교반한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 48 시간 동안 더 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 조제 유리 깔때기를 통해 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (0-40% EtOAc:Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (139 mg, 18% 수율).

단계 4: 0-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로필]-히드록실아민

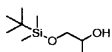
[0771] N-메틸히드라진 (23 μl , 0.43 mmol)을 CH_2Cl_2 (3 mL) 중 2-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로폭시]-이소인돌-1,3-디온 (135 mg, 0.40 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반한 후에, 백색 침전물을 여과 분리하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (76 mg, 92% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 5.48 (br, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

[0772] 0-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-메틸-에틸]-히드록실아민

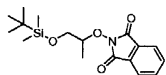


[0773] 단계 1: 1-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로판-2-올



[0774] Tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (4.1 g, 27 mmol)를 CH_2Cl_2 중 프로판-1,2-디올 (2.0 mL, 27 mmol) 및 트리ethyl아민 (4.93 mL, 35.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 밤새 실온에서 교반한 후에, 반응 혼합물을 각각 1N 수성 HCl 용액, 물, 및 NaHCO_3 및 염수의 1:1 포화 용액으로 1회 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후에, 여과하고, 농축하였다. 조질의 표제 화합물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0775] 단계 2: 2-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-메틸-에톡시]-이소인돌-1,3-디온



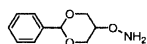
[0776] DEAD (1.86 mL, 11.8 mmol)를 THF (45 mL) 중 1-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로판-2-올 (1.73 g, 9.09 mmol), 트리페닐포스핀 (2.38 g, 9.09 mmol) 및 N-히드록시프탈리미드 (1.48 g, 9.09 mmol)의 용액에 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 적가하였다. 10 분 동안 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 48 시간 동안 더 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 조제 유리 깔때기를 통해 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (0-40% EtOAc:Hex)에 의해 정제하여 표제 화합물을 맑은 오일로 수득하였다 (1.80 g, 59% 수율).

[0777] 단계 3: 0-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-메틸-에틸]-히드록실아민

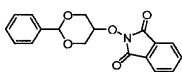
[0778] N-메틸히드라진 (310 μl , 5.74 mmol)을 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 2-[2-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-메틸-에톡시]-이소인돌-1,3-디온 (1.80 g, 5.36 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반한 후에, 백색 침전물을 여과 분리하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (682 mg, 62% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 5.39 (br, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0779] 0-(2-페닐-1,3-디옥시난-5-일)-히드록실아민



[0780] 단계 1: 2-(2-페닐-1,3-디옥시난-5-일옥시)-이소인돌-1,3-디온



[0781] 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.85 mL, 5.41 mmol)를 THF (20 mL) 중 2-페닐-1,3-디옥시난-5-올 (750 mg, 4.16 mmol), 트리페닐포스핀 (1.09 g, 4.16 mmol) 및 N-히드록시프탈리미드 (0.679 g, 4.16 mmol)의 용액에 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 적가하였다. 밤새 0 $^{\circ}\text{C}$ 내지 실온에서 교반한 후에, 진공에서 농축하였다. CH_2Cl_2 로 희석한 후에 와트만 주사기 필터를 통해 여과하였다. 4 g 실리카 겔을 첨가하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (30-70% EtOAc:Hex, 100% EtOAc로 플러싱)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였

다 (495 mg, 37% 수율).

[0789] 단계 2: 0-(2-페닐-1,3-디옥시난-5-일)-히드록실아민

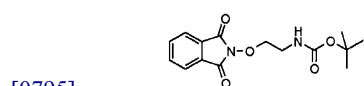
[0790] N-메틸히드라진 (87 μ l, 5.74 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 2-(2-페닐-1,3-디옥시난-5-일옥시)-이소인돌-1,3-디온 (495 mg, 1.52 mmol)의 용액에 첨가하였다. 3 시간 동안 실온에서 교반한 후에, 백색 침전물을 여과 분리하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (272 mg, 92% 수율).

[0791] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 3H), 5.44 (br, 2H), 5.41 (s, 1H) 4.48 – 4.42 (m, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 2H).

[0792] N-(2-아미노옥시-에틸)-메탄술폰아미드



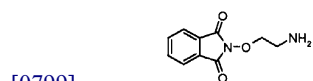
[0794] 단계 1: [2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일옥시)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르



[0796] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 N-(tert-부톡시카르보닐)에탄올아민 (5.0 g, 31.0 mmol), N-히드록시프탈리미드 (5.1g, 31.0 mmol) 및 트리페닐포스핀 (8.5 g, 32.6 mmol)의 현탁액에 0 °C에서 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (6.3 mL, 32.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 16 시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 반응물을 진공에서 농축하고, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , 구배 에틸 아세테이트:시클로헥산, 20:80 → 30:70)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다 (14.2 g).

[0797] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.87-7.85 (2H, m), 7.79-7.77 (2H, m), 4.26 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.47-3.43 (2H, m), 1.47 (9H, s).

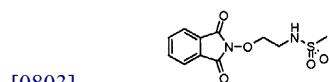
[0798] 단계 2: 2-(2-아미노-에톡시)-이소인돌-1,3-디온



[0800] [2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일옥시)-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (4.4 g, 약 8.6 mmol)를 디옥산 중 염산 (4N, 20 mL)에 용해시키고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)에 용해시키고, 용액을 수산화나트륨 용액 (20 mL, 1N)으로 세척하였다. 이어서, 수성층을 분리하고, 에틸 아세테이트 (2×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척한 후에 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (1.96 g).

[0801] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.85 (2H, dd, $J=5.4, 2.9$ Hz), 7.72 (2H, dd, $J=5.4, 3.0$ Hz), 3.99-3.97 (2H, m), 3.86-3.83 (2H, m).

[0802] 단계 3: N-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일옥시)-에틸]-메탄술폰아미드



[0804] 아세트니트릴 (20 mL) 중 2-(2-아미노-에톡시)-이소인돌-1,3-디온 (1.96 g, 8.1 mmol)의 용액에 0 °C에서 메탄술폰닐클로라이드 (0.63 mL, 8.1 mmol) 및 트리에틸아민 (2.3 mL, 16.2 mmol)을 동시에 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 후에 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)에 용해시키고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 수성층을 분리한 후에 에틸 아세테이트 (2×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (1.2 g, 44%).

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) 7.87 (2H, dd, J= 5.5, 3.1 Hz), 7.79 (2H, dd, J= 5.5, 3.2 Hz), 4.36 (2H, dd, J= 4.82, 4.62 Hz), 3.43-3.47 (2H, m), 3.05 (3H, s).

[0805]

[0806]

단계 4: N-(2-아미노옥시-에틸)-메탄술폰아미드

[0807]

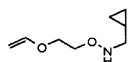
디클로로메탄 (15 ml) 중 N-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일옥시)-에틸]-에탄술폰아미드 (0.55 g, 1.92 mmol)의 현탁액에 메틸히드라진 (0.1 ml, 1.92 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 그 동안 백색 침전물이 형성되었다. 반응물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 구매 디클로로메탄 중 1-5% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (204 mg, 68%).

[0808]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3.80 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.39 (2H, t, J= 4.8 Hz), 3.00 (3H, s).

[0809]

N-시클로프로필메틸-0-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민



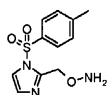
[0810]

[0811]

에탄올 (2.0 ml) 중 0-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민 (210 mg, 2.0 mmol) 및 시클로프로판 카르복스알데히드 (140 mg, 2.0 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에서 0 °C로 냉각시킨 피리디늄 p-톨루엔술폰산 (0.5 g, 2.0 mmol) 및 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.15 g, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주변 온도에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척한 후에 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 무색 오일을 수득하였으며, 이를 조질의 상태로 이후의 단계에 사용하였다.

[0812]

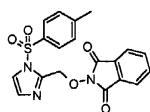
0-[1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-이미다졸-2-일메틸]-히드록실아민



[0813]

[0814]

단계 1: 2-[1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-이미다졸-2-일메톡시]-이소인돌-1,3-디온



[0815]

[0816]

디이소프로필 아조디카르복실레이트를 THF (20 ml) 중 2-(히드록시메틸)-1-(p-톨릴술포닐)이미다졸 (0.60 g, 2.4 mmol), 트리페닐포스핀 (0.65 g, 2.5 mmol) 및 N-히드록시프탈리미드 (0.39 g, 2.4 mmol)의 냉각된 (0 °C) 용액에 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 40 시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 반응물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄 (20 ml)에 용해시켜 생성물이 백색 고체로 침전되었다. 생성물을 여과에 의해 수집하고, 디클로로메탄 (5 ml)으로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (580 mg, 61%). LCMS (방법 B): R_T = 3.46 min, M+H⁺ = 398.

[0817]

단계 2: 0-[1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-이미다졸-2-일메틸]-히드록실아민

[0818]

메틸히드라진 (40 μl, 0.75 mmol)을 디클로로메탄 (3 ml) 중 2-[1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-이미다졸-2-일메톡시]-이소인돌-1,3-디온 (300 mg, 0.75 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 대략 10 분 후에, 백색 침전물이 형성되었다. 반응물을 여과하고, 여액을 진공에서 대략 절반의 부피로 농축하였다. 디에틸에테르 (5 ml)를 첨가하여 백색 침전물이 형성되었다. 반응물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (230 mg, 114%). 생성물을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

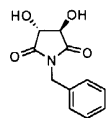
LCMS (방법 B): R_T = 2.46 min, M+H⁺ = 268.

[0819] (3S,4S)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드



[0820]

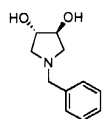
[0821] 단계 1: (3R,4R)-1-벤질-3,4-디히드록시피롤리딘-2,5-디온



[0822]

[0823] 물을 딘-스타크(Dean-Stark) 트랩으로 수집하면서 m-크실렌 (50 ml) 중 L-(+)-타르타르산 (1.51 g, 10.06 mmol) 및 벤질 아민 (1.08 g, 10.06 mmol)을 환류 온도에서 가열하였다. 밤새 교반한 후에, 반응물을 농축하였다. 잔류물을 최소량의 THF/EtOH에 넣고, 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출, 3:1 헥산-에틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 및 9:1 에틸 아세테이트-에탄올 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (0.99 g, 44%).

[0824] 단계 2: (3S,4S)-1-벤질피롤리딘-3,4-디올



[0825]

[0826] THF (20 ml) 중 (3R,4R)-1-벤질-3,4-디히드록시피롤리딘-2,5-디온 (0.98 g, 4.4 mmol)을 -5 °C로 냉각된 THF 중 LiAlH₄의 교반된 용액 (4.75 ml, THF 중 2.5M 용액 11.87 mmol)에 서서히 첨가하였다. 첨가 완료 후에, 반응물을 실온으로 가온하고, 이어서 환류 온도에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후에, 추가의 첨가가 더 이상을 기포를 발생시키지 않을 때까지 포화 수성 NH₄Cl로 킨칭하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고, 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 여액을 농축하고, 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출, EtOAc, 및 9:1 EtOAc-EtOH 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체로 수득하였다 (0.52 g, 61%).

[0827] 단계 3: (3S,4S)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드

[0828] (3S,4S)-1-벤질피롤리딘-3,4-디올 (0.52 g, 2.7 mmol)을 에탄올 (15 ml) 및 아세트산 (10 ml)에 용해시키고, 10% Pd-C (100 mg) 상에서 파르 장치에서 6 시간 동안 수소화시켰다 (50 psi H₂). 셀라이트를 통해 여과하고, 여과 케이크를 에틸 아세테이트로 세척한 후에, 합한 여액 및 세척물을 농축하였다. 잔류물을 4N HCl/디옥산 (2 ml), 메탄올 (5 ml)에 이어 톨루엔 (40 ml)으로 희석하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 염을 황갈색 고체로 수득하였다 (0.37 g, 97%).

[0829] ¹H NMR (D₂O, 400MHz) 4.35 (d, J=3.4 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 12.8 Hz, 3.4 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 12.8 Hz, 2H).

[0830] 3-메틸피롤리딘-3-올 히드로클로라이드



[0831]

[0832] 단계 1: tert-부틸 3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트



[0833]

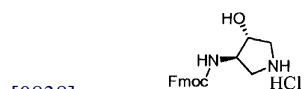
[0834] 무수 THF (2 mL) 중 tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.070 g, 0.38 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시켰다. 이어서, 부틸 에테르 중 1M 메틸마그네슘 브로마이드의 용액을 적가하였다. 반응물을 -78 °C에서 4

시간 동안 교반하고, 물 (2 mL)로 켄칭하였다. 반응물을 진공에서 농축한 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 한 번 더 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출, 1:1 헥산-에틸 아세테이트 및 에틸 아세테이트 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.054 g, 70%).

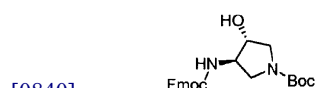
[0835] 단계 2: 3-메틸피롤리딘-3-올 히드로클로라이드

[0836] tert-부틸 3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.027 g, 0.13 mmol)에 4N HCl/디옥산 용액 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 톨루엔 (1 mL)으로 희석하고, 다시 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.018 g, 100%).

[0837] (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3R,4R)-4-히드록시피롤리딘-3-일카르바메이트 히드로클로라이드



[0839] 단계 1: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3R,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-3-일카르바메이트



[0841] (3R,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.05 g, 0.25 mmol)를 1,4-디옥산 (1 mL), 물 (1 mL) 및 톨루엔 (0.3 mL)에 용해시켰다. 이어서, 9-플루오레닐메틸 클로로포르메이트 (0.077 g, 0.30 mmol)을 서서히 첨가한 후에 중탄산나트륨 (0.083 g, 0.99 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축한 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 한 번 더 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출, 1:1 헥산-에틸 아세테이트 및 에틸 아세테이트 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.090 g, 90%).

[0842] 단계 2: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3R,4R)-4-히드록시피롤리딘-3-일카르바메이트 히드로클로라이드

[0843] 4N HCl/디옥산 용액 (1 mL)을 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3R,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-3-일카르바메이트에 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 톨루엔 (1 mL)으로 희석하고, 다시 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.076 g, 100%).

[0844] (2R,3R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-3-올 히드로클로라이드

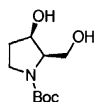


[0846] 단계 1: (2S,3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



[0848] (2S,3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (1.76 g, 7.63 mmol) 및 NaHCO₃ (1.28 g, 15.3 mmol)을 DMF (10 mL)에 현탁시켰다. 요오드화메틸 (2.37 mL, 5.41 g, 38.13 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 이어서, 50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 진공에서 농축한 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 한 번 더 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출, 1:1 헥산-에틸 아세테이트 및 에틸 아세테이트 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (1.66 g, 89%).

[0849] 단계 2: (2R,3R)-tert-부틸 3-히드록시-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트



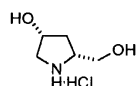
[0850]

[0851] THF (5 ml) 중 (2S,3R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (0.36 g, 1.47 mmol)의 교반된 용액에 LiCl (0.19 g, 4.4 mmol)을 첨가한 후에 NaBH₄ (0.17 g, 4.4 mmol)를 첨가하였다. 에탄올 (10 ml)을 첨가한 후에, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 플라스크를 빙조에 넣고, 냉각된 유백색 용액을 37% HCl로 pH 2 내지 3으로 조정하였다. 용액을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 생성된 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.30 g (95%)을 무색 오일로 수득하였다.

[0852] 단계 3: (2R,3R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-3-올 히드로클로라이드

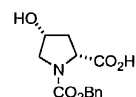
[0853] 4N HCl/디옥산 용액 (5 ml)을 (2R,3R)-tert-부틸 3-히드록시-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트에 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 톨루엔 (5 ml)으로 희석하고, 다시 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.21 g, 100%).

[0854] (3R,5R)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3-올 히드로클로라이드



[0855]

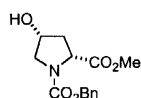
[0856] 단계 1: (2R,4R)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



[0857]

[0858] 시스-4-히드록시-D-프롤린 (1.0 g, 7.63 mmol) 및 NaHCO₃ (1.6 g, 19.05 mmol)을 H₂O (16 ml)에 용해시킨 후에, 톨루엔 (4 ml) 중 벤질 클로로포르메이트 (1.25 ml, 1.49 g, 8.76 mmol)의 용액을 15 분에 걸쳐 적가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후에, 2개의 상을 분리하였다. 에테르 (4×5 ml)로 세척하여 잉여량의 벤질 클로로포르메이트를 수성상으로부터 제거하였다. 진한 HCl로 수성상을 pH 2로 산성화시켜 유성 생성물을 침전시켰으며, 이를 수성층의 세척 (3×5 ml)을 반복하여 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축하여 표제 화합물을 점성 오일로 수득하였다 (2.02 g, 100%).

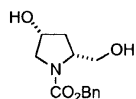
[0859] 단계 2: (2R,4R)-1-벤질 2-메틸 4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트



[0860]

[0861] (2R,4R)-1-((벤질옥시)카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (2.02 g, 7.63 mmol) 및 NaHCO₃ (1.28 g, 15.3 mmol)을 DMF (10 ml)에 현탁시켰다. 요오드화메틸 (2.37 ml, 5.41 g, 38.13 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 교반하고, 50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 감압하에 농축시킨 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 한 번 더 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출, 1:1 헥산-에틸 아세테이트 및 에틸 아세테이트 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (1.9 g, 89%).

