	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0046701 (43) 공개일자 2008년05월27일
(51) Int. Cl. <i>C07D 403/06</i> (2006.01)		(71) 출원인 더 스크립스 리서치 인스티튜트 미국 캘리포니아주 92037 라 줄라 노스 토리 파 인 로드 10550
(21) 출원번호 10-2008-7008492 (22) 출원일자 2008년04월08일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2008년04월08일		(72) 발명자 리양 충신 미국 33458 플로리다주 주피터 플로렌스 드라이브 110
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/036946 국제출원일자 2006년09월21일		평 양보 미국 33410 플로리다주 팜 비치 가던스 바로우 코 트 1432
(87) 국제공개번호 WO 2007/038251 국제공개일자 2007년04월05일		(74) 대리인 특허법인코리아나
(30) 우선권주장 60/719,474 2005년09월22일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 알콕시 인돌리논계 단백질 키나제 저해제

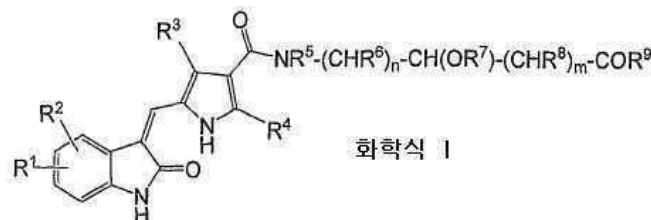
(57) 요약

알콕시 인돌리논계 산 및 아마이드 유도체들은 단백질 키나제로서 향상되고 예기치 않은 약물 특성을 지니고, 암과 같은 비정상적인 단백질 키나제 활성화와 관련된 장애를 치료하는데 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I 로 나타낸 화합물, 또는, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 토포머, 이의 토포머의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그:



[식 중,

R^1 은 수소, 할로, (C1-C6) 알킬, (C3-C8) 시클로알킬, (C1-C6) 할로알킬, 하이드록시, (C1-C6) 알콕시, 아미노, (C1-C6) 알킬아미노, 아마이드, 설포아마이드, 시아노, 치환되거나 또는 치환되지 않은 (C6-C10) 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 할로, (C1-C6) 알킬, (C3-C8) 시클로알킬, (C1-C6) 할로알킬, 하이드록시, (C1-C6) 알콕시, (C2-C8) 알콕시알킬, 아미노, (C1-C6) 알킬아미노, (C6-C10) 아릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 는 수소, (C1-C6) 알킬, (C6-C10) 아릴, (C5-C10) 헤테로아릴 및 아마이드로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 , R^5 , R^6 및 R^8 은 독립적으로 수소 및 (C1-C6) 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 (C1-C6) 알킬이며;

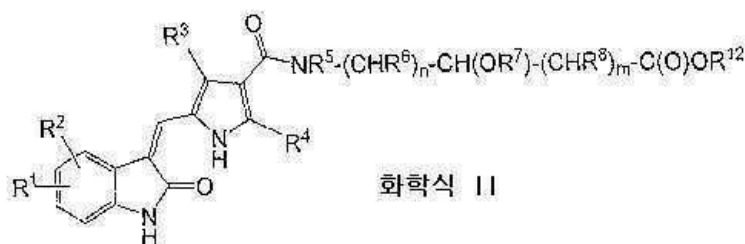
R^9 는 하이드록시, (C1-C6) O-알킬, (C3-C8) O-시클로알킬 및 $NR^{10}R^{11}$ (식 중, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, (C1-C6) 알킬, (C1-C6) 하이드록시알킬, (C2-C6) 디하이드록시알킬, (C1-C6) 알콕시, (C2-C6) 알킬 카르복실산, (C1-C6) 알킬 포스폰산, (C1-C6) 알킬 설포산, (C2-C6) 하이드록시알킬 카르복실산, (C1-C6) 알킬 아마이드, (C3-C8) 시클로알킬, (C5-C8) 헤테로시클로알킬, (C6-C8) 아릴, (C5-C8) 헤테로아릴, (C3-C8) 시클로알킬 카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 이 동시에 N과 함께 하나 이상의 하이드록실, 케톤, 에테르 및 카르복실산으로 치환되지 않거나 또는 치환된 (C5-C8) 헤테로시클릭 고리를 형성함)으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

n은 1,2, 또는 3이고;

m은 0,1, 또는 2이다].

청구항 2

제 1 항에 있어서, 하기 화학식 II로 나타낸 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:



[식 중, R^{12} 는 수소, (C1-C6) 알킬 및 (C3-C8) 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다].

청구항 3

제 2 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 메틸이며;

R^5 , R^6 , R^8 및 R^{12} 는 수소이고;

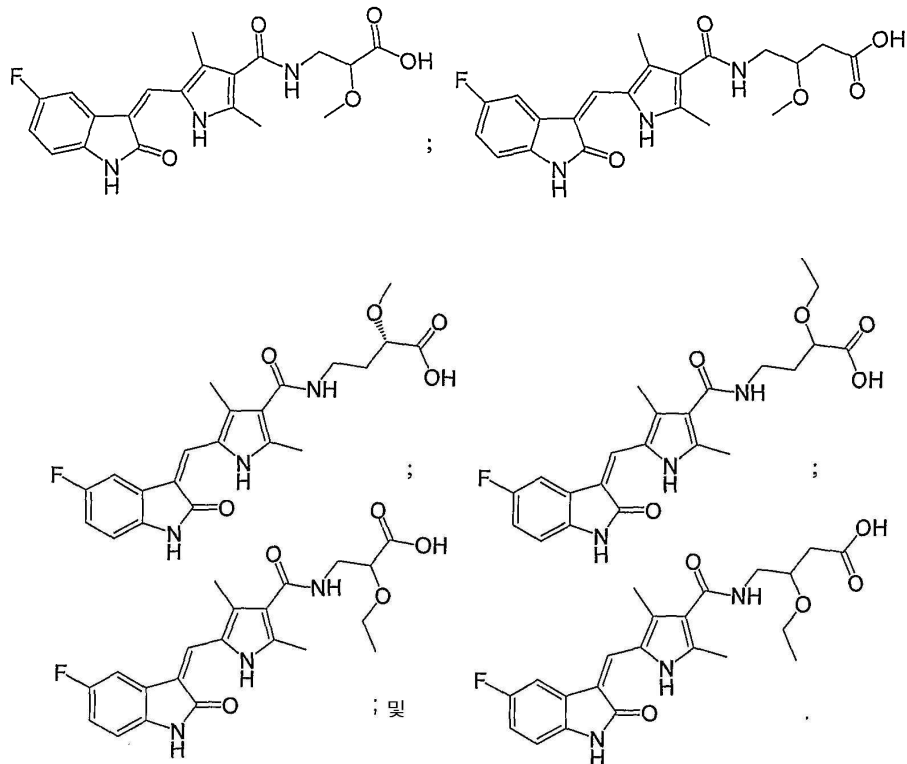
R^7 은 (C1-C6) 알킬이며;

n 은 1 또는 2이고;

m 은 0 또는 1인 화합물, 염, 토포머 또는 프로드러그.

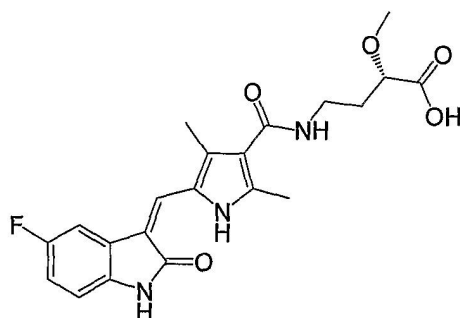
청구항 4

제 3 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:



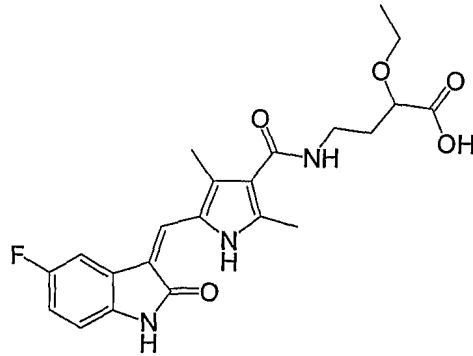
청구항 5

제 3 항에 있어서, 하기 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:



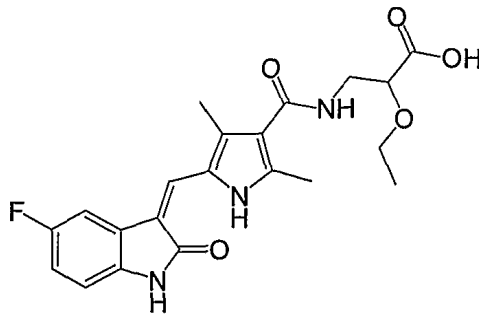
청구항 6

제 3 항에 있어서, 하기 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머 또는 프로드러그:



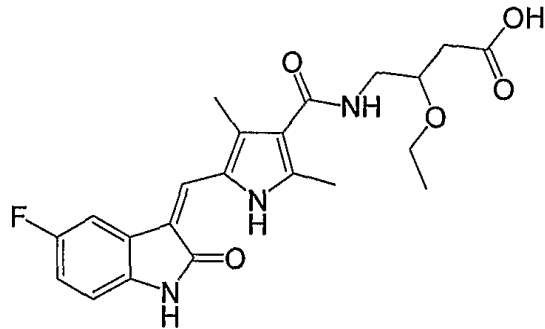
청구항 7

제 3 항에 있어서, 하기 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머 또는 프로드러그:



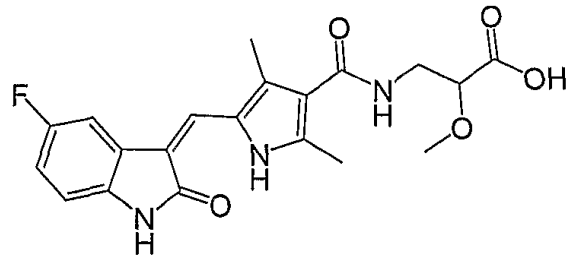
청구항 8

제 3 항에 있어서, 하기 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머 또는 프로드러그:



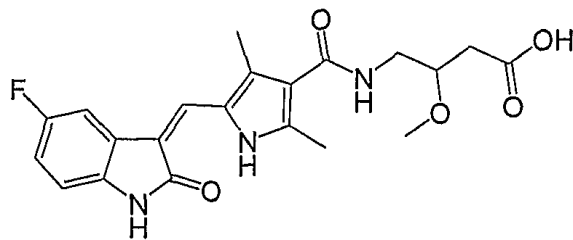
청구항 9

제 3 항에 있어서, 하기 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머 또는 프로드러그:



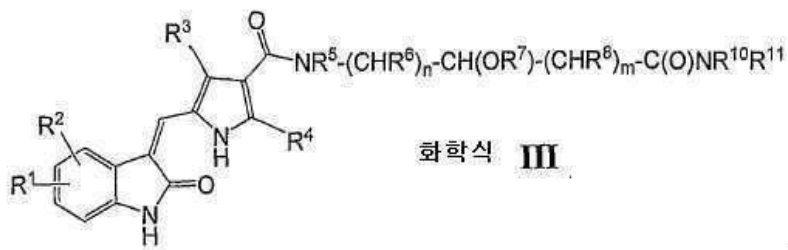
청구항 10

제 3 항에 있어서, 하기 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머 또는 프로드러그:



청구항 11

제 1 항에 있어서, 하기 화학식 III으로 나타낸 화합물, 염, 토포머 또는 프로드러그:



청구항 12

제 9 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 할로, 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 는 수소, (C1-C6) 알킬, (C6-C10) 아릴, (C5-C10) 헤테로아릴 및 아마이드로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 , R^5 , R^6 및 R^8 는 독립적으로 수소 및 (C1-C6) 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 (C1-C6) 알킬이고;

n 은 1 또는 2이며;

m 은 0 또는 1이고;

R^{10} 및 R^{11} 은 수소, (C1-C6) 알킬, (C1-C6) 하이드록시알킬, (C2-C6) 디하이드록시알킬, (C1-C6) 알콕시, (C2-C6) 알킬 카르복실산, (C1-C6) 알킬 포스폰산, (C1-C6) 알킬 설폰산, (C2-C6) 하이드록시알킬 카르복실산, (C1-

