



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월05일

(11) 등록번호 10-2272606

(24) 등록일자 2021년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 405/12* (2006.01) *A61K 31/4353* (2006.01)  
*A61K 31/4375* (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01) *C07D 473/30* (2006.01)  
*C07D 498/04* (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
*C07D 405/12* (2013.01)  
*A61K 31/4353* (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2016-7001854  
(22) 출원일자(국제) 2014년06월27일  
심사청구일자 2019년06월24일  
(85) 번역문제출일자 2016년01월21일  
(65) 공개번호 10-2016-0039187  
(43) 공개일자 2016년04월08일  
(86) 국제출원번호 PCT/CN2014/080983  
(87) 국제공개번호 WO 2014/206343  
국제공개일자 2014년12월31일  
(30) 우선권주장  
PCT/CN2013/078338 2013년06월28일 중국(CN)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02007067444 A1  
W02007136572 A2  
W02004021969 A1  
W02002070516 A2

(73) 특허권자  
**베이진 엘티디**  
케이맨 제도, 케이맨 제도, 그랜드 케이맨 케이와  
이1-1108, 카마나 베이, 솔라리스 애비뉴 94, 무  
런트 오자네스 코포레이티드 서비스즈 (케이맨)  
리미티드 내  
(72) 발명자  
**주, 창유**  
미국, 뉴저지주 08540, 프린스턴, 카셀베리 웨이  
4  
**장, 구오리양**  
중국, 베이징 102206, 창핑 디스트릭트, 중-관-춘  
라이프 사이언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버  
30  
(74) 대리인  
**한양특허법인**

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 RAF 키나아제 및/또는 RAF 키나아제 이량체 저해제로서 용합 트리시클릭 우레아 화합물

# (57) 요약

특정 용합 트리시클릭 우레아 화합물 및 이의 염, 이의 조성물 및 이의 용도의 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4375* (2013.01)

*A61K 31/4427* (2013.01)

*A61K 31/506* (2013.01)

*A61K 31/519* (2013.01)

*C07D 471/04* (2013.01)

*C07D 473/30* (2013.01)

*C07D 498/04* (2013.01)

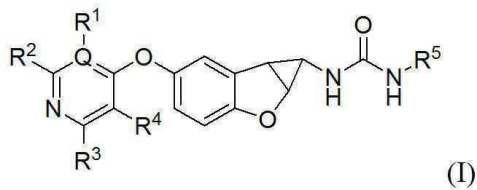
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



여기서:

Q는 C 및 N으로부터 선택되고;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬닐,  $-CN$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-C(=NR^6)NR^7R^8$ ,  $-NR^6COR^7$ ,  $-NR^6CONR^7R^8$ ,  $-NR^6CO_2R^7$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-NR^6SO_2NR^7R^8$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ , 및  $-NR^6SO_2$ 아릴로부터 각각 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 독립적으로 임의로 치환되거나, 또는 ( $R^1$  및  $R^2$ ), 및/또는 ( $R^3$  및  $R^4$ )는, 이들에 붙은 고리와 함께, 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 융합 고리(fused ring)를 형성하며; 단 Q가 N일 때  $R^1$ 은 부재(absent)이고;

$R^5$ 는 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 고리로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환되며;

$R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 는 동일하거나 또는 상이할 수 있고, H, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 각각 선택되거나; 또는 ( $R^6$  및  $R^7$ ), 및/또는 ( $R^7$  및  $R^8$ )는, 이들에 붙은 원자(들)과 함께, 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 각각 형성하며;

$R^9$ 는 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 알킬닐, 옥소,  $-알킬-NR'R''$ ,  $-CN$ ,  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-COR'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-C(=NR')NR'R''$ , 니트로,  $-NR'COR'$ ,  $-NR'CONR'R''$ ,  $-NR'CO_2R'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2$ 아릴,  $-NR'SO_2NR'R''$ ,  $NR'SO_2R'$ , 및  $-NR'SO_2$ 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴기는 할로, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 각각 독립적으로 임의로 치환되며, 여기서  $R'$ ,  $R''$ , 및  $R'''$ 는 H, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 ( $R'$  및  $R''$ ), 및/또는 ( $R''$  및  $R'''$ )는 이들에 붙은 원자들과 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 및 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성한다.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, Q는 C인 화합물.

#### 청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는, 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 및 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된 알킬로부터 각각 선택되는 화합물.

#### 청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는, 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된 알킬,  $-NR^6R^7$ , 및  $-CONR^6R^7$ 로부터 각각 선택되며, 여기서  $R^6$  및  $R^7$ 는 수소 또는 알킬로부터 각각 선택되는 화합물.

#### 청구항 5

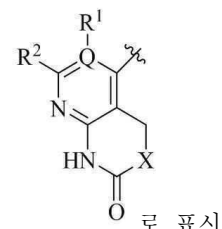
청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,  $R^3$ 은  $-NR^6R^7$ , 또는  $-CONR^6R^7$  이고,  $R^4$ 는 수소이며, 여기서  $R^6$  및  $R^7$ 는 수소 또는 알킬로부터 각각 선택되는 화합물.

#### 청구항 6

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는, 이들에 붙은 고리와 함께, 나프티리디닐, 피리도옥사지닐, 피리도피리미디닐, 및 퓨리닐로부터 선택된 융합 고리를 형성하며, 상기 고리는 옥소로 임의로 치환되는 화합물.

#### 청구항 7

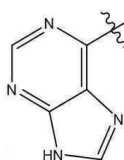
청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들에 붙은 고리와 함께, 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된



헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 융합 고리를 형성하며, 이 융합 고리는  $R^1$  및  $R^2$ 는 식 (I)에서와 같이 정의되며, X는  $-O-$ ,  $-NR'-$  및  $-CR'R''$ 로부터 선택되고, 여기서  $R'$  및  $R''$ 는 H, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

#### 청구항 8

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들에 붙은 고리와 함께, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터



서 선택된 융합 고리를 형성하며, 이 융합 고리는  $R^1$  및  $R^2$ 는 식 (I)에서와 같이 정의되며, X는  $-O-$ ,  $-NR'-$  및  $-CR'R''$ 로부터 선택되고, 여기서  $R'$  및  $R''$ 는 H, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

#### 청구항 9

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,  $R^5$ 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 3차-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 옥틸, 노닐 또는 데실이며, 이들 각각은 1개 또는 2개 또는 3개의 할로젠으로 임의로 치환되는 화합물.

#### 청구항 10

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,  $R^5$ 는 페닐 또는 나프틸이고, 이들 각각은 청구항 1의 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환되는 화합물.

#### 청구항 11

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,  $R^5$ 는 페닐 또는 나프틸이고, 이들 각각은 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐,  $-알킬-NR'R''$ ,  $-CN$ ,  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ , 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$ 로 임



의로 치환되며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로겐 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성하는 화합물.

#### 청구항 12

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, R<sup>5</sup>는 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 이들 각각은 청구항 1의 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되는 화합물.

#### 청구항 13

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, R<sup>5</sup>는 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 이들 각각은 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로겐 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성하는 화합물.

#### 청구항 14

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, R<sup>5</sup>는 테트라히드로피라닐 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 청구항 1의 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되는 화합물.

#### 청구항 15

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, R<sup>5</sup>는 테트라히드로피라닐 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로겐 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성하는 화합물.

#### 청구항 16

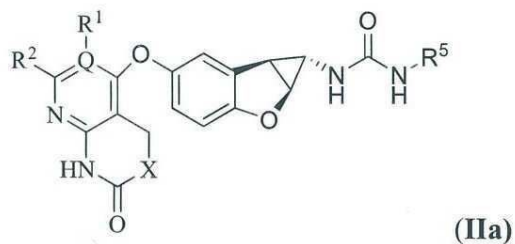
청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, R<sup>5</sup>는 모노시클릭 또는 비시클릭 시클로알킬기이고, 이들 각각은 청구항 1의 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되는 화합물.

#### 청구항 17

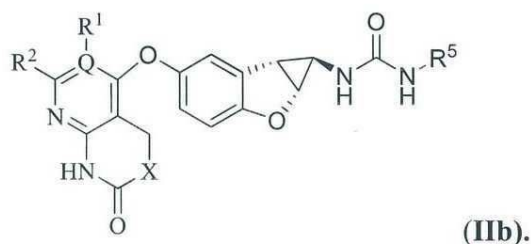
청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, R<sup>5</sup>는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸로부터 선택된 모노시클릭 시클로알킬기이거나; 또는 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 및 [6,6] 고리 시스템으로부터 선택된 비시클릭 고리로서 배열된 것들로부터 선택되는 비시클릭 시클로알킬기이고, 이들 각각은 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로겐 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성하는 화합물.

# 청구항 18

청구항 7에 있어서, 하기의 입체배치(configurations) 중 하나로 있는 화합물:

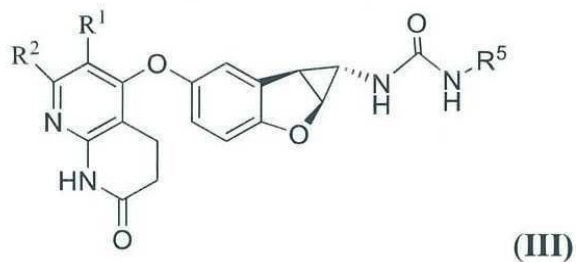


또는



# 청구항 19

청구항 1에 있어서, 하기 식 (III)의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는, 화합물:



여기서:

$R^1$  및  $R^2$ 는, 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 및 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된 알킬로부터 각각 선택되며;

$R^5$ 는 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 고리로부터 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환되며;

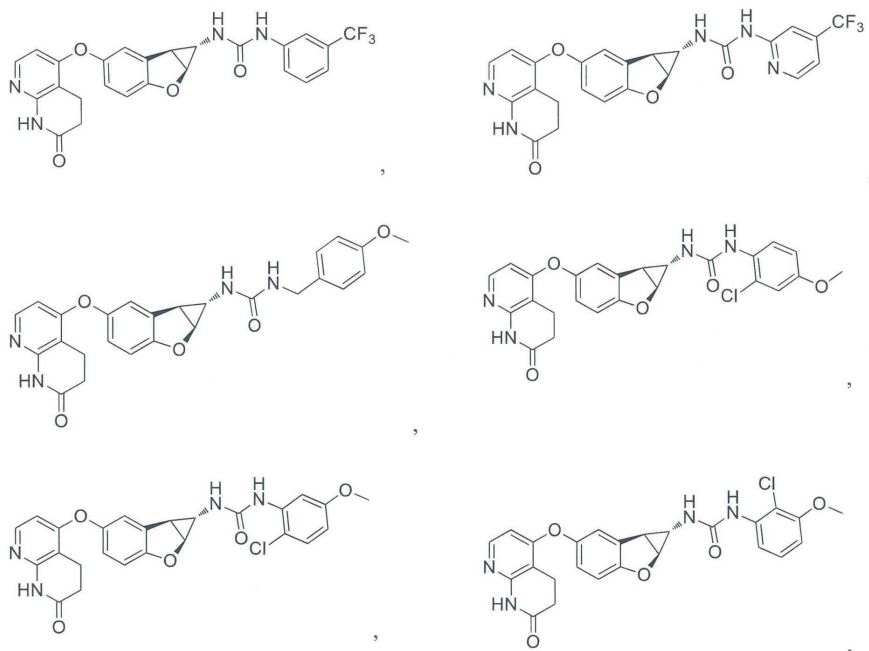
$R^9$ 는 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 알킬닐, 옥소, -알킬-,  $-NR'R''$ ,  $-CN$ ,  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-COR'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-C(=NR')NR'R''$ , 니트로,  $-NR'COR'$ ,  $-NR'CONR'R''$ ,  $-NR'CO_2R''$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2$ 아릴,  $-NR'SO_2NR'R''$ ,  $NR'SO_2R''$ , 및  $-NR'SO_2$ 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴기는 할로, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 각각 독립적으로 임의로 치환되며, 여기서  $R'$ ,  $R''$ , 및  $R'''$ 는 H, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 ( $R'$  및  $R''$ ), 및/또는 ( $R''$  및  $R'''$ )는 이들에 붙은 원자들과 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 및 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성한다.

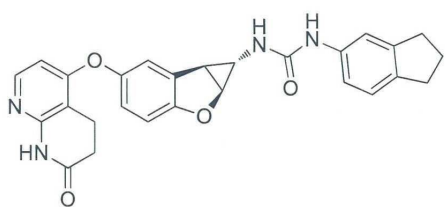
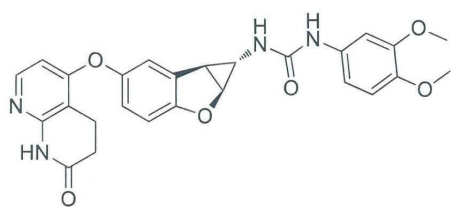
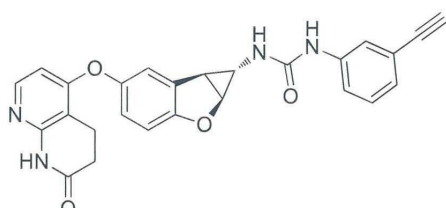
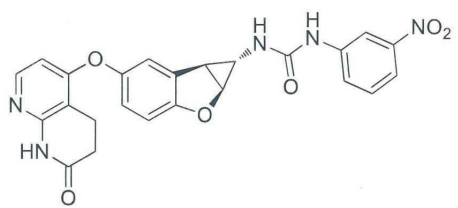
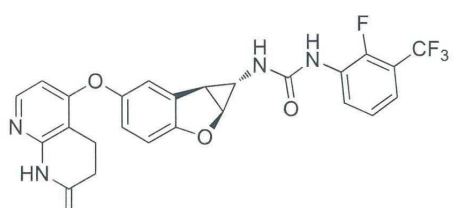
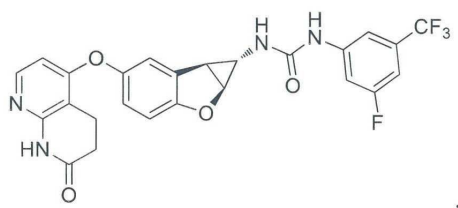
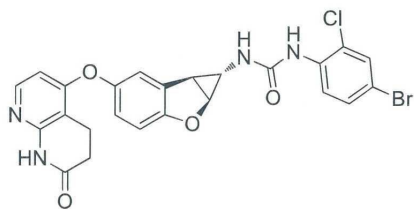
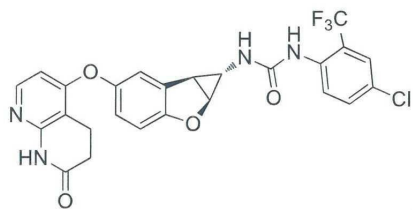
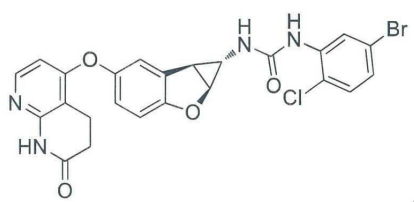
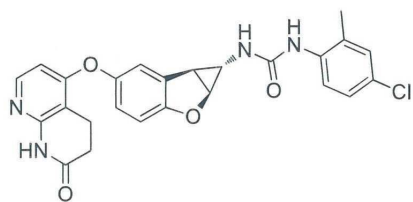
# 청구항 20

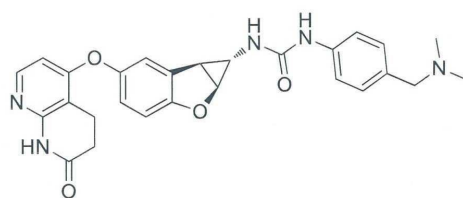
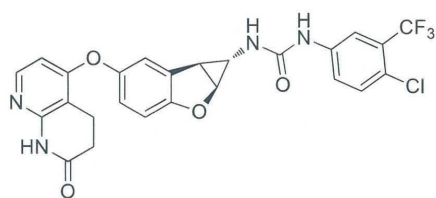
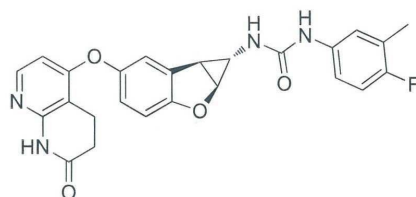
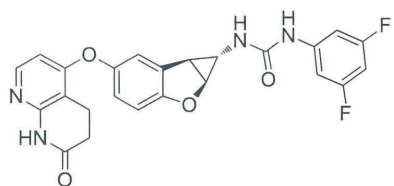
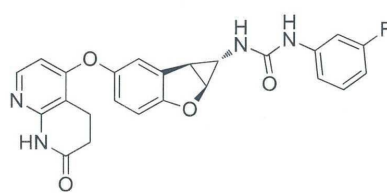
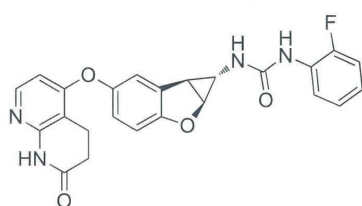
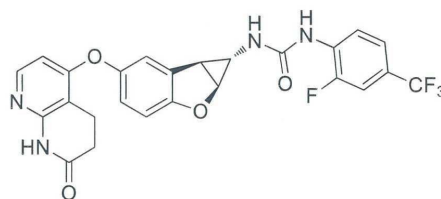
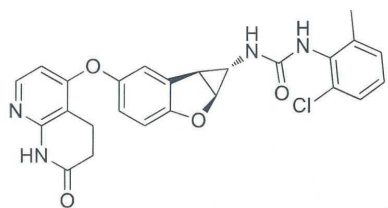
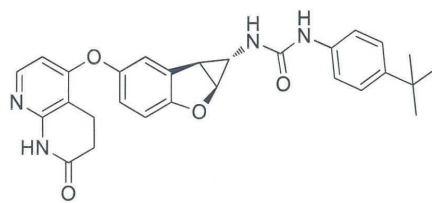
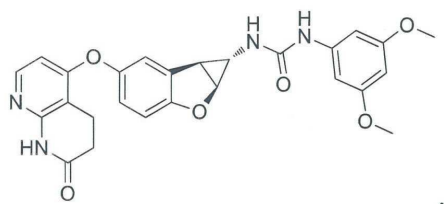
청구항 19에 있어서,  $R^5$ 는 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된 페닐이며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성하는 화합물.

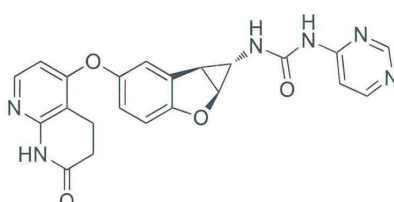
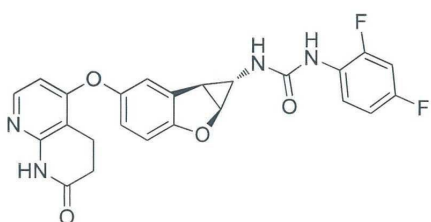
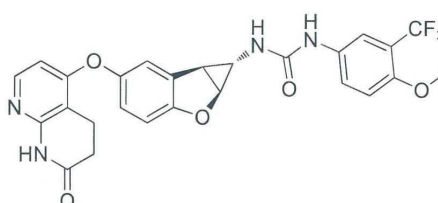
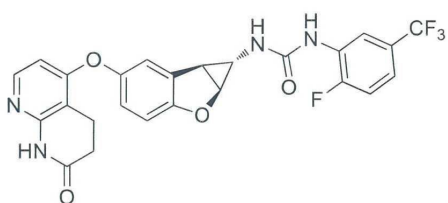
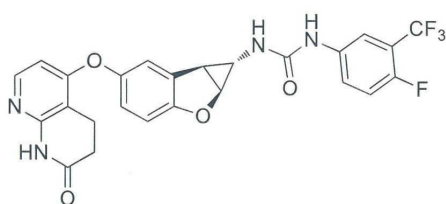
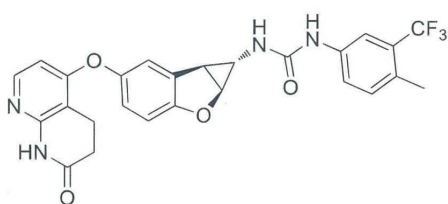
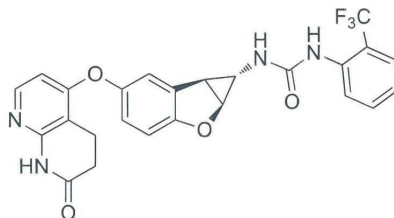
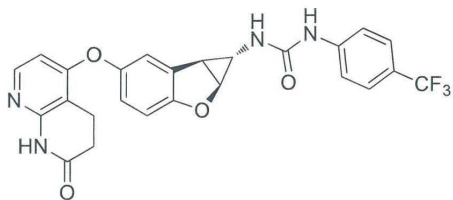
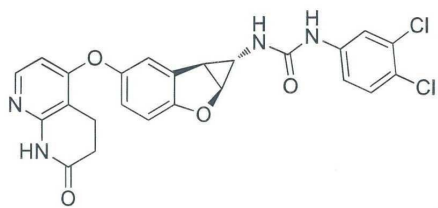
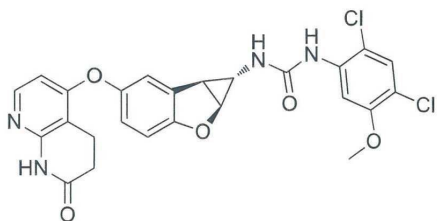
## 청구항 21

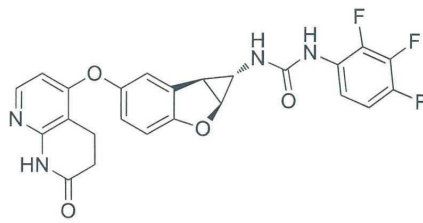
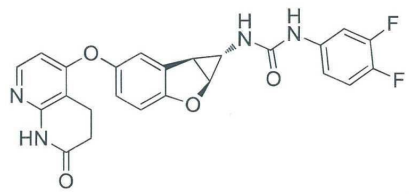
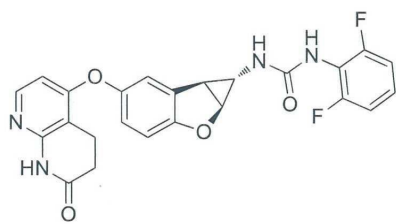
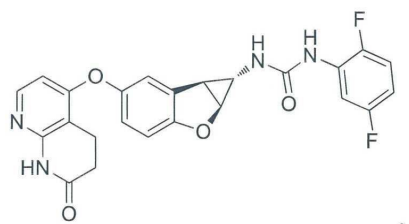
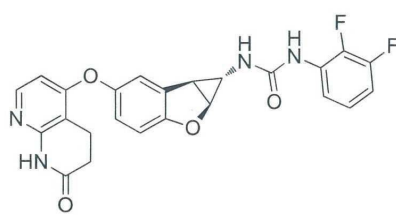
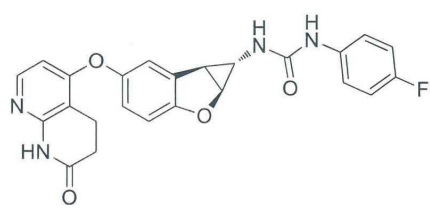
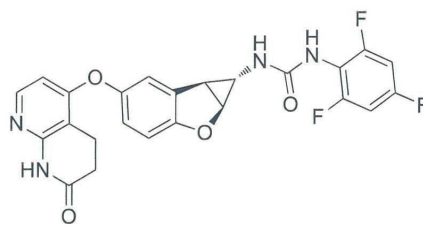
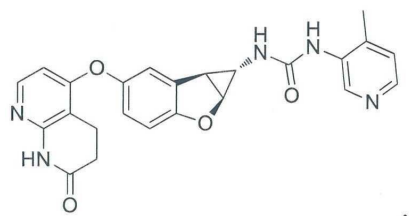
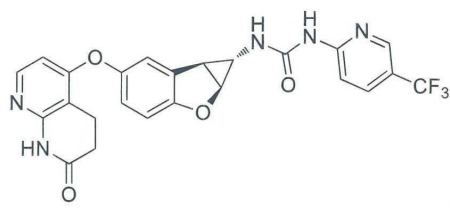
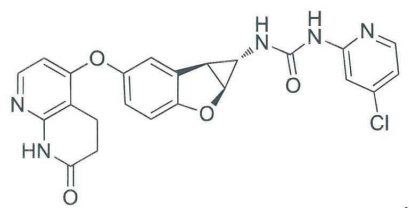
청구항 1에 있어서, 하기 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