[0862] 단계 3: (2R,4R)-벤질 4-히드록시-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트



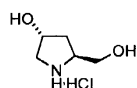
[0863]

[0864] THF (5 ml) 중 (2R,4R)-1-벤질 2-메틸 4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (0.41 g, 1.47 mmol)의 교반된 용액에 LiCl (0.19 g, 4.4 mmol)을 첨가한 후에 NaBH₄ (0.17 g, 4.4 mmol)를 첨가하였다. 에탄올 (10 ml)을 첨가한 후에, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 플라스크를 빙조에 넣고, 냉각된 유백색 용액을 37% HCl로 pH 2 내지 3으로 산성화시켰다. 용액을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 생성된 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.35 g, 95%).

[0865] 단계 4: (3R,5R)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3-올 히드로클로라이드

[0866] (2R,4R)-벤질 4-히드록시-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.35 g, 1.4 mmol)를 에탄올 (30 ml)에 용해시키고, 파르 진탕기로 옮겼다. 10% Pd-C (0.07 g)를 첨가한 후에, 혼합물을 50 psi에서의 수소 분위기 하에 0.5 시간 동안 파르 장치 상에서 진탕시켰다. 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여과 케이크를 에탄올로 세척하고, 합한 여액 및 세척물을 진공에서 농축하여 무색 오일을 수득하였다. 취급상 편의를 위해, 아민을 히드로클로라이드 염으로 전환시켰다. 4N HCl/디옥산 용액 (1 ml)을 충분한 메탄올 (약 1 ml)과 함께 잔류물에 첨가하여 잔류물을 완전하게 용해시켰다. 혼합물이 완성된 후에, 용매를 감압하에 증발시켰다. 고체를 톨루엔 (20 ml)으로 희석하고, 다시 농축하였다. 최종적으로, 고체를 에테르로 분쇄하고, 에테르를 분리하고, 고체를 진공에서 건조시켜 표제 화합물 0.186 g (87%)을 분홍색 고체로 수득하였다.

[0867] (3R,5S)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3-올 히드로클로라이드



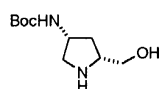
[0868]

[0869] N-Boc-트랜스-4-히드록시-L-프롤리놀 (0.422 g, 1.94 mmol)에 4N HCl/디옥산 용액 (5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 톨루엔 (10 ml)으로 희석하고, 다시 농축하였다. 생성된 백색 고체를 에틸 에테르로 분쇄하고, 에테르를 분리하고, 고체를 진공하에 건조시켜 표제 화합물 0.29 g (97%)을 흐린 백색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (D₂O 400 MHz) 4.65-4.67 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.93 (dd, J=12.5Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=12.5 Hz, 6.9 Hz, 1H), 3.44 (dd, J=12.7 Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.32 (d, J=12.7 Hz, 1H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H).

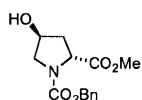
[0870]

[0871] tert-부틸 (3R,5R)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3-일카르바메이트



[0872]

[0873] 단계 1: (2R, 4S)-1-벤질 2-메틸 4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

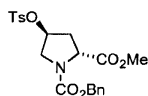


[0874]

[0875] 무수 벤젠 (10 ml) 중 (2R,4R)-1-벤질 2-메틸 4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (1.45 g, 5.2 mmol), 트리페닐포스핀 (4.59 g, 17.5 mmol) 및 p-니트로벤조산 (2.6 g, 15.6 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 디에틸 아조디카르복실레이트 (2.57 ml, 17.5 mmol)를 적가하였다. 이어서, 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반하고, 이 때 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산-에틸 에테르 1:1, 및 다시 헥산-에틸 에테르-메틸렌 클로라이드 2:1:1 사용)에 의해 정제하였다. 이 잔류물을 메탄올 (10 ml)에

용해시키고, K_2CO_3 (0.02 g, 0.14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거한 후에, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 구배 용출, 에틸 에테르 - 에틸 아세테이트 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.33 g, 23%).

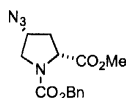
[0876] 단계 2: (3S,5R)-1-((벤질옥시)카르보닐)-5-(메톡시카르보닐)피롤리딘-3-일-4-메틸벤젠설포네이트



[0877]

[0878] (2R,4S)-1-벤질 2-메틸 4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (0.33 g, 1.18 mmol) 및 DMAP (0.43 g, 3.55 mmol)를 클로로포름에 용해시키고, 혼합물을 얼음-에탄올 욕조에서 $-5^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. p-톨루엔설포닐 클로라이드 (0.45 g, 2.24 mmol)를 첨가하고, 실온으로 2 시간 동안 가온하면서 반응물을 교반하였다. 물 (0.6 ml)로 켄칭하고, 10 분 동안 격렬하게 교반한 후에, 층을 분리하고, 수성층을 메틸렌 클로라이드 (2×)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 실리카 겔 플러그 (에틸 에테르에 7 ml 패킹됨)를 통해 여과하고, 에틸 에테르로 용출하고, 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출, 헥산-에틸 에테르 1:1 - 에틸 에테르 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.49 g, 95%).

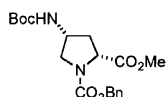
[0879] 단계 3: (2R,4R)-1-벤질 2-메틸 4-아지도피롤리딘-1,2-디카르복실레이트



[0880]

[0881] 나트륨 아지드 (0.33 g, 5.07 mmol)를 DMF (8 ml) 중 (3S,5R)-1-((벤질옥시)카르보닐)-5-(메톡시카르보닐)피롤리딘-3-일 4-메틸벤젠설포네이트 (0.49 g, 1.13 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 $50^{\circ}C$ 에서 밤새 가열하였다. 진공에서 농축한 후에, 잔류물을 에틸 에테르 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 에테르로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 생성된 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 에테르 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.33 g (97%)을 무색 오일로 수득하였다.

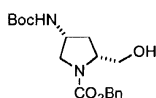
[0882] 단계 4: (3R,5R)-1-((벤질옥시)카르보닐)-5-(메톡시카르보닐)피롤리딘-3-일카르바메이트



[0883]

[0884] 트리페닐포스핀 (0.33 g, 1.15 mmol)을 THF (4 ml) 및 물 (2 ml) 중 (2R,4R)-1-벤질 2-메틸 4-아지도피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (0.33 g, 1.08 mmol)의 용액에 첨가하였다. $50^{\circ}C$ 에서 밤새 교반한 후에, 중탄산나트륨 (0.23 g, 2.71 mmol)을 첨가한 다음 di-tert-butyl dicarbonate (0.47 g, 2.17 mmol)를 첨가하고, $50^{\circ}C$ 에서 4 시간 더 계속 교반하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸 에테르 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 에테르로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 생성된 오일을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출, 헥산-에틸 에테르 1:1 → 3:7 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.258 g (64%)을 무색 오일로 수득하였다.

[0885] 단계 5: tert-부틸 (3R,5R)-1-((벤질옥시)카르보닐)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3-일카르바메이트



[0886]

[0887] THF (1.5 ml) 중 tert-부틸 (3R,5R)-1-((벤질옥시)카르보닐)-5-(메톡시카르보닐)피롤리딘-3-일카르바메이트 (0.16 g, 0.42 mmol)의 교반된 용액에 LiCl (0.054 g, 1.27 mmol) 및 $NaBH_4$ (0.048 g, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 에탄올 (3 ml)을 첨가한 후에, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 물 (1 ml)로 켄칭하였다. 용액을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 ml) 및 물 (3 ml) 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2×2 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 생성된 오일을

플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 에테르 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.11 g (74%)을 무색 오일로 수득하였다.

[0888] 단계 6: tert-부틸 (3R,5R)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3-일카르바메이트

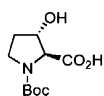
[0889] tert-부틸 (3R,5R)-1-((벤질옥시)카르보닐)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3-일카르바메이트 (0.11 g, 0.31 mmol)를 에탄올 (20 ml)에 용해시키고, 파르 진탕기로 옮겼다. 10% Pd-C (0.030 g)를 첨가한 후에, 혼합물을 50 psi에서의 수소 분위기 하에 0.5 시간 동안 파르 장치 상에서 진탕시켰다. 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여과 케이크를 에탄올로 세척하고, 합한 여액 및 세척물을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.07 g, 100%).

[0890] (2R,3S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-3-올 히드로클로라이드



[0891]

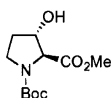
[0892] 단계 1: (2S,3S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



[0893]

[0894] 트랜스-3-히드록시-L-프롤린 (2.62 g, 20.0 mmol) 및 중탄산나트륨 (5.04 g, 60 mmol)을 물 (20 ml)에 용해시켰다. 디옥산 (20 ml)을 첨가한 후에 디-tert-부틸-디카르보네이트 (8.72 g, 40 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔류물을 에틸 에테르 (10 ml) 및 물 (30 ml) 사이에 분배하였다. 수성층을 에테르로 한 번 더 세척하고, 유기층을 분리하였다. 진한 HCl로 수성상을 단계적 산화시켜 유성 생성물을 침전시키고, 이를 수성층의 반복된 세척 (3×10 ml)에 의해 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하여 표제 화합물을 점성 오일로 수득하였다 (4.17 g, 90%).

[0895] 단계 2: (2S,3S)-1-tert-부틸-2-메틸 3-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트



[0896]

[0897] (2S,3S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (4.2 g, 18.2 mmol) 및 NaHCO₃ (3.1 g, 36.3 mmol)을 DMF (20 ml)에 현탁시켰다. 요오드화메틸 (5.7 ml, 12.9 g, 91.0 mmol)을 혼합물에 첨가한 후에, 50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 진공에서 농축한 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 한 번 더 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 잔류물을 실리카 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출, 1:1 헥산-에틸 에테르 → 에틸 에테르 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (3.7 g, 82%).

[0898] 단계 3: (2R,3S)-tert-부틸 3-히드록시-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트



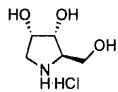
[0899]

[0900] (2S,3S)-1-tert-부틸-2-메틸 3-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (0.54 g, 2.20 mmol)를 THF (8.0 ml)에 용해시켰다. 리튬 클로라이드 (0.28 g, 6.60 mmol) 및 나트륨 보로하이드라이드 (0.25 g, 6.60 mmol)를 첨가한 후에 에탄올 (16.0 ml)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 후에 물 (4 mL)로 켄칭하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 플래쉬 크로마토그래피 (50 ml 실리카 겔, 구배 용출, 에틸 아세테이트 → 9:1 에틸 아세테이트-에탄올 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.5 g (100%)을 무색 고체로 수득하였다.

[0901] 단계 4: (2R,3S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-3-올 히드로클로라이드

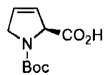
[0902] (2R,3S)-tert-부틸 3-히드록시-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.50 g, 2.30 mmol)에 4N HCl/디옥산 용액 (6 ml)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 톨루엔 (20 ml)으로 희석하고, 다시 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.36 g, 100%).

[0903] (2R,3R,4S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드



[0904]

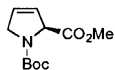
[0905] 단계 1: (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디히드로-1H-피롤-2-카르복실산



[0906]

[0907] 3,4-데히드로-L-프롤린 (1.0 g, 8.8 mmol)을 H₂O (9.0 ml) 및 중탄산나트륨 (2.23 g, 26.5 mmol)에 용해시켰다. 디옥산 (9.0 ml)을 첨가한 후에 디-tert-부틸디카르보네이트 (3.86 g, 17.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 후에 농축하였다. 잔류물을 에틸 에테르 (20 ml) 및 물 (25 ml) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고, 혼합물을 격렬하게 교반하면서 혼합물을 서서히 진한 HCl로 산성화시켜 침전물을 유기층으로 추출하였다. 약 pH 2로 산성화시킨 후에, 에틸 아세테이트로 추가로 추출하고, 수성층을 염으로 포화시키고, 에틸 아세테이트로 한 번 더 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하여 표제 화합물을 점성 무색 오일로 수득하였다 (2.0 g, 100%).

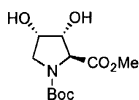
[0908] 단계 2: (S)-1-tert-부틸-2-메틸 2H-피롤-1,2(5H)-디카르복실레이트



[0909]

[0910] (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디히드로-1H-피롤-2-카르복실산 (0.85 g, 4.0 mmol)을 에틸 에테르 (10 ml) 및 메탄올 (10 ml)에 용해시킨 후에, 얼음/에탄올 욕조에서 -5 °C로 냉각시켰다. 트리메틸실릴디아조메탄 (헥산 중 2.0M 용액 4.4 ml, 8.8 mmol)을 적가하였다. 밤새 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 에테르 (20 ml) 및 물 (5 ml) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 후에, 건조시키고 (MgSO₄), 에틸 에테르와 실리카 겔 플러그 (7 ml)를 통해 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.821 g, 91%).

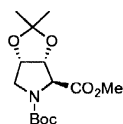
[0911] 단계 3: (2S,3R,4S)-1-tert-부틸 2-메틸 3,4-디히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트



[0912]

[0913] (S)-1-tert-부틸-2-메틸 2H-피롤-1,2(5H)-디카르복실레이트 (0.83 g, 3.65 mmol)를 tert-부틸 알콜 (15 ml), 테트라히드로푸란 (4 ml) 및 물 (1.3 ml)에 용해시켰다. 오스뮴 테트라옥사이드 (tert-부틸 알콜 중 100 mg/ml 용액 0.37 ml, 0.15 mmol)를 첨가한 후에 N-메틸모르폴린 N-옥사이드 (0.51 g, 4.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5 시간 동안 교반한 후에 포화 나트륨 티오술페이트 (5 ml), 에틸 아세테이트 (15 ml) 및 물 (5 ml)로 희석하였다. 층을 분리한 후에, 유기층을 나트륨 티오술페이트로 한 번 더 세척한 다음 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 에틸 아세테이트 (75 ml)와 실리카 겔 플러그 (7 ml)를 통해 여과하고, 농축하였다. 오일을 최소량의 에틸 에테르/메틸렌 클로라이드에 넣고, 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용출, 헥산-에틸 아세테이트 3:7 → 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.83 g, 87%).

[0914] 단계 4: (3aR,4S,6aS)-5-tert-부틸 4-메틸 테트라히드로-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-4,5-디카르복실레이트



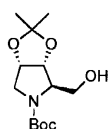
[0915]

[0916]

(2S,3R,4S)-1-tert-부틸 2-메틸 3,4-디히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (0.426 g, 1.63 mmol)를 2,2-디메톡시프로판 (10 ml)에 용해시켰다. 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (0.02 g, 0.08 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC에 의해 반응이 거의 완료된 것으로 나타났다. 보다 많은 2,2-디메톡시프로판 (5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 비등점까지 가열 총으로 가열하고, 총 부피를 약 1/4로 감소시켰다 (약 5 분 소요). 반응물을 에틸 에테르 (10 ml)로 희석하고, 용액을 포화 NaHCO_3 및 염수로 추출하고, 이를 이어서 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 농축하여 연황색 오일을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (70 ml 실리카 겔, 구배 용출, 헥산-에틸 에테르 25:15 → 헥산-에틸 에테르 1:1 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (0.402 g, 82%).

[0917]

단계 5: (3aR,4R,6aS)-tert-부틸 테트라히드로-4-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-카르복실레이트



[0918]

[0919]

(3aR,4S,6aS)-5-tert-부틸 4-메틸 테트라히드로-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-4,5-디카르복실레이트 (0.40 g, 1.3 mmol)를 THF (5.0 ml)에 용해시키고, 리튬 클로라이드 (0.17 g, 4.0 mmol), 나트륨 보로히드라이드 (0.15 g, 4.0 mmol) 및 에탄올 (10 ml)로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반한 후에 물 (3 mL)로 킨칭하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 한 번 더 추출한 후에, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO_4). 플래쉬 크로마토그래피 (50 ml 실리카 겔, 구배 용출, 헥산-에틸 에테르 6:4 → 에틸 에테르 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.36 g (99%)을 무색 오일로 수득하였다.

[0920]

단계 6: (2R,3R,4S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드

[0921]

(3aR,4R,6aS)-tert-부틸 테트라히드로-4-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔로[4,5-c]피롤-5-카르복실레이트 (0.36 g, 1.3 mmol)를 4N HCl/디옥산 (5 mL) 및 물 (0.5 ml)에 용해시키고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 분홍색 오일을 수득하였다. 이 잔류물을 톨루엔 (20 mL)으로 희석하고, 다시 고체로 농축하였으며, 이를 에틸 에테르로 분쇄하였다. 에테르를 분리하고, 고체를 진공에서 건조시켰다. 표제 화합물 200 mg (90%)을 분홍색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (D_2O 400 MHz) 4.37-4.39 (m, 1H), 4.21(dd, $J=8.6$ Hz, 4.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, $J=12.7$ Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, $J=12.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.62 (ddd, $J=8.6$ Hz, 6.0 Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, $J=13.0$ Hz, 4.1 Hz, 1H), 3.37 (dd, $J=13.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H).