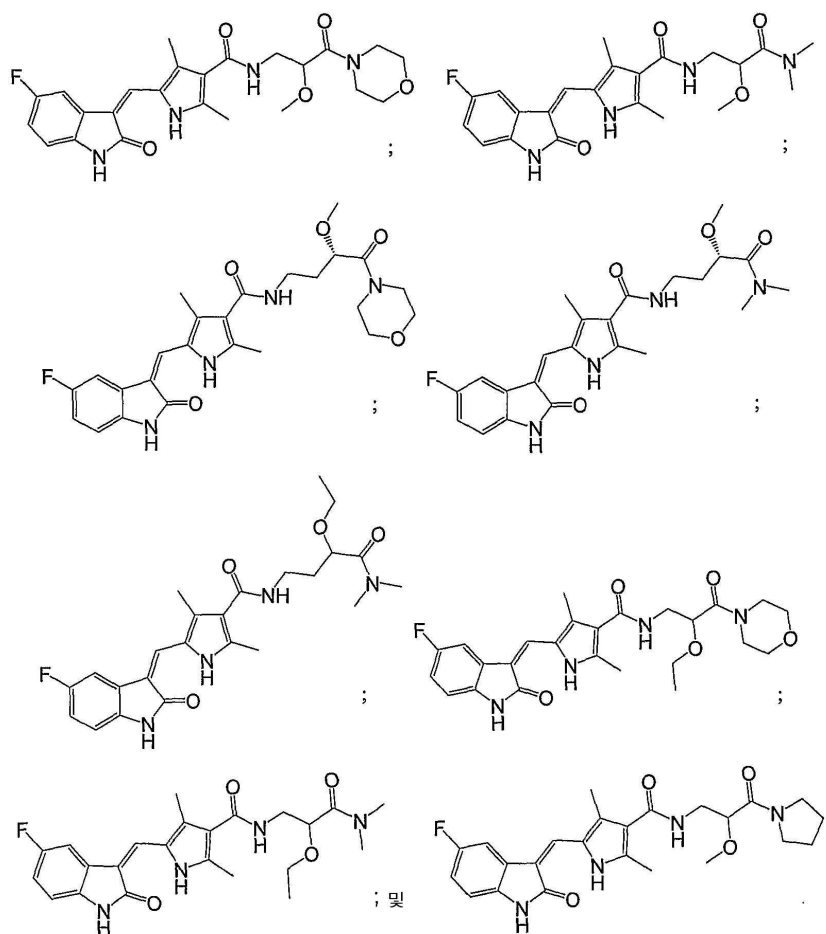
C6) 알킬 아마이드, (C3-C8) 시클로알킬, (C5-C8) 헤테로시클로알킬, (C6-C8) 아릴, (C5-C8) 헤테로아릴, (C4-C8) 시클로알킬 카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹⁰ 및 R¹¹이 동시에 N과 함께 하나 이상의 하이드록실, 케톤, 에테르 및 카르복실산으로 치환되지 않거나 또는 치환된 (C5-C8) 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물, 염, 토토머, 또는 프로드러그.

청구항 13

제 12 항에 있어서, m 이 0인 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그.

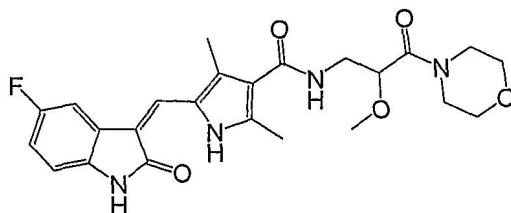
청구항 14

제 13 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 군으로부터 선택되는 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:



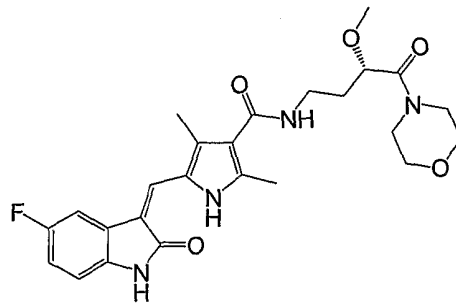
청구항 15

제 14 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:



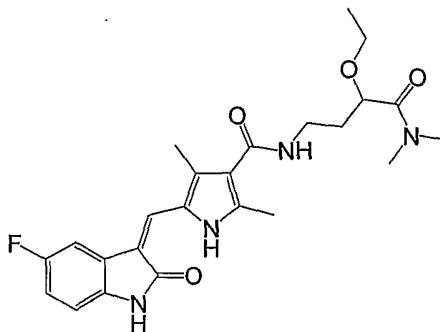
청구항 16

제 14 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토토머, 또는 프로드러그:



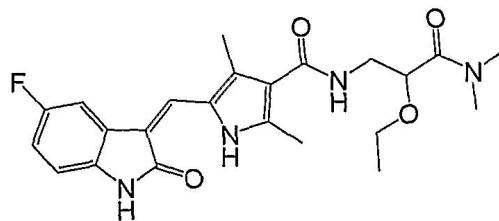
청구항 17

제 14 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토토머, 또는 프로드러그:



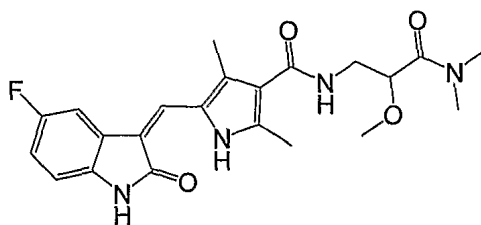
청구항 18

제 14 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토토머, 또는 프로드러그:



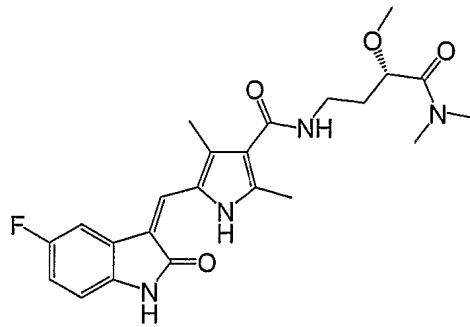
청구항 19

제 14 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토토머, 또는 프로드러그:



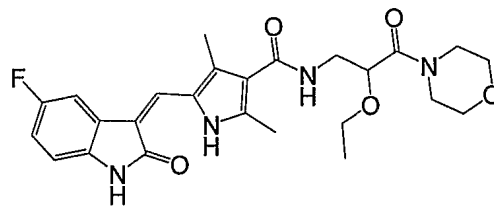
청구항 20

제 14 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:



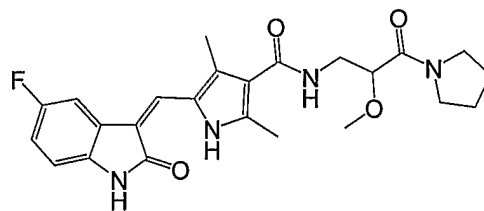
청구항 21

제 14 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:



청구항 22

제 14 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:

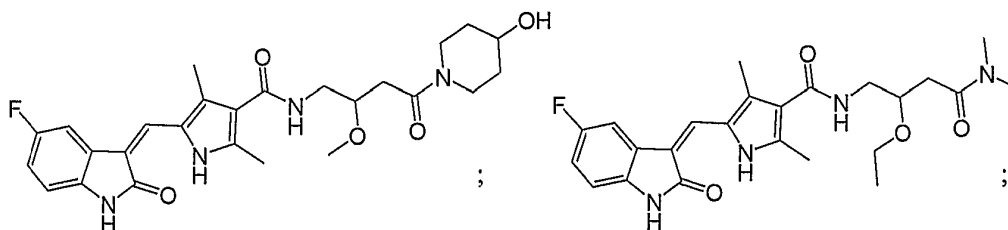


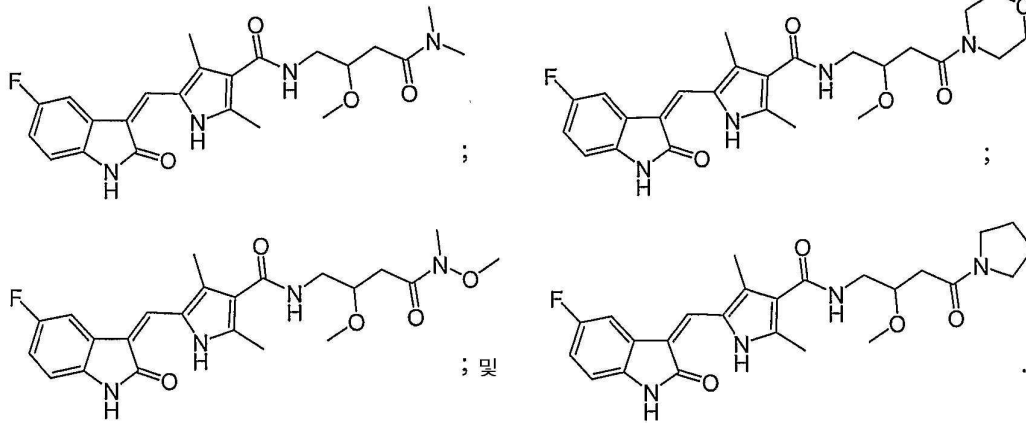
청구항 23

제 12 항에 있어서, m이 1인 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그.

청구항 24

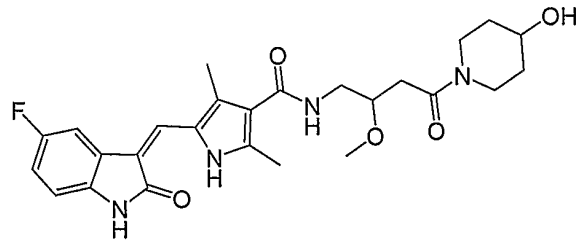
제 23 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:





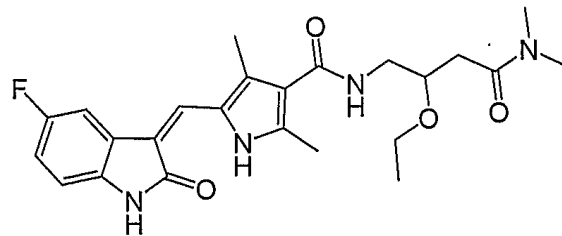
청구항 25

제 24 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:



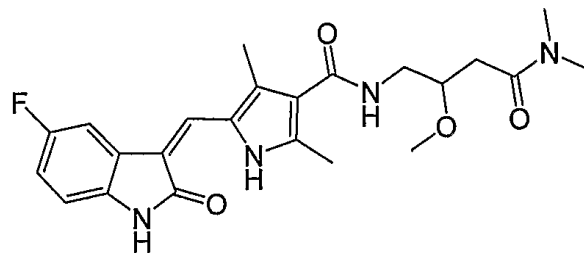
청구항 26

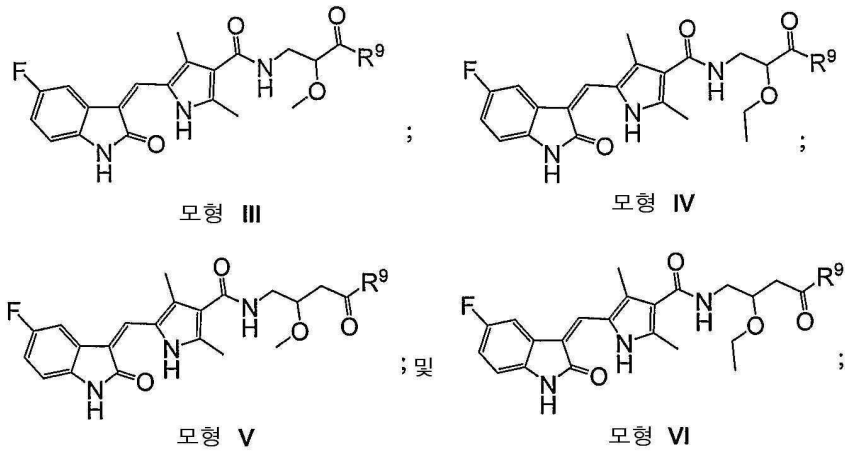
제 24 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:



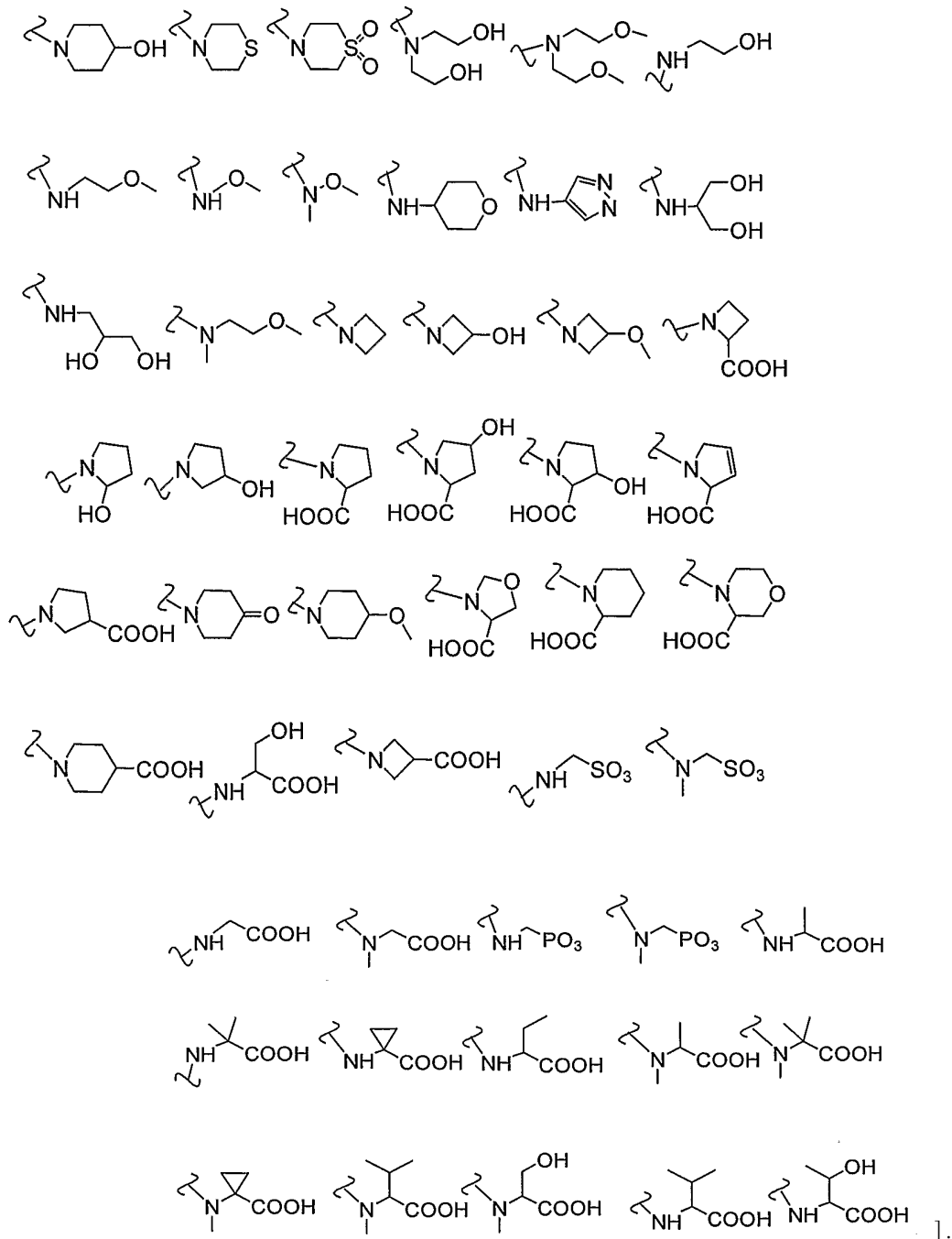
청구항 27

제 24 항에 있어서, 하기의 구조로 나타낸 화합물, 염, 토포머, 또는 프로드러그:





[식 중, R은 하기 구조로 나타낸 라디칼로 이루어진 군으로부터 선택된다:



청구항 32

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염으로 단백질 키나제의 촉매 활성을 조절하는 방법.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 상기 단백질 키나제가 VEGF 수용체 및 PDGF 수용체로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

명세서

기술분야

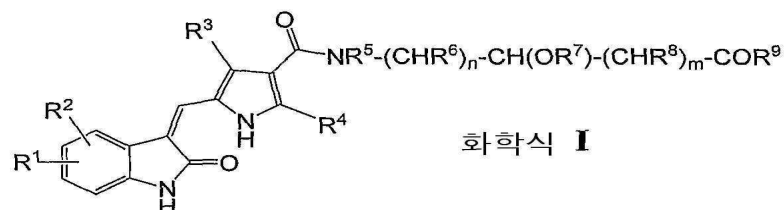
- <1> 본 발명은 단백질 키나제 저해제와 및 암과 염증과 같이 비정상적인 단백질 키나제의 활성화와 관련된 장애의 치료에 사용되는 이의 용도에 관한 것이다. 좀 더 구체적으로, 본 발명은 단백질 키나제 저해제로 이용가능한 알콕시 인돌리논계 유도체 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 단백질 키나제는 단백질의 티로신, 세린 및 트레오닌 잔기의 하이드록실기의 인산화를 촉매하는 효소이다. 세포 생애(예를 들어, 세포 성장, 분화, 증식, 세포 주기 및 생존)의 상당 부분이 단백질 키나제 활성화에 의존하고 있다. 더 나아가, 비정상적인 단백질 키나제의 활성화는 암이나 염증과 같은 장애의 숙주와 연관되어 있다. 이에 따라, 단백질 키나제의 활성을 조절하는 방법을 규명하고자 하는 상당한 노력이 있어왔다. 특히, 단백질 키나제 저해제 역할을 하는 소분자를 동정하고자 하는 많은 시도가 있었다.
- <3> 몇몇의 피롤릴-인돌리논 유도체들은 단백질 키나제의 저해제로서 뛰어난 활성을 지닌다는 것이 밝혀진 바 있다 [Larid 등, FASEB J. 16, 681, 2002; Smolich 등, Blood, 97, 1413, 2001; Mendel 등, Clinical Cancer Res. 9, 327, 2003; Sun 등, J.Med.Chem. 46, 1116, 2003]. 이 화합물들의 임상학적 유용성은 확실히되고 있었으나, 상대적으로 낮은 수용해성 및/또는 기타 약물 특성들 때문에 부분적으로 제대로 발휘되지 않고 있다. 저해 활성과 향상된 약물 특성을 모두 갖는 개질된 피롤릴-인돌리논 유도체 군이 필요하다.

발명의 상세한 설명

- <4> 개요:
- <5> 본 발명은 알콕시 인돌리논계 유도체들 및 이의 단백질 키나제 저해제로서의 용도에 대해 논한다. 본원에서는, 알콕시 인돌리논계 유도체들이 단백질 키나제 저해 활성을 지닌 공지된 피롤릴-인돌리논 유도체들로부터 유리하게 구별시키는 향상되고 예측되지 않았던 약물 특성을 지님을 개시한다. 또한, 본원에서는 알콕시 인돌리논계 유도체들이 암과 같은 비정상적인 단백질 키나제 활성화와 관련된 장애의 치료에 유용하다는 점을 개시한다.
- <6> 본 발명의 한가지 측면은 하기 화학식 I로 나타낸 화합물에 관한 것이다:

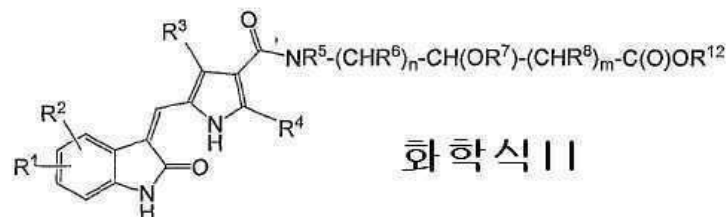


- <7>
- <8> [식 중, R¹은 수소, 할로, (C1-C6) 알킬, (C3-C8) 시클로알킬, (C1-C6) 할로알킬, 하이드록시, (C1-C6) 알콕시, 아미노, (C1-C6) 알킬아미노, 아마이드, 설포아마이드, 시아노, 치환되거나 또는 치환되지 않은 (C6-C10) 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R²는 수소, 할로, (C1-C6) 알킬, (C3-C8) 시클로알킬, (C1-C6) 할로알킬, 하이드록시, (C1-C6) 알콕시, (C2-C8) 알콕시알킬, 아미노, (C1-C6) 알킬아미노, (C6-C10) 아릴아미노로 이루어진 군으로부터 선택되며; R³는 수소, (C1-C6) 알킬, (C6-C10) 아릴, (C5-C10) 헤테로아릴 및 아마이드

로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^4 , R^5 , R^6 및 R^8 은 수소 및 (C1-C6) 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^7 은 (C1-C6) 알킬이며; R^9 은 하이드록시, (C1-C6) O-알킬, (C3-C8) O-시클로알킬, 및 $NR^{10}R^{11}$ (식 중, R^{10} 과 R^{11} 은 독립적으로 수소, (C1-C6) 알킬, (C1-C6) 하이드록시알킬, (C2-C6) 디하이드록시알킬, (C1-C6) 알콕시, (C1-C6) 알킬 카르복실산, (C1-C6) 알킬 포스폰산, (C1-C6) 알킬 설폰산, (C1-C6) 하이드록시알킬 카르복실산, (C1-C6) 알킬 아마이드, (C3-C8) 시클로알킬, (C5-C8) 헤테로시클로알킬, (C6-C8) 아릴, (C5-C8) 헤테로아릴, (C3-C8) 시클로알킬 카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{10} 과 R^{11} 이 동시에 N과 함께 하나 이상의 하이드록실, 케톤, 에테르 및 카르복실산으로 치환되거나 또는 치환되지 않은 (C5-C8) 헤테로시클릭 고리를 형성함)로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 1,2 또는 3을 나타내고; m은 0,1, 또는 2를 나타낸다].

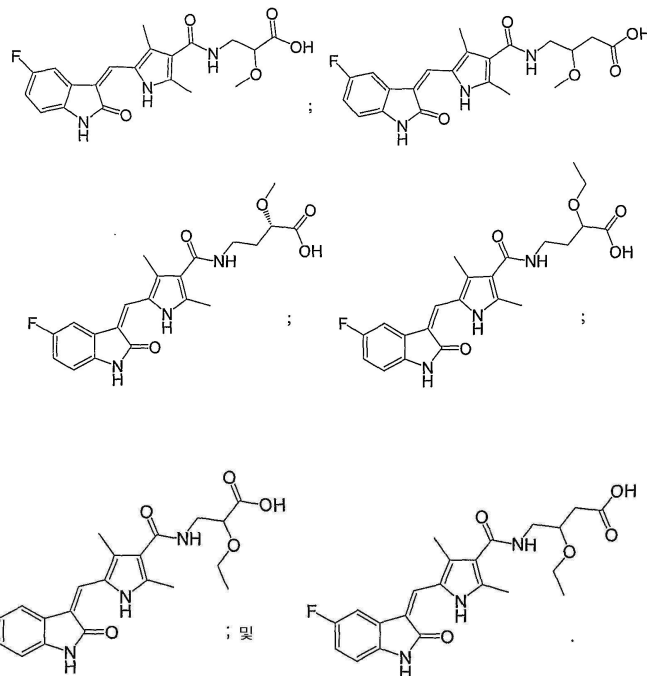
<9> 대안적으로, 본 발명의 상기 측면은 또한 화학식 1의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 토토머(tautomer), 이의 토토머의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그(prodrug)에 관한 것이다.