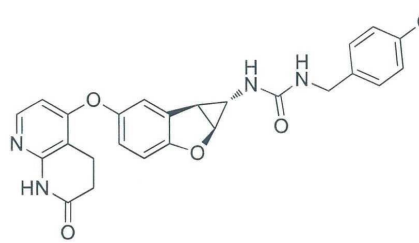
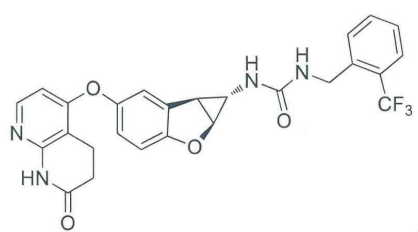
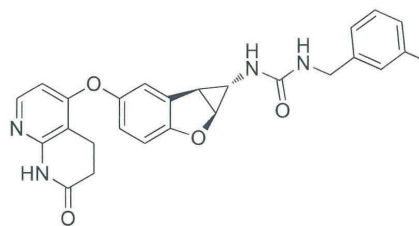
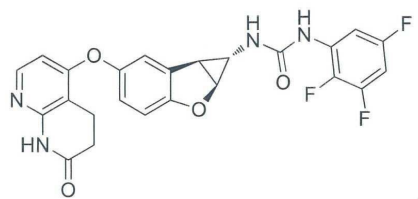
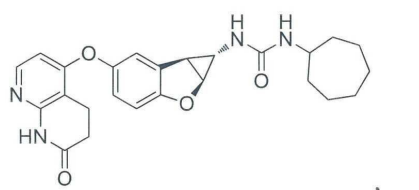
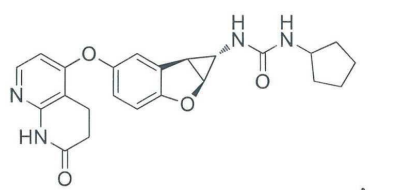
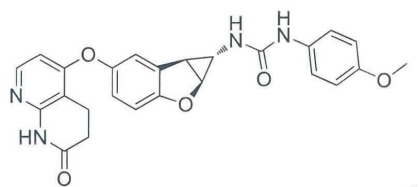
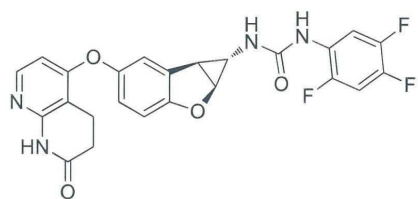
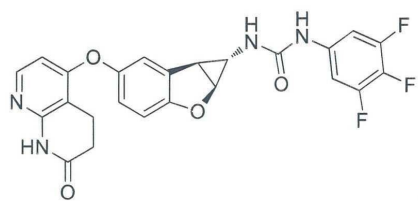






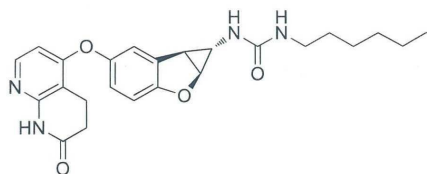
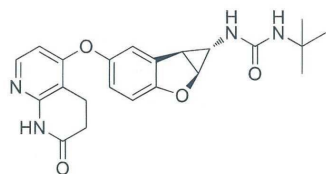
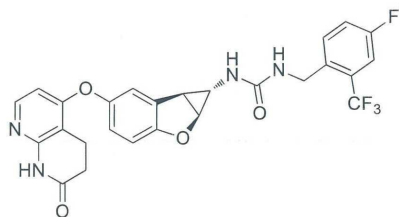
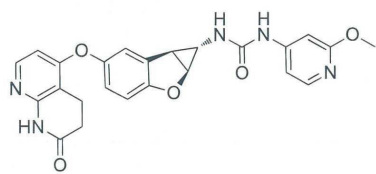
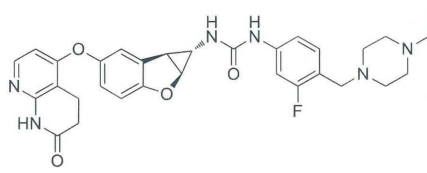
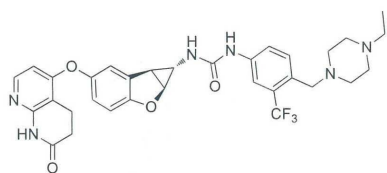
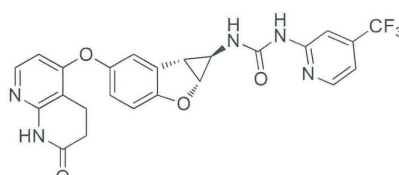
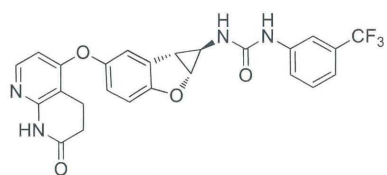
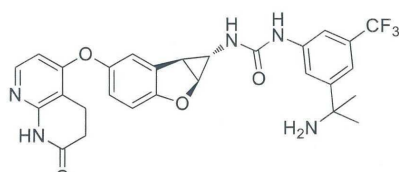
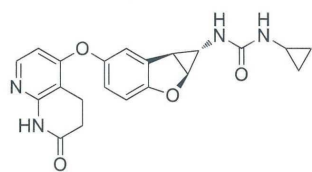
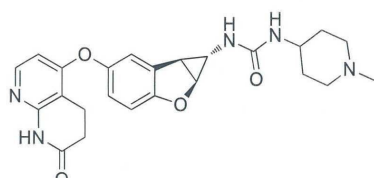
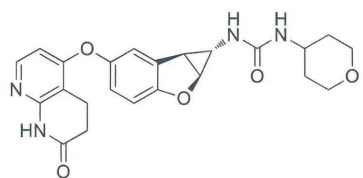


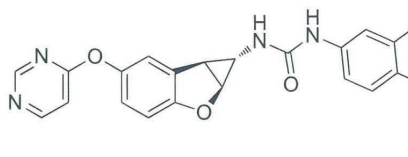
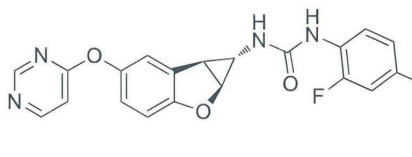
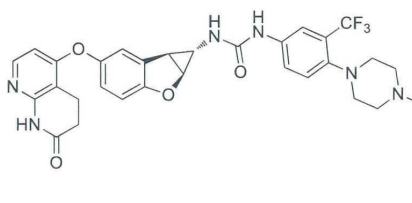
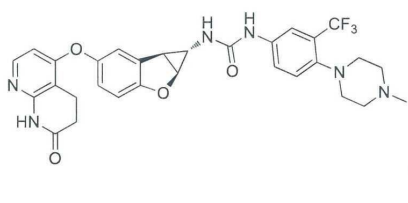
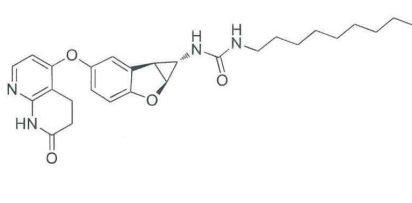
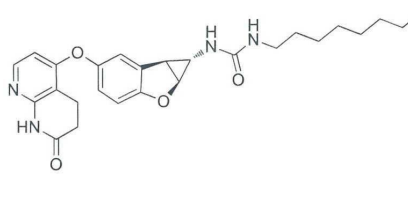
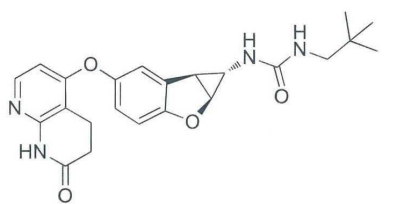
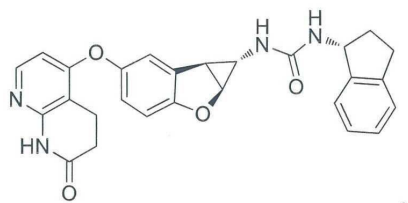
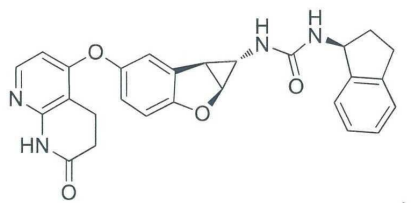
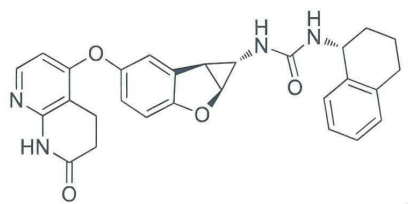
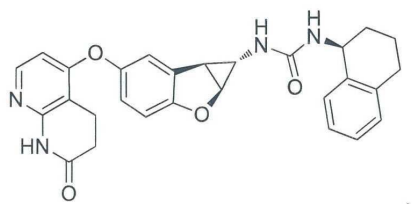


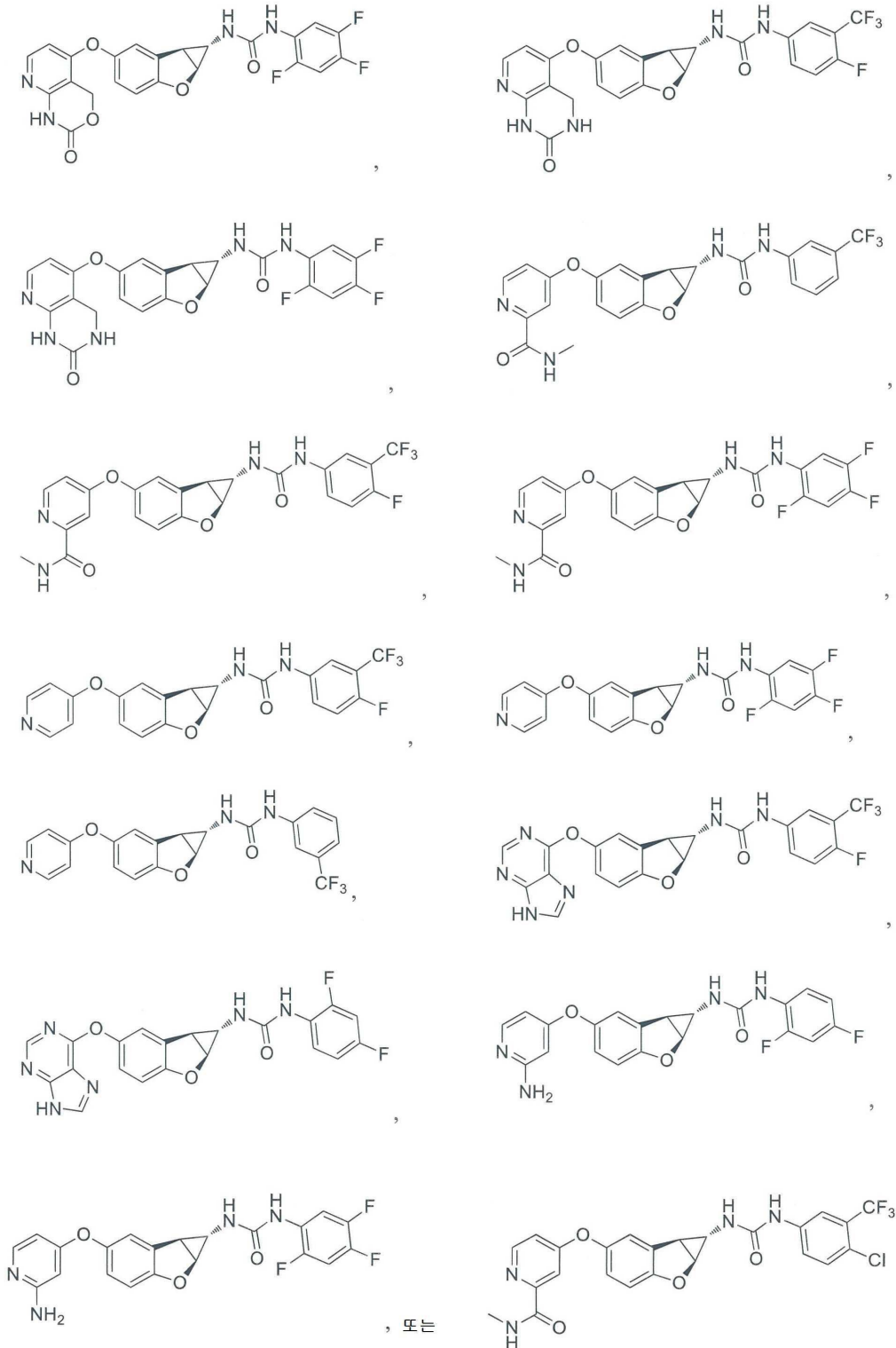












## 청구항 22

하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 유효 성분으로서 청구항 1, 청구항 2, 청구항 19, 청구항 20 및 청구항 21 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 치료학적 유효량을 포함하는, Raf 키나아제 및/또는 Raf 키나아제 이량체의 저해에 반응하는 암을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

## 청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 암은 흑색종 및 갑상선암, 바렛 선암 (Barret's adenocarcinoma), 유방암, 자궁경부암, 대장암, 위암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 혈액학적 암 (hematologic cancers), 담도(Biliary Tract)암, 비-소-세포-폐암, 자궁내막암, 혈액암 (blood cancer), 대장결장암 (large intestinal colon carcinoma), 조직구림프종 (histiocytic lymphoma), 및 폐 선암 (lung adenocarcinoma)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

삭제

#### 청구항 28

삭제

#### 청구항 29

삭제

#### 청구항 30

삭제

#### 청구항 31

삭제

#### 청구항 32

삭제

#### 청구항 33

삭제

#### 청구항 34

삭제

#### 청구항 35

삭제

#### 청구항 36

삭제

#### 청구항 37

삭제

### 발명의 설명

## 기술분야

[0001] 본원에서 개시된 것은 용합 트리시클릭 우레아 화합물, 하나 이상의 이러한 용합 트리시클릭 우레아 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 이의 제조 방법 및 치료에서의 이의 용도이다. 본원에서 개시된 것은 Raf 키나아제 및/또는 Raf 키나아제 이량체의 저해를 위하여 그리고 이에 의해 매개되는 장애의 치료를 위해 유용할 수 있는 특정 트리시클릭 우레아 화합물이다.

## 배경기술

[0002] Raf/MEK/ERK 경로는 세포 생존, 성장, 증식 및 종양 형성을 위하여 관심이 있다 (Zebisch et al., Curr Med Chem. 14(5): 601-623, 2007; Roberts and Der, Oncogene 26 (22): 3291-3310, 2007; Montagut and Settleman, Cancer Lett. 283(2): 125-134, 2009). 상기 Raf/MEK/ERK 신호 전달 경로의 자극은 막-결합 수용체 티로신 키나아제에 리간드의 결합 이후에 발생할 수 있다. GTP-결합 RAS가 활성화될 수 있고, 이것은 Raf 계열 단백질 (A-Raf, B-Raf 및 Raf1, C-Raf로 이전에 알려짐)의 활성화를 이후에 촉진시킬 수 있다 (Wellbrock et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 5: 875-885, 2004). 다양한 RAS GTP 가수분해효소 (GTPases)에서의 돌연변이 및 Raf/MEK/ERK 신호 경로에서 B-Raf 키나아제가, MAPK 경로를 구성적으로 (constitutively) 활성화하여 증가된 세포 분열 및 생존을 야기하는 것으로 보고되어있다 (Bos, Cancer Res. 49: 4682-4689, 1989; Hoshino et al., Oncogene. 18(3): 813-822, 1999). 예를 들어, 전하는 바에 따르면 B-Raf 돌연변이는 대부분의 인간 흑색종 및 갑상선암에서 발견되었다 (Davies et al., Nature417: 949-954, 2002) (Cohen et al., J. Nat. Cancer Inst. 95(8): 625-627, 2003; Kimura et al., Cancer Res. 63(7): 1454-1457, 2003; Pollock and Meltzer, Cancer Cell12: 5-7, 2002). 또한, 낮지만 여전히 B-Raf 돌연변이의 유효 빈도는 바렛 선암 (Garnett et al., Cancer Cell16:313-319, 2004; Sommerer et al., Oncogene 23(2): 554-558, 2004), 유방암 (Davies et al., Nature417: 949-954, 2002), 자궁경부암 (Moreno-Bueno et al., Clin. Cancer Res. 12(12): 365-3866, 2006), 담관암 (Tannapfel et al., Gut. 52(5): 706-712, 2003), 교모세포종 (Knobbe et al., Acta Neuropathol. (Berl.). 108(6): 467-470, 2004), 대장암 (Yuen et al., Cancer Res. 62(22): 6451-6455, 2002; Davies et al., Nature417: 949-954, 2002), 위암 (Lee et al., Oncogene22(44): 6942-6945), 폐암 (Brose et al., Cancer Res. 62(23): 6997-7000, 2002), 난소암 (Russell and McCluggage, J. Pathol. 203(2): 617-619, 2004; Davies et al., Nature417: 949-954, 2002), 췌장암 (Ishimura et al., Cancer Lett. 199(2): 169-173, 2003), 전립선암 (Cho et al., Int. J. Cancer. 119(8): 1858-1862, 2006), 및 혈액학적 암 (Garnett and Marais, Cancer Cell16: 313-319, 2004) 에서 보고되어있다. 이들 보고는 B-Raf가 인간 암에서 가장 빈번하게 돌연변이되는 유전자 중 하나임을 암시한다. B-Raf 키나아제가 임상전 표적 검증, 역학 (epidemiology) 및 약물성 (drugability)에 근거하여 항암치료를 위한 탁월한 표적을 나타낼 수 있다. 베무라페닙 및 다브라페닙인, B-raf 저해제의 최근 승인은 B-raf 돌연변이 흑색종의 치료에서 B-raf 저해제의 유용성을 인정하였다.

[0003] 상기 Raf/MEK/ERK 경로를 활성화시키는 B-raf 돌연변이 뿐만 아니라, Raf/MEK/ERK 신호의 상위(upstream)인 RAS GTP 가수분해효소 또는 성장 인자 수용체의 이상(aberrations)에서의 돌연변이 또한 암을 일으키는 상기 경로의 일정한 활성화를 초래한다. 인간 종양의 대략 30%는 Ras-GRP의 증가된 레벨과 이에 따라 하위 (downstream) 신호 경로의 구성적인(constitutive) 활성화와 관련된 *K-Ras*, *N-Ras* 및 *H-Ras* 인 3개의 Ras 유전자 (Downward, Nat Rev Cancer. 2003 Jan;3(1):11-22) 중 하나의 돌연변이를 포함한다. *K-ras* 또는 *N-ras* 돌연변이는 췌장암의 59%, 대장암의 39%, 담도(Biliary Tract)암의 30%, 비-소-세포-폐암의 17%, 난소암의 15%, 자궁내막암의 15%, 및 혈액암의 23%를 차지한다 (Sanger Institut, Cosmic Database January 2013, cancer.sanger.ac.uk). B-RAF V600E 흑색종의 치료에서, 베무라페닙 및 다브라페닙과 같은 1세대 B-RAF 저해제의 극적인 성공에도 불구하고, 그것은 활성화 RAS 돌연변이를 갖는 종양에 대해 비효과적이고 경우에 따라 그것은 종양의 성장을 심지어 촉진시킬 수 있다 (Niault et al., J Cell Biol. 2009 Nov 2;187(3):335-42). 임상전 (Preclinical) 데이터는 이것이 활성화된 RAS의 돌연변이형의 맥락 내에 B-RAF/C-RAF 헤테로이량체의 유도를 통한 RAF 저해제에 의한 MAPK 신호 보내기의 역설적 증가에 기인할 수 있음을 입증하였고, 여기서 RAF 저해제는 활성화된 RAS의 돌연변이형을 그 이량체 내의 하나의 RAF 프로모터에 결합시키고, 그 다이머는 다른 하나의 프로모터를 전사활성(transactivates)시킨다. (Hatzivassiliou et al., Nature. 2010 Mar 18;464(7287):431-5; Poulidakos et al., Nature. 2010 Mar 18;464(7287):427-30; Heidorn et al., Cell. 2010 Jan 22;140(2):209-21). 증강된 이합체화 퍼텐셜 (potential)을 갖는 B-RAF V600E 스플라이싱 변이체 (p61)의 발현은 RAF 저해제에 대한 내성에 기여함을 또한 나타내고 있다 (Poulidakos et al., Nature. 2011 Nov 23;480(7377):387-90). C-RAF/B-RAF 이량체가 각각의 단량체들 또는 동종이량체 (homodimers)보다 훨씬 우수한 MEK 키나아제임이 또한

보고되었다 (Rushworth *et al.*, Mol Cell Biol. 2006 Mar;26(6):2262-72). 이러한 결과들은 RAF 이량체가 질병 관련에서 중요한 역할을 하는 것을 암시한다. 따라서, RAF 이량체의 활성을 저해하는 것은 V600E 돌연변이에 의한 것 뿐만 아니라 종양 형성(oncogenic) RAS 돌연변이 및 성장 인자 수용체의 이상에 의한 이상 RAF 신호 유발을 차단하기 위한 새로운 독립 접근 방식임을 나타낸다.

[0004] 앞에서 말한 바와 같이, 구성적으로 이량화된 p61의 존재는 베무라페닙에 대한 내성에 기여하고 이러한 스플라이싱 변이체는 획득 베무라페닙 내성을 갖는 9명의 흑색종 환자들 중 6명에서 확인되었다 (Poulidakos *et al.*, Nature. 2011 Nov 23;480(7377):387-90). p61가 발현하는 세포에서 베무라페닙의 무효과 (ineffectiveness) 및 야생형 B-RAF 세포에서 베무라페닙에 의한 MAPK 경로의 역설적 활성화가 제 1세대 B-RAF 저해제에 대한 내성을 유도 가능한 이합체의 RAF를 유도할 수 있는 임의의 세포를 예측한다. 사실, 이것은 수용체 티로신 키나아제의 상향조절 및 B-RAF 및 N-RAS 돌연변이를 동시에 가진 것과 같은 추가적인 유전적 돌연변이의 획득을 포함하는 다수의 상이한 메커니즘을 통해 보고되고 있다 (Nazarian *et al.*, Nature. 2010 Dec 16;468(7326):973-7; Tap *et al.*, Neoplasia 2010 Aug; 12(8):637-49). 따라서, RAF 이량체의 저해제는 베무라페닙 및 다브라페닙과 같은 제 1세대 B-RAF 저해제에 대한 내성이 있는 종양의 치료에서 또한 잠재적으로 효과적일 수 있다.

[0005] RAF 이량체 상의 화합물의 저해 효과를 평가하기 위해서, RAF 단백질의 이량체 형성을 첫번째로 유도하는 것이 중요하다. p61 B-RAF 스플라이싱 변이체의 발현은 구성적으로 p61 동종이량체를 형성하는 그의 능력을 통해 MAPK 경로의 활성화를 추진시키고 (Poulidakos *et al.*, Nature. 2011 Nov 23;480(7377):387-90), 따라서 p61 (A375-p61)을 안정적으로 발현하는 A375는 ERK 인산화의 IC<sub>50</sub> 측정을 통해 RAF 이량체 상의 화합물의 효과를 평가하도록 또한 이용되었다. A375-p61 세포가 p61에 중독되기(addicted) 때문에, 세포 증식에 대한 반-최대 효과 농도 (EC<sub>50</sub>)의 측정은 이러한 목적을 위해 또한 이용되었다. 최종적으로, 돌연변이체 Ras는 RAF 이량체를 유도하는 것이 또한 보고되었다 (Luo *et al.*, Nature. 1996 Sep 12; 383(6596):181-5; Weber *et al.*, Cancer Res. 2001 May 1; 61(9):3595-8; Garnett *et al.*, Mol Cell. 2005 Dec 22;20(6):963-9). Calu-6와 같은 RAS 돌연변이체 세포에서의 ERK 인산화를 저해하는 화합물의 능력은 상기 RAF 이량체 활성을 저해하도록 화합물의 능력을 평가하는 또 다른 방식으로서의 역할을 한다.

[0006] Raf 키나아제의 저해제는 종양 세포 성장의 파괴에서와 이런 이유로 예를 들면, 흑색종, 대장결장암을 포함하는 대장암, 조직구림프종, 폐 선암, 소 세포 폐암, 및 췌장 및 유방암인 암의 치료에서 (Crump, Current Pharmaceutical Design 8: 2243-2248, 2002; Sebastien *et al.*, Current Pharmaceutical Design 8: 2249-2253, 2002), 및/또는 심장 정지 후의 뇌경색, 뇌졸중 및 다발성 경색성 치매 (multi-infarct dementia)를 포함하는 허혈성 사건 (ischemic events)이 원인인 신경성 퇴행과 관련된 장애의 치료 또는 예방에서의 용도로 논의되고 있다. Raf 키나아제의 저해제는 두부 외상, 수술이 원인인 것과 같은 뇌 허혈성 사건 이후 및/또는 출산 도중 (York *et al.*, Mol. and Cell. Biol. 20(21): 8069-8083, 2000; Chin *et al.*, Neurochem. 90: 595-608, 2004), 뿐만 아니라 다낭포성 신장질환 (Nagao *et al.*, Kidney Int. 63(2): 427-437, 2003) 에서의 용도로 또한 논의되고 있다.

[0007] 게다가, 특정 과증식성 장애는 예를 들어, 돌연변이 또는 단백질의 과발현에 의한 Raf 키나아제 기능의 과활성에 의해 특징지어 질 수 있다. 따라서, Raf 키나아제의 저해제는 암과 같은 과증식성 장애의 치료에서 유용할 수 있다.

[0008] B-Raf 키나아제의 소분자 저해제는 항암 치료를 위해 개발되어지고 있다. 넥세바® (소라페닙 토실레이트)는 멀티키나아제 저해제로, 이것은 B-Raf 키나아제의 저해를 포함하고, 진행형 신세포암 및 절제 불가능한 (unresectable) 간세포 암종을 갖는 환자의 치료를 위해 승인되었다. 베무라페닙 및 다브라페닙은 Braf-V600E 돌연변이를 갖는 전이성 흑색종의 치료를 위해 최근에 승인되었다. 기타 Raf 저해제가 또한 개시되었거나 예를 들어, SB-590885, RAF-265, 및 XL-281가 임상 시험을 시작하였다. 기타 B-Raf 저해제가 또한 공지되었다. 예를 들어, U.S. 특허 출원 공개 2006/0189627, U.S. 특허 출원 공개 2006/0281751, U.S. 특허 출원 공개 2007/0049603, 국제 특허 출원 공개 WO 2007/002325, 국제 특허 출원 공개 WO 2007/002433, 국제 특허 출원 공개 WO 03/068773, 국제 특허 출원 공개 WO 2007/013896, 국제 특허 출원 공개 WO 2011/097526, 국제 특허 출원 공개 WO 2011/117382 및 국제 특허 출원 공개 WO2012/118492를 참조.