[0922]

[0923]

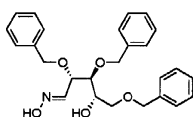
(2R,3S,4S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드



[0924]

[0925]

단계 1:



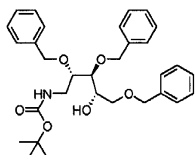
[0926]

[0927]

2,3,5-트리-O-벤질-b-L-아라비노스 (0.5 g, 1.19 mmol)를 가열하면서 에탄올 (5 ml)에 용해시켰다. 물 (2.5 ml) 중 중탄산나트륨 (249 mg, 2.96 mmol)을 첨가한 후에 히드록실아민 히드로클로라이드 (247 mg, 3.55 mmol)

1)를 첨가하였다. 불균일 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 보다 많은 히드록실아민 히드로클로라이드 (100 mg, 1.44 mmol) 및 중탄산나트륨 (100 mg, 1.19 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 보다 많은 중탄산나트륨 (0.084 g, 1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 비등점까지 5 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 농축하였다. 생성된 오일을 고체가 미세한 분말이 될 때까지 THF (20 ml)로 분쇄하였다. 고체를 여과 분리하고, 여액을 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 3:1)에 의해 정제하여 생성물 0.45 g (87%)을 무색 오일로 수득하였다.

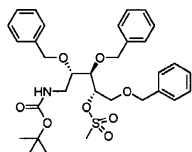
[0928] 단계 2:



[0929]

[0930] 무수 에틸 에테르 (5 ml) 중 2,3,5-트리-O-벤질-b-L-아라비노스의 옥심 (0.45 g, 1.0 mmol)의 용액을 LiAlH₄ (0.75 mL, THF 중 2.5M, 1.85 mmol) 용액에 적가하였다. 혼합물을 첨가 후에 2 시간 더 실온에서 교반하였다. 에틸 아세테이트 (1.7 ml)를 서서히 첨가하여 잉여량의 LiAlH₄를 분해한 후에 4N NaOH 용액 0.75 mL를 첨가하였다. 생성된 혼탁 현탁액을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 셀라이트 케이크를 에테르 및 에틸 아세테이트로 철저히 세척하였다. 여액 및 세척물을 농축하여 점성 오일을 수득하였다. 이 오일을 에틸 아세테이트 (20 ml)에 넣고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 후에, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하여 조질의 아민을 연황색 오일로 수득하였다 (0.44 g, 100%). 이 아민 (0.44 g, 1.0 mmol)을 THF (3 ml) 및 물 (1.5 ml)에 용해시켰다. 중탄산나트륨 (0.22 g, 2.6 mmol)을 첨가한 후에 디-tert-부틸디카르보네이트 (0.46 g, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 후에 농축하였다. 잔류물을 에틸 에테르 (20 ml) 및 물 (10 ml) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 에테르로 한 번 더 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산-에틸 에테르 1:1)에 의해 정제하여 Boc 아민 0.29 g (52%)을 무색 오일로 수득하였다.

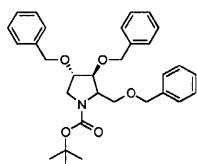
[0931] 단계 3:



[0932]

[0933] 알콜 (0.29 g, 0.55 mmol) 및 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.96 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (2.0 ml)에 용해시키고, 얼음-에탄올 욕조에서 -5 °C로 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (64 μl, 0.83 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2 시간 동안 교반하였다. 물 (0.2 ml)로 켄칭한 후에, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성층을 메틸렌 클로라이드로 세척하고, 합한 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산-에틸 에테르-메틸렌 클로라이드 2:1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.30 g, 91%)을 수득하였다.

[0934] 단계 4:

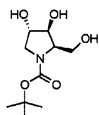


[0935]

[0936] N-Boc-O-메실레이트 화합물 (0.247 g, 0.412 mmol)을 DMF (2.0 mL)에 용해시킨 후에, 수소화나트륨 (60% 오일 분산액 0.023 g)을 용액에 직접 첨가하고, 혼탁 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물을 에틸 에테르 (8 ml)로 희석하고, 실리카 겔 플러그 (에틸 에테르에 7 ml 패킹됨)를 통해 직접 여과하고, 여과 케이크를 에테르로 세척하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거한 후에, 생

성된 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (헥산-에틸 에테르-메틸렌 클로라이드 3:1:1)에 의해 정제하여 피롤리딘 생성물 0.196 g (95%)을 무색 오일로 수득하였다.

[0937] 단계 5: (2R,3S,4S)-tert-부틸 3,4-디히드록시-2-(히드록시메틸) 피롤리딘-1-카르복실레이트



[0938]

[0939] 트리-O-벤질 피롤리딘 (0.24 g, 0.47 mmol)을 메탄올 (50 ml)에 용해시키고, 파르 진탕기에 첨가하였다. 질소로 플리싱한 후에, 10% Pd-C (150 mg)를 첨가하고, 혼합물을 파르 장치 상에서 4 시간 동안 50 psi H₂에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과 케이크를 메탄올로 세척하고, 용액을 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 구배 용출, 에틸 아세테이트 → 에틸 아세테이트-에탄올 9:1 사용)에 의해 정제하여 트리올 생성물 (0.103 g, 95%)을 무색 오일로 수득하였다.

[0940] 단계 6: (2R,3S,4S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드



[0941]

[0942] N-Boc-피롤리딘 (0.103 g, 0.442 mmol)을 4N HCl/디옥산 (3 mL)에 용해시키고, 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축하여 무색 오일을 수득하였다. 잔류물을 톨루엔 (20 mL)으로 희석하고, 다시 농축한 후에 에틸 에테르로 분쇄하여 결정화를 유도하였다. 잔류물을 고체화시키고, 에테르를 분리하고, 고체를 진공하에 건조시켜 조질의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (75 mg, 100%).

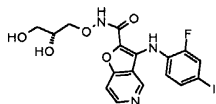
¹H NMR (D₂O 400 MHz) 4.39 (d, J = 4.3

Hz, 1H), 4.32 (app s, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 13.0 Hz, 4.3

[0943]

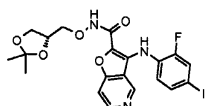
Hz, 1H), 3.30 (d, J=13.0 Hz, 1H).

[0944] 실시예 5: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



[0945]

[0946] 단계 1: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



[0947]

[0948] 에틸 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (60 mg, 0.15 mmol), 1N 수성 수산화나트륨 용액 (0.18 ml, 0.18 mmol) 및 메탄올 (2 ml)의 혼합물을 65 °C에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축한 후에 톨루엔 (3×10 ml)으로 공비시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 고체 잔류물을 무수 THF (2 ml)에 용해시키고, O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)히드록실아민 (35 mg, 0.23 mmol), EDCI (28 mg, 0.15 mmol), HOBT (22 mg, 0.16 mmol) 및 DIPEA (61 μl, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 밤새 40 °C에서 교반한 후에, 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디에틸에테르:MeOH, 구배 100:0 → 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체로 수득하였다(30 mg, 48%). LCMS (방법 B): R_T = 3.10 min, M+H⁺ = 528.

[0949] 단계 2: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

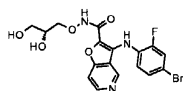
[0950] 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡

시)-아미드 (30 mg, 0.06 mmol)를 메탄올 (0.5 ml)에 용해시키고, 이솔루트(등록상표) SCX-2 카트리지 (5 g)에 로딩하였다. 이어서, 카트리지를 메탄올 (15 ml)로 세척하고, 원하는 생성물을 이후에 MeOH 중 2M NH₃을 사용하여 용출하고, 용출액을 수집하고, 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디에틸에테르:MeOH, 구배 100:0 → 80:20)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (18 mg, 64%).

LCMS(방법 A): R_T = 5.80 min, M+H⁺ = 488. ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) 8.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.9 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 10.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.5 Hz, 1.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.63 (m, 2H).

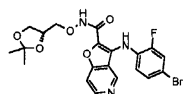
[0951]

실시예 6: 3-(2-플루오로-4-브로모-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



[0953]

단계 1: 3-(2-플루오로-4-브로모-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



[0955]

에틸 3-(2-플루오로-4-브로모-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (400 mg, 1.06 mmol), 1N 수성 수산화나트륨 용액 (1.11 ml, 1.11 mmol) 및 메탄올 (10 ml)의 혼합물을 65 °C에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 후에 톨루엔 (3×10 ml)으로 공비시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 고체 잔류물을 무수 THF (10 ml)에 용해시키고, O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)히드록실아민 (255 mg, 2.12 mmol), EDCI (254 mg, 1.32 mmol), HOBT (200 mg, 1.48 mmol) 및 DIPEA (556 μl, 3.18 mmol)를 첨가하였다. 밤새 주변 온도에서 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 황색 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 ml)에 용해시키고, 물 (30 ml)로 세척한 후에 염수 (30 ml)로 세척한 다음 유기층을 분리하고, 이어서 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 이 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 펜탄:에틸 아세테이트, 구배 50:50 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 발포체로 수득하였다 (370 mg, 73%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45-7.31 (m, 3H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.08-4.26 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

[0957]

단계 2: 3-(2-플루오로-4-브로모-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

3-(2-플루오로-4-브로모-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (50 mg, 0.10 mmol)에 메탄올 (1 ml) 중 4N HCl의 용액을 첨가한 후에 반응 혼합물을 주변 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 물 (10 ml) 및 에틸 아세테이트 (10 ml)를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 생성된 유기상을 포화 NaHCO₃ 용액 (10 ml)으로 세척한 후에 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음 진공에서 농축하여 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 이솔루트(등록상표) SCX-2 카트리지 (5 g) 상에 로딩하였다. 이어서, 카트리지를 메탄올 (15 ml)로 세척한 후에 원하는 생성물을 MeOH 중 2M 암모니아를 사용하여 용출하고, 용출액을 수집한 후에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, DCM:MeOH, 구배 100:0 → 93:7)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (27 mg, 59%).

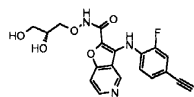
LCMS(방법 A): R_T = 5.55 min, M+H⁺ = 440/442. ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.59 (m, 2H).

[0960]

실시예 7: 3-(4-에티닐-2-플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

[0961]

시)-아미드



[0962]

[0963]

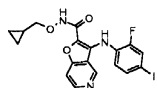
트리에틸아민 (3.0 ml) 중 3-(2-플루오로-4-브로모-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (100 mg, 0.21 mmol), 트리메틸실릴 아세틸렌 (288 μ l, 2.08 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7.3 mg, 0.01 mmol)의 혼합물을 150 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10 분 동안 마이크로파로 조사하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 ml)로 희석하고, 생성된 용액을 물 (10 ml)로 세척한 후에 염수 (5 ml)로 세척한 다음, 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 메탄올 (3 ml)에 용해시키고, 탄산칼륨 (58 mg, 0.42 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 ml)에 용해시켰다. 유기상을 물 (10 ml)로 세척한 후에 염수 (10 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 메탄올 (0.5 ml)에 용해시키고, 이솔루트(등록상표) SCX-2 카트리지 (5 g)에 로딩하였다. 카트리지를 메탄올 (15 ml)로 세척한 후에 원하는 생성물을 MeOH 중 2M 트리에틸아민을 사용하여 용출하고, 용출액을 수집한 후에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (19 mg, 24%).

LCMS (방법 A): $R_T = 5.78$ min, $M+H^+ = 386$. ^1H NMR (d_4 -MeOH, 400MHz) 8.51 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 11.3$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.49 (s, 1H).

[0964]

[0965]

실시예 8: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 시클로프로필메톡시-아미드



[0966]

[0967]

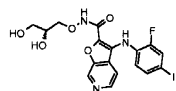
에틸 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (87 mg, 0.20 mmol), 1N 수성 수산화나트륨 용액 (0.21 ml, 0.21 mmol) 및 메탄올 (2 ml)의 혼합물을 65 $^{\circ}\text{C}$ 에서 60 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 후에 톨루엔 (3×10 ml)으로 공비시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 고체 잔류물을 무수 THF (5 ml)에 용해시키고, 시클로프로필메틸히드록실아민 히드록로라이드 (49 mg, 0.40 mmol), EDCI (48 mg, 0.25 mmol), HOBt (36 mg, 0.27 mmol) 및 DIPEA (140 μ l, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 밤새 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반한 후에, 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디에틸에테르:MeOH, 구배 98:2 $\rightarrow$ 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다 (31 mg, 33%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.7$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.20 (m, 1H), 0.66 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).

[0968]

[0969]

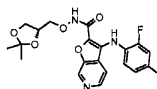
실시예 9: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



[0970]

[0971]

단계 1: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



[0972]

[0973]

에틸 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실레이트 (220 mg, 0.52 mmol), 1N 수성

수산화나트륨 (2.0 ml) 및 메탄올 (2.0 ml)의 혼합물을 환류 온도에서 15 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 응축시키고, 톨루엔 (3×10 ml)으로 공비시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 고체 잔류물을 무수 THF (8 ml)에 용해시키고, O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)히드록실아민 (149 mg, 1.04 mmol), EDCI (123 mg, 0.64 mmol), HOBt (98 mg, 0.73 mmol) 및 DIPEA (274 μ l, 1.54 mmol)를 첨가하였다. 16 시간 동안 주변 온도에서 교반한 후에, 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디에틸에테르:MeOH, 구배 100:0 → 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로 수득하였다 (124 mg, 45%). LCMS (방법 B): R_T = 3.39 min, $M+H^+$ = 528.

[0974] 단계 2: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

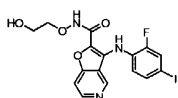
[0975] 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (25 mg, 0.05 mmol)를 메탄올 (0.5 ml)에 용해시키고, 크로마토그래피 (이솔루트(등록상표) SCX-2, MeOH: MeOH 중 2M NH_3 , 구배 100:0 → 50:50)에 의해 정제하였다. 이어서, 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, DCM: MeOH, 구배 95:5 → 80:20)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (19 mg, 78%).

LCMS (방법 A): R_T = 6.99 min, $M+H^+$ = 488.

^1H NMR (d_4 -MeOH, 400MHz) 8.88 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 5.5 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 9.9 Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.63 (m, 2H).

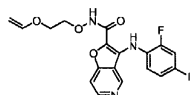
[0976]

[0977] 실시예 10: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드



[0978]

[0979] 단계 1: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드



[0980]

[0981] THF (92 mL) 및 메탄올 (31 mL) 중 에틸 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (6.50 g, 15.2 mmol)의 용액에 수산화나트륨의 1.0M 수용액 (31 mL, 31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 65 °C로 가열한 후에 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 톨루엔 (3×75 mL)으로 공비시킨 후에, THF (75 mL)에 현탁시켰다. 이어서, O-(2-비닐옥시-에틸)-히드록실아민 (1.86 g, 18.0 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (10.4 mL, 60.0 mmol), EDCI (5.75 g, 30.0 mmol) 및 HOBt (4.46 g, 33.0 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 반응 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 실리카 겔 18.9 g을 첨가하고, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-7% 메탄올:CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다: 4.40 g, 60%.

LCMS (방법 C): R_T = 2.11 min, $M+H^+$ = 484. ^1H

NMR (CDCl₃, 400MHz) 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H).

[0982]

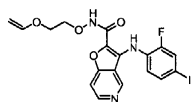
[0983] 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드

[0984] 메탄올 (14.3 mL) 및 에탄올 (51.9 mL)의 혼합물 중 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드 (4.40 g, 9.10 mmol)의 현탁액에 염산의 1.0M 수용액 (18.2 mL, 18.2 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 고체 중탄산나트륨 (4.75 g, 56.5 mmol)을 나누어 첨가하고, 15 분 동안 계속 교반하였다.

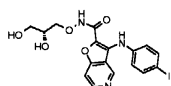
실리카 겔 (14 g)을 첨가하고, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류 고체를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% 메탄올:CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다: 4.12 g, 91%.

LCMS (방법 C): R_T = 1.61 min, M+H⁺ = 458. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 8.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (b, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.83 (b, 2H).

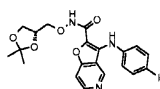
실시예 11: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-비닐옥시-에톡시)-아미드



실시예 12: 3-(4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



단계 1: 3-(4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



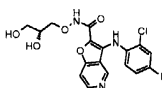
에틸 3-(4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol), 1N 수성 수산화나트륨 (260 μ l) 및 에탄올 (4 ml)의 혼합물을 65 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 응축시키고, 톨루엔 (3×20 ml)으로 공비시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 고체 잔류물을 무수 THF (7 ml)에 용해시키고, 여기에 EDCI (57 mg, 0.30 mmol) 및 HOBt (45 mg, 0.33 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반한 후에 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)히드록실아민 (71 mg, 0.48 mmol) 및 DIPEA (125 μ l, 0.72 mmol)를 최종적으로 첨가하였다. 16 시간 동안 주변 온도에서 교반한 후에, 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 시클로헥산:에틸 아세테이트, 구배 50:50 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다 (103 mg, 84%). LCMS (방법 B): R_T = 2.86 min, M+H⁺ = 510.

단계 2: 3-(4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

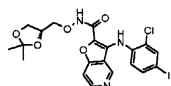
3-(4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (100 mg, 0.19 mmol)를 메탄올에 용해시키고, 크로마토그래피 (이솔루트(등록상표) SCX-2, EtOAc에 이어 EtOAc: MeOH: Et₃N, 89:10:1)에 의해 정제하였다. 생성된 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄: MeOH, 구배 100:0 → 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (38 mg, 42%).