<10> 본 발명의 이러한 제 1 측면 중 제 1의 바람직한 하부 형태는 하기 화학식 II로 나타낸 화합물, 염, 토토머, 또는 프로드러그이다:



<11>

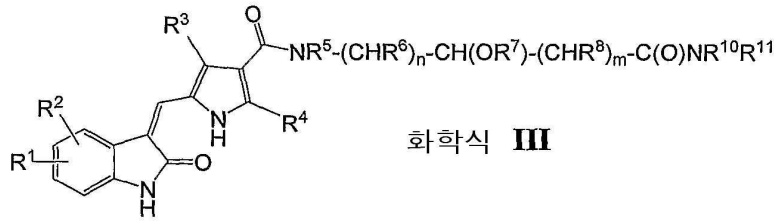
<12> [식 중, R^{12} 는 수소, (C1-C6) 알킬 및 (C3-C8) 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 기들은 화학식 I에서 정의한 바와 같다]. 바람직한 구현예에서는, R^1 및 R^2 은 수소 및 플루오르로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^3 및 R^4 는 메틸이며; R^5 , R^6 , R^8 및 R^{12} 는 수소이며, R^7 은 (C1-C6) 알킬이고; n은 1 또는 2이고; m은 0 또는 1이다. 바람직한 종류는 하기의 화합물을 포함한다:



<13>

<14>

<15> 본 발명의 상기 제 1 측면의 제 2의 바람직한 하부 형태는 하기 화학식 III으로 나타낸 화합물, 염, 토토머, 또는 프로드러그이다:

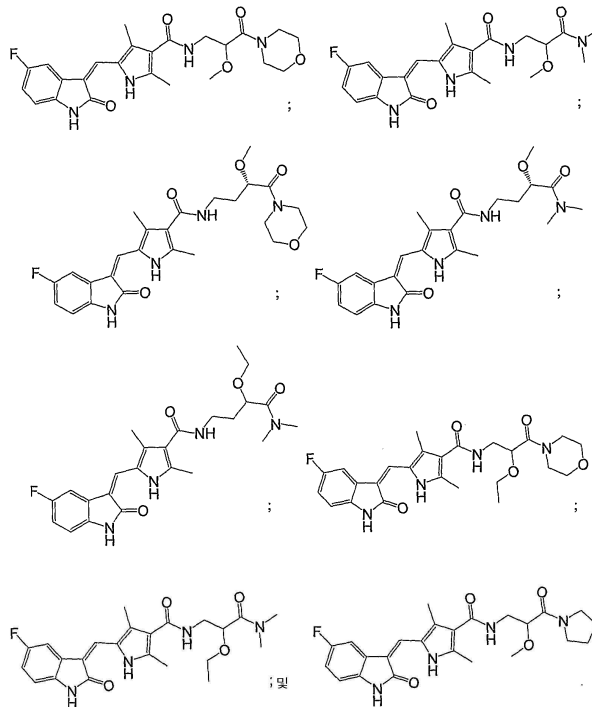


<16>

<17> [식 중, 다양한 R기는 화학식 I에서와 같다]. 바람직한 구현예에서는, R^1 및 R^2 은 수소, 할로, 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^3 는 수소, (C1-C6) 알킬, (C6-C10) 아릴, (C5-C10) 헤테로아릴, 및 아마이드로 이루어진 군으로부터 선택되며; R^4 , R^5 , R^6 및 R^8 은 독립적으로 수소 및 (C1-C6) 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 (C1-C6) 알킬이고; n은 1 또는 2이고; m은 0 또는 1이고; R^{10} 및 R^{11} 은 수소, (C1-C6) 알킬, (C1-C6) 하이드록시알킬, (C2-C6) 디하이드록시알킬, (C1-C6) 알콕시, (C2-C6) 알킬 카르복실산, (C1-C6) 알킬 포스폰산, (C1-C6) 알킬 설폰산, (C2-C6) 하이드록시알킬 카르복실산, (C1-C6) 알킬 아마이드, (C3-C8) 시클로알킬, (C5-C8) 헤테로시클로알킬, (C6-C8) 아릴, (C5-C8) 헤테로아릴, (C4-C8) 시클로알킬 카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{10} 과 R^{11} 이 동시에 N과 함께 하나 이상의 하이드록실, 케톤, 에테르 및 카르복실산으로 치환되지 않거나 또는 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성한다].

<18>

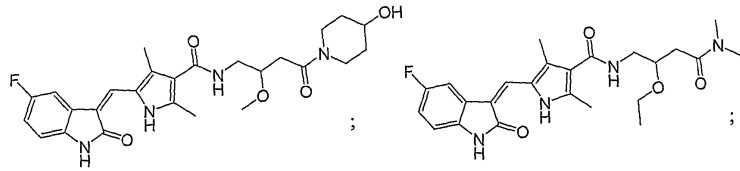
상기 제 2의 하부 형태의 제 1의 하부 군에서, m은 0이다. 상기 제 1의 하부 군의 바람직한 종류는 하기의 구조로 나타낸다:



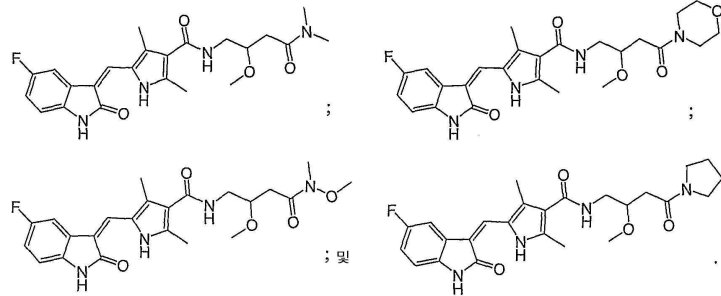
<19>

<20>

<21> 상기 제 2의 하부 형태의 제 2의 하부 군에서, m은 1이다. 상기 제 2의 하부 군의 바람직한 종류는 하기의 구조들로 나타낸다:



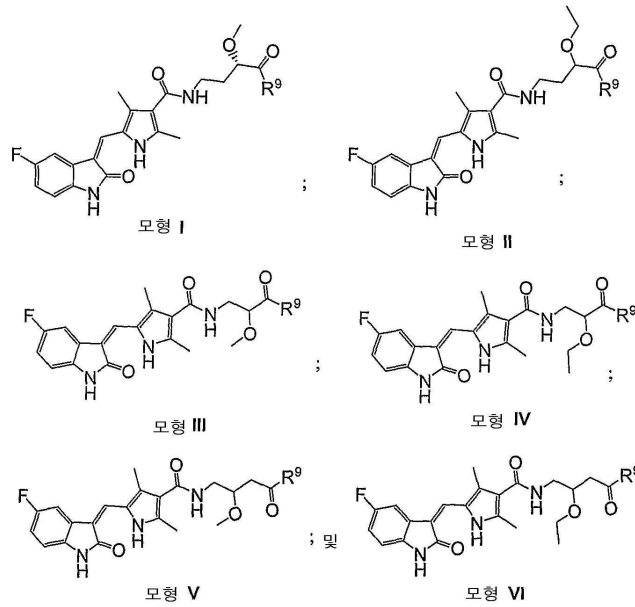
<22>



<23>

<24>

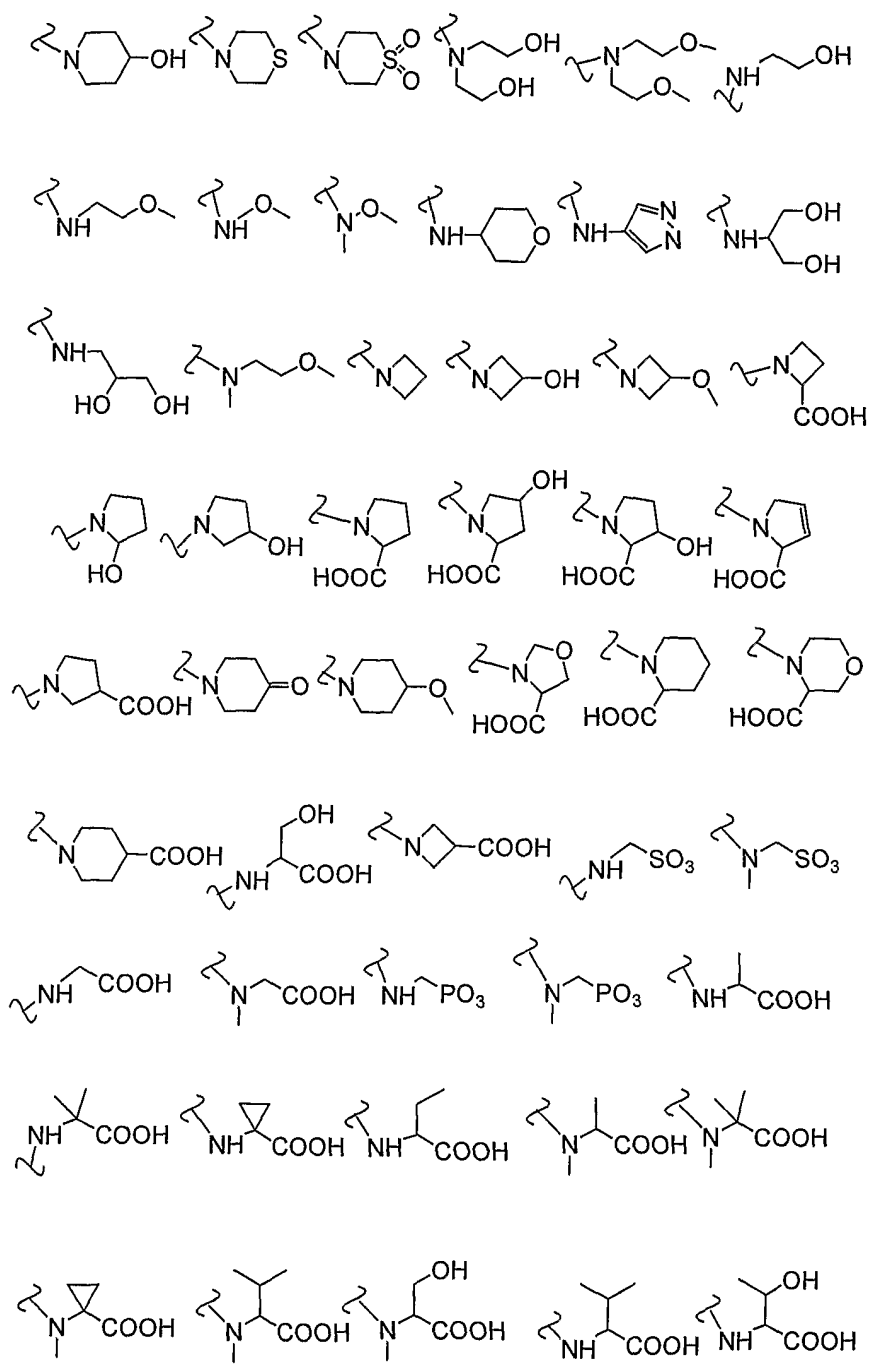
본 발명의 제 2 측면의 추가 종류는 하기 구조들로 나타낸다:



<25>

<26>

[식 중, R⁹는 하기 구조로 나타낸 라디칼로 이루어진 군으로부터 선택된다].



<27>

<28>

본 발명의 다른 한 부분은 화학식 (I-III)의 화합물 중 어느 하나의 화합물 또는 염으로 단백질 키나제의 촉매 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다. 바람직한 형태로는, 단백질 키나제는 VEGF 수용체 및 PDGF 수용체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<29>

도면의 간단한 설명:

<30>

도 1은 메틸 3-하이드록시-4-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드 및 활성화된 아실화제 **1-3**으로부터 출발해서 3-알콕시-4-아실아미노아마이드 유도체를 합성하는데 사용된 반응식을 도시화한 것이다.

<31>

도 2는 메틸 2-하이드록시-3-아미노프로피오네이트 하이드로클로라이드 및 활성화된 아실화제 **1-3**으로부터 출발해서 2-알콕시-3-아실아미노아마이드 유도체를 합성하는데 사용된 반응식을 도시화한 것이다.

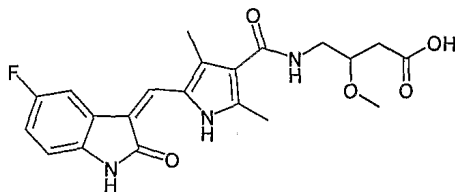
<32>

도 3은 메틸 (2S)-2-하이드록시-4-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드 및 활성화된 아실화제 **1-3**으로부터 출발해서 (2S)-2-알콕시-4-아실아미노-아마이드 유도체를 합성하는데 사용된 반응식을 도시화한 것이다.