[0009] 특정 질소-함유 헤테로아릴-치환 아릴 비시클릭 화합물이 Raf 저해제로서 확인되었다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2007/067444 및 U.S. 특허 출원 공개 2010/0197924 참조.

[0010] 특정 Raf 키나아제 저해제가 또한 확인되었다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2005/062795, 국제 특허 출



원 공개 WO 2008/079906, 국제 특허 출원 공개 WO 2008/079909, 국제 특허 출원 공개 WO 2006/066913, 국제 특허 출원 WO 2008/028617, 국제 특허 출원 공개 WO 2009/012283, 국제 특허 출원 공개 WO 2010/064722 및 국제 특허 출원 공개 WO 2011/092088 참조.

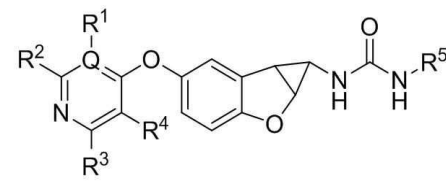
## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0011] 본원에서 개시된 것은 세포에서 RAF 이량체 활성화의 저해를 평가하기 위한 방법 및 세포에서 상기 Raf 이량체 활성 및 V600E B-RAF 돌연변이 및 야생형 B-RAF를 포함하는, Raf 키나아제를 저해할 수 있는 화합물이다.

### 과제의 해결 수단

[0012] 식 I의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물이 제공된다.



[0013]

여기서:

[0014]

Q는 C 및 N으로부터 선택되고;

[0015]

[0016]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬닐,  $-CN$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-C(=NR^6)NR^7R^8$ ,  $-NR^6COR^7$ ,  $-NR^6CONR^7R^8$ ,  $-NR^6CO_2R^7$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-NR^6SO_2NR^7R^8$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ , 및  $-NR^6SO_2$ 아릴로부터 각각 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 독립적으로 임의로 치환되거나, 또는 ( $R^1$  및  $R^2$ ), 및/또는 ( $R^3$  및  $R^4$ )는, 이들에 붙은 고리와 함께, 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 융합 고리 (fused ring)를 형성하며; 단 Q가 N일 때  $R^1$ 은 부재 (absent)이고;

[0017]

$R^5$ 는 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 고리로부터 각각 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환되며;

[0018]

$R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 는 동일하거나 또는 상이할 수 있고, H, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 각각 선택되거나; 또는 ( $R^6$  및  $R^7$ ), 및/또는 ( $R^7$  및  $R^8$ )는, 이들에 붙은 원자(들)과 함께, 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 각각 형성하며;

[0019]

$R^9$ 는 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 알킬닐, 옥소,  $-알킬-NR'R''$ ,  $-CN$ ,  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-COR'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-C(=NR')NR'R''$ , 니트로,  $-NR'COR''$ ,  $-NR'CONR'R''$ ,  $-NR'CO_2R''$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2$ 아릴,  $-NR'SO_2NR'R''$ ,  $NR'SO_2R''$ , 및  $-NR'SO_2$ 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴기는 할로, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 각각 독립적으로 임의로 치환되며, 여기서  $R'$ ,  $R''$ , 및  $R'''$ 는 H, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 ( $R'$  및  $R''$ ), 및/또는 ( $R''$  및  $R'''$ )는 이들에 붙은 원자들과 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 및 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성한다.

[0020]

하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 본원에서 개시된 식 (I)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이



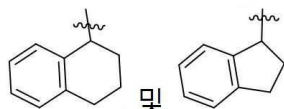
의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.

- [0021] 암을 치료하기 위해 효과적인 본원에서 개시된 식 (I)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 양을 이러한 암을 치료하기 위해 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 Raf 키나아제 저해에 반응하는 암의 치료 방법이 또한 제공된다.
- [0022] Raf 키나아제를 저해하기 위한 약제의 제조에서 본원에서 개시된 식 (I)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 용도가 또한 제공된다.
- [0023] Raf 키나아제 이량체를 저해하기 위한 약제의 제조에서 본원에서 개시된 식 (I)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 용도가 또한 제공된다.
- [0024] Raf 키나아제 및/또는 Raf 키나아제 이량체를 저해하기 위한 약제의 제조에서 본원에서 개시된 식 (I)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 용도가 또한 제공된다.
- [0025] 제 1 세대 B-RAF 저해제에 대해 내성이 있는 종양의 치료를 위한 약제의 제조에서 본원에서 개시된 식 (I)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 용도가 또한 제공된다.
- [0026] 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본원에서 개시된 식 (I)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 용도가 또한 제공된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 본원에서 사용된 바와 같은, 하기 단어, 문구 및 기호는, 문맥에서 달리 지시되어 사용되는 경우를 제외하고, 일반적으로 하기 명시된 바와 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다. 하기 약어 및 용어는 전체에 걸쳐 지시된 의미를 갖는다:
- [0028] 본원의 용어 "알킬"은 1-18 개의, 예를 들어 1-12 개의, 더욱 예를 들어 1-10 개의, 더욱 더 예를 들어 1-6 개의 탄소 원자를 포함하는 선형 및 분지형 포화 탄화수소기로부터 선택된 탄화수소기를 의미한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 1-프로필 또는 n-프로필 ("n-Pr"), 2-프로필 또는 이소프로필 ("i-Pr"), 1-부틸 또는 n-부틸 ("n-Bu"), 2-메틸-1-프로필 또는 이소부틸 ("i-Bu"), 1-메틸프로필 또는 s-부틸 ("s-Bu"), 및 1,1-디메틸에틸 또는 t-부틸 ("t-Bu")로부터 선택될 수 있다. 알킬기의 다른 예는 1-펜틸 (n-펜틸,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-펜틸 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-펜틸 ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-메틸-2-부틸 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-메틸-2-부틸 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-메틸-1-부틸 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-메틸-1-부틸 ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-헥실 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-헥실 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-헥실 ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 2-메틸-2-펜틸 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-메틸-2-펜틸 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4-메틸-2-펜틸 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-메틸-3-펜틸 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-메틸-3-펜틸 ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,3-디메틸-2-부틸 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) 및 3,3-디메틸-2-부틸 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) 기로부터 선택될 수 있다.
- [0029] 본원의 용어 "알케닐"은 하나 이상의 C=C 이중 결합을 포함하며 2-18 개의, 예를 들어 2-6 개의 탄소 원자의 선형 및 분지형 탄화수소기로부터 선택된 탄화수소기를 의미한다. 알케닐기의 예는 에테닐 또는 비닐 ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 프로프-1-에닐 ( $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ), 프로프-2-에닐 ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2-메틸프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부타-1,3-디에닐, 2-메틸부타-1,3-디에닐, 헥스-1-에닐, 헥스-2-에닐, 헥스-3-에닐, 헥스-4-에닐, 및 헥사-1,3-디에닐기로부터 선택될 수 있다.
- [0030] 본원의 용어 "알키닐"은 하나 이상의 C≡C 삼중 결합을 포함하며 2-18 개의, 예를 들어 2-6 개의 탄소 원자의 선형 및 분지형 탄화수소기로부터 선택된 탄화수소기를 의미한다. 알키닐기의 예는 에티닐 ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1-프로피닐 ( $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ ), 2-프로피닐 (프로파르길,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1-부티닐, 2-부티닐, 및 3-부티닐기를 포함한다.
- [0031] 본원의 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭 및 폴리시클릭(예컨대, 비시클릭 및 트리시클릭)기를 포함하는 포화 및 부분적으로 불포화된 시클릭 탄화수소기로부터 선택된 탄화수소기를 의미한다. 예를 들어, 시클로알킬기는 3-12 개의, 예를 들어 3-8 개의, 더욱 예를 들어 3-6 개의, 3-5 개의, 또는 3-4 개의 탄소 원자를 포함할 수 있다.

더욱 더 예를 들어, 시클로알킬기는 3-12 개의, 예를 들어 3-8 개의, 3-6 개의 탄소 원자를 포함하는 모노시클릭기로부터 선택될 수 있다. 모노시클릭 시클로알킬기의 예는 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, 및 시클로도데실기를 포함한다. 비시클릭 시클로알킬기의 예는 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 및 [6,6] 고리 시스템으로부터 선택된 비시클릭 고리, 또는 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 및 비시클로[3.2.2]노난으로부터 선택된 가교된 비시클릭 고리로서 배열된 7-12 고리 원자를 갖는 것을 포함한다. 상기 비



시클릭 시클로알킬의 추가의 예는, 예컨대 와 같은 (여기서 상기 물결선은 부착 지점을 나타낸다) [5,6] 및 [6,6] 고리 시스템으로부터 선택된 비시클릭 고리로서 배열된 것을 포함한다. 고리는 포화될 수 있거나 또는 하나 이상의 이중 결합(즉 부분적으로 불포화됨)을 가질 수 있지만, 본원에서 정의된 방향족과 같이 완전히 공액되지(conjugated) 않았으며 방향족이 아니다.

- [0032] 용어 "아릴"은 본원에서 하기로부터 선택된 기를 의미한다:
- [0033] 5-원 및 6-원 카르보시클릭 방향족 고리, 예를 들어, 페닐;
- [0034] 하나 이상의 고리가 예를 들어, 나프탈렌, 인단, 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린으로부터 선택된 카르보시클릭 및 방향족인 7-12 원 비시클릭 고리 시스템과 같은 비시클릭 고리 시스템; 및
- [0035] 예를 들어, 플루오렌인 하나 이상의 고리가 카르보시클릭 및 방향족인 10-15원 트리시클릭 고리 시스템과 같은 트리시클릭 고리 시스템.
- [0036] 예를 들어, 아릴기는 임의로 N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 5-원 및 6-원 카르보시클릭 방향족 고리로부터 선택되며, 단 부착 지점은 카르보시클릭 방향족 고리가 헤테로시클릭 고리와 융합될 때 카르보시클릭 방향족 고리이며, 부착 지점은 카르보시클릭 방향족 고리가 시클로알킬기와 융합될 때 카르보시클릭 방향족 고리 또는 시클로알킬기일 수 있다. 치환된 벤젠 유도체로부터 형성되며 고리 원자에 유리 원자가를 갖는 이가(Bivalent) 라디칼은 치환된 페닐렌 라디칼로 명명된다. 유리 원자가를 갖는 탄소원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함에 의해 말미에 "-일(-yl)"로 명명되는 일가 폴리시클릭 탄화수소 라디칼로부터 유도된 이가 라디칼은 상응하는 일가 라디칼의 명칭에 "-이덴(-idene)"을 더하여 명명되며, 예컨대, 두 부착지점이 있는 나프틸기는 나프틸리덴으로 지칭된다. 아릴은, 그러나 개별적으로 하기에 정의된 헤테로아릴과 어떤 방식으로든 오버랩 되거나 또는 포함하지 않는다. 그러므로, 하나 이상의 카르보시클릭 방향족 고리가 헤테로시클릭 방향족 고리와 융합된다면, 결과의 고리 시스템은 상기 정의된 바와 같이, 아릴이 아닌 헤테로아릴이다.
- [0037] 본원의 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0038] 본원의 용어 "헤테로아릴"은 하기로부터 선택된 기를 의미한다:
- [0039] N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어, 1-4 개의, 또는, 몇몇 실시양태에서 1-3 개의 헤테로원자를 포함하며, 나머지 고리 원자가 탄소인 5-원 내지 7-원 방향족, 모노시클릭 고리;
- [0040] N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어, 1-4 개의, 또는, 몇몇 실시양태에서 1-3 개의, 또는 다른 실시양태에서, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며, 나머지 고리 원자가 탄소이고, 하나 이상의 고리가 방향족이며 하나 이상의 헤테로원자가 방향족 고리 내에 존재하는 8-원 내지 12-원 비시클릭 고리; 및
- [0041] N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어, 1-4 개의, 또는, 몇몇 실시양태에서 1-3 개의, 또는 다른 실시양태에서, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며, 나머지 고리 원자가 탄소이고, 하나 이상의 고리가 방향족이며 하나 이상의 헤테로원자가 방향족 고리 내에 존재하는 11-원 내지 14-원 트리시클릭 고리.
- [0042] 예를 들어, 헤테로아릴기는 5-원 내지 7-원 시클로알킬 고리에 융합된 5-원 내지 7-원 헤테로시클릭 방향족 고리를 포함한다. 고리 중의 오로지 하나가 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 이러한 융합된 비시클릭 헤테로아릴 고리 시스템에 대하여, 부착 지점은 헤테로방향족 고리 또는 시클로알킬 고리일 수 있다.
- [0043] 헤테로아릴기 내의 S 및 O 원자의 전체 수가 1개를 초과할 때, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로아릴기 내의 S 및 O 원자의 전체 수는 2개 이하이다. 몇몇 실시양태에서, 방향족 헤테로

사이클 내의 S 및 O 원자의 전체 수는 1개 이하 이다.

[0044] 헤테로아릴기의 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, (연결 위치에서 우선 순위 1로 할당하여 번호를 매김) 피리딘 (예컨대 2-피리딘, 3-피리딘, 또는 4-피리딘), 신놀리닐, 피라지닐, 2,4-피리미디닐, 3,5-피리미디닐, 2,4-이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 트리아지닐, 벤조티에닐, 푸릴, 벤조푸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 프탈라지닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 트리아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피라졸릴, 피롤로피리디닐 (예컨대 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일), 피라졸로피리디닐 (예컨대 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일), 벤즈옥사졸릴 (예컨대 벤조[d]옥사졸-6-일), 프테리디닐, 푸리닐, 1-옥사-2,3-디아졸릴, 1-옥사-2,4-디아졸릴, 1-옥사-2,5-디아졸릴, 1-옥사-3,4-디아졸릴, 1-티아-2,3-디아졸릴, 1-티아-2,4-디아졸릴, 1-티아-2,5-디아졸릴, 1-티아-3,4-디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 푸로피리디닐, 벤조티아졸릴 (예컨대 벤조[d]티아졸-6-일), 인다졸릴 (예컨대 1H-인다졸-5-일) 및 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린을 포함한다.

[0045] 본원의 용어 "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 산소, 황 및 질소로부터 선택된 예를 들어 1-4 개의 헤테로원자, 더욱 예를 들어 1-3 개의, 또는 더욱 예를 들어 1 또는 2개의 헤테로원자 이외에 하나 이상의 탄소 원자를 포함하는 포화 및 부분적으로 불포화된 고리인 4-원 내지 12-원 모노시클릭, 비시클릭 및 트리시클릭으로부터 선택된 고리를 의미한다. 본원의 "헤테로사이클"은 또한 5-원, 6-원, 및/또는 7-원 시클로알킬, 카르보시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리와 융합된 N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5-원 내지 7-원 헤테로시클릭 고리를 의미하며, 단 부착 지점은 헤테로시클릭 고리가 카르보시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리와 융합될 때 헤테로시클릭 고리이며, 부착 지점은 헤테로시클릭 고리가 시클로알킬과 융합될 때 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리일 수 있다.

[0046] 본원의 "헤테로사이클"은 N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 지방족 스피로시클릭 고리를 의미하며, 단 부착 지점은 헤테로시클릭 고리이다. 고리는 포화될 수 있거나 또는 하나 이상의 이중 결합 (즉 부분적으로 불포화됨)을 갖는다. 헤테로사이클은 옥소로 치환될 수 있다. 부착 지점은 헤테로시클릭 고리 내의 탄소 또는 헤테로원자일 수 있다. 헤테로사이클은 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴이 아니다.

[0047] 헤테로사이클의 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, (연결 위치에서 우선 순위 1로 할당하여 번호를 매김) 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 2,4-이미다졸리디닐, 2,3-피라졸리디닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 2,5-피페라지닐, 피라닐, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 옥시라닐, 아지리디닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2-디티에타닐, 1,3-디티에타닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 호모피페리디닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐, 1,4-옥사티아닐, 1,4-디옥세파닐, 1,4-옥사티에파닐, 1,4-옥사아제파닐, 1,4-디티에파닐, 1,4-티아제파닐 및 1,4-디아제판 1,4-디티아닐, 1,4-아자티아닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 디히드로티에닐, 디히드로피라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-피롤리닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 디티아닐, 디티올라닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 피리미디노닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐 및 아자비시클로[2.2.2]헥사닐을 포함한다. 치환된 헤테로사이클은 또한 하나 이상의 옥소 모이어티(moieties)로 치환된 고리 시스템, 예컨대 피페리디닐 N-옥시드, 모르폴리닐-N-옥시드, 1-옥소-1-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-1-티오모르폴리닐을 포함한다.

[0048] 본원에서 용어 "융합 고리(fused ring)"는 두 고리가 공통으로 오로지 두 고리 원자 및 하나의 결합을 공유하는, 폴리시클릭 고리 시스템, 예컨대, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템을 의미한다. 융합 고리의 예는 상술한 바와 같은 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 및 [6,6] 고리 시스템으로부터 선택된 비시클릭 고리로서 배열된 7 내지 12 고리 원자를 갖는 것들과 같은 융합 비시클릭 시클로알킬 고리; 상술한 바와 같은 7 내지 12 원 비시클릭 아릴 고리 시스템과 같은 융합 비시클릭 아릴 고리, 상술한 바와 같은 10 내지 15원 트리시클릭 아릴 고리 시스템과 같은 융합 트리시클릭 아릴 고리; 상술한 바와 같은 8-원 내지 12-원 비시클릭 헤테로아릴 고리와 같은 융합 비시클릭 헤테로아릴 고리, 상술한 바와 같은 11-원 내지 14-원 트리시클릭 헤테로아릴 고리와 같은 융합 트리시클릭 헤테로아릴 고리; 및 상술한 바와 같은 융합 비시클릭 또는 트리시클릭 헤테로사이클릴 고리를 포함할 수 있다.

[0049] 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 거울상 이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물이 2 이상의 비대칭 중심을 갖는 경우, 이들은 추가적으로 부분 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 거울상 이성질체 및

부분 입체 이성질체는 더 광범위한 부류의 입체 이성질체에 속한다. 실질적으로 순수한 분리된 거울상 이성질체, 이의 라세미 혼합물, 뿐만 아니라 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 이러한 가능한 모든 입체 이성질체를 포함 시키고자 한다. 본원에 개시된 화합물의 모든 입체 이성질체 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함시키고자 한다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 한 이성체에 대한 참조는 임의의 가능한 이성체에 적용된다. 이성질체 조성이 구체화되지 않을 때마다, 모든 가능한 이성질체가 포함된다.

[0050] 본원에서 사용된 용어 "실질적으로 순수한"은 타겟 입체 이성질체가 다른 입체 이성질체(들)의 중량으로 35% 이하, 예컨대 30% 이하, 더욱 예컨대 25% 이하, 더욱더 예컨대 20% 이하를 함유하는 것을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 용어 "실질적으로 순수한"은 타겟 입체 이성질체가 임의의 다른 입체 이성질체(들)의 중량으로 10% 이하, 예를 들어, 5% 이하, 예컨대 1% 이하를 함유하는 것을 의미한다.

[0051] 본원에서 개시된 화합물이 올레핀 이중 결합을 함유할 때, 달리 명시되지 않는 한, 이러한 이중 결합은 E 및 Z 기하 이성질체 양자를 포함하는 것을 의미한다.

[0052] 본원에서 개시된 화합물 중의 몇몇은 호변 이성질체로서 언급되는, 수소의 상이한 부착 지점이 존재할 수 있다. 예를 들어, 카르보닐 -CH<sub>2</sub>C(O)-기(케토 형태)를 포함하는 화합물은 호변 이성질체로 진행되어 히드록실 -CH=C(OH)- 기(엔올 형태)를 형성할 수 있다. 케토 및 엔올 형태 양자, 뿐만 아니라 개별적으로 이의 혼합물도 또한 적용할 수 있는 것으로 포함시키고자 한다.

[0053] 서로로부터 및/또는 출발 물질로부터 반응 생성물을 분리하는 것은 유리할 수 있다. 각 단계 또는 일련의 단계의 원하는 생성물은 당업계의 일반적인 기술에 의해 원하는 정도의 동질성이 되도록 분리 및/또는 정제(이후 분리)된다. 전형적으로 이러한 분리는 다상 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화, 또는 크로마토그래피를 포함한다. 크로마토그래피는 예를 들어: 역상 및 정상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 장치; 소규모 분석; 모의 이동층("SMB") 및 분취용 박층 또는 후막층 크로마토그래피, 뿐만 아니라 소규모 박층 및 플래쉬 크로마토그래피의 기술을 비롯한 임의의 수의 방법을 포함할 수 있다. 당업자는 원하는 분리를 대부분 달성하도록 기술을 적용할 것이다.

[0054] 부분 입체 이성질체 혼합물은, 당업자에게 공지된 방법에 의해, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 그들의 물리 화학적 차이를 기초로 하여 그들의 개별 부분 입체 이성질체로 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 적절한 광학 활성 화합물(예를 들어, 키랄 보조제 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔의 산클로라이드(Mosher's acid chloride))과의 반응에 의해 거울상 이성질체 혼합물을 부분 입체 이성질체 혼합물로 전환, 부분 입체 이성질체의 분리 및 개별 부분입체 이성질체를 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환(예컨대, 가수분해)함에 의해 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 또한 키랄 HPLC 컬럼의 사용에 의해 분리될 수 있다.

[0055] 단일 입체 이성질체, 예컨대, 실질적으로 순수한 거울상 이성질체는 광학 활성 분해제를 사용한 부분 입체 이성질체의 형성과 같은 방법을 사용한 라세미 혼합물의 분해에 의해 수득 될 수 있다(Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pp. 283-302). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 하기를 포함하는 임의의 적당한 방법에 의해 분리 및 분리 될 수 있다: (1) 키랄 화합물과의 이온성 부분 입체 이성질체 염의 형성 및 분별 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약과의 부분 입체 이성질체 화합물의 형성, 부분 입체 이성질체의 분리, 및 순수한 입체 이성질체로의 전환, 및 (3) 실질적으로 순수한 또는 키랄 조건하에서 직접적으로 농축된 입체 이성질체의 분리. 하기 문헌 참조: Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

[0056] "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 히드로클로라이드, 포스페이트, 디포스페이트, 히드로브로메이트, 술페이트, 술피네이트, 및 니트레이트로부터 선택된 무기산과의 염; 뿐만 아니라, 예를 들어, 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 락테이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 2-히드록시에틸술포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 알카노에이트 예컨대 아세테이트로부터 선택된 유기산과의 염, 및 n이 0 내지 4으로부터 선택되는 HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH과의 염을 포함한다. 유사하게 약제학적으로 허용 가능한 양이온의 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬 및 암모늄을 포함한다.

[0057] 또한, 본원에서 개시된 화합물이 산부가 염으로서 수득 된다면, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기성화함에 의해 수득될 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기라면, 부가 염, 예컨대 약제학적으로 허용 가능한 부가염은 적당한



유기 용매 내에서 유리 염기를 용해하고, 염기 화합물로부터 산부가 염을 제조하기 위한 통상의 절차에 따라 산으로 용액을 처리하여 제조될 수 있다. 당업자는 비-독성의 약제학적으로 허용 가능한 부가 염을 제조하기 위해 과도한 실험 없이 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 이해할 것이다.

[0058] 본원에서 정의된 것으로서 "이의 약제학적으로 허용 가능한 염"은 식 I, II, 및/또는 III의 하나 이상의 화합물 염, 및 예컨대 거울상 이성질체의 염, 및/또는 부분 입체 이성질체의 염인, 식 I, II, 및/또는 III의 하나 이상의 화합물의 입체 이성질체의 염을 포함한다.

[0059] 본원에서 개시된 "치료하는," "치료하다," 또는 "치료" 또는 "완화"는 하나 이상의 화합물 및/또는 하나 이상의 이의 입체 이성질체, 및/또는 하나 이상의 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 예를 들어, 암을 갖는 이를 필요로 하는 것을 인식하는 대상에게 투여하는 것을 의미한다.

[0060] 용어 "유효량"은 대상의 질환 또는 장애를 상기 기재된 바와 같이, "치료"하기에 효과적인 본원에 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 하나 이상의 이의 입체 이성질체, 및/또는 하나 이상의 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양을 의미한다.

[0061] 본원에서 개시된 용어 "하나 이상의 치환기"는, 예를 들어, 1 내지 4 개의, 예컨대 1 내지 3 개의, 더욱 예를 들어 1 또는 2 개의, 원자가가 허용한다는 전제 하에 치환기를 포함한다. 예를 들어, 본원에서 "하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>"은 본원에서 기술된 바와 같은 R<sup>9</sup>의 목록으로부터 선택된 1 내지 4 개의, 예를 들어 1 내지 3 개의, 더욱 예를 들어 1 또는 2 개의 치환기를 포함한다.

[0062] 식 I의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물이 제공된다.