LCMS (방법 A): R_T = 6.16 min, M+H⁺ = 470. ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) 8.52 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 6.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 9.9 Hz, 3.4 Hz, 1H), 3.93 – 4.00 (m, 2H), 3.61 – 3.64 (m, 2H).

실시예 13: 3-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



단계 1: 3-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



[0999]

[1000]

에틸 3-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (115 mg, 0.26 mmol), 1N 수성 수산화나트륨 용액 (0.27 ml, 0.27 mmol) 및 산업화 메틸화된 스피릿 (3.0 ml)의 혼합물을 65 °C에서 60 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축한 후에 톨루엔 (3×10 ml)으로 공비시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 생성된 고체 잔류물을 무수 THF (5 ml)에 용해시키고, 여기에 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)히드록실아민 (75 mg, 0.51 mmol), EDCI (65 mg, 0.34 mmol), HOBt (49 mg, 0.36 mmol) 및 DIPEA (175 μ l, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 48 시간 동안 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:메탄올, 구배 100:0 → 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (119 mg, 84%). LCMS (방법 B): R_T = 3.14 min, $M+H^+$ = 544.

[1001]

단계 2: 3-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

[1002]

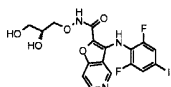
3-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (119 mg, 0.22 mmol)를 메탄올 (5.0 ml)에 용해시키고, 이 솔루트(등록상표) SCX-2 카트리지를 (5 g)에 로딩하였다. 이어서, 카트리지를 메탄올 (15 ml)로 세척하고, 원하는 생성물을 이후에 MeOH 중 2M NH_3 을 사용하여 용출하였다. 용출액을 수집하고, 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:메탄올, 구배 100:0 → 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (20 mg, 18%).

LCMS (방법 A): R_T = 7.02 min, $M+H^+$ = 504. ^1H NMR (d_4 -MeOH, 400MHz) 8.52 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 6.2 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H).

[1003]

[1004]

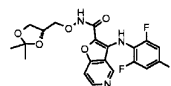
실시예 14: 3-(2,6-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



[1005]

[1006]

단계 1: 3-(2,6-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



[1007]

[1008]

에틸 3-(2,6-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (137 mg, 0.31 mmol), 1N 수성 수산화나트륨 용액 (0.32 ml, 0.32 mmol) 및 산업화 메틸화된 스피릿 (5.0 ml)의 혼합물을 65 °C에서 60 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축한 후에 톨루엔 (2×10 ml)으로 공비시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 고체 잔류물을 무수 THF (5 ml)에 용해시킨 후에 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)히드록실아민 (89 mg, 0.61 mmol), EDCI (77 mg, 0.40 mmol), HOBt (58 mg, 0.43 mmol) 및 DIPEA (213 μ l, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:메탄올, 구배 100:0 → 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (63 mg, 37%). LCMS (방법 B): R_T = 2.87 min, $M+H^+$ = 546.

[1009]

단계 2: 3-(2,6-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

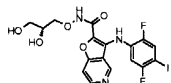
[1010]

3-(2,6-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일

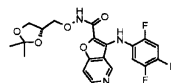
메톡시)-아미드 (63 mg, 0.11 mmol)를 메탄올 (4.0 ml)에 용해시키고, 이솔루트(등록상표) SCX-2 카트리지 (5 g)에 로딩하였다. 이어서, 카트리지를 메탄올 (15 ml)로 세척하고, 원하는 생성물을 이후에 MeOH 중 2M NH₃을 사용하여 용출하였다. 용출액을 수집하고, 농축하여 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:메탄올, 구배 100:0 → 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (17 mg, 31%).

LCMS (방법 A): R_T = 5.97 min, M+H⁺ = 506. ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) 8.48 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H).

실시예 15: 3-(2,5-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



단계 1: 3-(2,5-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



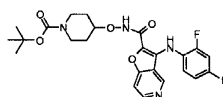
에틸 3-(2,5-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (163 mg, 0.37 mmol), 1N 수성 수산화나트륨 용액 (0.38 ml, 0.38 mmol) 및 산업화 메틸화된 스피릿 (4.0 ml)의 혼합물을 65 °C에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 후에 톨루엔 (2×10 ml)으로 공비시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 고체 잔류물을 무수 THF (5 ml)에 용해시킨 후에 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)히드록실아민 (106 mg, 0.72 mmol), EDCI (91 mg, 0.470 mmol), HOBT (69 mg, 0.51 mmol) 및 DIPEA (250 μl, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:메탄올, 구배 100:0 → 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (152 mg, 76%). LCMS (방법 B): R_T = 3.01 min, M+H⁺ = 546.

단계 2: 3-(2,5-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

3-(2,5-디플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (145 mg, 0.27 mmol)를 메탄올 (5.0 ml)에 용해시키고, 이솔루트(등록상표) SCX-2 카트리지 (5 g)에 로딩하였다. 이어서, 카트리지를 메탄올 (15 ml)로 세척하고, 원하는 생성물을 이후에 MeOH 중 2M NH₃을 사용하여 용출하였다. 용출액을 수집하고, 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:메탄올, 구배 100:0 → 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (75 mg, 56%).

LCMS (방법 A): R_T = 6.49 min, M+H⁺ = 506. ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) 8.61 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=6.1 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=10.1 Hz, 5.7 Hz, 2H), 6.94 (dd, J=8.4 Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H).

실시예 16: 4-{[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르보닐]아미노옥시}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



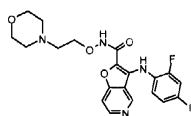
THF (5 ml) 중 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (398 mg, 1 mmol), HOBT

(190 mg, 1.4 mmol) 및 EDCI (240 mg, 1.25 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 DIPEA (530 μ l, 3.0 mmol) 및 4-아미노옥시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (432 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 에틸 아세테이트 (30 ml)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (10 ml)으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:메탄올, 구배 100% → 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 발포체로 수득하였다 (285 mg, 47%).

LCMS (방법 A):

R_T = 10.43 min, M+H⁺ = 597. 1H NMR (CDCl₃, 400MHz) 11.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.86 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (d (br), J = 3.4 Hz, 1H), 4.60 (t (br), J = 5.5 Hz, 1H), 3.17 (ddd, J = 13.6, 8.8, 3.7 Hz, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.7-1.81 (m, 2H), 1.63 (s, 9H).

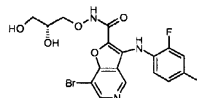
실시예 17: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-모르폴린-4-일-에톡시)-아미드



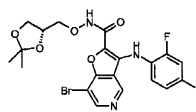
THF (2 ml) 중 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (199 mg, 0.5 mmol), HOBt (95 mg, 0.7 mmol) 및 EDCI (125 mg, 0.65 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 DIPEA (270 μ l, 1.5 mmol) 및 O-(2-(테트라히드로피란-4-일)에틸)히드록실아민 (146 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후에, 용액을 진공에서 농축하고, 에틸 아세테이트 (30 ml)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (10 ml)으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:메탄올, 구배 100:0 → 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 발포체로 수득하였으며, 이를 에테르/디클로로메탄으로부터 결정화시켰다 (75 mg, 28%).

LCMS (방법 A): R_T = 5.67 min, M+H⁺ = 527. 1H NMR (CDCl₃, 400MHz) 8.77 (s, 1H), 8.63 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.7 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.17 (ddd, J = 13.6, 8.8, 3.7 Hz, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.81-1.7 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H).

실시예 18: 7-브로모-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)아미드



단계 1: 7-브로모-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



아세트니트릴 (2 ml) 중 7-브로모-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (50 mg, 0.21 mmol) 및 카르보닐 디이미다졸 (35 mg, 0.21 mmol)의 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 아세트니트릴 (1 ml) 중 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)-히드록실아민 (46 mg, 0.36 mmol)의 용액으로 처리하고, 80 °C에서 3.5 시간 동안 가열한 후에 냉각시키고, 실온에서 방치하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한 후에 여액을 수집하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:에틸 아세테이트, 구배 1:0 → 4:1 to 0:1, 이어서 메탄올)에

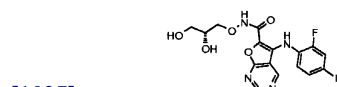
의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로 수득하였다 (11 mg, 20%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.55$ min, $M+H^+ = 606/608$.

[1033] 단계 2: 7-브로모-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)아미드

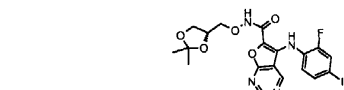
[1034] 7-브로모-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (40 mg, 0.066 mmol)를 0.067M 메탄올성 HCl (2.79 ml, 0.198 mmol)에 용해시키고, 실온에서 40 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 후에 톨루엔 (2×15 ml)으로 공비시켰다. 생성된 잔류물을 IMS (4 ml)에 용해시킨 후에 탄산칼륨을 첨가하고, 이어서 실온에서 4 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, IMS로 세척한 후에 여액을 진공에서 증발시켜 고체를 수득하였다. 생성된 고체를 아세토니트릴로 분쇄하여 원하는 생성물을 크림색 고체로 수득하였다 (29 mg, 77%).

[1035] LCMS (방법 A): $R_T = 9.06$ min, $M+H^+ = 566/568$. ^1H NMR (CD_3OD): 8.68 (1H, s, br), 8.42 (1H, s, br), 7.61 (1H, dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz), 7.52 (1H, m), 7.07 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J = 10.0, 6.8$ Hz), 3.96 (1H, m), 3.63 (2H, m).

[1036] 실시예 19: 5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



[1038] 단계 1: 5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



[1039]

[1040] 에틸 5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트 (300 mg, 0.70 mmol), 1N 수성 수산화나트륨 용액 (0.75 ml, 0.75 mmol) 및 산업화 메틸화된 스피릿 (8.0 ml)의 혼합물을 65 °C에서 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축한 후에 톨루엔 (3×10 ml)으로 공비시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 고체 잔류물을 무수 THF (5 ml)에 용해시키고, O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)히드록실아민 (106 mg, 0.72 mmol), EDCI (91 mg, 0.47 mmol), HOBt (69 mg, 0.51 mmol) 및 DIPEA (250 μ l, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:메탄올, 구배 100:0 → 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (124 mg, 67%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.46$ min, $M+H^+ = 529$.

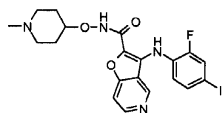
[1041] 단계 2: 5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

[1042] 메탄올 (5.0 ml) 중 5-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (124 mg, 0.23 mmol)의 현탁액에 진한 염산 (10 방울)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 메탄올 (5 ml)에 용해시키고, 칼륨 나트륨 카르보네이트 (약 200 mg)를 첨가하였다. 이 혼합물을 5 분 동안 교반하고, HM-N에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:메탄올, 구배 100:0 → 0:100)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (60 mg, 54%).

[1043] LCMS (방법 A): $R_T = 7.85$ min, $M+H^+ = 489$. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400MHz) 8.96 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.64 (dd, $J = 10.7$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 8.5$ Hz, 1.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.5$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 3.86-3.71 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 4H).

[1044] 실시예 97: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (1-메틸피리딘-4-일옥시) 아

미드



[1045]

[1046]

3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산(피페리딘-4-일옥시)-아미드 (80 mg, 0.16 mmol), 피리디늄 p-톨루엔술포산 (40 mg, 0.16 mmol) 및 포름알데히드 (0.05 ml, 10M 수용액, 0.48 mmol)의 혼합물을 메탄올 (0.5 ml)에 현탁시키고, 아르곤 하에 16 시간 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로하이드라이드 (30 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 및 중탄산나트륨 사이에 분배하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 생성된 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE 2M 메탄올성 암모니아:DCM 구배 0:100 → 10:100)에 의해 정제하여 생성물을 연황색 고체로 수득하였다 (50 mg, 61% 수율).

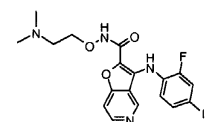
LCMS (방법 A): R_T = 5.49min; M+H⁺ 511; ¹H NMR (CDCl₃)

1.88 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.78 (2H, m), 4.08 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.37 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 7.44 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 7.99 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.0Hz).

[1047]

[1048]

실시예 98: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-디메틸아미노에톡시) 아미드



[1049]

[1050]

에탄올 (1 mL) 중 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-메틸아미노-에톡시)-아미드 (45 mg, 99 μmol), 포름알데히드 (8 μl, 107 μmol), 피리디늄 p-톨루엔술포산 (25 mg, 97 μmol)의 혼합물을 0 내지 5 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로하이드라이드 (7 mg, 106 μmol)를 첨가하고, 용액을 30 분 동안 실온에서 교반하였다. HCl (1M, 200 mL)을 첨가하고, 용액을 메탄올성 암모니아로 용출하는 이슬루트(등록상표) SCX-2 카트리지 (2 g)에 로딩하였다. 적절한 분획을 합하고, 농축하여 잔류물을 수득하였으며, 이를 추가로 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE 구배 2M 메탄올성 암모니아:DCM 0:100 → 10:100)에 의해 정제하여 생성물을 백색 발포체로 수득하였다. (23 mg).

LCMS

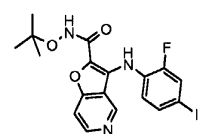
(방법 A): R_T = 5.12min M+H⁺ 484; ¹H NMR (CD₃OD) 2.70 (6H, s), 3.11 (2H, m), 4.15

(2H, m), 6.80 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.42 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 10.6, 1.9Hz), 7.61 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.56 (1H, d, J = 0.9Hz).

[1051]

[1052]

실시예 99: (2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-tert-부톡시푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복시아미드



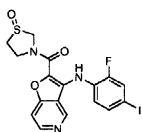
[1053]

[1054]

3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (251 mg, 0.59 mmol), 1N 수성 NaOH 용액 (1.77 ml, 1.77 mmol), 메탄올 (15 ml) 및 테트라히드로푸란 (15 ml)의 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 후에 생성된 잔류물을 톨루엔 (3×15 ml)으로 공비시켜 고체 잔류물을 수득하였다. 고체 잔류물을 에테르 (3×10 ml)로 분쇄하고, 에테르 층을 분리하였다. 생성된 고체 잔류물을 진공하에 건조시켰다. 이어서, 고체 잔류물을 무수 DMF (5 ml)에 용해시킨 후에 O-tert부틸히드록실아민 히드록로라이드 (58 mg, 0.56 mmol), HATU (270 mg, 0.71 mmol) 및 DIPEA (470 μl, 2.36 mmol)를 첨가하였다. 18 시간 동안 주변 온도에서 교반한 후에, 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (80 mg, 23%).

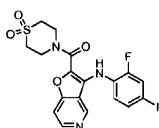
LCMS (방법 E): $R_T = 2.30$ min, $M+H^+ = 470$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 8.82 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.51 (d,m, 1H), 6.85 (t, 1H), 1.4 (2, 1H).

실시예 100: (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)(1-옥소티아졸리딘-3-일)메탄올



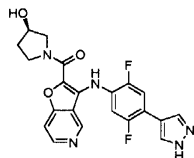
(3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)(티아졸리딘-3-일)메탄올을 메탄올 (1 ml) 및 THF (1 ml)에 용해시키고, $-5^\circ C$ 로 냉각시켰다. 물 (0.5 ml) 중 옥손 (21 mg, 0.035 mmol)을 첨가하고, 반응물을 교반하고, 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (3 ml) 및 물 (1 ml)로 희석하고, 고체를 제거하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 생성된 오일을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 황색 고체로 수득하였다 (6.8 mg). LCMS (방법 D): $R_T = 2.45$ min, $M+H^+ = 486$.

실시예 101: (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)(1,1-디옥소티오모르폴린-4-일)메탄올



(3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)(티오모르폴린-4-일)메탄올 (19 mg, 0.039 mmol)을 메탄올 (1 ml) 및 THF (1 ml)에 용해시키고, $-5^\circ C$ 로 냉각시켰다. 물 (0.5 ml) 중 옥손 (30 mg, 0.049 mmol)을 첨가하고, 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온하면서 반응물을 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (3 ml) 및 물 (1 ml)로 희석하고, 고체를 제거하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 생성된 오일을 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물의 TFA 염을 황색 고체로 수득하였다 (1.5 mg). LCMS (방법 E) $R_T = 4.17$, $M+H^+ = 516$.

실시예 102: (3-(2,5-디플루오로-4-(4-피라졸릴)페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메탄올

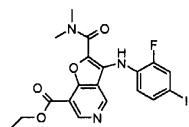


디메톡시에탄 (2.0 ml), 에탄올 (0.7 ml) 및 물 (0.7 ml) 중 (3-(4-브로모-2,5-디플루오로페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메탄올 (53 mg, 0.12 mmol), 1-Boc-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르 (53 mg, 0.18 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (7.0 mg, 0.0061 mmol) 및 Na_2CO_3 (29 mg, 0.27 mmol)의 탈기된 용액을 환류 온도에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켜 조질의 생성물을 황갈색 고체로 수득하였다 (41 mg, 80%).

LCMS (방법 D): $R_T = 1.44$ min $M+H^+ = 426$. ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) 8.77-8.82 (m, 2H), 8.66-8.68 (m, 1H), 8.07 (app s, 2H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 3.89-4.04 (m, 2H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.45-3.62 (m, 2H), 1.80-2.02 (m, 2H).