<33> 상세한 설명:

<34> 실시예 1-8: 산(1-4) 및 아마이드(1-5)의 합성은 도 1에 나타낸다. 이러한 일반적인 합성 과정의 변형은 당업자가 이해할 수 있고 수행할 수 있다. 그러므로, 본 발명의 화합물들은 당업자가 합성할 수 있다.

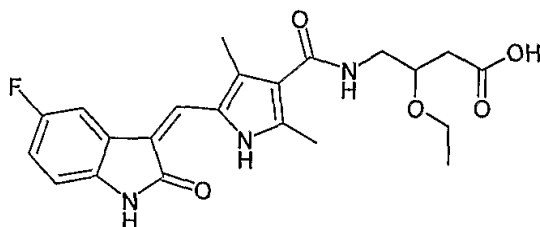
<35> 실시예 1: 4-({5-[5-플로오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리덴메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르보닐}-아미노)-3-메톡시-부티르산



<36>

<37> DCM 중 메틸 4-아미노-3-하이드록시부티레이트(1.0 당량, 건조 메탄올에서 자유 아미노산을 1.2 당량의 HCl과 함께 환류하여 제조한 것) 및 DIEA(5 당량)의 현탁물에, Mmt-Cl(1.1 당량)을 25℃에서 분할 첨가했다. 밤새 교반 후, DCM을 감압하에서 제거했다. 잔류물은 에틸 아세테이트 중에 현탁시키고, 염수로 세척(3x)하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 이어서, 에틸 아세테이트를 제거하고, 잔류물을 높은 진공상태에서 하룻밤 건조하고, 속성 크로마토그래피를 수행해 화합물 1-1을 수득했다. 건조 DMF 중의 화합물 1-1의 용액에, 아르곤 하에서 NaH(1.5당량)을 첨가했다. 25 °C 에서 1시간 동안 교반 후, MeI(5당량)을 상기 용액에 첨가하고, 생성된 현탁물을 25 °C에서 밤새 약하게 진탕했다. DMF를 진공 하에서 제거하고; 잔류물을 에틸 아세테이트 중에서 현탁시키고, 염수로 세척(3x)하고, 무수 Na₂SO₄로 건조했다. 에틸 아세테이트를 증발시켜 제거한 후에 생성된 잔류물을 30분 동안 DCE/DCM 중 1% TFA로 처리했다. 이어서, 유기 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 잔류물을 헥산으로 분쇄(triturated;3x)해 자유 아미노산 1-2를 수득했다. 이 아미노산을 어떠한 정제나 특성 조사 없이 다음 단계에서 직접 사용했다. 그러므로 DMF 중 1-2(2 당량) 및 DIEA(5 당량)의 용액에 화합물 1-3(1 당량)을 25℃에서 첨가했다. 30분 동안 교반 후(LS-MS가 1-3의 완전한 소모를 증명함), 수 중 KOH(5 당량)를 첨가하고, 용액을 추가 2시간 동안 교반했다(LC-MS가 완전 가수분해를 증명함). 용매를 감압 하에서 제거하고, HCl(1N, 과량)을 첨가해 침전물을 수득했다. 이 침전물을 여과를 통한 수집 및 (물로) 세척하고, 높은 진공상태에서 건조시켜 표제 화합물(95%가 화합물 1-3에 기반함)을 수득했다. LC-MS: 254 nm 에서 단일피크, C₂₁H₂₂FN₃O₅의 MH⁺ 계산치: 416, 실측치: 416. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), δ 13.67 (s, 1H), 12.18 (b, 1 H), 10.90 (s, 1 H), 7.75 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.64 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.73 (m, 1H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

<38> 실시예 2: 3-에톡시-4-({5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)- 일리덴메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르보닐}-아미노)-부티르산



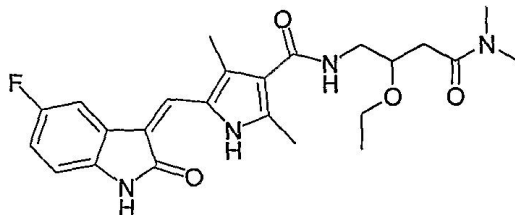
<39>

<40> 실시예 1과 유사한 경로의 합성과정을 사용해, 표제 화합물을 제조했다. 요오도메탄 대신 요오도에탄을 사용해 3-에톡시 화합물(9.7%가 화합물 1-3에 기반함)을 제조했다. LC-MS: 254 nm에서 단일피크, C₂₂H₂₄FN₃O₅의 MH⁺ 계산치 : 430, 실측치: 430.

<41> 실시예 3-8: 아마이드 합성의 일반적인 절차(1-5): 아민(2 당량)을 DMF(5mL)중 산(1-4), HATU(1.05mmol) 및 DIEA(5당량)의 용액에 첨가했다. 상기 용액을 25 °C에서 2시간 동안 교반한 후, HCl 수용액(2mL, 1N)을 첨가했다. 상기 용액을 제조용 HPLC에 적용시켜, 순수한 아마이드 생성물을 수득해, 이를 후속해서 LC-MS 및

NMR 분광기로 특성조사한다.

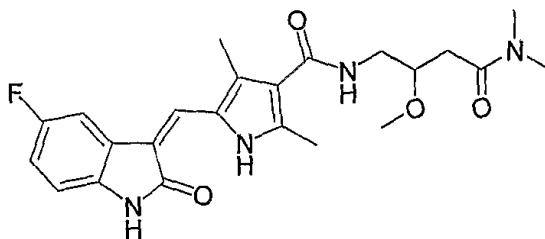
<42> 실시예 3: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산(3-디메틸카바모일-2-에톡시-프로필)-아마이드



<43>

<44> 제조용 HPLC을 통해, 30 mg의 출발물질(산)로부터 13 mg의 표제 화합물(41%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{24}H_{29}FN_4O_4$ 의 MH^+ 계산치: 457, 실측치: 457. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.68 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.60 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.40-3.27 (m, 2H, 물 시그널에 묻힘(buried)), 2.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

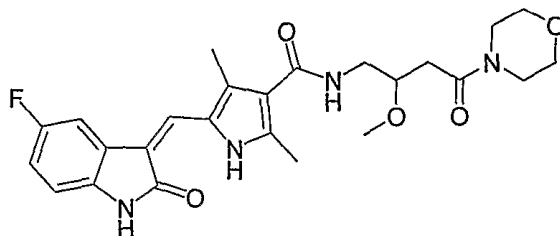
<45> 실시예 4: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산(3-디메틸카바모일-2-메톡시-프로필)-아마이드



<46>

<47> 제조용 HPLC을 통해, 120 mg의 출발물질(산)로부터 46 mg의 표제 화합물(36%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{23}H_{27}FN_4O_4$ 의 MH^+ 계산치: 443, 실측치: 443. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.68 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.63-2.43 (m, 2H).

<48> 실시예 5: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산(2-메톡시-4-모르폴린-4-일-4-옥소-부틸)-아마이드

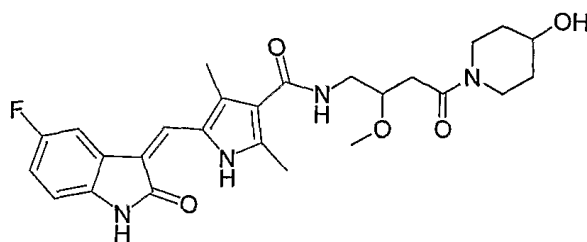


<49>

<50>

<51> 제조용 HPLC을 통해, 110 mg의 출발물질(산)로부터 48 mg의 표제 화합물을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{25}H_{29}FN_4O_6$ 의 MH^+ 계산치: 485, 실측치: 485. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.68 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 3.80 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.60 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

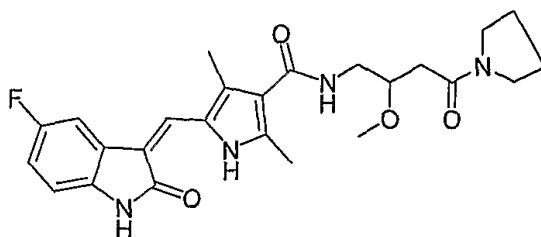
<52> 실시예 6: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산[4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-메톡시-4-옥소-부틸]-아마이드



<53>

<54> 제조용 HPLC를 통해 50 mg의 출발물질(산)로부터 20 mg의 표제 화합물(33%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{26}H_{31}FN_4O_5$ 의 MH^+ 계산치: 499, 실측치: 499. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.68 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, 9.6 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 4.4 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 3.68 (b, 1 H), 3.30 (s, 3H), 3.15 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.55 (m, 2H), 2.50 (m, 1 H), 2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

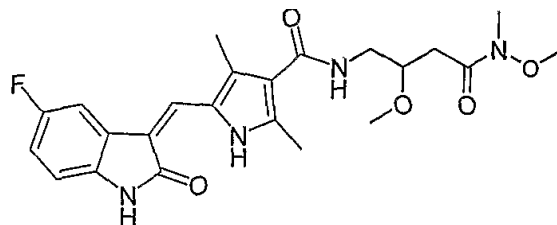
<55> 실시예 7: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산[2-메톡시-4-옥소-4-피롤리딘-1-일-부틸]-아마이드



<56>

<57> 제조용 HPLC를 통해, 110 mg의 출발물질(산)로부터 40 mg의 목표 화합물(32%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{25}H_{29}FN_4O_4$ 의 MH^+ 계산치: 469, 실측치: 469. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.68 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, 9.6 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.50-3.25 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

<58> 실시예 8: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산[2-메톡시-3-(메톡시-메틸-카바모일)-프로필]-아마이드



<59>

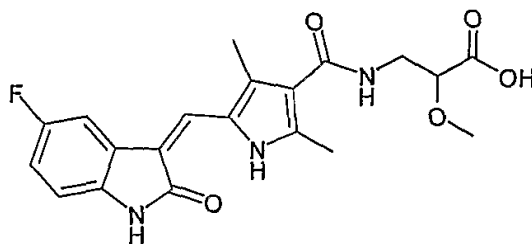
<60> 제조용 HPLC를 통해, 80 mg의 출발물질(산)로부터 15 mg의 표제 화합물(15%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{23}H_{27}FN_4O_5$ 의 MH^+ 계산치: 459, 실측치: 459. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.68 (s, 1 H), 10.90 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.68 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.84 (dd, J = 4.4 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 3.66 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

<61> 실시예 9-15: 산(2-3) 및 아마이드(2-4)의 합성을 도 2에 나타낸다. 이러한 일반적인 합성 절차의 변형은

당업자가 이해할 수 있고 수행할 수 있다. 그러므로, 본 발명의 화합물들은 당업자가 합성할 수 있다.