[0063]

여기서:

[0064]

Q는 C 및 N으로부터 선택되고;

[0065]

[0066] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬닐, -CN, -NR<sup>6,7</sup>, -OR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CONR<sup>6,7</sup>, -C(=NR<sup>6</sup>)NR<sup>7,8</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>7,8</sup>, -NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>7,8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, 및 -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>아릴로부터 각각 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 독립적으로 임의로 치환되거나, 또는 (R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>), 및/또는 (R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>)는, 이들에 붙은 고리와 함께, 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 융합 고리 (fused ring)를 형성하며; 단 Q가 N일 때 R<sup>1</sup>은 부재 (absent)이고;

[0067] R<sup>5</sup>는 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 고리로부터 각각 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환되며;

[0068] R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>는 동일하거나 또는 상이할 수 있고, H, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 각각 선택되거나; 또는 (R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>), 및/또는 (R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>)는, 이들에 붙은 원자(들)과 함께, 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 각각 형성하며;

[0069] R<sup>9</sup>는 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 알킬닐, 옥소, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(=NR')NR'R'', 니트로, -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NR'CO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>아릴, -NR'SO<sub>2</sub>NR'R'', NR'SO<sub>2</sub>R'', 및 -NR'SO<sub>2</sub>아릴로부터 선택되고, 여

기서 상기 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴기는 할로, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 각각 독립적으로 임의로 치환되며, 여기서 R', R'', 및 R'''는 H, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R''), 및/또는 (R'' 및 R''')는 이들에 붙은 원자들과 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 및 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성한다.

[0070] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, Q는 C이다.

[0071] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, Q는 N이고 R<sup>1</sup>은 부재이다.

[0072] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 및 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup> (예컨대 비치환된 알킬 또는 할로알킬)로 임의로 치환된 알킬로부터 각각 선택된다.

[0073] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 각각 수소이다.

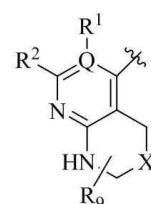
[0074] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 및 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup> (예컨대 비치환된 알킬 또는 할로알킬)로 임의로 치환된 알킬, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 및 -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>로부터 각각 선택되며, 여기서 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>는 수소 또는 알킬로부터 각각 선택된다.

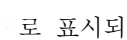
[0075] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 할로젠, 및 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup> (예컨대 비치환된 알킬 또는 할로알킬)로 임의로 치환된 알킬, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 및 -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>이고, R<sup>4</sup>는 수소이며, 여기서 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>는 수소 또는 알킬로부터 각각 선택된다.

[0076] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 및 -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>이고 R<sup>4</sup>는 수소이며, 여기서 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 수소 또는 알킬로부터 각각 선택된다.

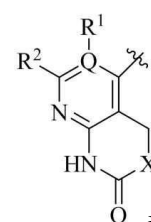
[0077] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 이들에 붙은 고리와 함께, 예컨대 나프티리디닐 (예컨대 디히드로나프티리디닐, 더욱 예컨대 디히드로나프티리딘-4-일), 피리도옥사지닐 (예컨대 피리도옥사지닐, 더욱 예컨대 디히드로-1H-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-5-일), 피리도피리미디닐 (예컨대 피리도[2,3-d]피리미디닐, 더욱 예컨대 1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-5-일), 및 퓨리닐 (예컨대 9H-퓨린-6-일),인 헤테로사이클 또는 헤테로아릴 고리로부터 선택된 융합 고리를 형성하며, 상기 고리는 예컨대 옥소인 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된다.

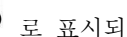
[0078] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들에 붙은 고리와 함께, 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 헤테



로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 융합 고리를 형성하며, 이 융합 고리는 로 표시되며, 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>9</sup>는 식 (I)에서와 같이 정의되며, X는 -O-, -NR'- 및 -CR'R''로부터 선택되고, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

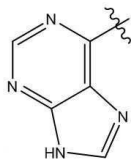
[0079] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들에 붙은 고리와 함께, 하나 이상의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된 헤테

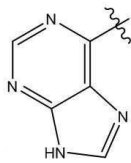


테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 융합 고리를 형성하며, 이 융합 고리는 로 표시되

며, 여기서  $R^1$  및  $R^2$  는 식 (I)에서와 같이 정의되며, X 는 -O-, -NR'- 및 -CR'R''로부터 선택되고, 여기서 R' 및 R'' 는 H, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0080] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$  는 이들에 붙은 고리와 함께, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터



선택된 융합 고리를 형성하며, 이 융합 고리는  로 표시된다.

[0081] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (I)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 알킬이고, 예를 들어, 1개 또는 2개 또는 3개의 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0082] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 3차-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 옥틸, 노닐 또는 데실이며, 이들 각각은 1개 또는 2개 또는 3개의 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0083] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (I)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 아릴이고, 예를 들어, 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

[0084] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 페닐 또는 나프틸 또는 인다닐이고, 이들 각각은 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

[0085] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 페닐 또는 나프틸 또는 인다닐이고, 이들 각각은 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로겐 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성한다.

[0086] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (I)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 예를 들어, 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

[0087] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 이들 각각은 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

[0088] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 이들 각각은 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R'' 는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로겐 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성한다.

[0089] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (I)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고, 예를 들어, 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

[0090] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 테트라피라닐 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

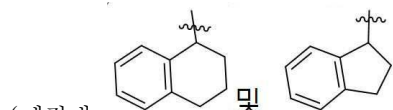
[0091] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 테트라피라닐 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로겐 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를


형성한다.

[0092] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (I)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 시클로알킬이며, 예를 들어, 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

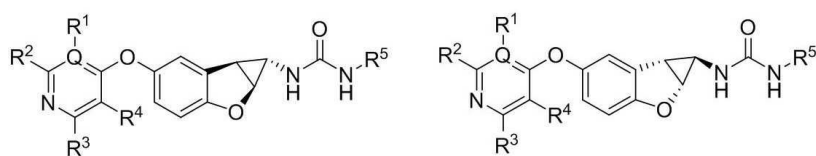
[0093] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 모노시클릭 또는 비시클릭 시클로알킬 기이고, 이들 각각은 식 (I)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기 R<sup>9</sup>로 임의로 치환된다.

[0094] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸 및 시클로옥틸로부터 선택된 모노시클릭 시클로알킬기이거나; 또는 [4.4], [4.5], [5.5], [5.6] 및 [6.6] 고리 시스템



(예컨대 )으로부터 선택된 비시클릭 고리로서 배열된 것들로부터 선택되는 비시클릭 시클로알킬기이고, 이들 각각은 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기 R'<sup>9</sup>로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R'' 는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성한다.

[0095] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, 상기 화합물은 하기의 입체배치 (configurations) 중 하나로 있다.

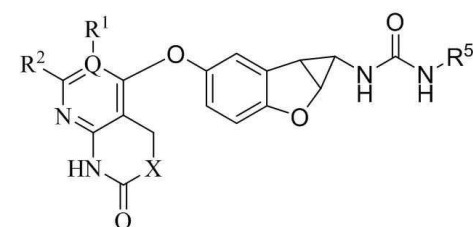


Ia

**Ib**

[0096]

[0097] 식 (I)의 몇몇 실시양태에서, 식 (I)의 화합물은 하기 식 (II)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 나타낸다:



## II

[0098]

여기서:

[0099]

[0100] Q 는 C 및 N으로부터 선택되고;

[0100]

[0101]  $R^1$ , 및  $R^2$  는, 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알키닐,  $-CN$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-C(=NR^6)NR^7R^8$ ,  $-NR^6COR^7$ ,  $-NR^6CONR^7R^8$ ,  $-NR^6CO_2R^7$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-NR^6SO_2NR^7R^8$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ , 및  $-NR^6SO_2$ 아릴로부터 각각 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 독립적으로 임의로 치환되거나, 또는 ( $R^1$  및  $R^2$ )는 이들에 붙은 고리와 함께, 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 융합 고리를 형성하며; 단 Q 가 N일 때  $R^1$  은 부재이고;

[0101]

[0102] X 는 -O-, -NR'- 및 -CR'R''로부터 선택되고, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0102]



- [0103]  $R^5$  는 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 고리로부터 각각 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며;
- [0104]  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$  는 동일하거나 또는 상이할 수 있고, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 각각 선택되거나; 또는 ( $R^6$  및  $R^7$ ), 및/또는 ( $R^7$  및  $R^8$ ) 는 이들에 붙은 원자(들)과 함께, 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 각각 형성하며;
- [0105]  $R^9$  는 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 알키닐, 옥소, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(=NR')NR'R'', 니트로, -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NR'CO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>아릴, -NR'SO<sub>2</sub>NR'R'', NR'SO<sub>2</sub>R'', 및 -NR'SO<sub>2</sub>아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴기는 할로, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 각각 독립적으로 임의로 치환되며, 여기서 R', R'', 및 R''' 는 H, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R''), 및/또는 (R'' 및 R''') 는 이들에 붙은 원자들과 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 및 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성한다.
- [0106] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서, Q 는 C이다.
- [0107] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서, Q 는 N이고  $R^1$  은 부재이다.
- [0108] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$  는, 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 및 하나 이상의 치환기  $R^9$  (예컨대 비치환된 알킬 또는 할로알킬)로 임의로 치환된 알킬로부터 각각 선택된다.
- [0109] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$  가 각각 수소이다.
- [0110] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서, X는 -O-이다.
- [0111] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서, X는 -CR'R''이고, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0112] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서, X 는 -NR'-이고, 여기서 R'은 H, 할로알킬, 또는 알킬로부터 선택된다.
- [0113] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  은 식 (II)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 알킬이고, 예를 들어, 1개 또는 2개 또는 3개의 할로젠으로 임의로 치환된다.
- [0114] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 3차-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 옥틸, 노닐 또는 데실이며, 이들 각각은 1개 또는 2개 또는 3개의 할로젠으로 임의로 치환된다.
- [0115] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (II)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 아릴이고, 예를 들어, 식 (II)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.
- [0116] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 페닐 또는 나프틸 또는 인다닐이고, 이들 각각은 식 (II)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.
- [0117] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 페닐 또는 나프틸 또는 인다닐이고, 이들 각각은 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성한다.
- [0118] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (II)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 헤테

로아릴이고, 예를 들어, 식 (II)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

[0119] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 이들 각각은 식 (II)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

[0120] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 이들 각각은 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R'' 는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'') 는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성한다.

[0121] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (II)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고, 예를 들어, 식 (II)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

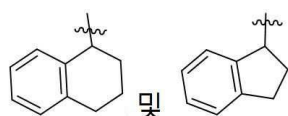
[0122] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 테트라피라닐 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 식 (II)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

[0123] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 테트라피라닐 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R'' 는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'') 는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성한다.

[0124] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (II)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 시클로알킬이며, 예를 들어, 식 (II)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

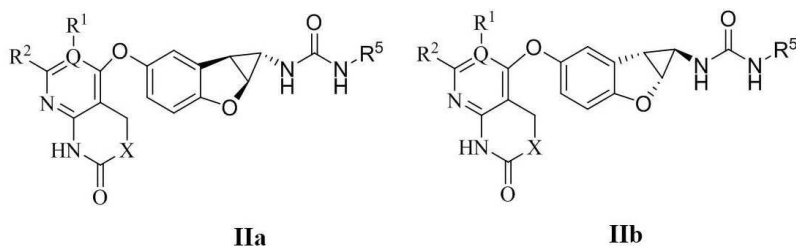
[0125] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 모노시클릭 또는 비시클릭 시클로알킬 기이고, 이들 각각은 식 (II)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

[0126] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸로부터 선택된 모노시클릭 시클로알킬기이거나; 또는 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 및 [6,6] 고리 시스템 (예컨대



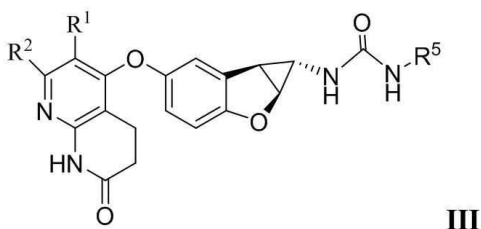
[0127] )으로부터 선택된 비시클릭 고리로서 배열된 것들로부터 선택되는 비시클릭 시클로알킬기이고, 이들 각각은 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R'' 는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'') 는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성한다.

[0128] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서, 상기 화합물은 하기의 입체배치 중 하나로 있다.



[0129]

[0130] 식 (II)의 몇몇 실시양태에서, 식 (I)의 화합물은 하기 식 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 나타낸다:



[0131]

[0132] 여기서:

[0133]  $R^1$ , 및  $R^2$ 는, 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬닐,  $-CN$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-C(=NR^6)NR^7R^8$ ,  $-NR^6COR^7$ ,  $-NR^6CONR^7R^8$ ,  $-NR^6CO_2R^7$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-NR^6SO_2NR^7R^8$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ , 및  $-NR^6SO_2$ 아릴로부터 각각 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 독립적으로 임의로 치환되거나, 또는 ( $R^1$  및  $R^2$ )는 이들에 붙은 고리와 함께, 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 융합 고리를 형성하며; 단 Q가 N일 때  $R^1$ 은 부재이고;

[0134]  $R^5$ 는 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 고리로부터 각각 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환되며;

[0135]  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 동일하거나 또는 상이할 수 있고, H, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 각각 선택되거나; 또는 ( $R^6$  및  $R^7$ ), 및/또는 ( $R^7$  및  $R^8$ )는, 이들에 붙은 원자(들)과 함께, 하나 이상의 치환기  $R^9$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 각각 형성하며;

[0136]  $R^9$ 는 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 알킬닐, 옥소,  $-알킬-NR'R''$ ,  $-CN$ ,  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-COR'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-C(=NR')NR''R'''$ , 니트로,  $-NR'COR''$ ,  $-NR'CONR'R''$ ,  $-NR'CO_2R''$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2$ 아릴,  $-NR'SO_2NR''R'''$ ,  $NR'SO_2R''$ , 및  $-NR'SO_2$ 아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴기는 할로, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 각각 독립적으로 임의로 치환되며, 여기서  $R'$ ,  $R''$ , 및  $R'''$ 는 H, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 ( $R'$  및  $R''$ ), 및/또는 ( $R''$  및  $R'''$ )는 이들에 붙은 원자들과 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 및 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성한다.

[0137] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는, 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 수소, 할로젠, 및 하나 이상의 치환기  $R^9$  (예컨대 비치환된 알킬 또는 할로알킬)로 임의로 치환된 알킬로부터 각각 선택된다.

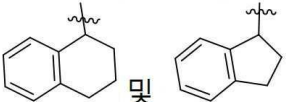
- [0138] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$  가 각각 수소이다.
- [0139] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  은 식 (III)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 알킬이고, 예를 들어, 1개 또는 2개 또는 3개의 할로젠으로 임의로 치환된다.
- [0140] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 3차-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 옥틸, 노닐 또는 데실이며, 이들 각각은 1개 또는 2개 또는 3개의 할로젠으로 임의로 치환된다.
- [0141] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (III)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 아릴이고, 예를 들어, 식 (III)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.
- [0142] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 페닐 또는 나프틸 또는 인다닐이고, 이들 각각은 식 (III)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.
- [0143] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 페닐 또는 나프틸 또는 인다닐이고, 이들 각각은 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성한다.
- [0144] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 페닐이며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성한다.
- [0145] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (III)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 예를 들어, 식 (III)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.
- [0146] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 이들 각각은 식 (III)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.
- [0147] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 이들 각각은 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성한다.
- [0148] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (III)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고, 예를 들어, 식 (III)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.
- [0149] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 테트라피라닐 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 식 (III)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.
- [0150] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 테트라피라닐 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬-NR'R'', -CN, -OR', -NR'R'', 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며, 여기서 R' 및 R''는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 (R' 및 R'')는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를

형성한다.

[0151] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 식 (III)에서와 같이 정의된 하나 이상의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된 시클로알킬이며, 예를 들어, 식 (III)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

[0152] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 모노시클릭 또는 비시클릭 시클로알킬 기이고, 이들 각각은 식 (III)에서와 같이 정의된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환된다.

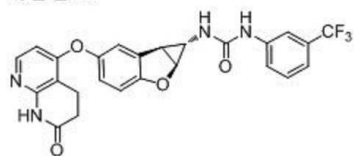
[0153] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸로부터 선택된 모노시클릭 시클로알킬기이거나; 또는 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 및 [6,6] 고리 시스템

(예컨대  )으로부터 선택된 비시클릭 고리로서 배열된 것들로부터 선택되는 비시클릭 시클로알킬기이고, 이들 각각은 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, -알킬- $NR'R''$ , -CN, -OR', - $NR'R''$ , 및 니트로로부터 선택된 1개 또는 2개 또는 3개의 치환기  $R^9$  로 임의로 치환되며, 여기서  $R'$  및  $R''$  는 H, 할로알킬, 및 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 ( $R'$  및  $R''$ )는 이들에 붙은 질소 원자와 함께, 할로젠 및 알킬로 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리를 형성한다.

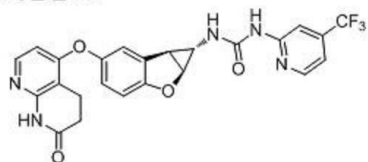
[0154] 식 (III)의 몇몇 실시양태에서,  $R^5$  는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸로부터 선택된 모노시클릭 시클로알킬기이다.

[0155] 본원에서 또한 제공하는 것은 하기 화합물들, 이들의 입체 이성질체, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물이다:

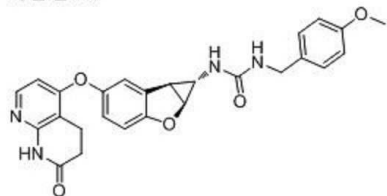
화합물 1.1



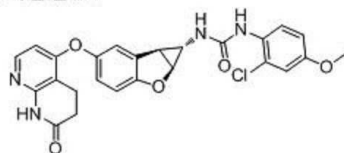
화합물 1.2



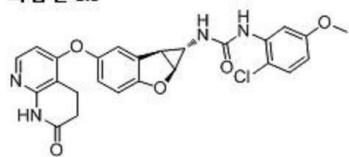
화합물 1.3



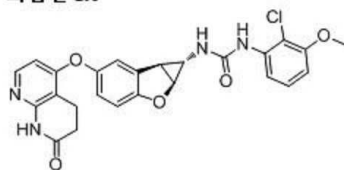
화합물 1.4



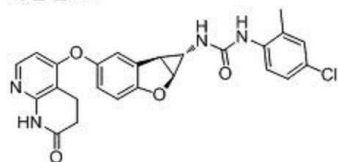
화합물 1.5



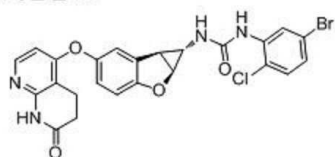
화합물 1.6



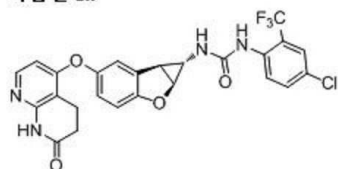
화합물 1.7



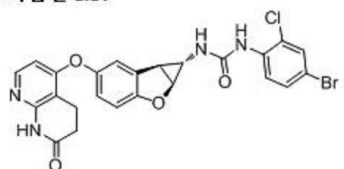
화합물 1.8



화합물 1.9

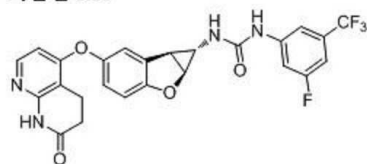


화합물 1.10

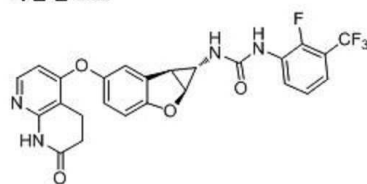


[0156]

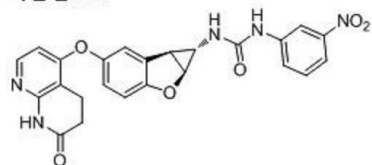
화합물 1.11



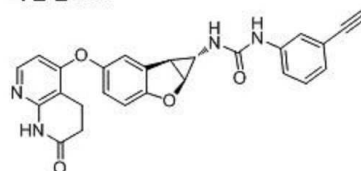
화합물 1.12



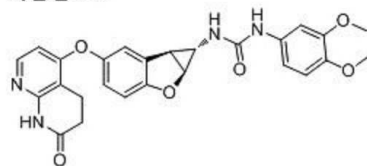
화합물 1.13



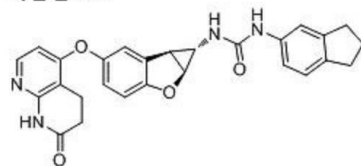
화합물 1.14



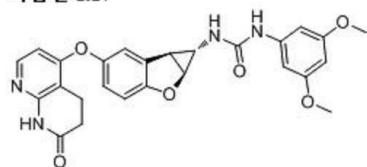
화합물 1.15



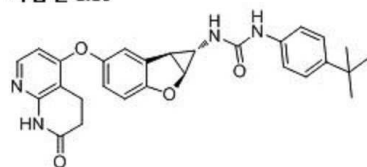
화합물 1.16



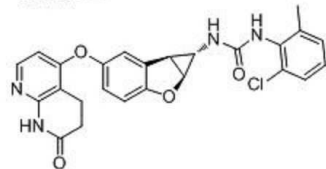
화합물 1.17



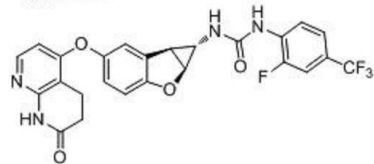
화합물 1.18



화합물 1.19

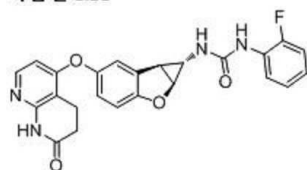


화합물 1.20

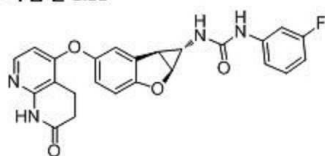


[0157]

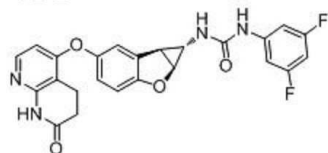
화합물 1.21



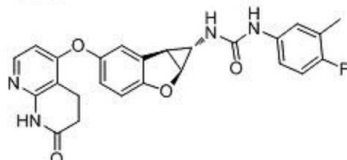
화합물 1.22



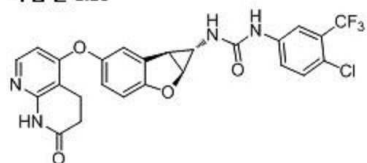
화합물 1.23



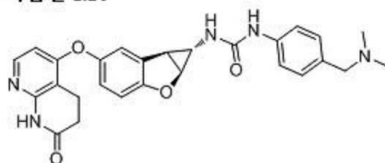
화합물 1.24



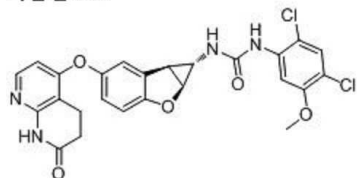
화합물 1.25



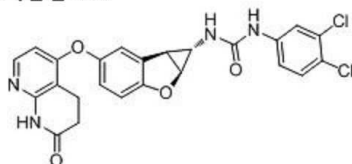
화합물 1.26



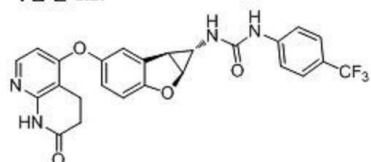
화합물 1.27



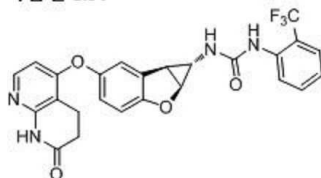
화합물 1.28



화합물 1.29



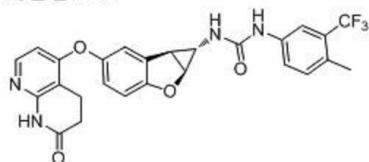
화합물 1.30



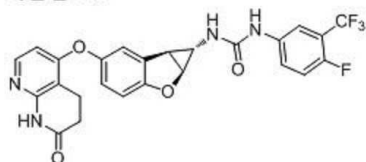
[0158]



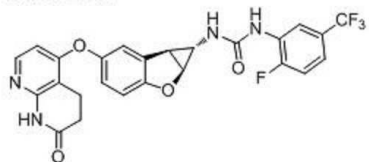
화합물 1.31



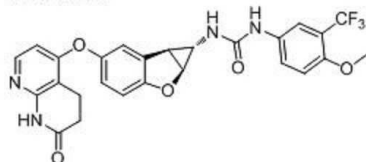
화합물 1.32



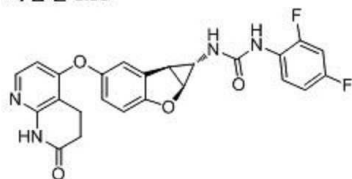
화합물 1.33



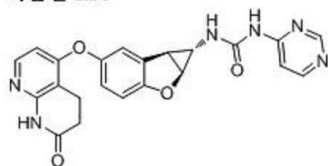
화합물 1.34



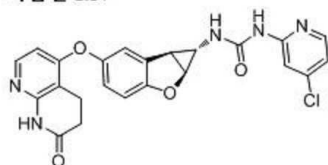
화합물 1.35



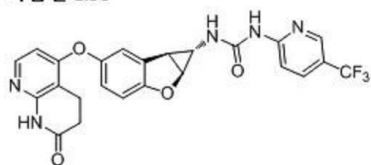
화합물 1.36



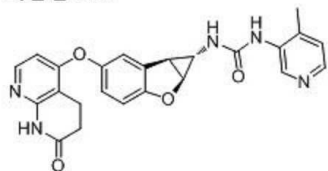
화합물 1.37



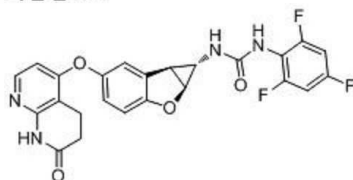
화합물 1.38



화합물 1.39

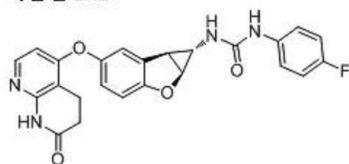


화합물 1.40

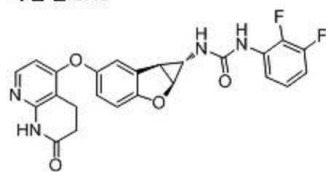


[0159]