실시예 104: 2-디메틸카르바모일-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에

스테르



[1067]

[1068]

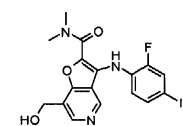
디클로로메탄 (3 ml) 중 2-디메틸카르바모일-3-(2-플루오로-4-트리메틸실라닐-페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르 (84 mg, 0.19 mmol)의 용액에 -10 °C에서 요오드 모노클로라이드 (0.38 ml, 0.38 mmol, 디클로로메탄 중 1M 용액)를 첨가하고, 용액을 이 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 나트륨 티오술페이트의 포화 용액 (5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 포화 나트륨 티오술페이트 (15 ml)에 부었다. 수성층을 분리한 후에 디클로로메탄 (2×25 ml)으로 추출한 다음, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:t-부틸 메틸 에테르 구배 1:0 → 1:3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 왁스성 고체로 수득하였다 (87 mg, 92%). LCMS (방법 B): $R_T = 3.97$ min, $M+H^+ = 498$.

[1069]

실시예 105: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-7-히드록시메틸-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 디메틸아미드

[1070]

[1071]



THF (4 ml) 중 2-디메틸카르바모일-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르 (96 mg, 0.193 mmol)의 용액에 -40 °C에서 리튬 트리에틸보로히드라이드 (0.41 ml, 0.41 mmol, THF 중 1M 용액)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40 °C에서 30 분 동안 교반한 후에 포화 암모늄 클로라이드 (20 ml)를 첨가하여 반응물을 키텔하였다. 이어서, 수성층을 분리하고, 디클로로메탄 (3×20 ml)으로 추출한 후에 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:에틸 아세테이트 구배 1:0 → 0:1, 이어서 에틸 아세테이트:메탄올 85:15)에 의해 정제하여 조질의 물질을 수득하였다. 조 물질을 메탄올에서 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (34 mg, 39%).

[1072]

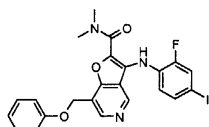
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) 3.07 (6H, s, br), 4.83 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.47 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.87 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.43 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz), 8.54 (2H, m), 8.56 (1H, s). LCMS (방법 A): $R_T = 6.74$ min, $M+H^+ = 456$.

[1073]

실시예 106: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-7-페녹시메틸-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 디메틸아미드

[1074]

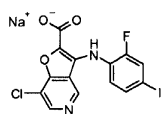
[1075]



THF (3 ml) 중 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-7-히드록시메틸-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 디메틸아미드 (34 mg, 0.075 mmol) 및 트리페닐포스핀 (20 mg, 0.075 mmol)의 용액에 페놀 (7.75 mg, 0.083 mmol) 및 DIAD (18.5 μl , 0.094 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 21 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 ml)로 희석하고, 1M NaOH (15 ml) 및 염수 (15 ml)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 디클로로메탄:에틸 아세테이트 구배 1:0 → 0:1, 이어서 에틸 아세테이트:메탄올 85:15)에 의해 정제하여 조질을 물질을 수득하였다. 다시 플래쉬 크로마토그래피 (Si-SPE, 에틸 아세테이트:디클로로메탄:시클로헥산 1:4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (12 mg, 30%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3.26 (6H, s, br), 5.37 (2H, s), 6.94 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.02 (3H, m), 7.33 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 9.9, 1.9 Hz), 8.55 (1H, s), 8.66 (2H, apparent s). LCMS (방법 A): R_T = 12.30 min, M+H⁺ = 532.

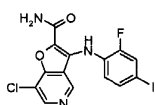
실시예 107: 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 나트륨 염



메탄올 (7 ml) 중 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-카르복실산 에틸 에스테르 (100 mg, 0.277 mmol)의 현탁액에 1M NaOH (0.32 ml, 0.32 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 55 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 17 시간 동안 교반한 후에 55 °C에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 톨루엔 (2×20 ml)으로 공비시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 물에서 분쇄하고, 여과하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (74 mg, 75%).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 6.95 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 8.4, 1.8, 1.2 Hz) 7.54 (1H, dd, J = 10.4, 1.9 Hz), 8.48 (1H, s), 8.49 (1H, s). LCMS (방법 A): R_T = 10.57 min, M+H⁺ = 433.

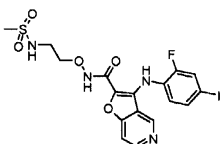
실시예 108: 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 아마이드



DMF (1.5 ml) 중 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-카르복실산 나트륨 염 (60 mg, 0.110 mmol) 및 암모늄 클로라이드 (17.5 mg, 0.33 mmol)의 용액에 HATU (84 mg, 0.22 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (75 μl, 0.44 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척한 후에 포화 중탄산나트륨에 이어 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 아세토니트릴에서 분쇄하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (14 mg, 30%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 5.69 (1H, s, br), 6.30 (1H, s, br), 6.98 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 9.7, 1.9 Hz), 8.03 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.56 (1H, s). LCMS (방법 A): R_T = 10.46 min, M+H⁺ = 432.

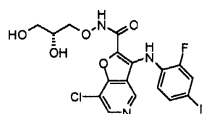
실시예 109: 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에톡시)-아미드



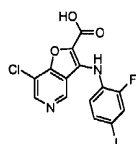
N-(2-아미노옥시-에틸)-메탄술폰아미드 (116 mg, 0.75 mmol), 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (300 mg, 0.75 mmol), EDC (159 mg, 0.83 mmol), HOBT (112 mg, 0.83 mmol) 및 DIPEA (0.13 ml, 0.75 mmol)를 THF (5 ml)에 현탁시킨 후에 DMF (5 방울)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 ml)에 용해시키고, 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (20 ml)으로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2×10 ml)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 구배 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다 (120 mg, 49%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.95 (1H, s), 8.61-8.59 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 9.6, 1.9 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 8.4, 1.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 5.9, 0.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 8.4 Hz), 6.09-6.06 (1H, m), 4.17-4.15 (2H, m), 3.47-3.43 (2H, m), 3.04 (3H, s). LCMS (방법 A): R_T = 7.34 min, M+H⁺ = 535.

실시예 138: 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드



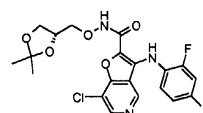
단계 1: 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산



IMS (10 ml) 중 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 (150 mg, 0.33 mmol)의 현탁액을 수산화나트륨 (1M 수용액, 0.832 ml)으로 처리하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 냉각시킨 후에 진공에서 농축하고, 조질의 잔류물을 물로 처리하고, 아세트산으로 혼합물을 pH 5로 조정하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 잔류물을 수집하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (105 mg, 74%).

¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) 8.63 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 7.69 (1 H, d, J = 10.28 Hz), 7.49 (1 H, d, J = 8.22 Hz), 7.03 (1 H, s).

단계 2: 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드



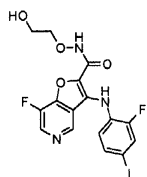
무수 디클로로메탄 (6 ml) 중 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (177 mg, 0.41 mmol)의 현탁액을 질소 분위기 하에 0 °C로 냉각시키고, DMF (1 방울) 및 옥살릴 클로라이드 (0.102 ml, 1.16 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후에 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 다시 디클로로메탄에 현탁시키고, 디클로로메탄 (4 ml) 중 O-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-히드록실아민 (101 mg, 0.69 mmol) 및 DIPEA (0.172 ml, 1.21 mmol)의 용액을 적가하여 처리한 후에 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 세척하고 (물, 염수), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 황색 발포체로 수득하였다 (207 mg, 90%). 이 발포체를 추가로 분석 또는 정제하지 않고 이후의 단계에 사용하였다.

단계 3: 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드

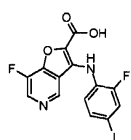
메탄올/c.HCl (메탄올 25 ml 중 c.HCl(aq) 0.14 ml) 중 7-클로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시)-아미드 (280 mg, 0.49 mmol)의 용액을 실온에서 TLC에 의해 출발 물질이 남아있지 않은 것으로 나타낼 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄 (11 ml) 및 트리에틸아민 (0.210 ml)으로 처리하고, 20 분 동안 교반한 후에 다시 진공에서 농축하였다. 생성된 고체 잔류물을 역상 HPLC (페노메넥스 루나 5 C18, 아세토니트릴의 구배 상 물 중 0.1% HCO₂H)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다 (168 mg, 66%).

LCMS (방법 A): $R_T = 8.87$ min, $M+H^+ = 522$. (CD_3OD 400 MHz) 3.61 (1H, dd, $J = 11.4$, 5.3Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 11.4$, 5.1Hz), 3.94 (1H, m), 3.99 (1H, dd, $J = 10.0$, 6.8Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 10.0$, 3.5Hz), 7.07 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 10.2$, 1.9Hz), 8.38 (1H, s), 8.56 (1H, s).

실시예 139: 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시에톡시)아미드

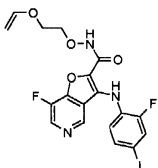


단계 1: 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산



7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2 카르복실산 에틸 에스테르 (4.00 g, 9.0 mmol)를 실온에서 에탄올 중 현탁액 (150 ml)으로 교반한 후에 1M NaOH로 처리하고, 60 °C에서 2 시간 동안 가 열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물 (50 ml)로 희석하고, 빙초산을 사용하여 pH 4로 산성화시켰다. 생성된 고체 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 40 °C에서 진공하에 건조시켜 (P_2O_5), 표제 화합물을 수득하였다 (3.75 g, quant.). LCMS (방법 B) R_T 3.51 min $M+H^+$ 417.

단계 2: 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-비닐옥시에톡시)아미드



7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2 카르복실산 (3.75 g, 9.0 mmol)을 무수 DCM (100 ml) 중 현탁액으로 아르곤 하에 0 °C에서 교반하고, 5 °C 미만의 온도를 유지하면서 옥살릴 클로라이드 (2.24 ml, 25.7 mmol)를 적가하여 처리하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 더 교반한 후에 진공에서 농축하였다. 잔류물을 다시 무수 DCM (100 ml)에 아르곤 하에 0 °C에서 현탁시키고, DCM (20 ml) 중 0-(2-비닐옥시에틸)히드록실아민 (1.40 g, 14.3 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (4.70 ml, 3.48 g, 27 mmol) 용액을 적가하여 처리하였다. 생성된 용액을 교반하고, 3 시간에 걸쳐 실온으로 가온한 후에 물로 세척한 다음 포화 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , 구매 디클로로메탄 중 0-10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (2.41 g 53%). LCMS (방법 B) R_T 3.82 min $M+H^+$ 502.

단계 3: 7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시에톡시)아미드

7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2 카르복실산 (2-비닐옥시에톡시)아미드 (2.41 g, 4.80 mmol)를 에탄올 (100 ml)에 현탁시키고, 진한 염산 (2.0 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에 포화 수성 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 중화시켰다. 이어서, 용매를 진공에서 제거하고, 생성된 잔류물을 DCM에 용해시키고, 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 증발시켜

조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , 구배 디클로로메탄 중 0 $\rightarrow$ 2%)에 의해 정제 한 후에 재결정화 (수성 메탄올)시켜 표제 화합물을 황색 침상물로 수득하였다 (0.837 g, 36%).

LCMS (방법 A): R_T 9.15 min, $M+H^+$ 476;

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 3.60 (2 H, m), 3.88-3.93 (2H, m), 4.70 (1 H, br s), 7.02 (1H, t, $J = 8.68$ Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 10.55, 1.92$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J = 2.58$ Hz), 11.95 (1 H, s).

[1111]

실시예 20 내지 96 및 111 내지 159

[1112]

표 2, 3 및 4의 화합물을 아래 개략된 일반적 방법에 의해 제조하였다:

[1113]

아미드 및 히드록사메이트를 아래 기재된 일반적 커플링 방법을 이용하여 적절한 산으로부터 제조하였다. 몇몇 경우에, 중간체 산이 단리되지 않아, 조 카르복실레이트 염 상에서 커플링 반응을 수행한 후에 비누화 일반적 방법으로 생성하였다.

[1114]

일반적 비누화 방법

[1115]

카르복실산 에스테르, 1N 수성 NaOH (1 내지 2 당량) 및 EtOH의 혼합물을 70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 톨루엔으로 공비시켜 조 카르복실레이트 염을 수득하였다.

[1116]

일반적 커플링 방법

[1117]

적절한 카르복실산 또는 카르복실레이트 염을 무수 THF에 현탁시킨 후에 적절한 히드록실아민 또는 아민 (1 내지 4 당량), EDCI (1 내지 2 당량) 또는 HATU (1 내지 2 당량), HOBT (1 내지 2 당량) 및 DIPEA (2 내지 4 당량)를 첨가하였다. 몇몇 경우에, DMF를 공용매로 첨가하여 용해도를 개선시켰다. 주변 온도에서 반응이 완료 될 때까지 (LCMS/TLC) 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척한 후에 유기층을 단리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 진공에서 농축하고, 아래 기재된 일반적 정제 방법 중 하나에 의해 정제하였다. 필요에 따라, 이어서 임의의 보호기를 아래 기재된 검출 조건 중 하나를 이용하여 제거하였다.

[1118]

일반적 검출 방법

[1119]

방법 A: 수성 HCl (1N 또는 2N)을 적절한 용매 중 보호된 기질의 혼합물에 주변 온도에서 첨가하였다. 혼합물을 분석 (TLC/LCMS)에 의해 출발 물질이 완전하게 소비된 것으로 나타날 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 증화시키고, 진공에서 농축하고, 정제하였다.

[1120]

방법 B: 메탄올 중 기질의 용액을 이솔루트(등록상표) SCX-2 카트리지에 로딩하였다. 이어서, 이 카트리지를 메탄올로 세척한 후에 MeOH 중 2M 암모니아를 사용하여 원하는 생성물을 용출하고, 용출액을 수집한 후에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제하였다.

[1121]

방법 C: THF 중 TBAF를 실릴 에테르의 용액에 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 분석 (TLC/LCMS)에 의해 출발 물질이 완전하게 소비된 것으로 나타날 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 정제하였다.

[1122]

방법 D: TFA를 단독으로 또는 DCM 중 용액으로 기질에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 분석 (TLC/LCMS)에 의해 출발 물질이 완전하게 소비된 것으로 나타날 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 정제하였다.

[1123]

방법 E: DME 중 피페리딘의 20% 용액을 기질에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 분석 (TLC/LCMS)에 의해 출발 물질이 완전하게 소비된 것으로 나타날 때까지 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축하였다.

[1124]

방법 F: 디옥산 중 4N HCl 용액을 기질에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 분석 (TLC/LCMS)에 의해 출발 물질이 완전하게 소비된 것으로 나타날 때까지 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축하였다.

[1125]

방법 G: 신선하게 제조된 메탄올 중 HCl 용액 [메탄올 (25 ml) 중 진한 HCl (0.14 ml)]의 분취액 (3 mol 당량)을 커플링된 기질에 주변 온도에서 첨가하였다. 혼합물을 분석 (TLC/LCMS)에 의해 출발 물질이 완전하게 소비된 것으로 나타날 때까지 교반하였다. 내용물을 증발 건조시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 트리에틸아민 (3 mol 당량)으로 실온에서 10 분 동안 처리하였다. 이어서, 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 정제하였다.

[1126]

[1127] 일반적 정제 방법

[1128] 방법 A: Si-SPE 또는 Si-ISCO, 에틸 아세테이트/시클로헥산 구배

[1129] 방법 B: Si-SPE 또는 Si-ISCO, 에틸 아세테이트/DCM 구배

[1130] 방법 C: Si-SPE 또는 Si-ISCO, 메탄올/DCM 구배

[1131] 방법 D: Si-SPE 또는 Si-ISCO, 메탄올/에틸 아세테이트 구배

[1132] 방법 E: 역상 HPLC 페노메넥스 루나 5 페닐/헥실, 메탄올의 구배 상 물 중 0.1% TFA

[1133] 방법 F: 역상 HPLC 페노메넥스 루나 5 페닐/헥실, 아세토니트릴의 구배 상 물 중 0.1% TFA

[1134] 방법 G: 역상 HPLC 페노메넥스 루나 5 페닐/헥실, 메탄올의 구배 상 물 중 0.1% HCO₂H

[1135] 방법 H: 역상 HPLC 페노메넥스 루나 5 페닐/헥실, 아세토니트릴의 구배 상 물 중 0.1% HCO₂H

[1136] 방법 I: 메탄올 중 기질의 용액을 이솔루트(등록상표) SCX-2 카트리지에 로딩하였다. 이어서, 이 카트리지를 메탄올로 세척한 후에 MeOH 중 2M 암모니아를 사용하여 원하는 생성물을 용출하였다.

[1137] 방법 J: Si-SPE 또는 Si-ISCO, 에틸 아세테이트/헥산 구배.

[1138] 방법 K: 역상 HPLC 선파이어(Sunfire) C18, 아세토니트릴의 구배 상 물 중 0.05% TFA.

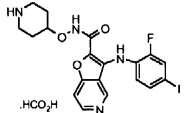
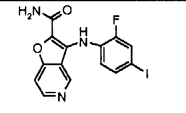
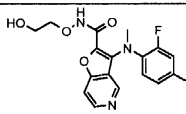
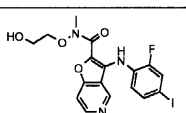
[1139] 방법 L: Si-SPE 또는 Si-ISCO, 에탄올/에틸 아세테이트 구배.