<62>

실시예 9: 3-({5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르보닐}-아미노)-2-메톡시-프로피온산



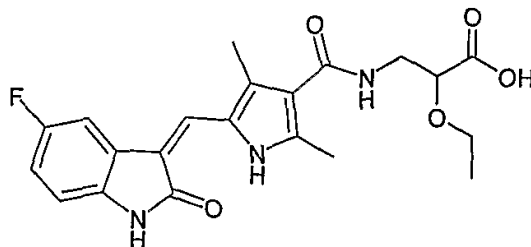
<63>

<64>

DCM 중 메틸 3-아미노-2-하이드록시프로피오네이트(1.0 당량, 건조 메탄올 중 자유 아미노산 이소세린을 1.2 당량의 HCl과 환류하여 제조한 것) 및 DIEA(5 당량)의 현탁물에, Mmt-Cl(1.1 당량)을 25℃에서 분할 첨가했다. 밤새 교반 후, DCM을 감압하에서 제거했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중 현탁시키고, 염수로 세척(3x)하고, 무수 Na₂SO₄로 건조했다. 이어서, 에틸 아세테이트를 제거하고, 잔류물을 높은 진공상태에서 하룻밤 건조하고, 속성 크로마토그래피로 화합물 2-1을 수득했다. 건조 DMF 중 화합물 2-1의 용액에, 아르곤 하에서 NaH(1.5 당량)을 첨가했다. 25 ℃에서 1시간 동안 교반 후, MeI(5 당량)을 용액에 첨가하고, 생성된 현탁물을 25 ℃에서 밤새 약하게 진탕했다. DMF를 진공 하에서 제거하고; 잔류물을 에틸 아세테이트 중에서 현탁시키고, 염수로 세척(3x)하고, 무수 Na₂SO₄로 건조했다. 에틸 아세테이트를 증발시켜 제거한 후에 생성된 잔류물을 30분 동안 DCE/DCM 중 1% TFA로 처리했다. 이어서, 유기 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 잔류물을 헥산과 함께 분쇄해(3x), 자유 아미노산 2-2를 수득했다. 이 아미노산을 어떠한 정제나 특성 조사 없이 다음 단계에서 직접 사용했다. 그리하여, 25 ℃에서 DMF 중 2-2(2 당량) 및 DIEA(5당량)의 용액에, 화합물 1-3(1 당량)을 첨가했다. 30분 동안 교반 후(LS-MS가 1-3의 완전한 소모를 보여줌), 수 중 KOH(5 당량)을 첨가하고, 용액을 추가 2시간 동안 교반했다(LC-MS가 완전 가수분해를 증명함). 용매를 감압하에서 제거하고, HCl(1N, 과량)을 첨가해 침전물을 수득했다. 이 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 높은 진공상태에서 건조시켜, 표제 화합물(99%가 화합물 1-3에 기반함)을 생성한다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, C₂₀H₂₀FN₃O₅의 MH⁺ 계산치: 402, 실측치: 402. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), δ 13.67 (s, 1 H), 12.83 (b, 1H), 10.90 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.69 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 6.82 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 3.32 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

<65>

실시예 10: 2-에톡시-3-({5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)- 일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르보닐}-아미노)-프로피온산



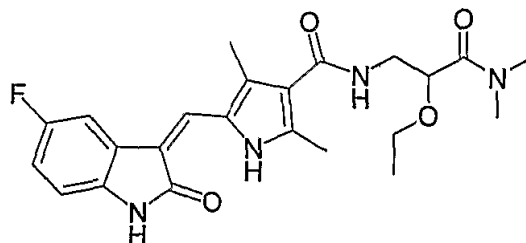
<66>

<67>

실시예 9에서의 합성과 유사한 경로를 사용해 표제 화합물을 제조했다. 요오도메탄 대신 요오도에탄을 사용하여 2-에톡시 화합물(38%가 화합물 1-3에 기반함)을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, C₂₁H₂₂FN₃O₅의 MH⁺ 계산치: 416, 실측치: 416. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), δ 13.67 (s, 1 H), 12.80 (b, 1H), 10.89 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1 H), 7.68 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 5.2 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.58 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.14 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

<68> 실시예 11-15: 아마이드(화합물 2-4)를 합성하는 일반적인 절차: 상응하는 아민(2 당량)을 DMF(5mL) 중 산(화합물 2-3), HATU(1.05 mmol) 및 DIEA(5 당량)의 용액에 첨가했다. 상기 용액을 2시간 동안 25℃에서 교반한 후, 수성 HCl(2mL, 1N)을 첨가한다. 이 용액을 제조용 HPLC에 적용해 순수한 아마이드 생성물을 수득하고, 이를 후속해서 LC-MS 및 NMR 분광기로 특성 조사했다.

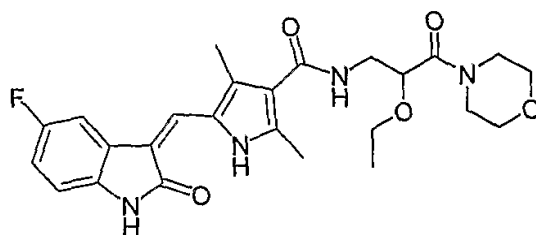
<69> 실시예 11: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리덴메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산(2-디메틸카바모일-2-에톡시-에틸)-아마이드



<70>

<71> 제조용 HPLC를 통해, 70 mg의 출발물질(산)로부터 46 mg의 표제 화합물(62%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{23}H_{27}FN_4O_4$ 의 MH^+ 계산치: 443, 실측치: 443.

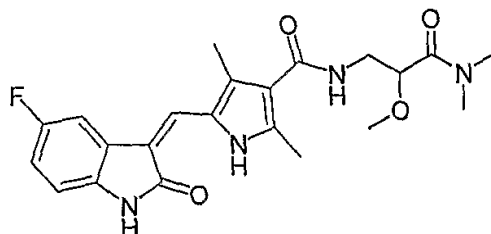
<72> 실시예 12: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리덴메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산(2-에톡시-3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로필)-아마이드



<73>

<74> 제조용 HPLC를 통해, 70 mg의 출발물질(산)로부터 40 mg의 표제 화합물(49%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{25}H_{29}FN_4O_5$ 의 MH^+ 계산치: 485, 실측치: 485. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.67 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.73-3.35 (m, 12H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

<75> 실시예 13: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리덴메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산(2-디메틸카바모일-2-메톡시-에틸)-아마이드



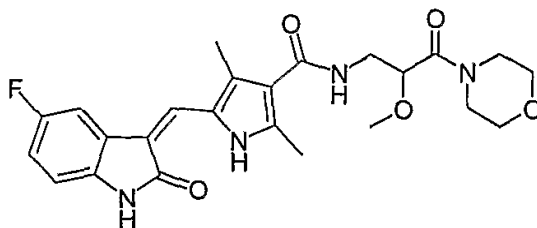
<76>

<77> 제조용 HPLC를 통해, 115 mg의 출발물질(산)로부터 93 mg의 표제 화합물(76%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{22}H_{25}FN_4O_4$ 의 MH^+ 계산치: 429, 실측치: 429. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.68 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.71 (s, 1 H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.40 (dd, J = 4.8 Hz, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 3.32

(m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

<78>

실시예 14: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리덴메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산(2-메톡시-3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로필)-아마이드



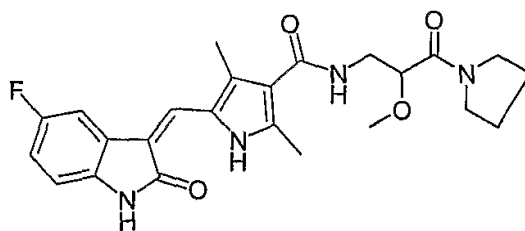
<79>

<80>

제조용 HPLC를 통해, 115 mg의 출발물질(산)로부터 98 mg의 표제 화합물(73%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{24}H_{27}FN_4O_5$ 의 MH^+ 계산치: 471, 실측치: 471. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.67 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.83 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.85-3.30 (m, 10H), 3.26 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

<81>

실시예 15: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리덴메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산(2-메톡시-3-옥소-3-피롤리딘-1-일-프로필)-아마이드

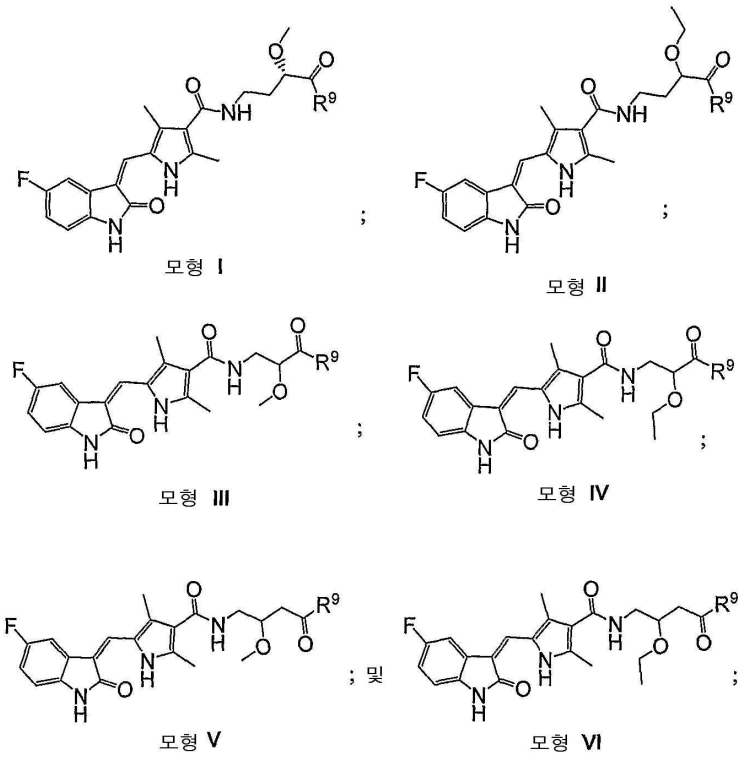


<82>

<83>

제조용 HPLC를 통해, 115 mg의 출발물질(산)로부터 86 mg의 표제 화합물(66%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm의 단일 피크, $C_{24}H_{27}FN_4O_4$ 의 MH^+ 계산치: 455, 실측치: 455. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.67 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 5.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.60-3.47 (m, 3H), 3.43-3.28 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 2H).

<84> 실시예 16 - 315: 그 밖의 아미이드는 하기 표에 나타낸다:



<85>

실시예#	모형	R	실시예#	모형	R	실시예#	모형	R
16	I	a	66	II	a	116	III	a
17	I	b	67	II	b	117	III	b
18	I	c	68	II	c	118	III	c
19	I	d	69	II	d	119	III	d
20	I	e	70	II	e	120	III	e
21	I	f	71	II	f	121	III	f
22	I	g	72	II	g	122	III	g
23	I	h	73	II	h	123	III	h
24	I	i	74	II	i	124	III	i
25	I	j	75	II	j	125	III	j
26	I	k	76	II	k	126	III	k
27	I	l	77	II	l	127	III	l
28	I	m	78	II	m	128	III	m
29	I	n	79	II	n	129	III	n
30	I	o	80	II	o	130	III	o

<86>

실시예#	모형	R	실시예#	모형	R	실시예#	모형	R
31	I	p	81	II	p	131	III	p
32	I	q	82	II	q	132	III	q
33	I	r	83	II	r	133	III	r
34	I	s	84	II	s	134	III	s
35	I	t	85	II	t	135	III	t
36	I	u	86	II	u	136	III	u
37	I	v	87	II	v	137	III	v
38	I	w	88	II	w	138	III	w
39	I	x	89	II	x	139	III	x
40	I	y	90	II	y	140	III	y
41	I	z	91	II	z	141	III	z
42	I	aa	92	II	aa	142	III	aa
43	I	ab	93	II	ab	143	III	ab
44	I	ac	94	II	ac	144	III	ac
45	I	ad	95	II	ad	145	III	ad
46	I	ae	96	II	ae	146	III	ae
47	I	af	97	II	af	147	III	af
48	I	ag	98	II	ag	148	III	ag
49	I	ah	99	II	ah	149	III	ah
50	I	ai	100	II	ai	150	III	ai
51	I	aj	101	II	aj	151	III	aj
52	I	ak	102	II	ak	152	III	ak
53	I	al	103	II	al	153	III	al
54	I	am	104	II	am	154	III	am
55	I	an	105	II	an	155	III	an
56	I	ao	106	II	ao	156	III	ao
57	I	ap	107	II	ap	157	III	ap
58	I	aq	108	II	aq	158	III	aq
59	I	ar	109	II	ar	159	III	ar
60	I	as	110	II	as	160	III	as
61	I	at	111	II	at	161	III	at
62	I	au	112	II	au	162	III	au
63	I	av	113	II	av	163	III	av
64	I	aw	114	II	aw	164	III	aw
65	I	ax	115	II	ax	165	III	ax