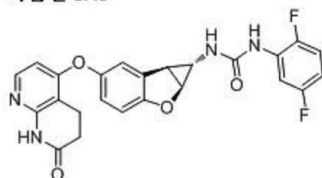
화합물 1.41



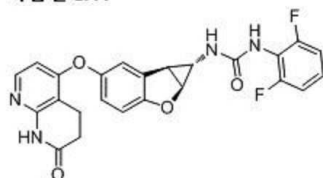
화합물 1.42



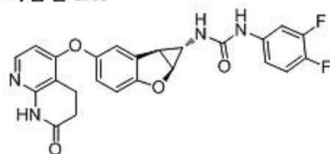
화합물 1.43



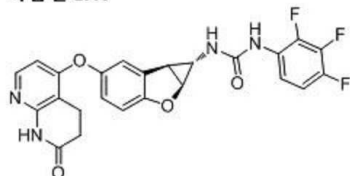
화합물 1.44



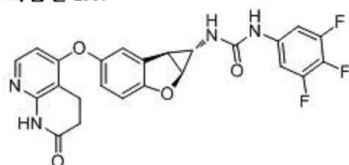
화합물 1.45



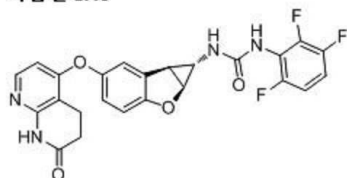
화합물 1.46



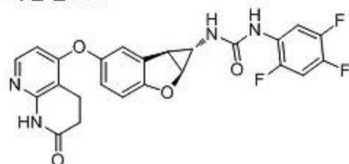
화합물 1.47



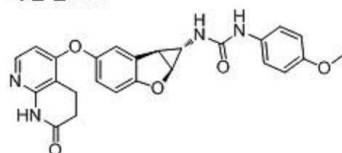
화합물 1.48



화합물 1.49

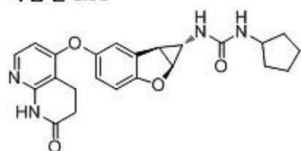


화합물 1.50

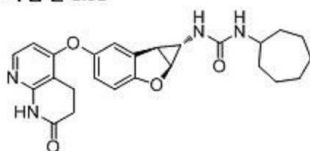


[0160]

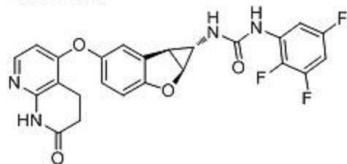
화합물 1.51



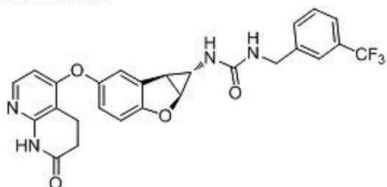
화합물 1.52



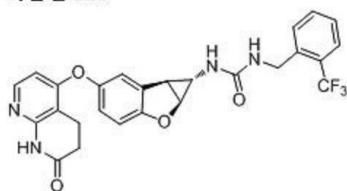
화합물 1.53



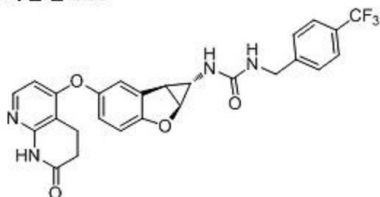
화합물 1.54



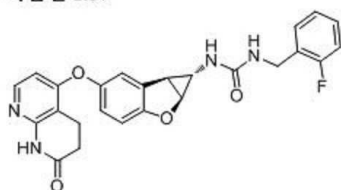
화합물 1.55



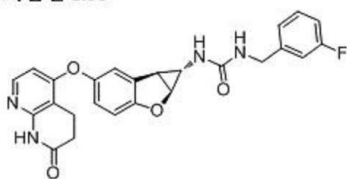
화합물 1.56



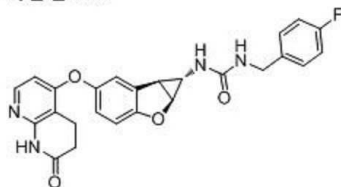
화합물 1.57



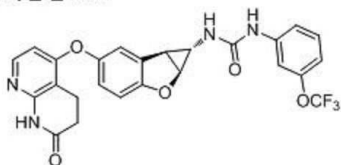
화합물 1.58



화합물 1.59

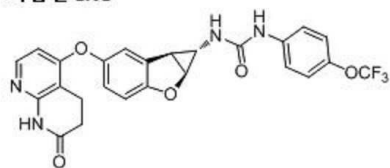


화합물 1.60

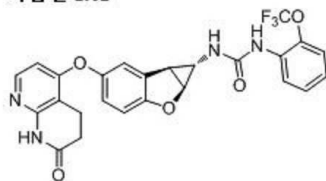


[0161]

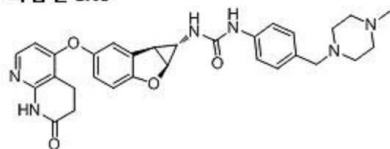
화합물 1.61



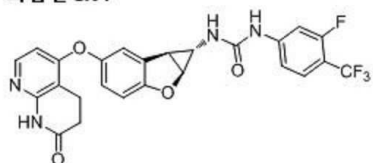
화합물 1.62



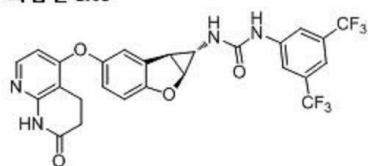
화합물 1.63



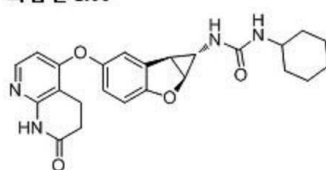
화합물 1.64



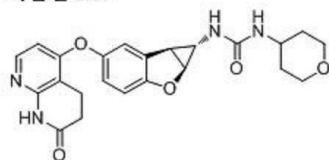
화합물 1.65



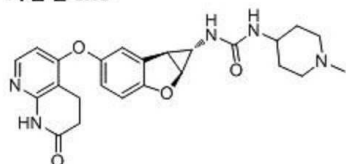
화합물 1.66



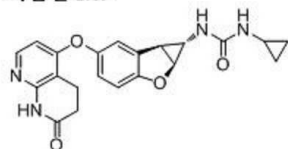
화합물 1.67



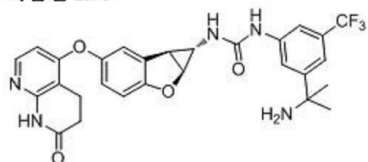
화합물 1.68



화합물 1.69

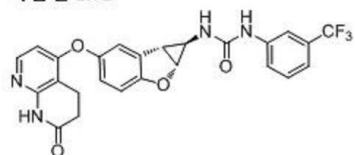


화합물 1.70

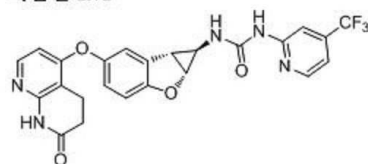


[0162]

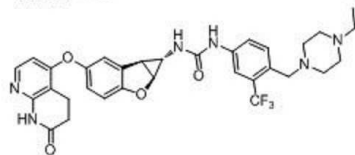
화합물 1.71



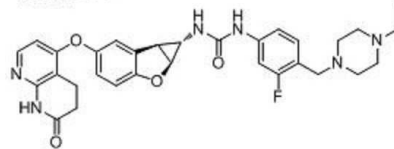
화합물 1.72



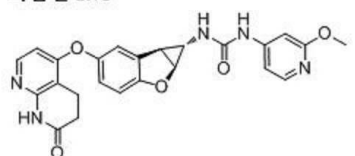
화합물 1.73



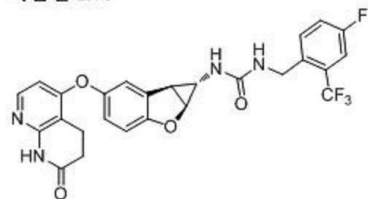
화합물 1.74



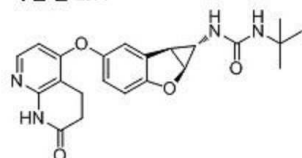
화합물 1.75



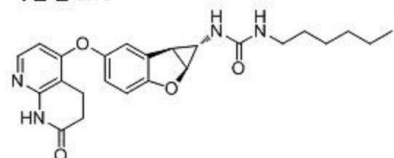
화합물 1.76



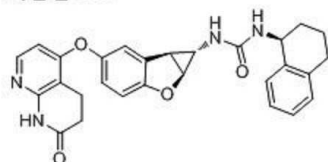
화합물 1.77



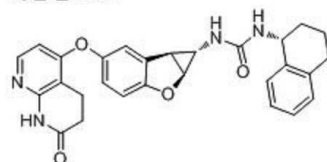
화합물 1.78



화합물 1.79

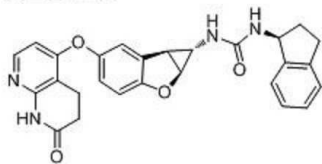


화합물 1.80

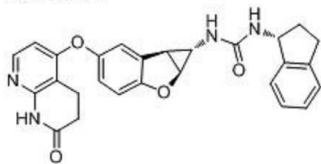


[0163]

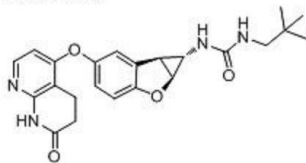
화합물 1.81



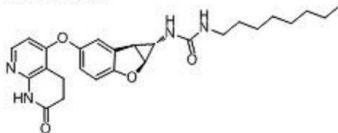
화합물 1.82



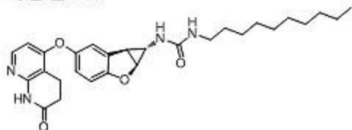
화합물 1.83



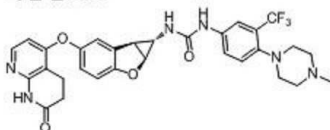
화합물 1.84



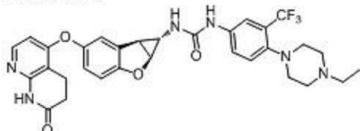
화합물 1.85



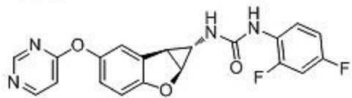
화합물 1.86



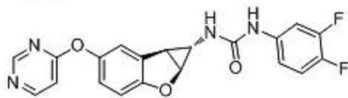
화합물 1.87



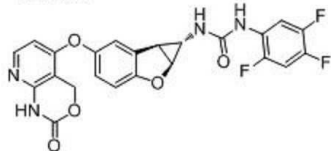
화합물 2.1



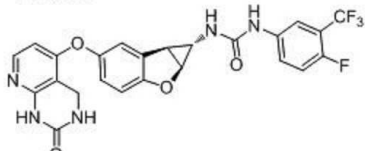
화합물 2.2



화합물 2.3

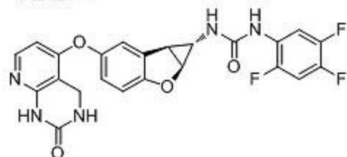


화합물 2.4

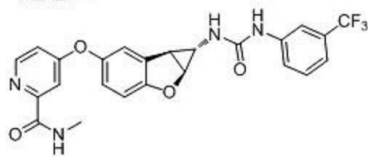


[0164]

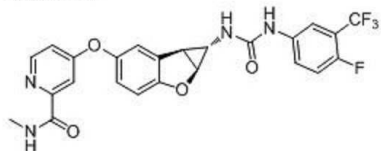
화합물 2.5



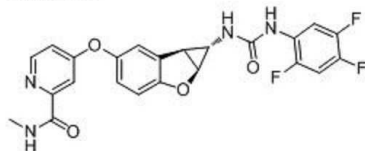
화합물 2.6



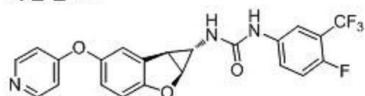
화합물 2.7



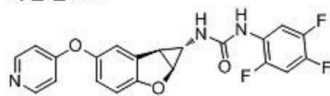
화합물 2.8



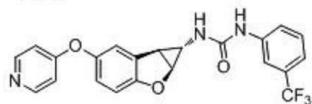
화합물 2.9



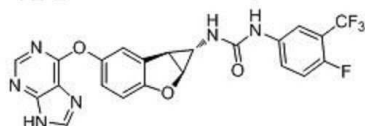
화합물 2.10



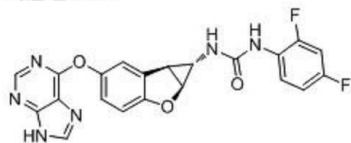
화합물 2.11



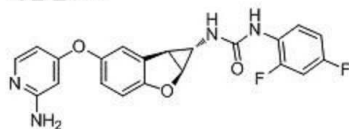
화합물 2.12



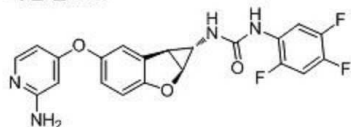
화합물 2.13



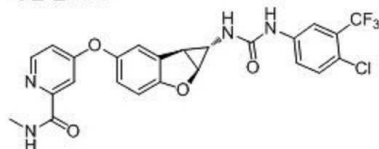
화합물 2.14



화합물 2.15



화합물 2.16



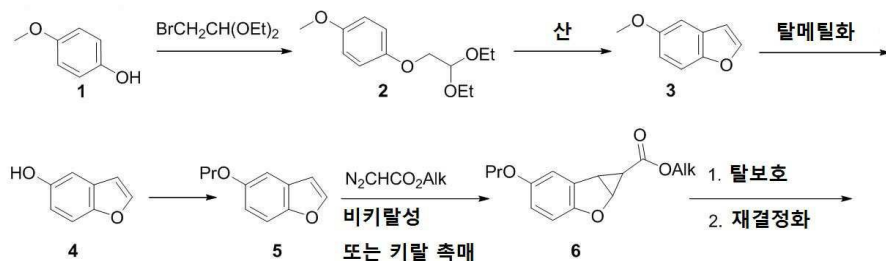
[0165]

[0166]

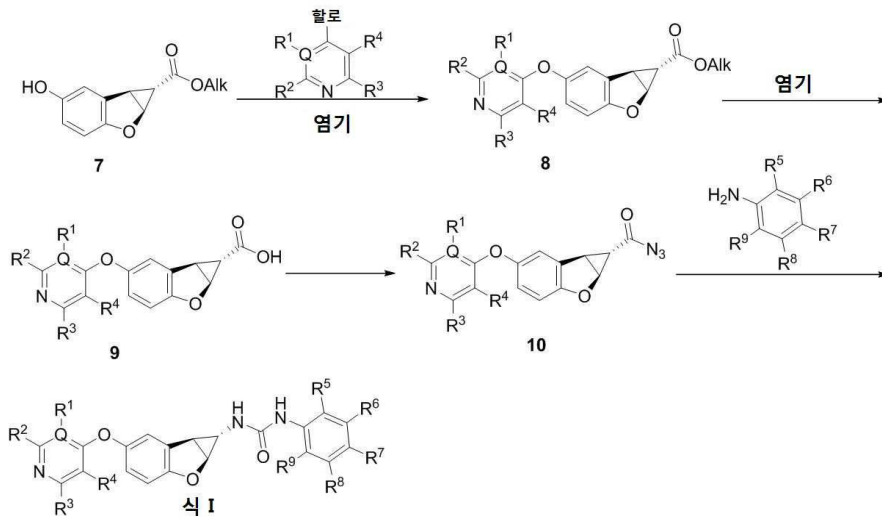
[0167]

[0168]

# 도식 I



[0169]



[0170]

[0171]

Pr = 보호기;

[0172]

PrO = 보호된 히드록시기;

[0173]

Alk = 알킬기;

[0174]

할로= 할로젠;

[0175]

이 도식에서, 시판되는 4-메톡시페놀 **1**을 2-브로모-1,1-디에톡시에탄과 반응시켜 식 **2**를 형성하고, 그 후 그 리는 산성 조건 하에 단혀져서 5-메톡시벤조푸란 **3**을 얻는다. 그 후 메틸기가 제거되고 식 **4**의 히드록시기가 히드록시 보호 기 (예컨대 메틸, 에틸, 이소프로필, 벤질, p-메톡시벤질, 트리틸, 메톡시메틸, 테트라히드로피 라닐 아세틸, 벤조에이트, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리-이소프로필실릴, 3차-부틸디메틸실릴 또는 3차-부 틸디페닐실릴, 더욱 예컨대 브롬화벤질로부터의 벤질, 및 TBSCl로부터의 3차-부틸디페닐실릴)로 보호되어, 보호 된 식 **5**의 히드록시벤조푸란을 제공한다. 식 **5**의 화합물을 알킬 디아조-아세테이트 (예컨대 에틸 디아조-아세 테이트)와 Rh 또는 Cu 촉매 존재 하에 반응시켜 식 **6**의 시클로프로판 유도체를 제공한다. 식 **6**의 키랄 유도체 는 Cu(OOCCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 및 키랄 아미노 알코올로부터 인 시츄(in situ) 형성된 키랄 촉매를 이용하거나 또는 시판되는 키랄 Rh 촉매를 이용함으로써 얻을 수 있다. 식 **6**의 화합물은 상기 기재된 바와 같이 탈보호되어 페놀 유도체 (예를 들어, TMS 보호기는 HCl/EtOH로 처리함으로써 제거될 수 있음)를 제공한다. 식 **7**은 간단한 재결정을 이 용하여 얻을 수 있다. 식 **7**의 얻어진 페놀 유도체를 할로헤테로아릴 유도체 (예컨대 플루오로-치환된 헤테로아 린 유도체)와 반응시켜 식 **8**의 화합물을 얻었고, 이것은 그 후에 수산화나트륨과 같은 염기를 사용함으로써 식 **9**의 유리 산으로 가수분해된다. 식 **9**의 화합물을 DPPA (디페닐포스포릴 아지드)와 반응시켜 식 **10**을 형성하였 는데, 이것은 아닐린의 존재 하에 식 **I**의 화합물을 제공하도록 재배열된다.

[0176]

또한 제공하는 것은 본원에 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적 으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 약제학적 유효량을 예컨대, 포유동물 또는 인간인, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 암과 같은 과증식성 장애의 치료 또는 예방 방법이다.

[0177]

또한 제공하는 것은 본원에 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적 으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 약제학적 유효량을 예컨대, 포유동물 또는 인간인, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, Raf 키나아제 및/또는 Raf 키나아제 이량체의 저해에 의한 암과 같은 과증식성 장애의 치료 또는 예방 방법이다.

[0178]

또한 제공하는 것은 본원에 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적 으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 약제학적 유효량을 예컨대, 포유동물 또는 인간인, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 예를 들면 흑색종 및 갑상선암, 바렛 선암, 유방암, 자궁 경부암, 대장암, 위암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 혈액학적 암, 담도(Biliary Tract)암, 비-소-세포-폐 암, 자궁내막암, 혈액암, 대장결장암, 조직구림프종, 폐 선암을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌, 암의 치 료 또는 예방 방법이다.

[0179]

또한 제공하는 것은 본원에 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적



으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 약제학적 유효량을 예컨대, 포유동물 또는 인간인, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 심장 정지 후의 뇌경색, 뇌졸중 및 다발성 경색성 치매 (multi-infarct dementia)를 포함하는 허혈성 사건 (ischemic events)이 원인인 신경성 퇴행과 관련된 장애의 치료 또는 예방 방법이다.

[0180] 또한 제공하는 것은 본원에 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 약제학적 유효량을 예컨대, 포유동물 또는 인간인, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 두부 외상, 수술이 원인인 것과 같은 뇌 허혈성 사건 이후 및/또는 출산 도중 뿐만 아니라 다낭포성 신장질환인 것과 관련된 장애의 치료 또는 예방 방법이다.

[0181] 또한 제공하는 것은 본원에 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 애주번트 (adjuvants)를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0182] 또한 제공하는 것은 본원에 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 약제학적 유효량을 예컨대, 포유동물 또는 인간인, 암을 치료하기 위해 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, Raf 키나아제의 저해에 반응하는 암의 치료 방법이다.

[0183] 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 치료를 위한 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물은 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 하나 이상의 추가의 치료제는, 예를 들어, 항-과증식, 항-암, 및 화학요법제로부터 선택될 수 있다. 본원에서 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 단일 제형 또는 별개의 제형으로서 하나 이상의 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 별개의 제형으로서 투여될 때, 하나 이상의 다른 치료제는 본원에서 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여 전, 동시에, 또는 이후에 투여될 수 있다.

[0184] "화학요법제"는 작용 메커니즘에 상관없이 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제는 "타겟 요법"에 사용된 화합물 및 종래의 화학요법을 포함한다. 적당한 화학요법제는, 예를 들어: 아포토시스 유발 제제; 폴리뉴클레오티드(예컨대, 리보자임); 폴리펩티드(예컨대, 효소); 약물; 생물 모방제; 알칼로이드; 알킬화제; 항종양 항생제; 항대사물질; 호르몬; 백금 화합물; 항암 약물, 독소, 및/또는 방사성핵종과 콘주게이트된 단백질 항체; 생물 반응 개질제(예컨대, IFN- $\alpha$ 와 같은 인터페론 및 IL-2와 같은 인터루킨); 입양 면역요법제; 조혈 성장 인자; 종양 세포 분화 유발 제제(예컨대, 올-트랜스-레티노산(all-trans-retinoic acid)); 유전자 요법 시약; 안티센스 요법 시약 및 뉴클레오티드; 종양 백신; 및 혈관신생 저해제로부터 선택될 수 있다.

[0185] 화학요법제의 예는 에를로티닙(Erlotinib)(TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.); 보르테조미브(Bortezomib)(VELCADE®, Millennium Pharm.); 풀베스트란트(Fulvestrant)(FASLODEX®, AstraZeneca); 수니티닙(Sunitinib)(SUTENT®, Pfizer); 레트로졸(Letrozole)(FEMARA®, Novartis); 이마티닙 메실레이트(Imatinib mesylate)(GLEEVEC®, Novartis); PTK787/ZK 222584(Novartis); 옥살리플라틴(Eloxatin®, Sanofi); 5-FU(5-플루오로우라실); 류코보린; 라파마이신(Rapamycin)(Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth); 라파티닙(Lapatinib)(TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline); 로나파니브(Lonafarnib)(SCH 66336); 소라페닙(Sorafenib)(NEXAVAR®, Bayer); 이리노테칸(Irinotecan)(CAMPTOSAR®, Pfizer) 및 게피티닙(Gefitinib)(IRESSA®, AstraZeneca); AG1478, AG1571(SU 5271, Sugen); 트라메티닙(Trametinib)(GSK1120212); 셀루메티닙(Selumetinib)(AZD6244); 비니메티닙(Binimetinib)(MEK162); 피마서티브(Pimasertib); 알킬화제 예컨대 티오테파 및 CYTOXAN® 시클로스포스파미드; 알킬 술포네이트 예컨대 부술포, 임프로술포 및 피포술포; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸로멜라민; 아세토게닌(예컨대 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신(예컨대 합성 유사체 토포테칸); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 및 그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체; 크립토피신(예컨대 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카르미신 및 이의 합성 유사체, 예컨대 KW-2189 및 CB1-TM1; 엘루데로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰기스타틴; 니트로젠 머스타드 예컨대 클로람부실, 클로마프진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔

란, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제 예컨대 에네딘 항생제(예를 들어, 칼리케마이신, 예컨대 칼리케마이신 감마1I 및 칼리케마이신 오메가1I(Angew Chem. Intl. Ed. Engl.(1994) 33:183-186); 다이네마이신, 예컨대 다이네마이신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오크지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 예네딘 항생제 발색단, 아클라지노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르로이신, ADRIAMYCIN®(독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메토크세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-부신물질 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제 예컨대 프로린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미놀 에볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미딘; 엘리트프늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다인; 메이트시노이드 예컨대 메이트신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸 히드라지드; 프로카르바진; PSK® 폴리사카라이드 복합체(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라죽산; 리죽신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리메틸아민; 트리코테센(예컨대 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예컨대, TAXOL®(파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE®(크레모포어-프리(Cremophor-free)), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제제(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), 및 TAXOTERE®(도세탁셀; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로르람부실(chloranmbucil); GEMZAR®(젬시타빈); 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토크세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE®(비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈(XELODA®); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 저해제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 및 상기의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0186] "화학요법제"는 또한, 예를 들어, 하기로부터 선택될 수 있다: (I), (II), 또는 (III) 예를 들어, 타목시펜(NOLVADEX®; 타목시펜 시트레이트 포함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON®(토레미파인 시트레이트)을 포함하는 항-에스트로겐제 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERMs)와 같은 중앙에 대하여 호르몬 작용을 조절 또는 저해하는 작용을 하는 항-호르몬제; (ii) 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE®(메게스트롤 아세테이트), AROMASIN®(엑세메스탄; Pfizer), 포르메스타니에(formestane), 파드로졸, RIVISOR®(보로졸), FEMARA®(레트로졸; Novartis), 및 ARIMIDEX®(아나스트로졸; AstraZeneca)와 같은 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는, 효소 아로마타제를 저해하는 아로마타제 저해제; (iii) 항-안드로겐제 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트룩사시타빈(1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) MEK1/2 저해제, 예를 들어, 트라메티닙, 셀루메티닙, 피마서티프 및 GDC-0973와 같은 단백질 키나아제 저해제; (v) 지질 키나아제 저해제; (vi) 예를 들어, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras와 같은 비정상적인 세포 증식에 관여하는 신호 전달 경로에서 유전자의 발현을 저해하는 것과 같은 안티센스 올리고뉴클레오타이드; (vii) 리보자임 예컨대 VEGF 발현 저해제(예컨대, ANGIOZYME®) 및 HER<sup>2</sup> 발현 저해제; (viii) 백신 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, 및 VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; 토포이소머라제 1 저해제 예컨대 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) 항-혈관신생제 예컨대 베바시주맙(AVASTIN®, Genentech); 및 (x) 상기의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 및 유도체.