[1140] 방법 M: Si-SPE, 에테르/펜탄 구배, 이어서 메탄올/에테르 구배

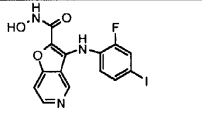
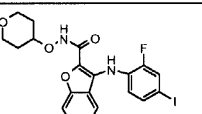
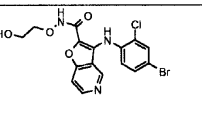
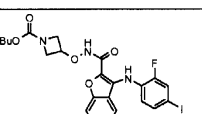
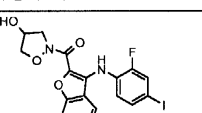
[1141] 일반적 방법으로부터의 변경 사항:

[1142] ¹ 고온 메탄올 중 분쇄; ² 에틸 아세테이트로부터의 재결정화; ³ 디에틸에테르 중 분쇄; ⁴ 디에틸에테르로부터의 재결정화; ⁵ CHCl₃ 중 5% MeOH로부터의 재결정화; ⁶ Si-SPE 에테르/펜탄, 이어서 에테르 중 메탄올 용출액; ⁷ 에틸 아세테이트 중 분쇄; ⁸ 수산화리튬으로의 에스테르 비누화, ⁹ C18 컬럼 사용; ¹⁰ DMF 중에서 반응 수행; ¹¹ 클로로포름/메탄올 재결정화; ¹² 아세토니트릴 중 분쇄; ¹³ 반응 공용매로 DMF 사용; ¹⁴ 메탄올 중 재결정화; ¹⁵ 에틸 아세테이트 중 10% 메탄올로의 최종 용출; ¹⁶ 반응 혼합물 55 °C에서 가열; ¹⁷ 디에틸에테르/DCM 중 분쇄.

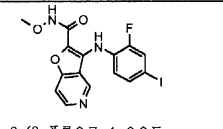
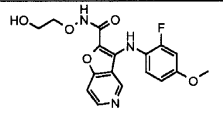
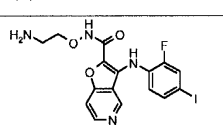
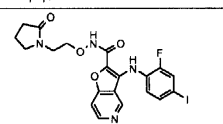
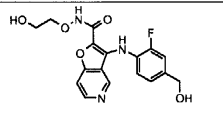
표 2

실시예	구조/명칭	중간체 정제 방법(들)	검출 방법	최종 정제 방법(들)	LCMS R _T , M+H ⁺ , 방법	¹ H NMR (ppm)
20	 3-((2-(4-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (피페리딘-4-일록시)-아미드 모노 포르레이트 염	B	MeOH 중 A	I, ¹	5.41, 497, A	(DMSO-D ₆) 1.69 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.93 (1H, m), 6.86 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.44 (1H, m), 7.64 (2H, m), 8.5 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.59 (1H, d, J = 0.8Hz), 8.60 (2H, s, br)
21	 3-((2-(4-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 아미드	-	-	B, ²	6.68, 398, A	(DMSO-D ₆) 7.04 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.50 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.70 (1H, dd, J = 10.6, 1.9Hz), 7.78 (1H, s, br), 8.01 (1H, s, br), 8.38 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 5.9Hz)
22	 3-((2-(4-플루오로-4-요오도-페닐)-메틸-아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드	A	IMS 중 A	D	6.40, 472, A	(CDCl ₃) 3.58 (3H, s), 3.78 (2H, m), 4.09 (2H, m), 4.14 (1H, s, br), 6.99 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.38 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.42 (1H, dd, J = 10.9, 2.0Hz), 7.48 (1H, ddd, J = 8.6, 2.0, 1.0Hz), 8.23 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.9Hz), 9.27 (1H, s)
23	 3-((2-(4-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-메틸-아미드	A	IMS 중 A	A	7.24, 472, A	(CDCl ₃) 3.31 (1H, s, br), 3.58 (3H, s), 3.86 (2H, m), 4.19 (2H, m), 7.00 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.39 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 7.44 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 8.5 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.61 (1H, s)

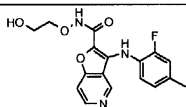
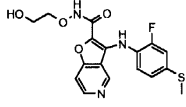
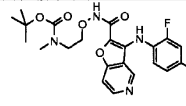
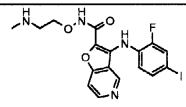
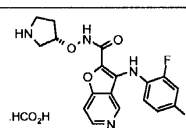
[1143]

24	 3-(2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 히드록시아미드	B	MeOH 중 A	3	5.93, 414, A	(DMSO-D ₆) 6.98 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.44 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J = 10.7, 1.9Hz), 8.13 (1H, d, J = 6.5Hz), 8.54 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 6.5Hz), 9.01 (1H, s), 11.58 (1H, s, br)
25	 3-(2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일옥시)-아미드	-	-	C ⁴	7.82, 497, A	(CDCl ₃) 1.82 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.03 (2H, dt, J = 11.9, 4.5Hz), 4.25 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.37 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.45 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 7.99 (1H, s), 8.6 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.63 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.72 (1H, s)
26	 3-(4-(2-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드	C, I	IMS 중 A	I, 5	6.96, 426/ 428, A	(CD ₃ OD) 3.80 (2H, m), 4.07 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 2.3Hz), 7.65 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.53 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.9Hz)
27	 3-([3-(2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르	-	-	B	9.83, 568, A	(CDCl ₃) 1.45 (9H, s), 4.11 (2H, m), 4.17 (2H, m), 4.89 (1H, tt, J = 6.4, 4.0Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.47 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 9.7, 1.9Hz), 7.97 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.61 (1H, s), 8.95 (1H, s)
28	 [3-(2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-(4-히드록시-이속사폴리딘-2-일)-메탄	A	D	A	6.53, 470, A	(DMSO-D ₆) 3.79 (1H, dd, J = 11.40, 1.5Hz), 3.90 (1H, dd, J = 8.7, 1.8Hz), 3.98 (1H, dd, J = 8.7, 4.4Hz), 4.00 (1H, dd, J = 11.4, 5.5Hz), 4.72 (1H, m), 5.52 (1H, d, J = 4.0Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.49 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J = 10.5, 1.9Hz), 7.73 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 8.51 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 1.0Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.9Hz)

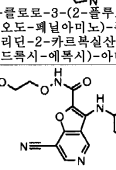
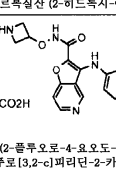
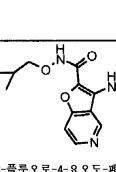
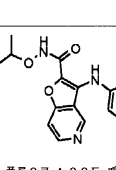
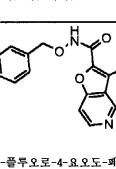
[1144]

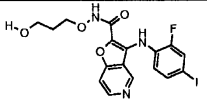
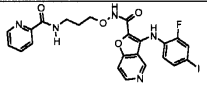
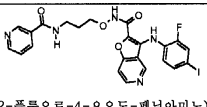
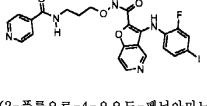
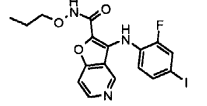
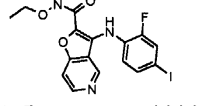
29	 3-(2-(플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 메톡시-아미드	-	-	C ⁴	7.14, 428, A	(CDCl ₃) 3.94 (3H, s), 7.00 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.37 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.45 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 9.8, 2.0Hz), 7.98 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.63 (1H, s), 8.84 (1H, s)
30	 3-(2-(플루오로-4-메톡시-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-메톡시)-아미드	A	C	I, C	3.88, 362, A	(CD ₃ OD) 3.80 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.07 (2H, m), 6.84 (1H, ddd, J = 8.8, 2.8, 1.2Hz), 6.88 (1H, dd, J = 12.1, 2.8Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.55 (1H, dd, J = 6.0, 0.9Hz), 8.05 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 6.0Hz)
31	 3-(2-(플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-아미노-메톡시)-아미드	A, C	D	I	4.78, 456, A	(CD ₃ OD) 3.14 (2H, m), 4.08 (2H, m), 6.81 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.39 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 10.6, 2.0Hz), 7.61 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 8.45 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.0Hz)
32	 3-(2-(플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-메톡시)-아미드	-	-	C		(CDCl ₃) 2.15 (2H, m), 2.53 (2H, t, J = 8.1Hz), 3.53 (2H, t, J = 7.1Hz), 3.67 (2H, t, J = 5.0Hz), 4.08 (2H, t, J = 5.0Hz), 6.98 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.42 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.50 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 8.02 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.64 (1H, s), 10.6 (1H, s)
33	 3-(2-(플루오로-4-히드록시메틸-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-메톡시)-아미드	A	C, B	C	3.88, 362, A	(DMSO-D ₆) 3.62 (2H, t, J = 5.5Hz), 3.93 (2H, t, J = 5.5Hz), 4.52 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.74 (1H, s, br), 5.30 (1H, t, J = 5.7Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.3, 1.8Hz), 7.25 (1H, dd, J = 11.6, 1.8Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.3Hz), 7.64 (1H, dd, J = 5.8, 0.9Hz), 8.22 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.8Hz), 11.74 (1H, s, br)

[1145]

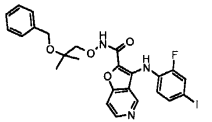
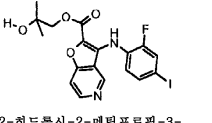
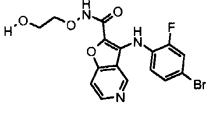
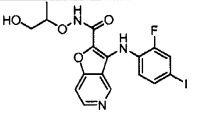
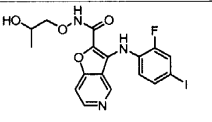
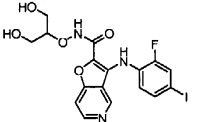
34	 3-(2-(플루오로-4-메틸-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드	I, ⁶	IMS 중 A	I, H	5.31, 346, A	(DMSO-D ₆) 2.34 (3H, s), 3.62 (2H, t, J = 5.0Hz), 3.93 (2H, t, J = 5.0Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.17 (1H, dd, J = 12.1, 1.7Hz), 7.23 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.63 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.17 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.8Hz)
35	 3-(2-(플루오로-4-메틸술폰파닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드	-	A	H	5.89, 378, A	(CD ₃ OD) 2.52 (3H, s), 3.80 (2H, t, J = 4.7Hz), 4.07 (2H, t, J = 4.7Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.0Hz), 7.18 (1H, dd, J = 11.2, 2.0Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.58 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 8.32 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.9Hz)
36	 (2-([3-(2-(2-(플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에틸)-메틸-카르복실산 tert-부틸 에스테르	-	-	A, ⁷	10.4 7, 571, A	(CDCl ₃) 1.52 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 4.9Hz), 4.07 (2H, t, J = 4.9Hz), 6.97 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.43 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 9.8, 1.7Hz), 8.02 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.65 (1H, s), 10.54 (1H, s)
37	 3-(2-(플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-메틸아미노-에톡시)-아미드	-	D	I, ⁷	5.43, 471, A	(DMSO-D ₆) 2.52 (3H, s), 2.89 (2H, t, J = 5.3Hz), 3.91 (2H, t, J = 5.3Hz), 6.84 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.64 (1H, dd, J = 10.8, 1.9Hz), 7.65 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.58 (1H, s), 8.61 (1H, s, br)
38	 3-(2-(플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((S)-피롤리딘-3-일옥시)-아미드 모노 포르메이트 염	B	D	H	5.63, 483, A	(CDCl ₃) 2.21 (1H, m), 2.45 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 13.1, 2.9Hz), 3.55 (2H, m), 3.87 (1H, d, J = 13.1Hz), 4.98 (1H, t, J = 3.3Hz), 6.98 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.34 (1H, dd, J = 5.9, 0.9Hz), 7.43 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 7.96 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.61 (1H, d, J = 0.9Hz)

[1146]

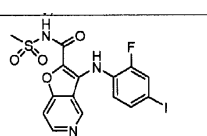
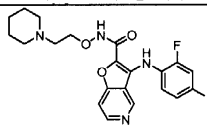
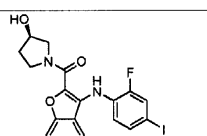
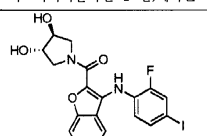
39	 7-플로로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드	⁸ B	D	D	9.23, 483, A	(CDCl ₃) 3.83 (2H, m), 4.13 (2H, m), 4.22 (1H, s, br), 7.00 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.48 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J = 9.6, 1.9Hz), 7.93 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.99 (1H, s)
40	 7-시아노-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드	B	MeOH 중 A	B	9.58, 492, A	(CD ₃ OD) 3.79 (2H, m), 4.07 (2H, m), 7.08 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.53 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 10.2, 1.9Hz), 8.67 (1H, s), 8.91 (1H, s)
41	 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (아세트산-3-일옥시)-아미드 모노 포름에이트 염	B	디옥산 중 A	H	5.07, 469, A	(CD ₃ OD) 4.20 (2H, dd, J = 12.2, 4.4Hz), 4.34 (2H, dd, J = 12.2, 6.5Hz), 4.89 (1H, m), 6.98 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.48 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 10.4, 1.9Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.50 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.53 (1H, s)
42	 (2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-이소부틸피루로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드	-	-	J	2.35, 470, C	(CDCl ₃) 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 3.82 (d, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).
43	 (2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-이소부틸피루로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드	-	-	J	2.07, 456, C	(CDCl ₃) 8.64 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 4.25 (m, 1H), 1.195 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)
44	 (2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-벤질피루로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드	-	-	J	2.42, 504, C	(CDCl ₃) 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.50-7.40 (m, 6H), 7.36 (d, 1H), 7.0 (t, 1H), 5.2 (s, 2H).

45	 (2-플루오로-4-요오도-페닐아미노) -N-(3-(히드록시프로폭시)프로 [3,2-c]페리딘-2-카르복사미드	J	C	K	3.49, 472, C	(CDCl ₃) 8.79 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (d,d, 1H), 7.58 (d,d, 1H), 7.52 (d,t, 1H), 7.0 (t, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.00 (m, 2H).
46	 2-플루오로-4-요오도-페닐아미노) -N-[3-(페리딘-2-카르복사미드) 프로록시]프로[3,2-c]페리딘- 2-카르복사미드	-	-	K	2.16, 576, C	(CDCl ₃) 8.70 (s, 1H), 8.58 (d,m, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.23 (d, t, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (t,d, 1H), 7.75 (d,d, 1H), 7.59 (d,d, 1H), 7.53 (d,m, 1H), 7.5 (t,m, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 2.10 (m, 2H)
47	 2-플루오로-4-요오도-페닐아미노) -N-[3-(니코틴아미드)프로록시] 프로[3,2-c]페리딘-2- 카르복사미드	-	-	K	3.47, 576, E	(DMSO) 9.00 (s, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d,t, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.42 (m, 2H), 1.9 (m, 2H)
48	 (2-플루오로-4-요오도-페닐아미노) -N-[3-(이소니코틴아미드) 프로록시]프로[3,2-c]페리딘- 2-카르복사미드	-	-	K	1.72, 576, C	(CDCl ₃) 9.10 (s, 1H), 8.70 (m, 3H), 8.62 (d, 1H), 8.60 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d,d, 2H), 7.58 (d,d, 1H), 7.49 (d,m, 1H), 7.39 (d,m, 1H), 7.04 (t, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.0 (m, 2H)
49	 (2-플루오로-4-요오도-페닐아미노) -N-프로록시프로[3,2-c] 페리딘-2-카르복사미드	-	-	K	2.11, 456, C	(CDCl ₃) 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d,d, 1H), 7.44 (d,d, 1H), 7.38 (d,d, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.05 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)
50	 (2-플루오로-4-요오도-페닐아미노) -N-메톡시프로[3,2-c] 페리딘-2-카르복사미드	-	-	K	1.87, 442, C	(CDCl ₃) 8.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d,d, 1H), 7.44 (d,d, 1H), 7.38 (d,d, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.19 (q, 2H), 1.40 (t, 3H)

[1148]

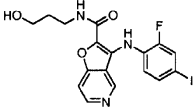
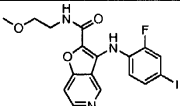
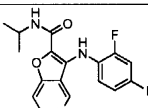
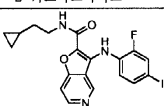
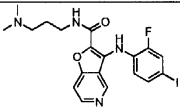
51	 N-(2-(벤질설포시)-2-메틸프로폭시)-3-(2-(4-아이오도페닐아미노)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-일)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-카르복사미드	-	-	K	2.78, 576, C	(CDCl ₃) 9.8 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 1.40 (s, 6H)
52	 2-(4-아이오도페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-카르복실산	-	-	J	2.06, 471, C	(CDCl ₃) 8.62 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 1.40 (s, 6H)
53	 N-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-일)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-카르복사미드	J	A	K	1.67, 412, C	(DMSO) 11.90 (s, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.60 (t, 2H)
54	 3-(2-(4-아이오도페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-일)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-카르복실산	J	C	C	3.58, 472, E	(DMSO-d ₆) 11.78 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.68 (br, 1 H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3H)
55	 3-(2-(4-아이오도페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-일)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-카르복실산	J	C	C	3.76, 472, E	(DMSO-d ₆) 11.94 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.71 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.83 (br, 1 H), 3.84 (m, 1H), 3.71 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 3H)
56	 3-(2-(4-아이오도페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-일)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-2-카르복실산	J	A	K	3.35, 488, E	(DMSO-d ₆) 11.94 (br s, 1H), 8.64-8.61 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.81 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.82