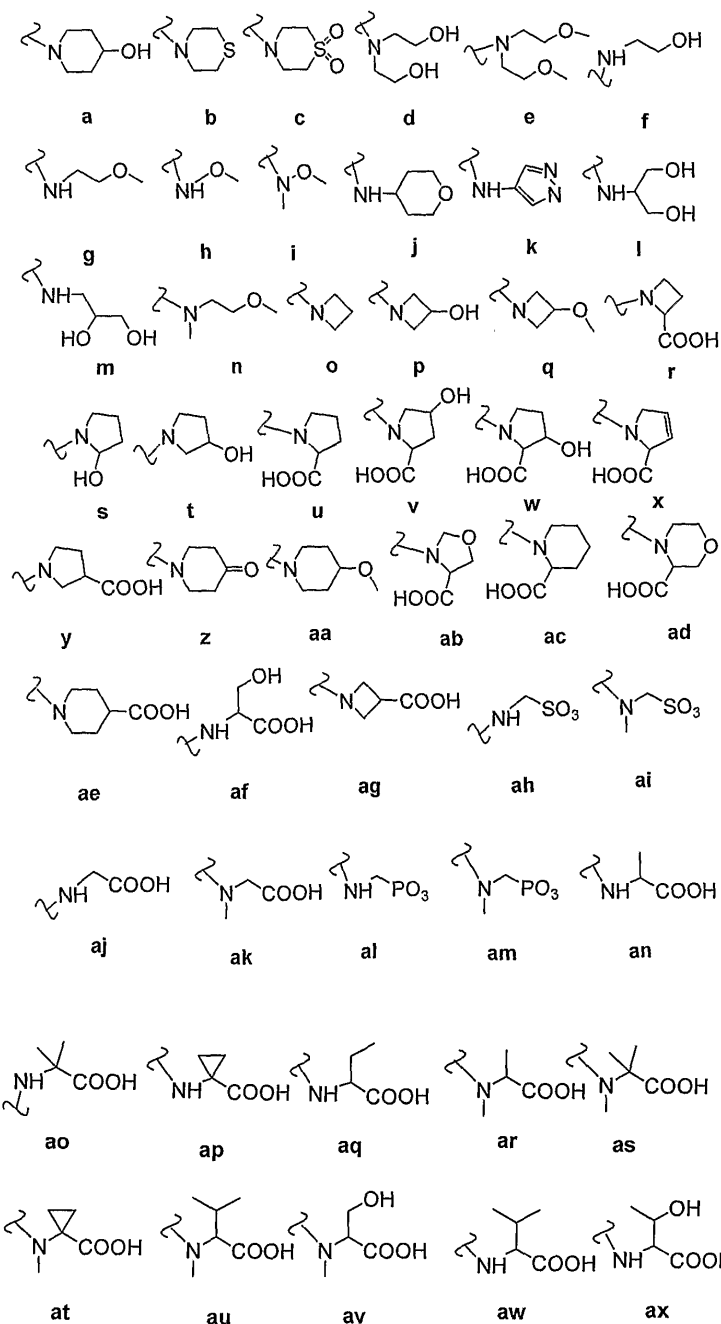
Ex#	Core	R	Ex#	Core	R	Ex#	Core	R
166	IV	a	216	V	a	266	VI	a
167	IV	b	217	V	b	267	VI	b
168	IV	c	218	V	c	268	VI	c
169	IV	d	219	V	d	269	VI	d
170	IV	e	220	V	e	270	VI	e
171	IV	f	221	V	f	271	VI	f
172	IV	g	222	V	g	272	VI	g
173	IV	h	223	V	h	273	VI	h
174	IV	i	224	V	i	274	VI	i
175	IV	j	225	V	j	275	VI	j
176	IV	k	226	V	k	276	VI	k
177	IV	l	227	V	l	277	VI	l
178	IV	m	228	V	m	278	VI	m
179	IV	n	229	V	n	279	VI	n
180	IV	o	230	V	o	280	VI	o
181	IV	p	231	V	p	281	VI	p
182	IV	q	232	V	q	282	VI	q
183	IV	r	233	V	r	283	VI	r
184	IV	s	234	V	s	284	VI	s
185	IV	t	235	V	t	285	VI	t
186	IV	u	236	V	u	286	VI	u
187	IV	v	237	V	v	287	VI	v
188	IV	w	238	V	w	288	VI	w
189	IV	x	239	V	x	289	VI	x
190	IV	y	240	V	y	290	VI	y
191	IV	z	241	V	z	291	VI	z
192	IV	aa	242	V	aa	292	VI	aa
193	IV	ab	243	V	ab	293	VI	ab
194	IV	ac	244	V	ac	294	VI	ac
195	IV	ad	245	V	ad	295	VI	ad
196	IV	ae	246	V	ae	296	VI	ae
197	IV	af	247	V	af	297	VI	af
198	IV	ag	248	V	ag	298	VI	ag
199	IV	ah	249	V	ah	299	VI	ah
200	IV	ai	250	V	ai	300	VI	ai
201	IV	aj	251	V	aj	301	VI	aj
202	IV	ak	252	V	ak	302	VI	ak
203	IV	al	253	V	al	303	VI	al
204	IV	am	254	V	am	304	VI	am
205	IV	an	255	V	an	305	VI	an
206	IV	ao	256	V	ao	306	VI	ao
207	IV	ap	257	V	ap	307	VI	ap
208	IV	aq	258	V	aq	308	VI	aq
209	IV	ar	259	V	ar	309	VI	ar
210	IV	as	260	V	as	310	VI	as
211	IV	at	261	V	at	311	VI	at

<88>

실시예#	모형	R	실시예#	모형	R	Ex#	Core	R
212	IV	au	262	V	au	312	VI	au
213	IV	av	263	V	av	313	VI	av
214	IV	aw	264	V	aw	314	VI	aw
215	IV	ax	265	V	ax	315	VI	ax

<89>

<90> 상기 표에서, R⁹ 은 하기의 라디칼들로부터 선택된다:



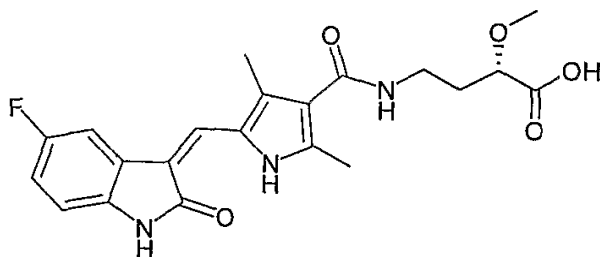
<91>

<92>

<93> 아마이드 실시예 16 - 315는 상기 방법 및/또는 공지된 방법으로 당업자가 제조 가능하다.

<94> 실시예 316-320: 산(3-3) 및 아마이드(3-4)의 합성은 도 3에 나타낸다. 이러한 일반적인 합성 과정의 변형은 당업자가 이해할 수 있고 수행할 수 있다. 그러므로, 본 발명의 화합물들은 당업자가 합성할 수 있다.

<95> 실시예 316: (S)-4-({5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르보닐}-아미노)-2-메톡시-부티르산



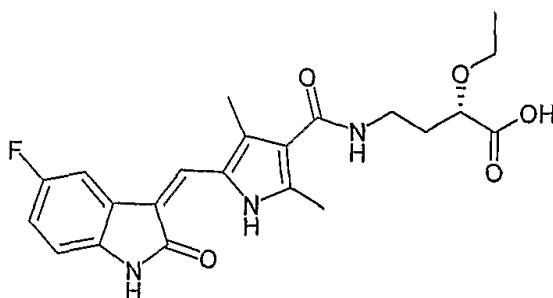
<96>

<97>

DCM 중 메틸 4-아미노-2-하이드록시부티레이트(1.0 당량, 건조 메탄올 중 자유 아미노산을 1.2 당량의 HCl과 함께 환류하여 제조한 것) 및 DIEA(5 당량)의 현탁물에, Mmt-Cl(1.1 당량)을 25 °C에서 분할 첨가했다. 밤새 교반 후, DCM을 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 현탁시키고, 염수로 세척(3x)하고, 무수 Na₂SO₄로 건조했다. 이어서, 에틸 아세테이트를 제거하고, 잔류물을 높은 진공상태에서 건조하고, 속성 크로마토그래피에 적용시켜 화합물 **3-1**을 수득했다. 건조 DMF 중 화합물 **3-1**의 용액에, 아르곤 하에서 NaH(1.5당량)을 첨가했다. 25 °C 에서 1시간 동안 교반 후, MeI(5 당량)을 용액에 첨가하고, 생성된 현탁물을 25 °C에서 밤새 약하게 진탕했다. DMF를 진공 하에서 제거하고; 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 현탁시키고, 염수로 세척(3x)하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 에틸 아세테이트를 증발시켜 제거한 후에 생성된 잔류물을 30분 동안 DCE/DCM 중 1% TFA로 처리했다. 이어서, 유기 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 잔류물을 헥산으로 분쇄(3x)해 자유 아미노산 **3-2**를 수득했다. 이 아미노산을 어떠한 정제나 특성 조사 없이 다음 단계에서 직접 사용했다. 그리하여, DMF 중 **3-2**(2 당량) 및 DIEA(5 당량)의 용액에 화합물 **1-3**(1당량)을 25 °C 에서 첨가했다. 30분 동안 교반 후(LS-MS가 **1-3**의 완전한 소모를 증명함), 수 중 KOH(5 당량)을 첨가하고, 용액을 추가 2시간 동안 교반했다(LC-MS가 완전 가수분해를 증명함). 용매를 감압하에서 제거하고, HCl(1N, 과량)을 첨가해 침전물을 수득했다. 이 침전물을 여과로써 수집 및 (물로) 세척하고, 높은 진공상태에서 건조시켜 표제 화합물(95%가 화합물 **1-3**에 기반함)을 생성한다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, C₂₁H₂₂FN₃O₅의 MH⁺ 계산치: 416, 실측치: 416. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), δ 13.68 (s, 1H), 12.80 (b, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1 H), 7.65 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J = 4.0 Hz, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H).

<98>

실시예 317: (S)-2-에톡시-4-({5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리덴메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르보닐}-아미노)-부티르산



<99>

<100>

실시예 316의 합성과 유사한 경로를 사용해 표제 화합물을 제조했다. 요오도메탄 대신 요오도에탄을 사용하여 2-에톡시 화합물(84%가 화합물 **1-3**에 기반함)을 제조한다. LS-MS: 254nm에서 단일 피크, C₂₂H₂₄FN₃O₅의 MH⁺ 계산치: 430, 실측치: 430. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), δ 13.68 (s, 1 H), 12.70 (b, 1 H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.66 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.85 (dd, J = 4.0 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 3.40-3.25 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

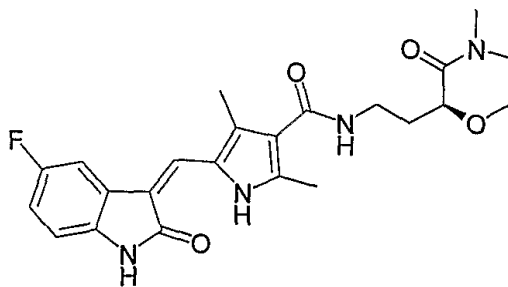
<101>

실시예 318-320: 아마이드(**화합물 3-4**)를 합성하는 일반적인 절차: 상응하는 아민(2 당량)을 DMF(5mL) 중 산(**화합물 3-3**), HATU (1.05 mmol) 및 DIEA(5 당량)의 용액에 첨가했다. 용액을 2시간 동안 25°C에서 교반한 후, 수성 HCl(2mL, 1N)을 첨가했다. 이 용액을 제조용 HPLC에 적용해, 순수한 아마이드 생성물을 수득하고,

이를 후속해서 LC-MS 및 NMR 분광기로 특성 조사한다.

<102>

실시예 318: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산 ((S)-3-디메틸카바모일-3-메톡시-프로필)-아마이드



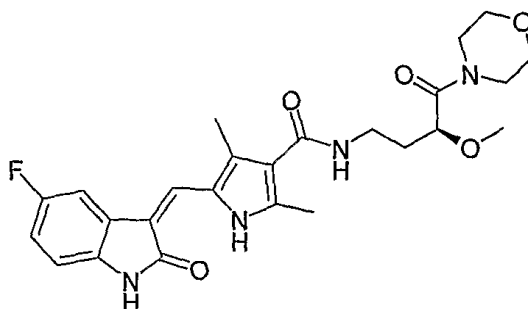
<103>

<104>

제조용 HPLC를 통해, 60 mg의 출발물질(산)로부터 37 mg의 표제 화합물(58%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{23}H_{27}FN_4O_4$ 의 MH^+ 계산치: 443, 실측치: 443. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.68 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 7.76 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.83 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.20 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.80 (m, 2H).