[0187] "화학요법제"는 또한, 예를 들어, 치료용 항체 예컨대 알렘투주맙(Campath), 베바시주맙(AVASTIN®, Genentech); 세특시맙(ERBITUX®, Imclone); 파니투무맙(VECTIBIX®, Amgen), 리툽시맙(RITUXAN®,

Genentech/Biogen Idec), 페르투주맵(OMNITARG®, 2C4, Genentech), 트라스투주맵(HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맵(Bexxar, Corixia), 및 항체 약물 콘주게이트, 켈투주맵 오조가마이신(MYLOTARG®, Wyeth)로부터 선택될 수 있다.

[0188] 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물과의 조합으로 화학요법제로서 치료 가능성을 갖는 인간화 단클론 항체는, 예를 들어: 알렘투주맵, 아폴리주맵, 아셀리주맵, 아틀리주맵, 바피뉴주맵, 베바시주맵, 비바투주맵 메르탄신, 칸투주맵 메르탄신, 세텔리주맵, 세르톨리주맵 페골, 시드푸시투주맵, 시드투주맵, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 에프라투주맵, 에를리주맵, 펠비주맵, 폰톨리주맵, 켈투주맵 오조가마이신, 이노투주맵 오조가마이신, 이필리무맵, 라베투주맵, 린투주맵, 마투주맵, 메폴리주맵, 모타비주맵, 모토비주맵, 나탈리주맵, 니모투주맵, 놀로비주맵, 누마미주맵, 오크렐리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 파스콜리주맵, 펙푸시투주맵, 펙투주맵, 페르투주맵, 펙셀리주맵, 팔리비주맵, 라니비주맵, 레슬리비주맵, 레슬리주맵, 레사이비주맵, 로벨리주맵, 루폴리주맵, 시브로투주맵, 시폴리주맵, 손투주맵, 타카투주맵 테트락세탄, 타도시주맵, 탈리주맵, 테피바주맵, 토실리주맵, 토랄리주맵, 트라스투주맵, 투코투주맵 셀모류킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 우르톡사주맵, 비실리주맵, 니볼루맵 및 켈브롤리주맵 (Pembroluzimab)으로부터 선택될 수 있다.

[0189] 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물도 본원에서 또한 제공된다.

[0190] 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물은 주어진 경우의 가장 적당한 경로가 특정 호스트, 및 유효 성분이 투여되는 상태의 성질 및 중증도에 의존할 것이지만, 다양한 공지의 방식, 예컨대 경구, 국소, 직장, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 또는 임플란트된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 피내, 정맥 내, 근육 내, 관절 내, 동맥 내, 활액 내, 흉골 내, 경막 내, 병소 내 및 두개 내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 본원에서 개시된 조성물은 편리하게 단위 제형으로 존재할 수 있으며 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조된다.

[0191] 식 (I), (II) 또는 (III) 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물은 캡슐, 정제, 트로키제, 드라제, 과립 및 분말과 같은 고체 제형으로, 또는 엘릭시르, 시럽, 에멀전, 분산액, 및 현탁액과 같은 액체 제형으로 경구 투여될 수 있다. 본원에서 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물은 또한 분산액, 현탁액 또는 용액과 같은 멸균액 제형으로 비경구 투여될 수 있다. 국소 투여를 위한 연고, 크림, 드랍, 경피 패치 또는 분말로서, 안구 투여를 위한 안과용 용액 또는 현탁액 제형, 즉, 점안액으로서, 흡입 또는 비강 내 투여를 위한 에어로졸 스프레이 또는 분말 조성물로서, 또는 직장 또는 질 투여를 위한 크림, 연고, 스프레이 또는 좌약으로서 본원에서 개시된 식 (I), (II) 또는 (III) 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 투여하기 위하여 기타 제형도 또한 사용될 수 있다.

[0192] 본원에서 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 하나 이상의 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 분말화된 담체, 예컨대 락토오스, 전분, 셀룰로오스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 함유하는 젤라틴 캡슐도 또한 사용될 수 있다. 유사한 회석제가 압축 정제를 만들기 위하여 사용될 수 있다. 정제 및 캡슐 양자는 일정기간에 걸쳐 약제의 지속적인 방출을 위하여 서방성 제품으로 제공되도록 제조될 수 있다. 압축 정제는 불쾌한 맛을 가리고 대기로부터 정제를 보호하기 위하여 슈가 코팅 또는 필름 코팅될 수 있거나, 또는 위장관 내에서 선택적 분해를 위해 장 코팅될 수 있다.

[0193] 경구 투여를 위한 액체 제형은 환자의 수용을 증가시키기 위하여 착색제 및 풍미제로부터 선택된 하나 이상의 제제를 더 포함할 수 있다.

[0194] 일반적으로, 물, 적당한 오일, 염수, 수성 텍스트로오스(글루코오스), 및 관련 슈가 용액 및 글리콜 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜은 비경구 용액을 위한 적당한 담체의 예 일 수 있다. 비경구 투여를 위한 용액은 본원에서 기술된 하나 이상의 화합물의 수용성 염, 하나 이상의 적당한 안정화제, 및 필요하다면, 하나 이상의 완충 물질을 포함할 수 있다. 단독으로 또는 조합으로 아황산수소나트륨, 아황산나트륨, 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 적당한 안정화제의 예일 수 있다. 시트르산 및 이의 염 및 나트륨 EDTA도 또한 적당한 안정화제의 예로서 사용될 수 있다. 또한, 비경구 용액은 예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 메틸- 및 프

로필파라벤, 및 클로로부탄올로부터 선택된 하나 이상의 방부제를 더 포함할 수 있다.

- [0195] 약제학적으로 허용 가능한 담체는, 예를 들어, 조성물의 유효 성분과 상용성이 있으며(그리고 몇몇 실시양태에서, 유효 성분을 안정화할 수 있는), 치료될 대상에게 해롭지 않은 담체로부터 선택된다. 예를 들어, 가용화제, 예컨대 시클로텍스트린(본원에서 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 염과 더 가용성인 특정 복합체를 형성할 수 있음)은 유효 성분의 전달을 위한 약제학적 부형제로서 이용될 수 있다. 다른 담체의 예는 콜로이드성 이산화 규소, 마그네슘 스테아레이트, 셀룰로오스, 소듐 라우릴 술페이트, 및 안료 예컨대 D&C 옐로우 #10을 포함한다. 적당한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당해 분야의 표준 참조 텍스트인 문헌 『Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol』에 기술되어 있다.
- [0196] 본원에서 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물은 생체 내 분석에 의해 암 치료에서의 효능에 대한 추가의 예일 수 있다. 예를 들어, 본원에서 개시된 하나 이상의 화합물 및/또는 하나 이상의 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 암을 갖는 동물(예컨대, 마우스 모델)에게 투여될 수 있으며, 그의 치료 효과는 접근될 수 있다. 하나 이상의 이러한 시험에서 긍정적인 결과는 지식의 과학적 창고를 증가시키기에 충분하며, 그러므로 시험된 화합물 및/또는 염의 실용성을 입증하기에 충분하다. 이 결과를 기준으로, 인간과 같은 동물에 대한 적절한 투약 범위 및 투여 경로가 또한 결정될 수 있다.
- [0197] 흡입에 의한 투여를 위하여, 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물은 가압 액 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이 프리젠테이션의 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물도 또한 제형화될 수 있는 분말로서 전달될 수 있으며, 분말 조성물은 취입 분말 흡입 장치의 도움으로 흡입될 수 있다. 흡입을 위한 하나의 예시적인 전달 시스템은, 예를 들어, 플루오로카본 및 탄화수소에서 선택된 하나 이상의 적당한 추진제 내에서 본원에서 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 현탁액 또는 용액으로서 제형화될 수 있는 정량 흡입(MDI) 에어로졸일 수 있다.
- [0198] 안구 투여를 위하여, 안과용 제제는, 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 하나 이상의 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물이 충분한 시간 동안 안구 표면과 접촉을 유지하여 화합물이 각막 및 눈의 내부 영역을 침투할 수 있도록, 적절한 안과용 비히클 내에서 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 용액 또는 현탁액의 적당한 중량 백분율로 제형화될 수 있다.
- [0199] 본원에서 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 투여를 위한 유용한 약제학적 투약-형태는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 정제, 비경구 주사 가능 물질, 및 경구 현탁액을 포함한다.
- [0200] 투여량은 인자, 예컨대 수신자의 연령, 건강 및 체중, 질환의 정도, 동시 치료의 타입, 있다면, 치료의 빈도, 및 원하는 효과의 성질에 의존할 것이다. 일반적으로, 유효 성분의 일일 복용량은 예를 들어, 0.1 내지 2000mg/일로 변할 수 있다. 예를 들어, 하루에 한 번 또는 여러 번 10-500mg은 원하는 결과를 얻기 위하여 효과적일 수 있다.
- [0201] 몇몇 실시양태에서, 다수의 유닛 캡슐은 예를 들어, 분말로 100mg의 본원에서 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 및 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 150mg의 락토오스, 50mg의 셀룰로오스, 및 6mg의 마그네슘 스테아레이트로 각각 표준 두 조각 경질 젤라틴 캡슐을 충전하여 제조될 수 있다.
- [0202] 몇몇 실시양태에서, 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 소화 가능한 오일 예컨대 대두유, 면실유 또는 올리브유의 혼합물은 100mg의 유효 성분을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성하는 젤라틴으로 용적형 펌프에 의해 제조 및 주입될 수 있다. 캡슐은 세척 및 건조시킨다.
- [0203] 몇몇 실시양태에서, 다수의 정제는 투약 유닛이, 예를 들어, 100mg의 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 0.2mg의 콜로이드성 이산화 규소, 5mg의 마그네슘 스테아레이트, 275mg의 미세결정 셀룰로오스, 11mg의 전분 및 98.8mg의 락토오스



를 포함하도록 종래의 절차에 의해 제조될 수 있다. 적절한 코팅은 식감 또는 지연 흡수를 증가시키기 위하여 적용될 수 있다.

[0204] 몇몇 실시양태에서, 주사 투여를 위해 적당한 비경구 조성물은 10 부피%의 프로필렌 글리콜 내에서 본원에서 개시된 1.5 중량%의 하나 이상의 화합물 및/또는 하나 이상의 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 교반하여 제조될 수 있다. 용액은 주사용 수 및 멸균 수로 원하는 부피로 만들 수 있다.

[0205] 몇몇 실시양태에서, 수성 현탁액은 경구 투여를 위해 제조될 수 있다. 예를 들어, 100mg의 미세 분할된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물, 100mg의 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 5mg의 벤조산나트륨, 1.0g의 소르비톨 용액, U.S.P., 및 0.025ml의 바닐린을 포함하는 각각 5ml의 수성 현탁액이 사용될 수 있다.

[0206] 동일한 제형은 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물이 하나 이상의 다른 치료제와 함께 또는 단계적으로 투여될 때 일반적으로 사용될 수 있다. 약물이 물리적 조합으로 투여될 때, 제형 및 투여 경로는 결합된 약물의 상용성에 따라 선택되어야 한다. 그러므로 용어 "공동투여"는 2 이상의 유효 성분의 고정된 용량의 조합으로서 병용 또는 순차적 또는 대안적으로 2 이상의 제제의 투여를 포함하는 것으로 이해된다.

[0207] 본원에서 개시된 식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 이의 입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물은 단독 유효 성분으로서 또는 예를 들어, 환자의 암 치료에 유용한 것으로 공지된 다른 유효 성분으로부터 선택된 하나 이상의 제2 유효 성분과의 조합으로 투여될 수 있다.

[0208] 하기의 실시예는 순전히 예시적인 것으로 의도되며 어떤 식으로든 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 노력은 사용되는 수(예를 들어, 양, 온도, 등.)에 대해 정확성을 확보하기 위해 이루어졌지만, 일부 실험 오차 및 편차는 고려되어야 한다. 달리 지시되지 않는 한, 온도는 섭씨 도이다. 시약은 Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, 또는 TCI와 같은 상용 공급업체로부터 구입하였으며, 달리 지시되지 않는 한 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0209] 달리 지시되지 않는 한, 후술하는 반응은 질소 또는 아르곤의 포지티브 압력하에 또는 무수 용매 내에서 건조 튜브를 사용하여 수행되었으며; 반응 플라스크는 주사기를 통한 기체 및 시약의 도입을 위하여 고무 셉타가 장착되었고; 유리기구들은 오븐 건조 및/또는 열 건조되었다.

[0210] 달리 지시되지 않는 한, 컬럼 크로마토그래피 정제는 실리카겔 컬럼을 갖는 바이오타지 시스템(Manufacturer: Dyax Corporation) 또는 실리카 SepPak 카트리지(Waters) 상에서, 또는 사전포장된(prepacked) 실리카겔 카트리지를 사용한 Teledyne Isco Combiflash 정제 시스템 상에서 수행되었다.

[0211]  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼은 400MHz에서 작동하는 배리언 기기(Varian instrument)상에서 기록되었다.  $^1\text{H}$ -NMR 스펙트럼은 용매로서  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $d_6$ -DMSO,  $d_6$ -아세톤 또는  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  및 참고 표준으로서 테트라메틸실란 (0.00 ppm) 또는 잔류 용매( $\text{CDCl}_3$ : 7.25 ppm;  $\text{CD}_3\text{OD}$ : 3.31 ppm;  $\text{D}_2\text{O}$ : 4.79 ppm;  $d_6$ -DMSO: 2.50 ppm;  $d_6$ -아세톤: 2.05;  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ : 2.05)을 사용하여 취득 되었다. 피크 다중성이 보고된 경우, 하기 약어가 사용된다: s(단일 선), d(이중선), t(삼중선), q(사중선), qn(오중선), sx(6중선), m(다중선), br(넓혀짐), dd(이중선의 이중선), dt(삼중선의 이중선). 커플링 상수가 주어졌을 때 Hertz(Hz)로 기록된다. 시약을 제외한 화합물 명칭은 ChemDraw 버전 12.0에 의해 이루어 졌다.

[0212] 하기의 실시예에서, 아래의 약어들이 사용되었다:

[0213]	AcOH	아세트산
[0214]	Aq	수성
[0215]	Brine	포화 염화나트륨 수용액
[0216]	Bn	벤질
[0217]	BnBr	벤질 브로마이드
[0218]	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	디클로로메탄

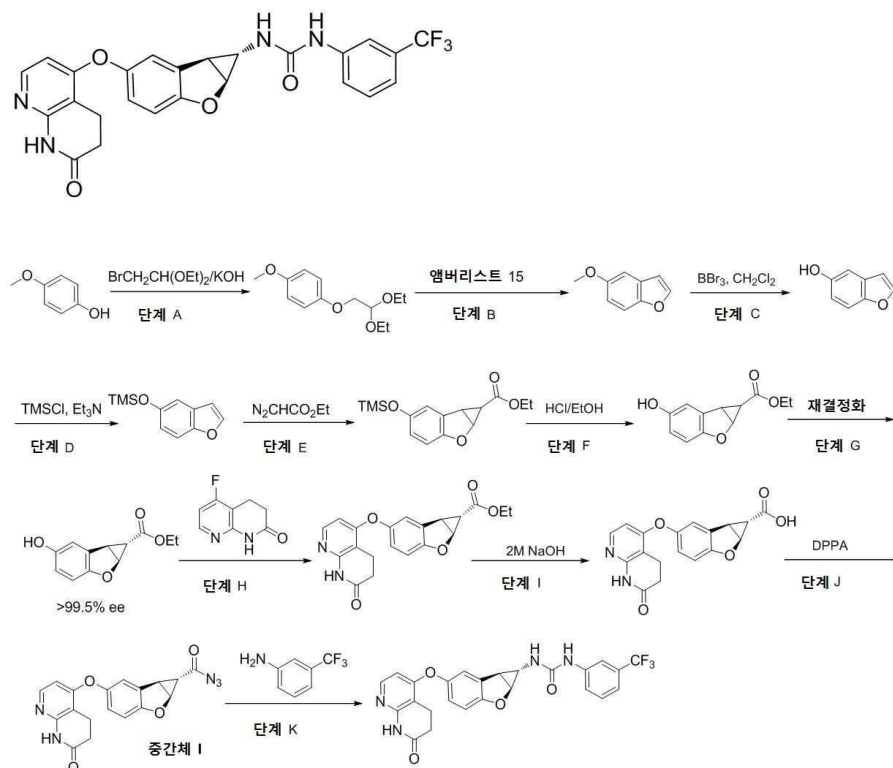
[0219]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0220]	Dppf	1,1"-비스(디페닐포스피노)페로센
[0221]	DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔
[0222]	DIEA 또는 DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
[0223]	DMAP	4-N,N-디메틸아미노피리딘
[0224]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0225]	DMSO	디메틸 술폭시드
[0226]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0227]	EtOH	에탄올
[0228]	Et <sub>2</sub> O 또는 에테르	디에틸 에테르
[0229]	G	그램
[0230]	h 또는 hr	시간
[0231]	HATU 페이지	0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스
[0232]	HCl	염산
[0233]	HPLC	고-성능 액체 크로마토그래피
[0234]	IPA	2-프로판올
[0235]	i-PrOH	이소프로필 알콜
[0236]	Mg	밀리그램
[0237]	mL	밀리리터
[0238]	Mmol	밀리몰
[0239]	MeCN	아세토니트릴
[0240]	MeOH	메탄올
[0241]	Min	분
[0242]	ms 또는 MS	질량 스펙트럼
[0243]	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	황산나트륨
[0244]	PE	석유 에테르
[0245]	PPA	폴리인산
[0246]	Rt	체류 시간
[0247]	Rt 또는 rt	실온
[0248]	TBAF	테트라-부틸 암모늄 플루오라이드
[0249]	TBSCl	3차-부틸디메틸실릴 클로라이드
[0250]	TFA	트리플루오로아세트산
[0251]	THF	테트라히드로푸란
[0252]	TLC	박층 크로마토그래피

[0253]  $\mu\text{L}$  마이크로리터

[0254] **실시예 1: 화합물 1.1-1.87의 합성**

[0255] **화합물 1.1:** 1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일) 옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸) 페닐)우레아

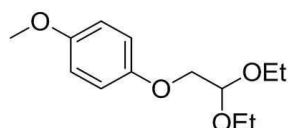
[0256]



[0257]

[0258] 단계 A: 1-(2,2-디에톡시에톡시)-4-메톡시벤젠

[0259]



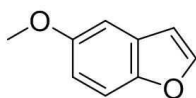
[0260]

DMSO (500 mL) 중의 4-메톡시페놀 (500 g, 4 mol) 교반 용액에 KOH (400 g, 7.1 mol, 1.78 eq)을 실온에서 첨가하였다. 20분 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 120 °C까지 가열하였다. 2-브로모-1,1-디에톡시에탄 (850 g, 4.3 mol)을 2시간 내로 이 온도에서 적가하였고 2시간 동안 추가로 교반하였다. 이 혼합물은 물 (1000 mL) 과 PE (1000 mL)로 처리하였고 셀라이트 패드로 여과하였다. 액상은 PE (500 mL × 2)로 추출하였다. 결합된 유기물은 수성 NaOH (2 N, 300 mL × 2), 염수 (500 mL × 3)로 세척하였고 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 감압 하에 농축하여 표제의 화합물(850 g, 88%)을 얻은 황색 오일로 얻었고 다음 단계에 그대로 이용하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.98 - 6.78 (m, 4H), 4.76 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.88 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 6H) ppm.

[0261]

단계 B: 5-메톡시벤조푸란

[0262]

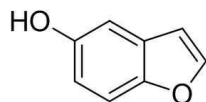


[0263]

단계 A의 생성물 (420 g, 1.87 mmol)과 톨루엔 (2 L) 중의 앰버리스트 (Amberlyst) 15 (42 g)의 혼합물을 환류에서 6시간 동안 반응에서 발생한 EtOH가 제거된 수반하는 공비혼합물(azeotrope)과 교반하였다 (1.5 L 이상의 용매를 유지). 얻어진 반응 혼합물을 여과하였고 레진은 과량의 톨루엔으로 세척하였다. 결합된 여과물은 감압

하에 건조상태로 농축하였다. 조 생성물은 100 °C에서 감압하에 랩 오일 펌프 (lab oil pump)를 통해 증류하여 얻었다 (105 g, 74 °C 분획). 이 고체는 1000 mL의 PE로 희석하였고 NaOH (3 M, 200 mL × 2), 염수 (500 mL × 3)로 세척하였고 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 감압하에 농축하여 표제의 화합물을 백색 고체로 얻었다 (85 g, 33%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 3.84 (s, 3H) ppm.

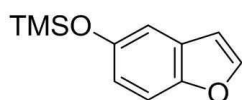
[0264] 단계 C: 벤조푸란-5-올



[0265]

[0266] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1200 mL)중 단계 B의 생성물 용액(50 g, 0.34 mol)에 BBr<sub>3</sub> (32.5 mL, 0.34 mol)를 -20 °C에서 N<sub>2</sub> 하에 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물은 20 °C로 가열하였고 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물은 0 °C로 냉각하였고 NH<sub>3</sub>/MeOH (3 mol/L, 500 mL) 용액에 캐놀라(canula)를 이용하여 -20 °C 에서 15분 동안 조심스럽게 첨가하였다. 이 혼합물을 농축하였고 잔류물에 EA (500 mL)를 첨가하였다. 이 고체는 실리카 패드를 통해 여과하였고 여과물은 감압하에 농축하여 조 생성물 (조, 48 g)을 오일로 얻었고 다음 단계에서 그대로 이용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.14 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H) ppm. MS: *M*/*e* 135 (*M*+1)<sup>+</sup>.

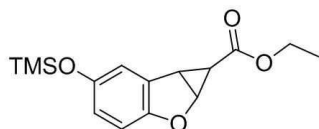
[0267] 단계 D: (벤조푸란-5-일옥시)트리메틸실란



[0268]

[0269] DCM (2000 mL)중의 단계 C의 생성물 교반 용액 (350 g, 2.6 mol)과 Et<sub>3</sub>N (400 g, 3.9 mol)에 DCM (300 mL)중 TMSCl (290 g, 2.6 mol) 용액을 0 °C 에서 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 다량의 백색 고체가 침전하였고 이것을 실리카-겔 패드로 여과하였고 필터 케이크를 PE로 세척하였다. 결합된 여과물은 농축하였고 얻어진 오일은 고 진공하에 증류하여 생성물(290 g, 수율: 2 단계에 대하여 62%)을 무색의 오일로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 0.00 (s, 9H) ppm.

[0270] 단계 E: 에틸 5-((트리메틸실릴)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조 푸란-1-카복실레이트

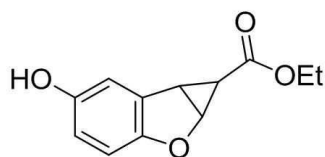


[0271]

[0272] 구리 (I) 트리플레이트 (톨루엔과 2:1로 복합, 600 mg, 0.5%)과 (S,S)-2,2'-이소프로필리덴-비스(4-페닐-2-옥사졸린) (760 mg, 1%)을 디클로로메탄 (10 mL)에 주위 온도에서 N<sub>2</sub> 대기하에 1시간 동안 교반하였다. 단계 D의 생성물(47.2 g, 0.23 mol)을 첨가하였고 뒤이어 DCM (400 mL)중 에틸 디아조에타노에이트 (78 g, 0.69 mol)를 12시간 동안 실린지 펌프를 이용하여 서서히 첨가하였다. EDTA 이나트륨 용액(0.05 mol/L, 100 mL × 2)을 반응 혼합물에 첨가하였고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 유기상을 농축하였고 잔류물을 감압하에 증류하였다 (랩 오일 펌프). 표제의 화합물의 분획(43.5 g, 65%, 열은 황색 오일)을 125~140 °C에서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 5.4, 3.2 Hz, 1H), 1.02 (dd, *J* = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 0.00 (s, 9H) ppm.