[1149]

	3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-1-히드록시메틸-에폭시)-아미드					(quin, J=4.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J=4.8 Hz, 4H)
57	 N-[3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르보닐]-메탄술폰아미드	-	-	K	3.77, 476, E	(CDCl ₃) 8.77 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.06 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H)
58	 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-피페리딘-1-일-에폭시)-아미드	-	-	K	3.82, 525, E	(CDCl ₃) 8.79 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 6.97 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.48 (br t, J=5.2 Hz, 2H), 3.79 (b d, J=12.0 Hz, 2H), 3.39 (br t, J=5.20 Hz, 2H), 2.82 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 1H)
59	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)((R)-3-히드록시피롤리딘-1-일)메탄올	-	-	J	2.62, 468, D	(CDCl ₃) 8.69 (app s, 1H), 8.65 (app s, 1H), 8.57 (app d, J=5.9 Hz, 1H), 7.48 (app dd, J=10.0 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 2 H), 6.95 (app t, J=8.6 Hz, 1 H), 4.59-4.65 (m, 1 H), 4.09-4.26(m, 2 H), 3.74-3.88 (m, 2 H), 2.02-2.20 (m, 2 H), 1.75 (app s, 1 H)
60	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)((3S,4S)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일)메탄올	-	-	J	3.32, 484, D	(DMSO-d ₆) 8.68 (s, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 1 H), 7.01-7.05 (m, 1 H), 5.24-5.27 (m, 2 H), 3.96-4.07 (m, 3 H), 3.83-3.86 (m, 1 H), 3.61-3.65 (m, 1 H), 3.45-3.48 (m, 1 H)

[1150]

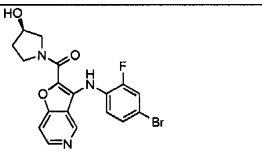
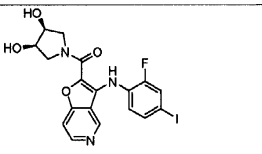
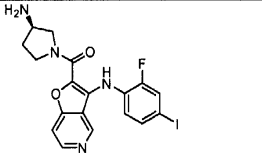
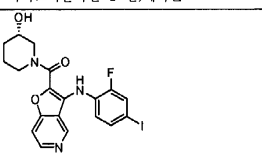
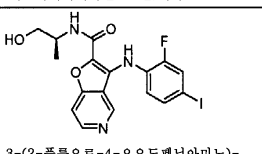
표 3

실시예	구조/명칭	중간제 정제 방법(들)	검출 방법	최종 정제 방법(들)	LCMS R _T , M+H ⁺ , 양법
61	 3-(2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)- N-(3-하이드록시프로필)푸로[3,2-c]페리딘 -2-카르복스아미드	-	-	K	2.47, 456, D
62	 3-(2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)- N-(2-메톡시에틸)푸로[3,2-c]페리딘 -2-카르복스아미드	-	-	K	4.12, 456, D
63	 3-(2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)- N-이소프로필푸로[3,2-c]페리딘 -2-카르복스아미드	-	-	K	3.41, 440, D
64	 3-(2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)- N-(2-시클로프로필메틸)푸로[3,2-c] 페리딘-2-카르복스아미드	-	-	K	3.81, 466, D
65	 3-(2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)- N-(3-(디메틸아미노)프로필)푸로 [3,2-c]페리딘-2-카르복스아미드	-	-	K	2.20, 483, D

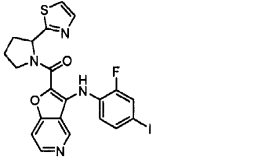
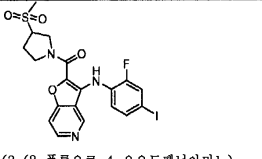
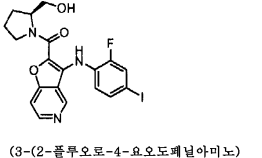
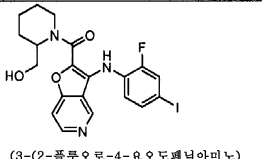
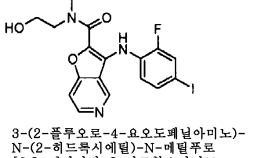
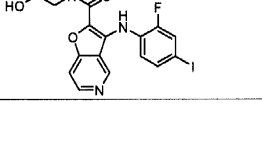
[1151]

66	3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사아미드	-	-	K	2.64, 486, D
67	N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사아미드	-	-	K	1.41, 506, D
68	3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사아미드	-	-	K	2.30, 472, D
69	(3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)(티아졸리딘-3-일)메탄올	-	-	K	4.98, 470, D
70	(3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)((S)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)메탄올	-	-	K	2.62, 468, D
71	(3-(4-브로모-2,5-디플루오로페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)((R)-3-히드록시 피롤리딘-1-일)메탄올	-	-	D	3.83, 439, E

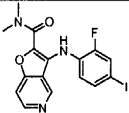
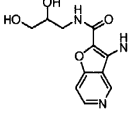
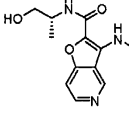
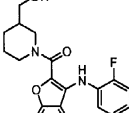
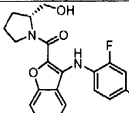
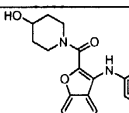
[1152]

72	 (3-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노) 푸로[3,2-<i>c</i>]피리딘-2-일)((R)-3- 히드록시피롤리딘-1-일)메탄올	-	-	D	3.76, 421, E
73	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노) 푸로[3,2-<i>c</i>]피리딘-2-일)((3<i>S</i>,4<i>R</i>)- 3,4-디히드록시피롤리딘-1-일)메탄올	-	-	K	1.76, 484, C
74	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노) 푸로[3,2-<i>c</i>]피리딘-2-일)((R)-3- 아미노피롤리딘-1-일)메탄올	J	D	K	1.60, 467, C
75	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노) 푸로[3,2-<i>c</i>]피리딘-2-일)((S)-3- 히드록시피롤리딘-1-일)메탄올	-	-	K	1.97, 482, C
76	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)- N-((S)-1-히드록시프로판-2-일)푸로 [3,2-<i>c</i>]피리딘-2-카르복사미드	-	-	K	1.94, 456, C

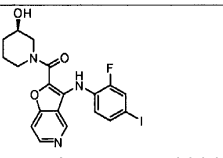
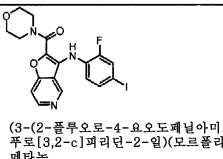
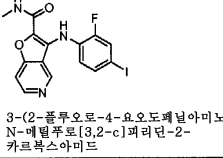
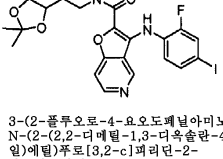
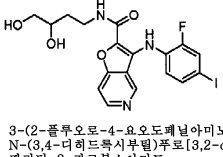
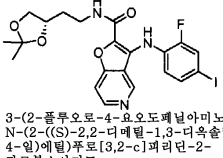
[1153]

77	 (3-(2-(플루오로-4-요오도페닐아미노)- 푸로[3,2-c]피리딘-2-일)(2-(티아졸- 2-일)피클리딘-1-일)메탄은	-	-	K	2.37, 535, C
78	 (3-(2-(플루오로-4-요오도페닐아미노)- 푸로[3,2-c]피리딘-2-일)(3-(메틸술포닐) 피클리딘-1-일)메탄은	-	-	K	2.00, 530, C
79	 (3-(2-(플루오로-4-요오도페닐아미노)- 푸로[3,2-c]피리딘-2-일)((S)-2-(히드록시메틸)피클리딘-1-일)메탄은	-	-	K	2.00, 482, C
80	 (3-(2-(플루오로-4-요오도페닐아미노)- 푸로[3,2-c]피리딘-2-일)(2-(히드록시메틸)피클리딘-1-일)메탄은	-	-	K	2.10, 496, C
81	 3-(2-(플루오로-4-요오도페닐아미노)- N-(2-(히드록시메틸)-N-메틸푸로 [3,2-c]피리딘-2-일)카복사미드	-	-	K	1.81, 456, C
82	 (3-(2-(플루오로-4-요오도페닐아미노)- 푸로[3,2-c]피리딘-2-일)(2-(히드록시메틸)피클리딘-1-일)메탄은	-	-	K	1.80, 442, C

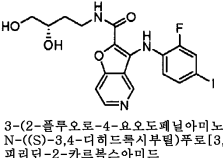
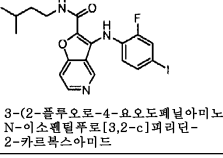
[1154]

	3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)- N-(2-히드록시에틸) 푸로[3,2-c]페리딘-2-카르복사미드				
83	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)- N,N-디에틸푸로[3,2-c]페리딘-2- 카르복사미드	-	-	K	2.11, 426, C
84	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)- N-(2,3-디히드록시프로필)푸로 [3,2-c]페리딘-2-카르복사미드	-	-	K	1.75, 472, C
85	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)- N-((R)-1-히드록시프로판-2-일)푸로 [3,2-c]페리딘-2-카르복사미드	-	-	K	1.96, 456, C
86	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노) 푸로[3,2-c]페리딘-2-일)(3- (히드록실메틸)피롤리딘-1-일)에타논	-	-	K	1.99, 496, C
87	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노) 푸로[3,2-c]페리딘-2-일)(R)-2- (히드록실메틸)피롤리딘-1-일)에타논	-	-	K	2.07, 482, C
88	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)	-	-	K	1.89, 482, C

[1155]

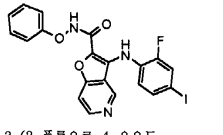
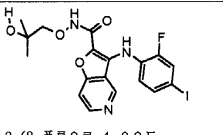
	푸로[3,2-c]페리딘-2-일)(4-히드록시 페페리딘-1-일)에타논				
89	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-푸로[3,2-c]페리딘-2-일)(R)-3-히드록시 페페리딘-1-일)에타논	-	-	K	1.95, 482, C
90	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-푸로[3,2-c]페리딘-2-일)(모르폴리노)에타논	-	-	K	2.07, 468, C
91	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-N-메틸푸로[3,2-c]페리딘-2-카르복스아미드	-	-	K	1.88, 412, C
92	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-N-(2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)푸로[3,2-c]페리딘-2-카르복스아미드	-	-	J	2.38, 526, C
93	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-N-(3,4-디히드록시부틸)푸로[3,2-c]페리딘-2-카르복스아미드	J	A	K	1.75, 486, C
94	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-N-(2-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)푸로[3,2-c]페리딘-2-카르복스아미드	-	-	J	2.40, 526, C

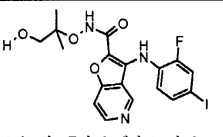
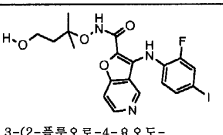
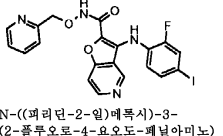
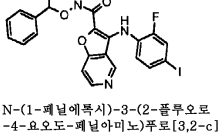
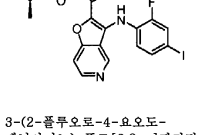
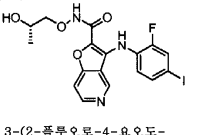
[1156]

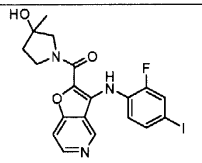
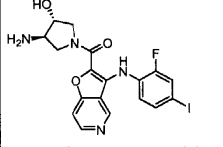
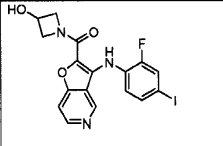
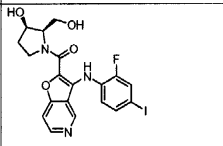
95	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-N-((S)-3,4-디히드록시부틸)푸로[3,2-c]페리딘-2-카르복스아미드	J	A	K	1.74, 486, C
96	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-N-이소프로필푸로[3,2-c]페리딘-2-카르복스아미드	-	-	K	2.85, 468, C

[1157]

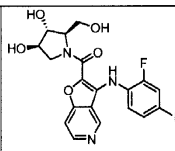
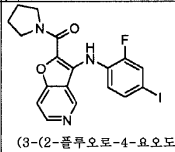
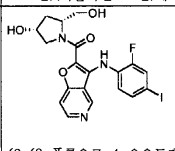
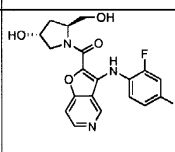
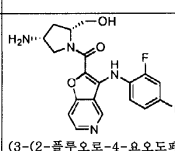
표 4

실시예	구조/명칭	중간체 정제 방법(들)	검출 방법	최종 정제 방법(들)	LCMS R _T , M+H ⁺ , 방법	¹ H NMR (ppm)
111	 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-페닐옥시푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드	-	-	K	5.04, 490, E	(DMSO-d ₆) 8.7 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.7 (d,d, 1H), 7.5 (d,m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.1 (m, 4H)
112	 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드	-	-	C	3.987, 486.1, E	(CDCl ₃) 9.21 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (d,m, 1H), 7.45 (d,m, 1H), 7.38 (d,m, 1H), 6.90 (t, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.32 (s, 6H)

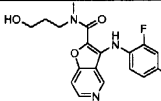
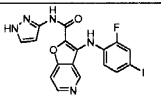
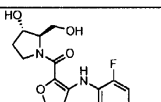
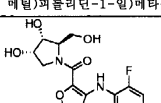
113	 N-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일옥시)-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드	-	-	J	4.13, 486.1, E	(DMSO) 8.60 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (d,m, 1H), 7.04 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.3 (d, 2H), 1.2 (s, 6H).
114	 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-(4-히드록시-2-메틸부탄-2-일옥시)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드	-	-	C	4.03, 500.1, E	(DMSO) 8.90 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (d,m, 1H), 7.44 (d,m, 1H), 7.40 (d,d, 1H), 7.00 (t,m, 1H), 3.95 (t, 2H), 1.92 (t, 2H), 1.50 (s, 6H).
115	 N-(피리딘-2-일)메톡시-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드	-	-	C	8.07, 505.1, E	(DMSO) 8.58 (d, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (t,d, 1H), 7.70 (d,d, 1H), 7.67 (d,d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.50 (d,m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.01 (s, 2H).
116	 N-(1-페닐메톡시)-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드	-	-	J	13.55, 518.1, E	(DMSO) 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.23 (d,d, 1H), 7.05-7.18 (m, 7H), 6.67 (t, 1H), 4.85 (q, 1H), 1.40 (d, 3H).
117	 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2-히드록시-프로폭시)-아미드	J	C	C	3.76, 472, E	(DMSO-d ₆) 11.94 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.71 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.83 (br, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.71 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 3H)
118	 3-(2-플루오로-4-요오도-	J	C	C	3.76, 472, E	(DMSO-d ₆) 11.94 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.71 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d,

	페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((S)-2-히드록시-프로폭시)-아미드				J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.83 (br, 1 H), 3.84 (m, 1H), 3.71 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 3H)
120	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)(3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)에타논	-	-	J	3.93, 482.1, D (DMSO-D ₆) 8.78-8.80 (m, 2H), 8.70-8.72 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 3.99-4.02 (m, 2H), 3.45-3.70 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.30-1.32 (s, 3H)
121	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)((3R,4R)-3-아미노-4-히드록시피롤리딘-1-일)에타논	J	E	J	3.06, 483.1, D (DMSO-D ₆) 8.60-8.75 (m, 2H), 8.18-8.22 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 5.80-5.90 (bs, 1H), 3.50-4.40 (m, 6H)
122	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)(3-히드록시아제리딘-1-일)에타논	-	-	J	3.61, 454.0, D (DMSO-D ₆) 8.66-8.68 (s, 1H), 8.62-8.65 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 4.70-4.75 (bs, 1H), 4.50-4.58 (m, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H)
123	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)((2R,3R)-3-히드록시-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)에타논	-	-	J	1.96, 498.0, C (DMSO-D ₆) 8.85-8.87 (bs, 1H), 8.65-8.70 (m, 2H), 8.00-8.02 (d, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.38-7.42 (d, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 2H), 3.80-3.82 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 1H), 3.60-3.62 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 2H)

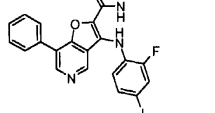
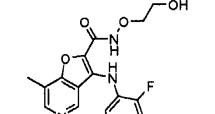
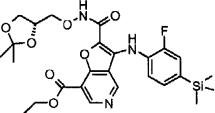
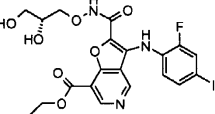
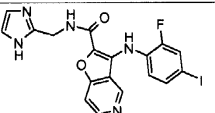
[1160]