<105>

실시예 319: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산 ((S)-3-메톡시-4-모르폴린-4-일-4-옥소-부틸)-아마이드



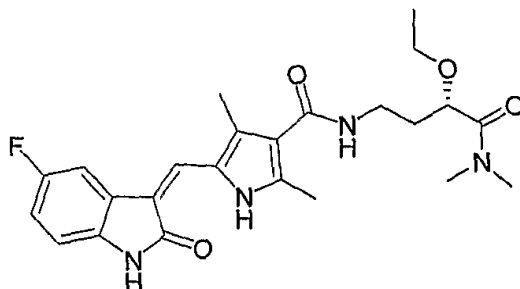
<106>

<107>

제조용 HPLC를 통해, 60 mg의 출발물질(산)로부터 32 mg의 표제 화합물(46%)을 수득했다. LC-MS: 254 nm의 단일 피크, $C_{25}H_{29}FN_4O_5$ 의 MH^+ 계산치: 485, 실측치: 485. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.68 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 7.76 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.83 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.19 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.57 (m, 6H), 3.47 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.79 (m, 2H).

<108>

실시예 320: 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리텐메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산 ((S)-3-디메틸카바모일-3-메톡시-프로필)-아마이드



<109>

<110>

제조용 HPLC를 통해, 120 mg의 출발물질(산)로부터 67 mg의 표제 화합물(57%)을 수득했다. LS-MS: 254 nm에서 단일 피크, $C_{24}H_{29}FN_4O_4$ 의 MH^+ 계산치: 457, 실측치: 457. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13.67 (s, 1

H), 10.88 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (m, 1 H), 6.91 (m, 1H), 6.83 (m, 1 H), 4.25 (m, 1H), 3.45-3.25 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.80 (m, 2H).

<111> 본원에서 설명된 화합물들은 현재 바람직한 구현예의 전형이며, 예시적인 것이고, 발명의 범주를 한정하기 위한 것은 아니다. 당업자에게는 본원에서 개시된 본발명에, 다양한 치환과 변형을 본 발명의 범위와 취지에 벗어나지 않게 할 수 있다는 것이 자명할 것이다.

<112> VEGFR 생화학적 어세이

<113> 영국, Dundee에 있는 Upstate Ltd에서 화합물들의 생화학적 활성을 하기의 방법에 따라 분석하였다. 25 μ l의 최종 반응 부피로, KDR (h) (5-10 mU)을 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.33 mg/ml 마이엘린 염기성 단백질, 10 mM 마그네슘아세트레이트(MgAcetate) 및 [γ -³³P-ATP] (특이 활성 약. 500 cpm/pmol, 농도는 요구되는 조건에 따름)와 함께 인큐베이션한다. 반응을 MgATP 혼합물의 첨가로 개시한다. 실온에서 40분 동안 인큐베이션한 후, 5 μ l의 3% 인산 용액을 첨가하여 반응을 멈춘다. 10 μ l의 반응물을 이어서 P30 필터메트(filermat)에 점적하고, 건조와 신틸레이션 카운팅(scintillation counting)을 하기 전에 75mM 인산에서 5분간 3회, 메탄올에서 1회 세척한다.

<114> 이러한 어세이를 통해 본 발명의 화합물들을 테스트하였고 IC₅₀은 1 - 5,000nM으로 나타났다.

<115> PDGFR 인산화 어세이

<116> NIH3T3 세포를 DMEM + 10% FBS에서의 96 웰 플레이트(well plate)에 플레이트 한다. 세포 부착 후, 화학 시험 화합물들을 첨가하여 DMSO 0.1% 최종 농도로 맞추기 전에, 세포를 세럼 결핍상태로 하룻밤을 둔다. 37 °C에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 세포들을 인큐베이터에서 옮기고, RT에서 15분간 PDGF-BB로 자극하기 전에 20분 동안 RT까지 냉각되게 한다. 세포를 얼음 위에 5분간 놓아두고, 제거한 배지와 세포들을 100 μ l/웰 용해 버퍼로 4 °C에서 1시간 동안 용해한다. 플레이트를 4°C, 2000rpm에서 30분 동안 스핀하고, 인산화된 가용화 PDGFR을 ELISA로 정량한다.

<117> 하이 바인딩 마이클로플레이트(High binding microplates)를 PBS 중 항-마우스(anti-mouse) PDGFR-b 포획항체(capture-antibody)와 함께 RT에서 밤새 인큐베이션하고, PBS+0.05% Tween20으로 세척하고, 4시간 동안 RT에서 PBS+1% BSA로 블록하고 다시 세척한다. 100 μ l 용해물/웰을 밤새 4°C에서 인큐베이션한다. 플레이트를 세척하고, 웰을 100 μ l/웰의 마우스 항-포스포티로신-HRP 항체로 2시간 동안 37°C에서 인큐베이션한다. 플레이트를 다시 세척하고, TMB를 기질로 하여 비색 검출을 수행한다.

<118> 본 발명의 대부분의 화합물은 상기 어세이에서 IC₅₀가 1 μ M 미만으로 나타났다.

<119> VEGFR 인산화 어세이

<120> VEGFR-2 (FLK-1)를 과발현시키는 NIHT3T 세포를 DMEM+10% FBS 중 96 웰 플레이트에서 플레이트 한다. 4 시간 동안 세포 부착한 후, 화학 시험 화합물들을 0.1% DMSO 최종농도가 되도록 첨가하기 전에 세포들은 세럼 결핍상태로 하룻밤을 둔다. 37 °C에서 1시간 동안 인큐베이션 후, 세포를 37 °C에서 15분간 VEGF165로 자극한다. 세포를 5분간 얼음 위에 놓아두고, 배지를 제거하며, 아이스 냉 PBS로 1회 세척하고, 세포를 1시간 동안 4 °C에서 50 μ l/웰 용해 버퍼로 용해한다. 플레이트들을 4 °C, 2000rpm에서 10분 동안 스핀하고, 인산화된 가용화 VEGFR을 ELISA로 정량한다.

<121> 하이 바인딩 마이클로플레이트(High binding microplates)를 50 μ l PBS 중 VEGFR 항체와 함께 RT에서 밤새 인큐베이션하고, PBS+0.05% Tween20으로 세척하고, 4시간 동안 RT에서 PBS+1% BSA로 블록하고 다시 세척한다. 50 μ l 용해물/웰을 밤새 4°C에서 인큐베이션한다. 플레이트를 세척하고, 웰을 50 μ l/웰 마우스 항-포스포티로신-HRP 항체로 2시간 동안 37°C에서 인큐베이션한다. 플레이트를 다시 세척하고, TMB를 기질로 하여 비색 검출을 수행한다.

<122> 본 발명의 대부분의 화합물은 상기 어세이에서 IC₅₀가 1 μ M 미만으로 나타났다.

<123> 세포 어세이: HUVEC : VEGF에 의해 유도된 증식

<124> VEGF에 의해 유도된 HUVEC 세포 증식에서 세포 활성에 대해 화합물을 어세이했다. HUVEC 세포(Cambrex, CC-

2517)를 37℃ 및 5% CO₂의 EGM (Cambrex, CC-3124)하에서 유지시켰다. HUVEC 세포를 5000세포/웰의 밀도로 (96 웰 플레이트) EGM에서 플레이트 했다. 세포 부착(1시간) 후에 EGM-배지를 EBM (Cambrex, CC-3129) + 0.1% FBS (ATTC, 30-2020)로 교체하고, 37℃에서 20시간 동안 세포를 인큐베이션했다. 배지를 EBM +1% FBS로 바꾸고, 화합물들을 DMSO에 계단 희석하고, 최종 농도가 0 - 5000nM 및 1% DMSO가 되도록 세포에 첨가했다. 37℃에서 1시간 사전 인큐베이션 후, 세포를 10ng/ml VEGF (Sigma, V7259)로 자극하고, 45시간 동안 37℃에서 인큐베이션했다. 세포 증식을 BrdU DNA 혼입으로 4시간 동안 측정하였고, BrdU 라벨(BrdU label)을 1M H₂SO₄를 이용하여 반응을 정지시키는 ELISA(Roche kit, 16472229)로 정량하였다. 흡수량을 450nm에서 측정하였고, 참조파장 690nm를 사용했다.

<125>

<126> 도면의 상세한 설명:

<127>

도 1은 메틸 3-하이드록시-4-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드 및 활성화된 아실화제 **1-3**으로부터 출발하는 3-알콕시-4-아실아미노아마이드 유도체의 합성에 사용되는 반응식을 나타낸다. 출발물질인 아미노 에스테르 하이드로클로라이드를, 자유 아미노산을 HCl 1.2당량 하의 무수 메탄올에서 환류시켜서 제조했다. 아미노기를 2차 하이드록실기의 존재하에서 그의 모노메톡시트리틸 유도체로서 보호화하여 중성 하이드록시 에스테르 **1-1**을 제조했다. 하이드록실기를 메틸- 또는 에틸- 요오다이드를 사용하여 알킬화시켜 보호화된 아미노 알콕시 에스테르를 형성했다. Mmt기를 1% 트리플루오르아세트산에서 제거시켜 아미노 하이드로클로라이드 또는 트리플루오르아세테이트 화합물 **1-2**를 남기게 하였다. 이 화합물을 재빠르게 미리 제조해놓은 아실화제 **1-3**으로 아실화 하고, 메틸 에스테르를 물/DMF 하의 칼륨 하이드록사이드에 의해 가수분해하여 **1-4**를 수득했다. 그리고 나서 유리산을 DMF 중 HATU, 아민 및 디이소프로필에틸 아민에 노출시켜 알콕시 아마이드 **1-5**를 제조했다.

<128>

도 2는 메틸 2-하이드록시-3-아미노프로피오네이트 하이드로클로라이드 및 활성화된 아실화제 **1-3**으로부터 출발하는 2-알콕시-3-아실아미노아마이드 유도체의 합성에 사용하는 반응식을 나타낸다. 출발물질인 아미노 에스테르 하이드로클로라이드를 자유 아미노산을 HCl 1.2당량 하의 무수 메탄올에서 환류시켜서 제조했다. 아미노기를 2차 하이드록실기의 존재하에서 그의 모노메톡시트리틸 유도체로서 보호화시켜 중성 하이드록시 에스테르 **2-1**을 수득했다. 하이드록실기를 메틸- 또는 에틸- 요오다이드를 사용하여 알킬화하여 보호화된 아미노 알콕시 에스테르를 형성시켰다. Mmt기를 1% 트리플루오르아세트산에서 제거시켜 아미노 하이드로클로라이드 또는 트리플루오르아세테이트 화합물 **2-2**를 남게 했다. 이 화합물을 재빠르게 미리 제조해 놓은 아실화제 **1-3**으로 아실화 시키고, 메틸 에스테르를 물/DMF 하의 칼륨 하이드록사이드에 의해 가수분해하여 **2-4**를 수득했다. 유리산을 DMF 중 HATU, 아민 및 디이소프로필에틸 아민에 노출시켜 알콕시 아마이드 **2-5**를 수득했다.

<129>

도 3은 메틸 (2S)-2-하이드록시-4-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드 및 활성화된 아실화제 **1-3**으로부터 출발하는 (2S)-2-알콕시-4-아실아미노-아마이드 유도체의 합성에 사용되는 반응식을 나타낸다. 출발물질인 아미노 에스테르 하이드로클로라이드를 자유 아미노산을 HCl 1.2당량 하의 무수 메탄올에서 환류시켜서 제조했다. 아미노기를 2차 하이드록실기의 존재하에서 그의 모노메톡시트리틸 유도체로서 보호화시켜 중성 하이드록시 에스테르 **3-1**을 수득했다. 하이드록실기를 메틸- 또는 에틸- 요오다이드를 사용하여 알킬화시켜 보호화된 아미노 알콕시 에스테르를 형성했다. Mmt기를 1% 트리플루오르아세트산에서 제거시켜 아미노 하이드로클로라이드 또는 트리플루오르아세테이트 화합물 **3-2**를 남게 했다. 이 화합물을 재빠르게 미리 제조해 놓은 아실화제 **1-3**으로 아실화 하고, 메틸 에스테르를 물/DMF 하의 칼륨 하이드록사이드에 의해 가수분해하여 **3-4**를 수득했다. 이어서, 유리산을 DMF 중 HATU, 아민 및 디이소프로필에틸 아민에 노출시켜 알콕시 아마이드 **3-5**를 수득했다.

도면3