[0273] 단계 F: 에틸 5-히드록시-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1- 카복실레이트

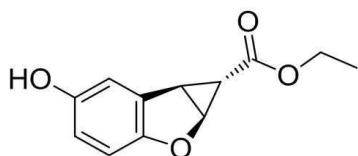


[0274]

[0275] MeOH (100 mL)중 단계 E의 생성물 용액 (35 g, 0.12 mol)을 HCl/EtOH (1 M, 0.1 mL)용액에 주위 온도에서 첨가 하였고 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물은 농축하였고 얻어진 오일을 100 mL의 PE/EA (3:1)로 희석하였고 다시 농축하여 표제의 화합물을 얻은 황색 고체로 얻었다(26.3 g, 수율: >99%, ee: 85%).

[0276]  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (s, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J$  = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J$  = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 4.15 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (dd,  $J$  = 5.4, 3.0 Hz, 1H), 1.26 (dd,  $J$  = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 1.26 - 1.23 (m, 3H) ppm.

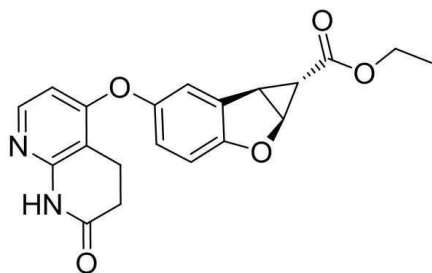
[0277] 단계 G: (1S,1aS,6bR)-에틸 5-히드록시-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파 [b]벤조푸란-1-카복실레이트



[0278]

[0279] n-헥산/에틸 아세테이트 (12/1, 총 1400 mL)중 단계 F의 생성물인 상기 페놀 (46.0 g, 순도: 100%; ee: 85.1%)을 환류에서 교반하였다. 고체들이 용해되고 균질의 용액을 얻은 후, 이 용액을 환류에서 0.5 시간 동안 더 교반하였다. 그 후 이 용액을 실온으로 냉각하였고 페놀 화합물이 바늘 모양 (needle form)의 결정체로 2시간 동안 결정화하였다. 이 혼합물을 여과하였고 결정체(26.5 g, ee: 98.0%)를 얻었다. 26 g의 98.0% ee 혼합물은 2차 재결정화(n-헥산/에틸 아세테이트 11/1, 총 1000 mL) 하여 99.9% ee를 갖는 18.3 g의 결정체 (표제의 화합물)를 여과와 건조 후에 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.06 (s, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.12 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (dd,  $J$  = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 4H). MS:  $\text{M/e}$  221 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0280] 단계 H: (1S,1aS,6bR)-에틸 5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실레이트



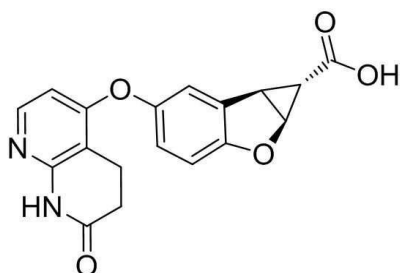
[0281]

[0282] DMF (850 mL) 중 단계 G의 생성물 (66.3 g, 0.3 mol)과 5-플루오로-3,4-디히드로- 1,8- 나프티리딘-2(1H)-온 (50 g, 0.3 mol)의 혼합물을 칼륨 3차-부톡시드 (35.4 g, 0.32 mol)에 첨가하였고 이 혼합물을 120°C에서 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각하였고 셀라이트 패드로 여과하였고 여과물의 용매의 반을 제거하였다. 잔류물은 교반된 2L 물에 적하하였다. 고체가 용액으로부터 침전되어 나왔다. 이 고체를 여과 하였고 물로 세척하였고 공기중에 건조하였다. 회색 고체의 건조된 표제 화합물(108.2 g, 98%)은 다음 단계에서 그대로 이용하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.43 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 5.26 (dd,  $J$  = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 4.08 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.34 (dd,  $J$  = 5.4, 3.2 Hz, 1H), 2.89 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.51 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 1.34 (dd,  $J$  = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 1.18 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm. MS:

M/e 367 (M+1)<sup>+</sup>.

[0283]

단계 I: (1S,1aS,6bR)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일) 옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실산



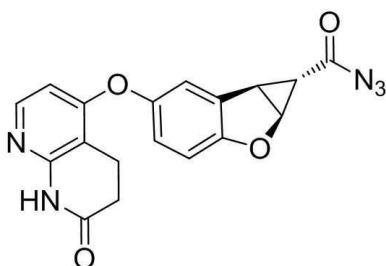
[0284]

[0285]

수산화나트륨 수성 용액 (450 mL, 2 M, 0.9 mol)을 에탄올 (1 L)중 단계 H 생성물 (216.4 g, 0.59 mol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물은 실온에서 2시간 동안 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고 잔류물은 물(1.2 L)에 용해하였다. 이 용액을 pH = 7로 HCl (1 mol/L)로 중화하였고 백색 고체가 용액으로부터 침전되어 나왔다. 백색 고체를 여과로 얻었고 공기 중에 건조하여 표제의 화합물을 얻었다 (164 g, 82 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.59 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.25 (m, 1H), 2.89 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.19 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H) ppm. MS: M/e 339 (M+1)<sup>+</sup>.

[0286]

단계 J: (1S,1aS,6bR)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘 -4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카보닐 아지드 (중간체 I)



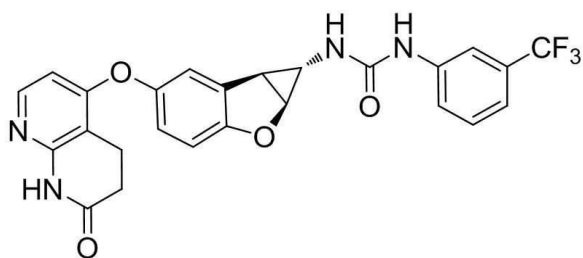
[0287]

[0288]

DMF (40 mL) 중 0 °C 의 단계 I 생성물 (6.0 g, 17.7 mmol) 용액에 Et<sub>3</sub>N (4.5 g, 45 mmol)과 그 뒤를 이어 DPPA (5.9 g, 21.5 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물은 주위 온도로 따뜻해지게 두었고 5시간 동안 교반하였다. 150 mL 의 H<sub>2</sub>O를 첨가하였고 혼합물은 EA (100 mL×3)로 추출하였다. 결합된 추출물은 염수 (100 mL×3)로 세척하였고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하였고 진공하에 약 30 mL의 EA가 남을 때까지 농축하였다. 150 mL의 PE를 첨가하였고 이 혼합물은 30분 동안 교반하였다. 백색 고체를 여과하였고 PE/EA (5:1, 100 mL)로 세척하였고 고진공하에 건조하여 표제의 생성물을 백색 고체로 얻었다 (6.17 g, 수율: 95%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 2H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H). MS: M/e 364 (M+1)<sup>+</sup>.

[0289]

단계 K: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘 -4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (화합물 1.1)



[0290]

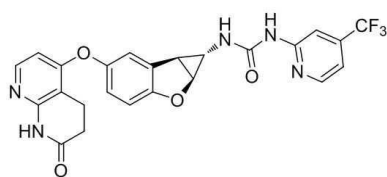
[0291]

15 mL의 무수 1,4-디옥산 중에 단계 J 생성물(1 g, 2.75 mmol)과 3-(트리플루오로메틸) 아닐린 (500 mg, 3.11mmol)의 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 조 화합물을 얻었다. 이 고체는 헥산/EA (1:1, 50mL)용액에서 침전하였고 여과하여 표제의 화합물을 백색 고체로 얻었다 (1.00g, 수율: 73%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.94 - 6.82 (m, 2H), 6.40 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.90 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.96 (dd,  $J = 6.0, 2.0$  Hz, 1H), 2.68 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H). MS:  $\text{M/e}$  497 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0292]

**화합물 1.2-1.69**는 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 **화합물 1.1**에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.

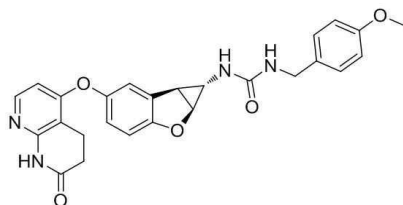
#### 화합물 1.2



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.34 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.05 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.96 (dd,  $J = 5.6, 2.0$  Hz, 1H), 2.65 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.27 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H). MS:  $\text{M/e}$  498 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

[0293]

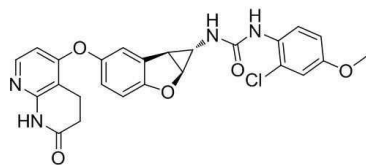
#### 화합물 1.3



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.55 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.94 - 6.81 (m, 4H), 6.55 - 6.35 (m, 2H), 6.26 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.93 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.86 (dd,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.18 (s, 1H). MS:  $\text{M/e}$  473 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

[0294]

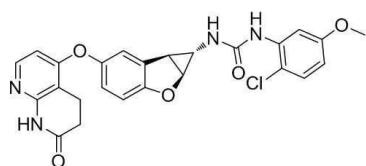
화합물 1.4



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 3H), 6.25 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.98 – 2.90 (m, 3H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H). MS:  $M/e$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

[0295]

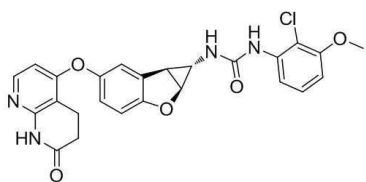
화합물 1.5



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.47 (s, 1H), 8.08 – 7.92 (m, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.94 – 6.91 (m, 2H), 6.57 (dd,  $J$  = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 6.25 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.00 – 2.88 (m, 3H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.29-2.26 (m, 1H). MS:  $M/e$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0296]

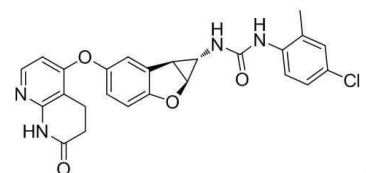
화합물 1.6



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 8.07 – 7.90 (m, 2H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.94 – 6.91 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.25 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.99-2.91 (m, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 1H). MS:  $M/e$  493 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0297]

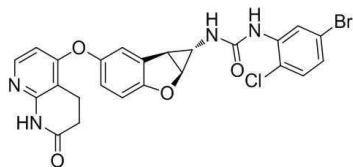
화합물 1.7



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.47 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.25 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.56 – 2.51 (m, 2H), 2.28-2.26 (m, 1H), 2.18 (s, 3H). MS:  $M/e$  477 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

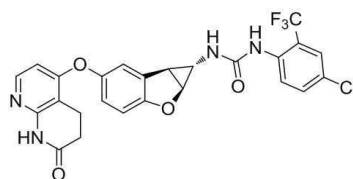
[0298]

화합물 1.8



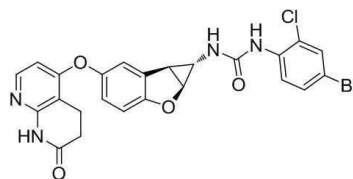
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 8.43 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.17 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.25 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.02 – 2.86 (m, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.29-2.26 (m, 1H). MS: M/e 543 (M+1) $^+$

화합물 1.9



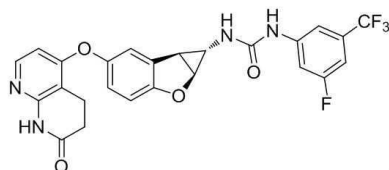
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.97 – 7.84 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.24 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.04 – 2.84 (m, 3H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 1H). MS: M/e 531 (M+1) $^+$

화합물 1.10



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.47 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.25 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.03 – 2.87 (m, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.29-2.26 (m, 1H). MS: M/e 543 (M+1) $^+$ .

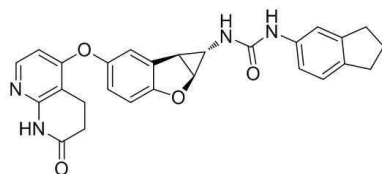
화합물 1.11



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 3H), 6.26 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.03 – 2.89 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm. MS: M/e 515 (M+1) $^+$ .

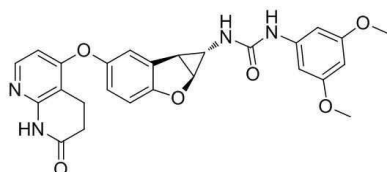


화합물 1.16



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.97 – 6.85 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.27 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 3H), 2.84 – 2.71 (m, 4H), 2.60 – 2.51 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 2H). MS:  $M/e$  469 ( $M+1$ ) $^+$

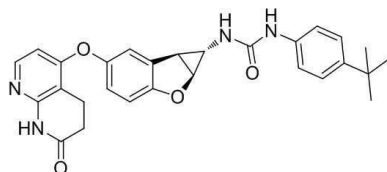
화합물 1.17



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.53 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 6.65 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.09 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.01 – 2.88 (m, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H).

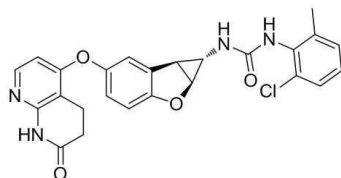
MS:  $M/e$  489 ( $M+1$ ) $^+$ .

화합물 1.18



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 3H), 6.96 – 6.86 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.27 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.98 – 2.90 (m, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.24 (s, 9H). MS:  $M/e$  485 ( $M+1$ ) $^+$ .

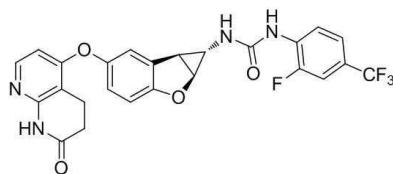
화합물 1.19



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 3H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.24 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). MS:  $M/e$  477 ( $M+1$ ) $^+$ .

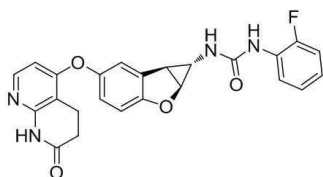


화합물 1.20



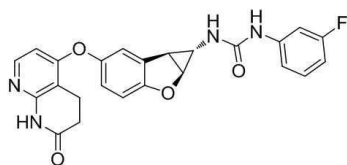
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.54 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 6.27 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.99 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.94 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 1H). MS:  $M/e$  515 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

화합물 1.21



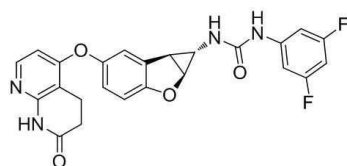
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.25-7.06 (m, 3H), 6.99 – 6.91 (m, 4H), 6.25 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H). MS:  $M/e$  447 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

화합물 1.22



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.76 – 6.69 (m, 2H), 6.26 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 1H). MS:  $M/e$  447 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

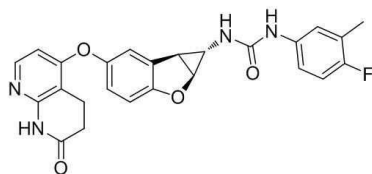
화합물 1.23



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.93 – 6.91 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 1H). MS:  $M/e$  465 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

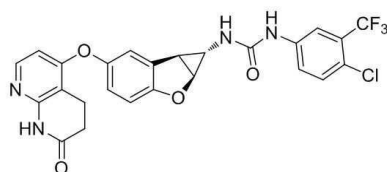


화합물 1.24



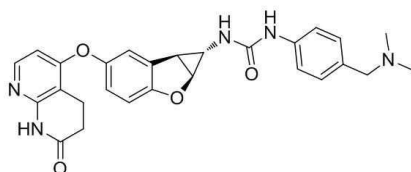
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.99 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.18 (s, 3H)ppm. MS: M/e 461 (M+1)<sup>+</sup>.

화합물 1.25



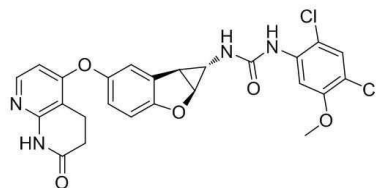
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.94 – 6.85 (m, 3H), 6.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 3H), 2.55 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H)ppm. MS: M/e 531 (M+1)<sup>+</sup>.

화합물 1.26



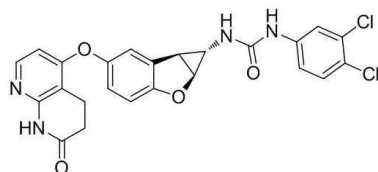
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.00 – 6.79 (m, 3H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm. MS: M/e 486 (M+1)<sup>+</sup>.

화합물 1.27



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.47 (s, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.45 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 2H), 6.24 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.98 (dd,  $J$  = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 2.93 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.53 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 1H) ppm. MS: M/e 527 (M+1)<sup>+</sup>.

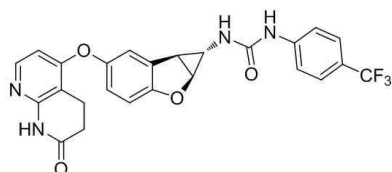
화합물 1.28



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.27 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H)ppm. MS:  $M/e$  497 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0319]

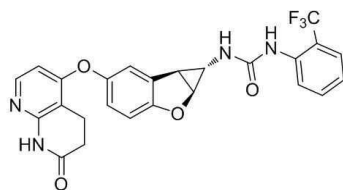
화합물 1.29



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 4H), 7.23 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 1H)ppm. MS:  $M/e$  497 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0320]

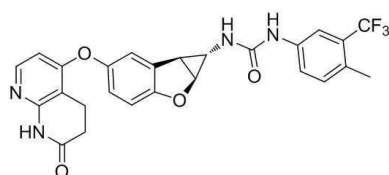
화합물 1.30



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 1H)ppm. MS:  $M/e$  497 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0321]

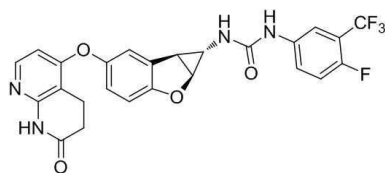
화합물 1.31



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.52 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 6.73 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.27 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 3H), 2.26 (s, 1H)ppm. MS:  $M/e$  511 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

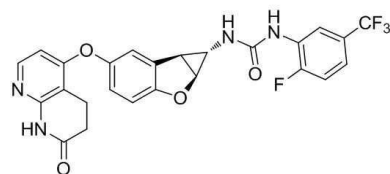
[0322]

화합물 1.32



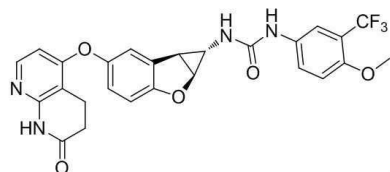
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.39 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H)ppm. MS:  $M/e$  515 ( $M+1$ ) $^+$ .

화합물 1.33



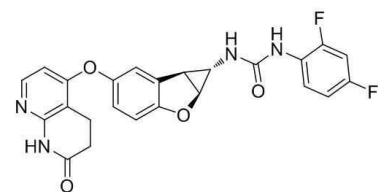
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 6.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.04 – 2.89 (m, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H)ppm. MS:  $M/e$  515 ( $M+1$ ) $^+$ .

화합물 1.34



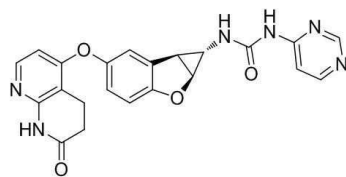
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.56 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.28 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99 – 2.90 (m, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H). MS:  $M/e$  515 ( $M+1$ ) $^+$ .

화합물 1.35



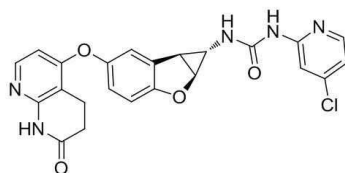
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 – 7.90 (m, 2H), 7.33 – 7.16 (m, 2H), 7.01 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 3H), 6.27 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H) ppm. MS:  $M/e$  465 ( $M+1$ ) $^+$ .

화합물 1.36



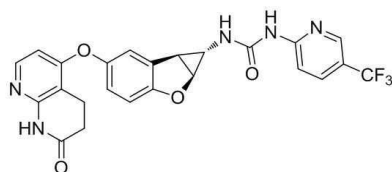
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.47 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 6.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.05 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J$  = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 1H) ppm. MS:  $M/e$  431 ( $M+1$ ) $^+$ .

화합물 1.37



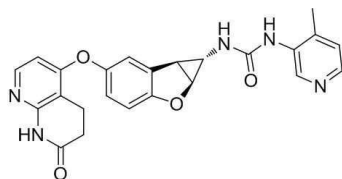
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.52 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.19 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 6.27 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.04 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.94 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 1H). MS:  $M/e$  464 ( $M+1$ ) $^+$

화합물 1.38



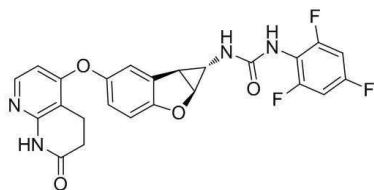
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.47 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.05 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.05 – 3.01 (m, 1H), 2.94 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 1H) ppm. MS:  $M/e$  498 ( $M+1$ ) $^+$ .

화합물 1.39



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.51 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.00 – 6.88 (m, 2H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.03 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.94 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.55 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 1H) ppm. MS:  $M/e$  444 ( $M+1$ ) $^+$ .

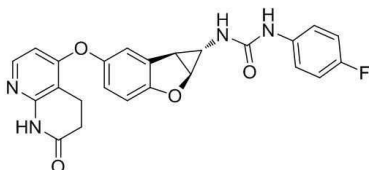
화합물 1.40



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 6.94-6.91 (m, 3H), 6.24 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.95-2.90 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.25-2.24 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  483 ( $M+1$ ) $^+$ .

[0331]

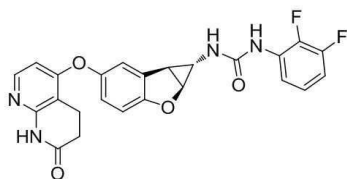
화합물 1.41



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.59 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.29 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.01-2.89 (m, 3H), 2.56 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H) ppm. MS:  $M/e$  447 ( $M+1$ ) $^+$ .

[0332]

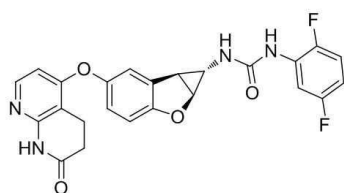
화합물 1.42



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15-6.90 (m, 5H), 6.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H). MS:  $M/e$  465 ( $M+1$ ) $^+$ .

[0333]

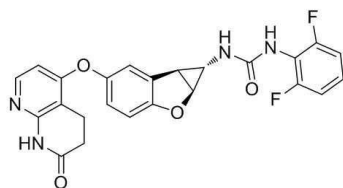
화합물 1.43



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.52 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05-7.93 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.84-6.72 (m, 1H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.01-2.89 (m, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm. MS:  $M/e$  465 ( $M+1$ ) $^+$ .

[0334]

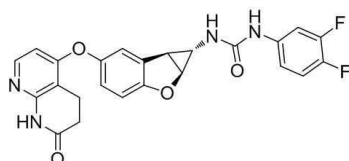
화합물 1.44



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.95 – 6.87 (m, 3H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H)ppm. MS: M/e 465 (M+1) $^+$ .

[0335]

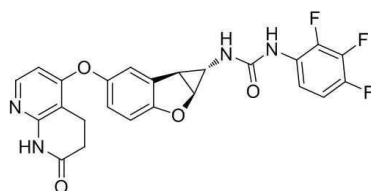
화합물 1.45



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 6.75-6.71 (s, 1H), 6.26 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.26-2.24 (m, 1H). MS: M/e 465 (M+1) $^+$ .

[0336]

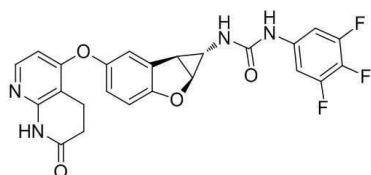
화합물 1.46



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.31-7.15 (m, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 6.24 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.00-2.88 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H) ppm. MS: M/e 483 (M+1) $^+$ .

[0337]

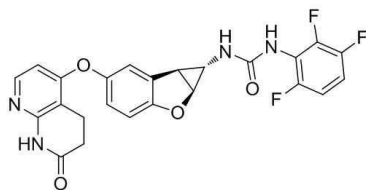
화합물 1.47



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.52 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.05-6.83 (m, 3H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.10-2.84 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H) ppm. MS: M/e 483 (M+1) $^+$ .

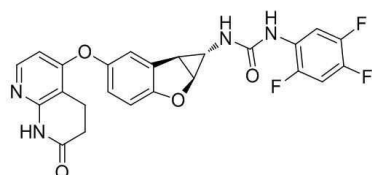
[0338]

화합물 1.48



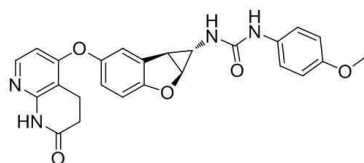
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97-6.85 (m, 2H), 6.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.01-2.87 (m, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm. MS:  $M/e$  483 ( $M+1$ ) $^+$ .

화합물 1.49



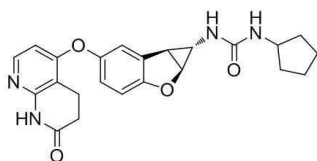
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 – 8.12 (m, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 2H), 6.24 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.02 – 2.86 (m, 3H), 2.55 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H) ppm. MS:  $M/e$  483 ( $M+1$ ) $^+$ .