124	 (3-(2-(플루오로-4-요오도페닐 아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일) (2R,3R,4R)-3,4-디하이드록시-2- (히드록시메틸)피롤리딘-1-일)에타논	-	-	J	3.28, 514.1, D	(DMSO-D ₆) 8.65-8.80 (m, 2H), 7.90-7.99 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.48- 7.52 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 3H), 3.95-4.00 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 2H)
125	 (3-(2-(플루오로-4-요오도페닐 아미노)푸로[3,2-c]피리딘 -2-일)(피롤리딘-1-일)에타논	-	-	J	4.59, 452.1, D	(DMSO-D ₆) 8.61-8.63 (s, 1H), 8.52-8.55 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.42- 7.45 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 3.82-3.84 (m, 2H), 3.78-3.80 (m, 2H), 3.43-3.46 (m, 2H), 3.40- 3.42 (m, 2H)
126	 (3-(2-(플루오로-4-요오도페닐 아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일) (2R,4R)-4-히드록시-2-(히드록시 메틸)피롤리딘-1-일)에타논	-	-	J	3.58, 498, D	(DMSO-D ₆) 8.65 (s, 1H), 8.54-8.56 (m, 2H), 7.66- 7.72 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 5.50-5.55 (m, 1H), 4.90-4.96 (m, 1H), 4.00- 4.25 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.10-2.22 (m, 1H), 1.84- 1.89 (m, 1H)
127	 (3-(2-(플루오로-4-요오도페닐 아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일) (2S,4R)-4-히드록시-2-(히드록시 메틸)피롤리딘-1-일)에타논	-	-	J	3.33, 498, D	(DMSO-D ₆) 8.77 (s, 1H), 8.67-8.70 (m, 2H), 7.93- 7.95 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.24- 4.28 (m, 1H), 3.7-4.1 (br, 2H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.48- 3.53 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H)
128	 (3-(2-(플루오로-4-요오도페닐 아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)	L	F	J	3.24, 497, D	(DMSO-D ₆) 8.72 (bs, 1H), 8.62-8.65 (m, 2H), 8.12 (bs, 3H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 4.31-4.47 (m, 3H), 3.82- 3.90 (m, 2H), 3.48-3.54

[1161]

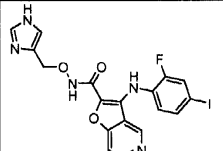
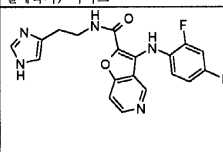
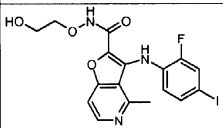
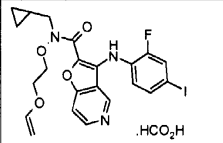
	((2R,4R)-4-아미노-2-(히드록시 메틸)피롤리딘-1-일)에라는					(m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 1H)
129	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐 아미노)-N-(3-히드록시프로필)-N-메틸푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드	-	-	J	3.76, 470, D	(CD ₃ OD) 8.93 (s, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.7-3.78 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 3H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 2H)
130	 3-(2-플루오로-4-요오도페닐 아미노)-N-(1H-피라졸-3-일)푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복사미드	-	-	J	4.15, 463, D	(DMSO-D ₆) 10.08 (s, 1H), 8.68-8.79 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 6.07 (d, 1H)
131	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐 아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일) ((2R,3S)-3-히드록시-2-(히드록시 메틸)피롤리딘-1-일)에라는	-	-	J	3.47, 498, D	(CD ₃ OD) 8.8.7-8.79 (m, 2H), 8.07-8.12 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.40-4.66 (m, 2H), 4.10-4.23 (m, 2H), 3.52-3.90 (m, 3H), 2.22-2.41 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H)
132	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐 아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일) ((2R,3R,4S)-3,4-디히드록시-2-(히드록시 메틸)피롤리딘-1-일)에라는	-	-	J	3.24, 514, D	(CD ₃ OD) 8.78 (s, 1H), 8.7 (d, J=6.51Hz, 1H), 8.07 (d, J=6.51 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.15-1.19 (m, 1H), 4.61 (bs, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.36-4.39 (m, 1H), 4.33 (bs, 1H), 4.25-4.27 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 2H), 4.01-4.05 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 3.64-3.82 (m, 2H)

[1162]

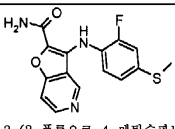
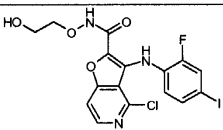
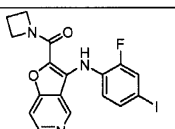
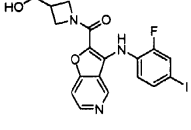
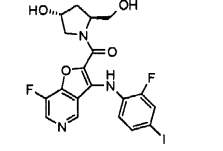
133	 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-7-페닐-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드	C	A	H ^β	9.98, 534, A	(CDCl ₃) 8.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, 2H J = 7.5Hz), 7.57-7.43 (m, 6H), 7.03 (t, 1H J = 8.2Hz), 4.07 (t, 2H J = 4.3Hz), 3.78 (t, 2H J = 4.3Hz)
134	 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-7-메틸-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드	B	A	H ^β	6.32, 472, A	(CDCl ₃) 8.87 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H J = 9.70, 1.8Hz), 7.42 (d, 1H J = 8.4Hz), 6.98 (t, 1H J = 8.2Hz), 4.09 (t, 2H J = 4.3Hz), 3.80 (t, 2H J = 4.3Hz) 2.46 (s, 3H).
135	 2-((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메톡시카르바모일)-3-(2-플루오로-4-트리메틸실릴라닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르	-	-	B	4.43, 546, A	-
136	 2-((R)-2,3-디히드록시-프로폭시카르바모일)-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-7-카르복실산 에틸 에스테르	-	G	M	9.16, 560, A	(CD ₃ OD) 1.46 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.72 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J = 10.1, 5.2Hz), 4.17 (1H, dd, J = 10.1, 3.9Hz), 4.51 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.88 (1H, t, br), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.6, 1.7Hz), 8.65 (1H, s), 8.98 (1H, s)
137	 3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (1H-이미다졸-2-일메틸)-아미드	10	-	I, C ¹ _I	5.06, 478, A	(DMSO-D ₆) 4.49 (2H, d, J = 5.7Hz), 6.81 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.49 (1H, m), 7.70 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 0.9Hz), 8.59 (1H, d, J = 5.8Hz), 9.01 (1H, d, J = 5.8Hz), 11.78 (1H, s, br)

[1163]

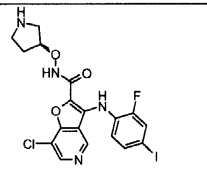
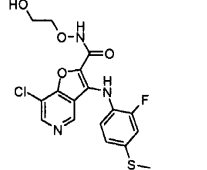
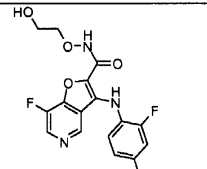
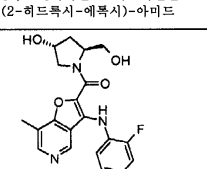
138		B	G	B, M ¹⁷	8.85, 522, A	(CD ₃ OD) 3.61 (1H, dd, J = 11.4, 5.3Hz), 3.65 (1H, dd, J = 11.4, 5.1Hz), 3.94 (1H, m), 3.99 (1H, dd, J = 10.0, 6.8Hz), 4.11 (1H, dd, J = 10.0, 3.5Hz), 7.07 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.52 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 10.2, 1.9Hz), 8.38 (1H, s), 8.56 (1H, s)
139		B	G	B, M	9.15, 476, A	(CD ₃ OD) 3.79 (2H, m), 4.06 (2H, m), 7.07 (1H, t, J = 8.6Hz), 7.52 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 10.2, 2.0 Hz), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.8Hz)
140		B	M	H	5.61, 497, A	(DMSO-D ₆) 1.60 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.16 (2H, d, J = 3.6Hz), 4.10 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.49 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J = 5.8, 1.0Hz), 7.69 (1H, dd, J = 10.7, 2.0Hz), 8.41 (1H, s, br), 8.59 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.0Hz).
141		B	M	H	5.38, 497, A	(DMSO-D ₆) 1.61 (1H, m), 1.90 (2H, m), 2.01 (1H, m), 3.17 (2H, t, J = 7.1Hz), 3.80 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J = 11.6, 8.6Hz), 4.02 (1H, dd, J = 11.6, 4.1Hz), 6.94 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.47 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 5.8, 0.9Hz), 7.68 (1H, dd, J = 10.7, 1.9Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.60 (1H, d, J = 0.9 Hz), 10.13 (2H, s, br)

142	 3-(2-(플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (1H-이미다졸-4-일메톡시)-아미드	13	-	C	5.37, 494, A	(DMSO-D ₆) 8.54-8.52 (2H, m), 8.33 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 10.6, 1.8Hz), 7.62 (1H, dd, J = 5.7, 0.9Hz), 7.46-7.43 (1H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 4.86 (2H, s)
143	 3-(2-(플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 [2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸]-아미드	10	-	I, C ¹ ₄	5.20, 492, A	(DMSO-D ₆ , TFA-D ₆ added) 2.92 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.58 (2H, t, J = 6.8Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.45 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 10.5, 1.8Hz), 8.27 (1H, d, J = 6.9Hz), 8.91 (1H, dd, J = 6.6, 0.9Hz), 9.01 (1H, s), 9.11 (1H, s)
144	 3-(2-(플루오로-4-요오도-페닐아미노)-4-메틸-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드	C	B	C	6.05, 472, A	(CD ₃ OD) 8.39 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.5, 1.8Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.28 (1H, ddd, J = 8.5, 1.8, 1.0Hz), 6.47 (1H, t, J = 8.5Hz), 4.00 (2H, t, J = 4.5Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.5Hz), 2.45 (s, 3H).
145	 3-(2-(플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 시클로프로필메틸-(2-비닐옥시-에톡시)-아미드 모노포름레이트	-	-	A, F	11.92, 536, A	(CD ₃ OD) 8.52 (2H, s, br), 7.60 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.5, 9.0Hz), 7.47 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 8.5Hz), 6.44 (1H, dd, J = 7.0, 14.0Hz), 4.30 (2H, m), 4.18 (1H, dd, J = 2.0, 14.0Hz), 3.96 (1H, dd, J = 2.0, 8.0Hz), 3.95 (2H, m), 3.67 (1H, d, J = 6.5Hz), 1.04 (1H, m), 0.53 (2H, m), 0.34 (2H, m)

[1165]

146	 3-(2-플루오로-4-메틸페닐)- 페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘- 2-카르복실산 아마이드	-	-	C	6.09, 318, A	(DMSO-D ₆) 2.51 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.27 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 5.3Hz), 7.72 (1H, s, br), 7.93 (1H, s, br), 8.28 (1H, s), 8.38 (1H, s, br), 8.55 (1H, s, br)
147	 4-플로로-3-(2-플루오로-4-요오도 -페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘- 2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시) -아미드	C	A	C	9.42, 492, A	(DMSO-D ₆) 11.95 (1H, bs), 8.38 (1H, d, J= 5.8Hz), 7.76 (1H, br, s), 7.74 (1H, d, J= 5.8), 7.52 (1H, dd, J= 10.9, 2.1Hz), 7.24 (1H, ddd, J= 8.4, 2.1, 1.2Hz), 6.48 (1H, t, J= 8.9Hz), 4.66 (1H, bs), 3.85 (2H, t, J= 5.1Hz), 3.54 (2H, t, J= 5.1Hz).
148	 아제티딘-1-일(3-(2-플루오로 -4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c] 피리딘-2-일)에타논	-	-	J	4.11, 438.1, D	(DMSO-D ₆) 8.58-8.60 (m, 2H), 8.50-8.52 (s, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.50- 7.52 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 4.45-4.65 (bs, 2H), 4.00-4.20 (bs, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H)
149	 (3-(2-플루오로-4-요오도페닐 아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일) (3-(히드록시 에틸)아제티딘-1-일) 에타논	-	-	J	3.67, 468.1 D	(DMSO-D ₆) 8.70-8.72 (s, 1H), 8.68-8.70 (d, 1H), 8.52-8.56 (s, 1H), 7.90- 7.92 (d, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.48-7.52 m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 2H), 4.28- 4.36 (bs, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.76-3.84 (bs, 1H), 3.56-3.60 (d, 2H), 2.78-2.84 (m, 1H)
150	 [7-플루오로-3-(2-플루오로-4- 요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c] 피리딘-2-일]-(2S,4R)-4-히드록시 -2-히드록시 에틸-피클리딘-1-일) -에타논	-	-	B ¹⁵	8.82, 516	(CDCl ₃) 1.70 (1H, d, J = 3.62 Hz), 1.92 (1H, m), 2.18 (1H, m), 3.70-3.77 (1H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.29 (2H, m), 4.63 (2H, m), 6.96 (1H, t, J = 8.44 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.46 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 9.75, 1.86 Hz), 8.39 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.30 Hz), 8.54 (1H, s)

[1166]

151	 7-클로로-3-(2-(플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]페리딘-2-카르복실산 ((S)-페롤리딘-3-일옥시)-아미드	B	D	H	7.17, 517	(DMSO-d ₆): 1.88-1.99 (1H, m), 2.12 (1H, s), 3.11-3.25 (3H, m), 3.34 (1H, d, J = 12.55 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.33 Hz), 6.85 (1H, t, J = 8.78 Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 10.71, 1.94 Hz), 8.21 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H, s)
152	 7-클로로-3-(2-(플루오로-4-메틸술폰아닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]페리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드	B	A, MeOH	H	8.84, 412	(DMSO-d ₆): 3.62 (2H, t, J = 4.94 Hz), 3.93 (2H, t, J = 4.97 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.41, 2.09 Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 8.28 (2H, d, J = 14.40 Hz), 8.64 (1H, s)
153	 7-플루오로-3-(2-(플루오로-4-메틸술폰아닐-페닐아미노)-푸로[3,2-c]페리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-에톡시)-아미드	B	A, MeOH	H	8.46, 396	(CDCl ₃) 2.51 (3H, s), 3.81-3.85 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, t, J = 8.32 Hz), 7.88 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.33 Hz), 8.97 (1H, s)
154	 [3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-7-메틸-푸로[3,2-c]페리딘-2-일]-((2S,4R)-4-히드록시-2-히드록시메틸-페롤리딘-1-일)-에타논	-	-	A ³	5.82, 511	(CDCl ₃) 1.85-2.07 (2H, m), 2.18 (1H, dd, J = 13.52, 7.59 Hz), 2.47 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J = 11.72, 6.28 Hz), 3.93 (1H, d, J = 11.73 Hz), 4.00-4.09 (1H, m), 4.26 (1H, d, J = 12.12 Hz), 4.57-4.73 (2H, m), 6.95 (1H, t, J = 8.50 Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.54 (1H, s)

[1167]

155	7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((S)-2-히드록시-프로폭시)-아미드	A	C ¹⁶	C ¹²	9.80, 489 (A)	(CD ₃ OD) 1.18 (3H, d, J = 6.47Hz), 3.79 (1H, dd, J = 10.56, 7.93Hz), 3.93 (1H, dd, J = 10.56, 3.51Hz), 4.03-4.11 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 8.56Hz), 7.53 (1H, ddd, J = 8.39, 1.92, 1.10Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.20, 1.92Hz), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.79Hz)
156	7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 (2-히드록시-1,1-디메틸-에톡시)-아미드	-	-	A	10.69, 504 (A)	(DMSO-d ₆) 1.17 (6H, s), 3.24 (2H, s), 4.69 (1H, s), 7.03 (1H, t, J = 8.65Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J = 10.54, 1.92Hz), 8.35 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 2.57Hz).
157	[7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-일]-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-에타논	-	-	C ¹⁷	10.2, 486 (A)	(DMSO-d ₆) 1.74-2.06 (2H, m), 3.39-3.65 (2H, m), 3.69-4.02 (2H, m), 4.35 (1H, m), 5.04 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 8.71Hz), 7.45-7.51 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J = 10.52, 1.92Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.19Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.52Hz), 8.67 (1H, s)
158	((3S,4S)-3,4-디히드록시-피롤리딘-1-일)-[7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-일]-에타논	-	-	C ¹⁷	8.75, 502 (A)	(DMSO-d ₆) 3.46 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.90-4.13 (3H, m), 5.24 (2H, m), 7.03 (1H, t, J = 8.67Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.45Hz), 7.70 (1H, dd, J = 10.44, 1.93Hz), 8.38 (1H, s), 8.65 (2H, d, J = 4.31Hz)

[1168]

159	7-플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실산 ((R)-2,3-디히드록시-프로폭시)-아미드	C	B	C	8.49, 506 (A)	(CD ₃ OD) 3.62 (2H, dd, J = 5.11, 3.72Hz), 3.88-3.99 (2H, m), 4.05-4.11 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 8.56Hz), 7.52 (1H, ddd, J = 8.39, 1.92, 1.10Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10.19, 1.91Hz), 8.28 (1 H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.77Hz)
160	(3-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)푸로[3,2-c]피리딘-2-일)((2R,3S,4S)-3,4-디히드록시-2-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피라놀-5-일)에타논			J	3.33, 514, D	(DMSO-D ₆) 8.79 (bs, 1H), 8.66-8.69 (m, 2H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 3.57-4.10 (m, 10H).

[1169]