화합물 1.50



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.21 (m, 1H), 6.93 – 6.90 (m, 2H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 6.51 – 6.48 (m, 1H), 6.25 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.96 – 2.90 (m, 3H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.25 – 2.22 (m, 1H). MS:  $M/e$  459 ( $M+1$ ) $^+$

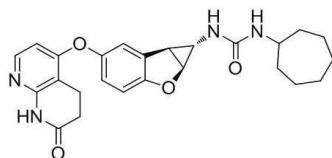
화합물 1.51



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.55 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 6.26 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.76 (m, 1H), 2.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (dd,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.37 – 1.22 (m, 2H) ppm. MS:  $M/e$  421 ( $M+1$ ) $^+$ .



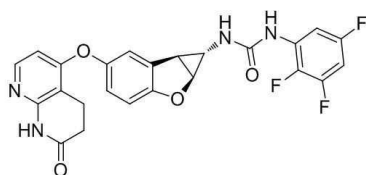
화합물 1.52



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.51 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97 – 6.82 (m, 2H), 6.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.86 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.68 – 3.47 (m, 1H), 2.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (dd,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 6H), 1.43 – 1.30 (m, 4H) ppm. MS:  $M/e$  449 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0343]

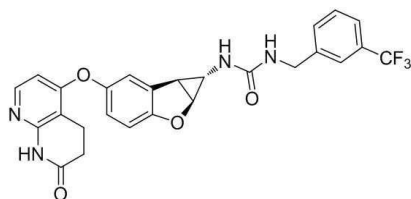
화합물 1.53



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.91 – 7.78 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 3H), 2.55 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  483 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0344]

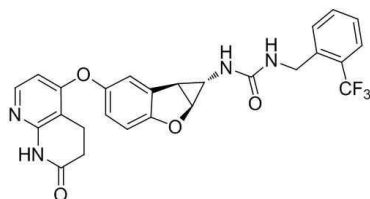
화합물 1.54



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.55 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.84 – 6.72 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.90 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.31 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (dd,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H) ppm. MS:  $M/e$  511 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0345]

화합물 1.55

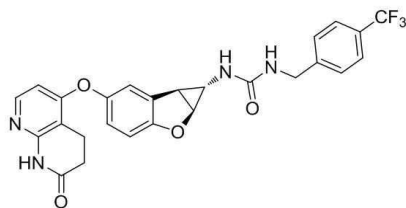


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 – 6.82 (m, 2H), 6.73 – 6.58 (m, 2H), 6.24 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.00 – 2.82 (m, 3H), 2.54 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.28 – 2.13 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  511 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0346]



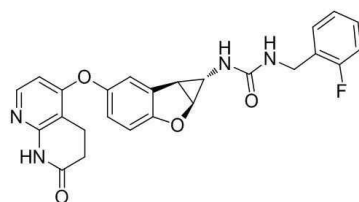
화합물 1.56



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.44 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.21 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.27 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 2.89 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (dd,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.51 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  511 ( $M+1$ ) $^+$ .

[0347]

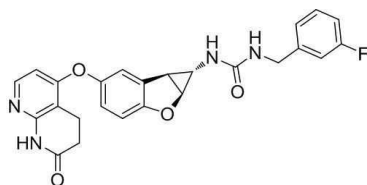
화합물 1.57



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.45 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 7.18 – 7.05 (m, 3H), 6.89 – 6.82 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.21 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.86 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 2.89 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.83 (dd,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.51 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.18 – 2.13 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  461 ( $M+1$ ) $^+$ .

[0348]

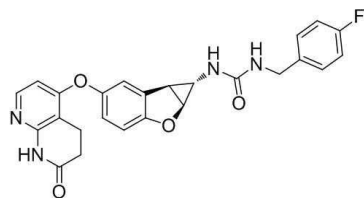
화합물 1.58



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.38-7.31(m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.13-7.00 (m, 3H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.68-6.63(m, 1H), 6.54-6.50 (m, 1H), 6.24 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.95 – 2.85 (m, 3H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 1H). MS:  $M/e$  461( $M+1$ ) $^+$

[0349]

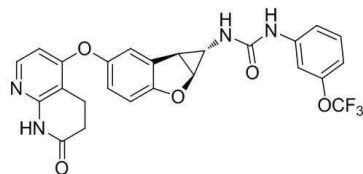
화합물 1.59



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.64-6.56 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.26-6.22 (m, 1H), 4.89 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.19 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 1H). MS:  $M/e$  461( $M+1$ ) $^+$

[0350]

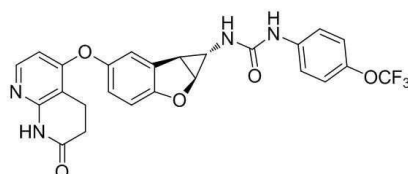
화합물 1.60



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.51 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 3H), 6.76 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.01 – 2.88 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  513 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0351]

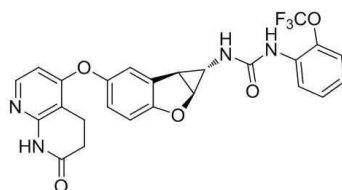
화합물 1.61



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 7.24-7.22 (m, 3H), 7.00 – 6.83 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.26 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.27-2.26 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  513 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0352]

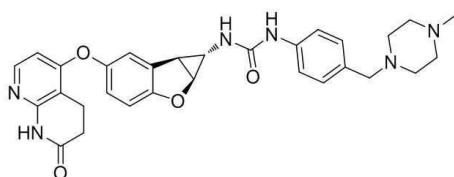
화합물 1.62



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.26 – 8.19 (m, 2H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.21 (m, 4H), 7.09 – 6.99 (m, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 6.26 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.30 – 2.25 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  513 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0353]

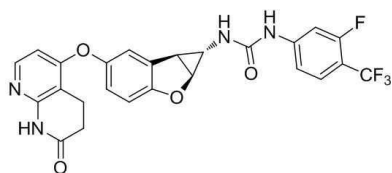
화합물 1.63



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.51 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 2H), 6.23 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.65 – 2.85 (m, 11H), 2.80 (s, 3H), 2.51 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.26 – 2.19 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  541 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0354]

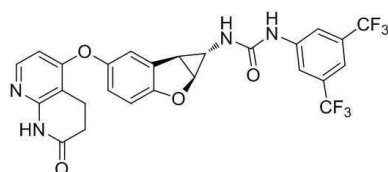
화합물 1.64



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.53 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.64 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 3H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J$  = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.94 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.30 – 2.25 (m, 1H)ppm. MS: M/e 515(M+1)<sup>+</sup>.

[0355]

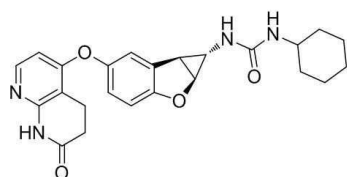
화합물 1.65



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 – 6.85 (m, 2H), 6.26 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.01 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.00 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 2.94 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 1H)ppm. MS: M/e 565(M+1)<sup>+</sup>.

[0356]

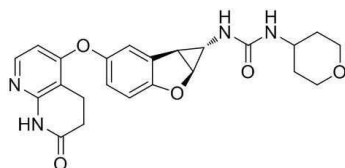
화합물 1.66



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.49 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.21 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.83 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.90 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.79 (dd,  $J$  = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.52 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.25-1.76 (m, 2H), 1.15-0.97 (m, 3H) ppm. MS: M/e 435 (M+1)<sup>+</sup>.

[0357]

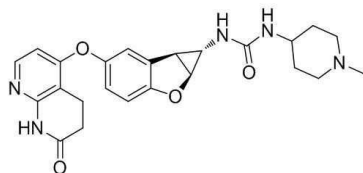
화합물 1.67



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.54 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96 – 6.82 (m, 2H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.79 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.38 – 3.27 (m, 2H), 2.94 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.84 (dd,  $J$  = 5.6, 16.8 Hz, 1H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 1.70 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 1.42 – 1.22 (m, 2H) ppm. MS: M/e 437 (M+1)<sup>+</sup>.

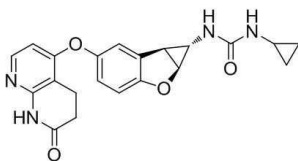
[0358]

화합물 1.68



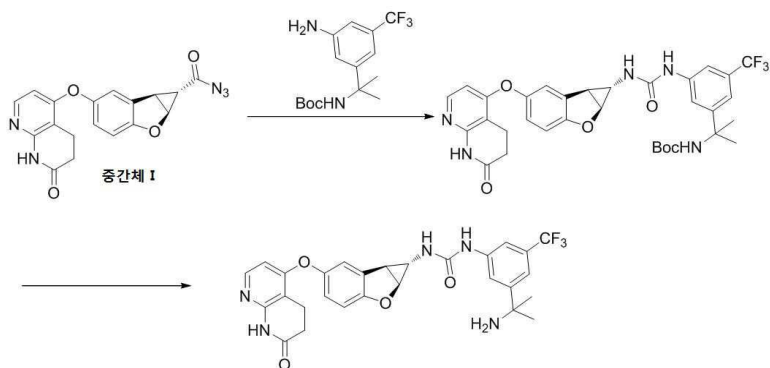
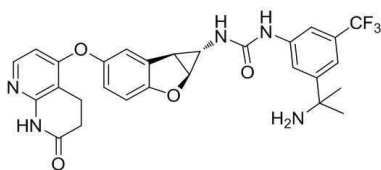
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.44 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 – 6.72 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.84 – 2.66 (m, 3H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 3H), 1.81 – 1.62 (m, 2H), 1.45 – 1.24 (m, 2H) ppm. MS: *M*/*e* 450 (*M*+1)<sup>+</sup>.

화합물 1.69

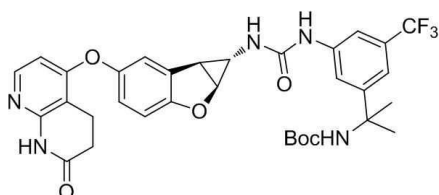


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.52 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96 – 6.81 (m, 2H), 6.32–6.23 (m, 3H), 4.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 0.62 – 0.50 (m, 2H), 0.40 – 0.29 (m, 2H) ppm. MS: *M*/*e* 393 (*M*+1)<sup>+</sup>.

**화합물 1.70:** 1-(3-(2-아미노프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-((1*S*, 1*aS*, 6*bS*)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일)옥시)-1*a*, 6*b*-디히드로-1*H*-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)우레아



단계 A: 3차-부틸 (2-(3-(3-((1*S*, 1*aS*, 6*bS*)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일)옥시)-1*a*, 6*b*-디히드로-1*H*-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)우레이드)-5-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-2-일)카바메이트

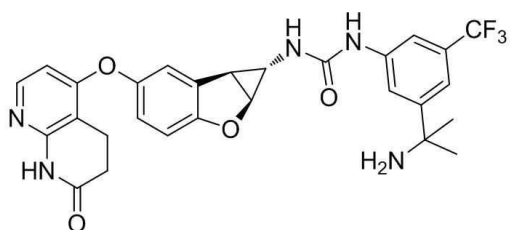


1,4-디옥산 (1 mL)중 **중간체 I** (아지드 화합물) (50 mg, 0.14 mmol)과 3차-부틸 (2-(3-아미노-5-(트리플루오로

메틸)페닐)프로판-2-일)카바메이트 (43.8 mg, 0.14 mmol)의 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물은 감압하에 농축하였고 잔류물은 *prep*-HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 백색 고체로 얻었다(42.31 mg, 수율: 46.2%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.51 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (br. s, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.26 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.40 - 1.21 (m, 9H).ppm. MS: M/e 654 (M+1)<sup>+</sup>.

[0367]

**단계 B:** 1-(3-(2-아미노프로판-2-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)우레아 (**화합물 1.70**)



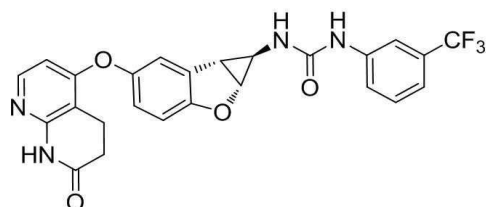
[0368]

[0369]

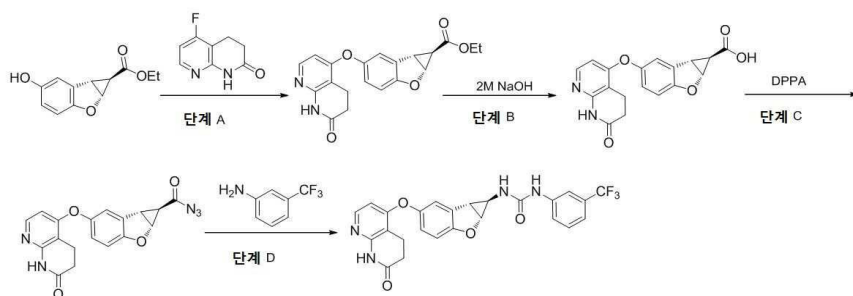
단계 A 생성물 (20 mg, 0.04 mmol)을 HCl/EA (6M, 2mL)에 실온에서 용해하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에 제거하였고 잔류물은 *prep*-HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다 (17.01 mg, 수율: 83.3%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 9.22 (br. s, 1H), 8.48 (s, 3H), 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.97 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.62 (s, 6H).ppm. MS: M/e 554 (M+1)<sup>+</sup>.

[0370]

**화합물 1.71:** 1-((1R,1aR,6bR)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



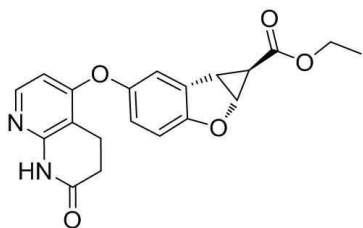
[0371]



[0372]

[0373]

단계 A: (1R,1aR,6bS)-에틸 5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일) 옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실레이트



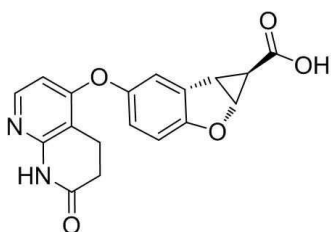
[0374]

[0375]

DMF (10 mL) 중 **화합물 1.1**의 합성에서 키랄 SFC (컬럼: Chiralpak AD-H)로 인해 단계 F로부터 분리된 생성물인 (1R,1aR,6bS)-에틸 5-히드록시-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파 [b]벤조푸란-1-카복실레이트 (2.2 g, 0.01 mol)과 5-플루오로-3,4-디히드로-1,8- 나프티리딘- 2(1H)-온 (1.67 g, 0.01 mol) 그리고 *t*-BuOK (1.45 g, 0.013 mol)의 혼합물을 100 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각하였고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물은 원래의 부피의 반으로 농축하였다. 물(30 mL)을 적가하였고 고체는 용액으로부터 침전되어 나왔다. 이 고체는 여과하였고 공기중에 건조하였다. 표제의 화합물은 검은색 고체로 얻었다(3.5 g, 조). MS: M/e 367 (M+1)<sup>+</sup>.

[0376]

단계 B: (1R,1aR,6bS)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일)옥시)- 1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실산



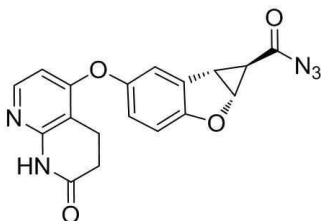
[0377]

[0378]

메탄올 (20 mL) 중에 수산화나트륨 수성 용액 (10 mL, 2 mol/L, 20 mmol)을 단계 A 조 생성물 (2.8 g, 7.7 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하였다. 그 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에 제거하였고 잔류물은 물(20 mL)로 용해하였고 디클로로메탄 (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 수성 층을 수집하였고 HCl (2 mol/L)로 약 pH 3으로 중화하였고 백색 고체가 용액으로부터 침전되어 나왔다. 이 백색 고체를 여과에 의해 수집하였고 공기 중에 건조하여 표제의 화합물을 얻었다(2.1 g, 2 단계에 대하여 66 %). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.60 (brs 1H), 10.49 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.27 - 5.23 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 - 1.21 (m, 1H) ppm. MS: M/e 339 (M+1)<sup>+</sup>.

[0379]

단계 C: (1R,1aR,6bS)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일) 옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카보닐 아지드



[0380]

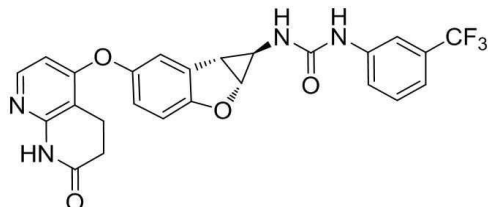
[0381]

DMF (1 mL)중 0 °C의 단계 B 생성물 (0.5 g, 1.48 mmol) 용액에 Et<sub>3</sub>N (0.3 mL)과 그 뒤를 이어 DPPA (0.5 g, 1.82 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도로 따뜻하게 두었고 5시간 동안 교반하였다. 10 mL의 H<sub>2</sub>O를 첨가하였고 이 혼합물을 EA (10 mL×3)로 추출하였다. 결합된 추출물을 염수 (10 mL×3)로 세척하였고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하였고 진공하에 약 2 mL의 EA가 남을 때까지 농축하였다. 10 mL의 PE를 첨가하였고 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이 백색 고체는 여과하였고 PE/EA (5:1, 100 mL)로 세척하였고 고진공하에 건조하여 표제의 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.5 g, 수율: 93.1%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.49 (s, 1H), 7.95

(d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 2H), 6.25 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.42 (dd,  $J = 5.2, 0.8$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 5.2, 3.2$  Hz, 1H), 2.92 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.54 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 1.51 (dd,  $J = 3.2, 0.8$  Hz, 1H)ppm. MS: M/e 364 (M+1)<sup>+</sup>.

[0382]

단계 D: 1-((1R,1aR,6bR)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일) 옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (**화합물 1.71**)



[0383]

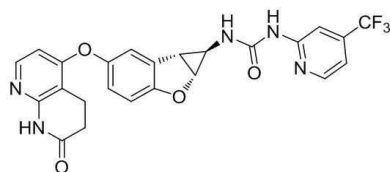
[0384]

톨루엔 (1 mL) 중 단계 C 생성물 (40 mg, 0.11 mmol)과 3-(트리플루오로메틸)아닐린 (18.6 mg, 0.12 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물은 감압하에 농축하였고 얻어진 잔류물은 *prep*-HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다(24.7 mg, 수율: 45.2%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.05 – 7.91 (m, 2H), 7.60 – 7.41 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 6.99 – 6.87 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 3H), 2.54 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.27 (s, 1H)ppm. MS: M/e 497 (M+1)<sup>+</sup>

[0385]

**화합물 1.72**는 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 **화합물 1.71**에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.

화합물 1.72

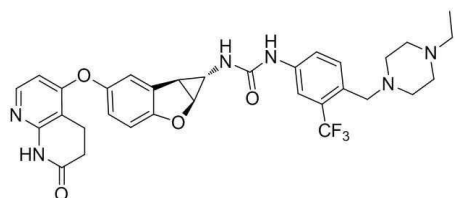


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 6.25 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.94 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.55 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.30 (s, 1H)ppm. MS: M/e 498 (M+1)<sup>+</sup>.

[0386]

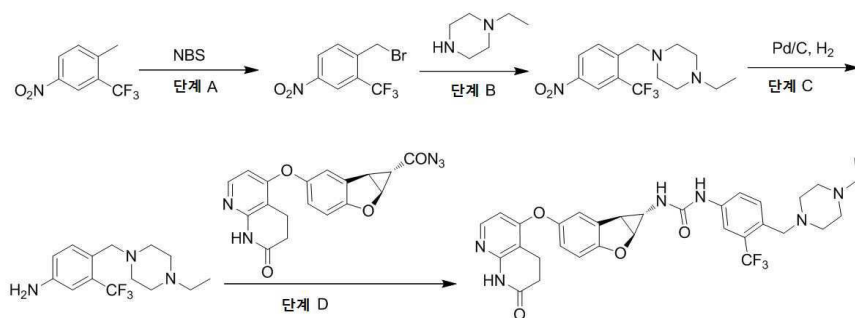
[0387]

**화합물 1.73**: 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)우레아



[0388]



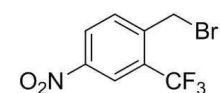


[0389]

[0390] 단계 A: 1-(브로모메틸)-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤젠

[0391]

[0392]



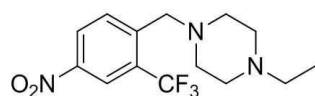
$\text{CCl}_4$  (15 mL) 중 1-메틸-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (500 mg, 2.44 mmol) 용액과 과산화벤조일 (58 mg, 0.24 mmol)에 N-브로모숙신이미드 (434 mg, 2.44 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 용액을 80 °C에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EA = 5/1)가 반응이 완료되었음을 보여주었다. 얻어진 용액을 농축하였고 잔류물을 DCM (20 mL×2)로 추출하였고 물(20 mL)로 세척하였다. 결합된 유기상은  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하였고 농축하여 조 생성물 (690 mg, 수율: 99%)을 황색 오일로 얻었고 이것은 다음 단계에서 그대로 이용하였다.

[0393]

단계 B: 1-에틸-4-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진

[0394]

[0395]



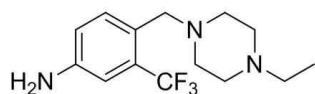
DCM (10 mL) 중 단계 A 생성물 (690 mg, 2.44 mmol) 용액에 1-에틸피페라진 (279 mg, 2.44 mmol) 뒤이어  $\text{Et}_3\text{N}$  (247 mg, 2.44 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EA = 5/1)가 반응이 완료되었음을 보여주었다. 얻어진 용액을 농축하였고 잔류물(770 mg, 수율: 99%)은 다음 단계에 그대로 이용하였다. MS:  $M/e$  318 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0396]

단계 C: 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린

[0397]

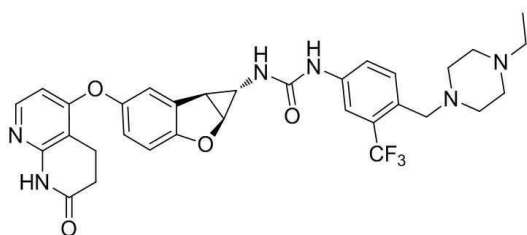
[0398]



메탄올 (10 mL) 중 단계 B 생성물 (770 mg, 2.43 mmol) 용액에 Pd/C (70 mg)를 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 수소 하에 (4 atm) 2시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH = 20/1)가 반응이 완료되었음을 보여주었다. 얻어진 용액은 실리카 패드로 여과하였고 여과물은 농축하였고 실리카 겔 크로마토그래피 (실리카 중량: 10 g, 용출: DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(500 mg, 수율: 71%). MS:  $M/e$  288( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0399]

단계 D: 1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-((1S, 1aS, 6bS)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)우레아 (화합물 1.73)



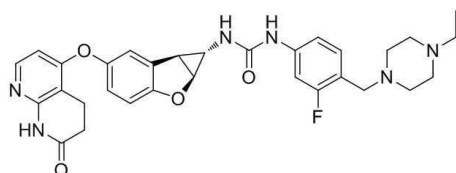
[0400]

[0401]

1,4-디옥산 (2 mL) 중 단계 C 생성물 (49 mg, 0.17 mmol)과 **중간체 I** (50 mg, 0.14 mmol) 혼합물을 100 °C에서 N<sub>2</sub> 하에 2시간 동안 교반하였다 (LCMS로 관찰). 얻어진 용액은 감압하에 농축하였고 *prep*-HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 백색 고체로 얻었다(20 mg, 23%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.44 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.97 – 6.82 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.99 – 2.82 (m, 3H), 2.54 – 2.48 (m, 4H), 2.43 – 2.20 (m, 9H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. MS: *M/e* 623 (*M*+1)<sup>+</sup>.

[0402]

**화합물 1.74**는 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 **화합물 1.73**에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.

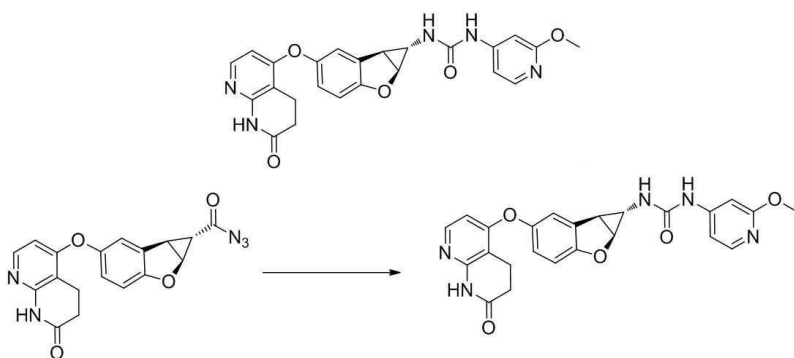


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.48 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 12.8, 1.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 3H), 2.56–2.50 (m, 4H), 2.48 – 2.26 (m, 8H), 2.27 – 2.21 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. MS: *M/e* 573 (*M*+1)<sup>+</sup>.

[0403]

[0404]

**화합물 1.75:** 1-(2-메톡시피리딘-4-일)-3-((1*S*, 1*aS*, 6*bS*)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일)옥시)-1*a*,6*b*-디히드로-1*H*-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)우레아



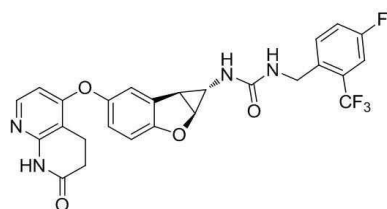
[0405]

[0406]

톨루엔 (1 mL) 중 **중간체 I** (아지드 화합물) (50 mg, 0.14 mmol) 혼합물을 환류에서 30분 동안 교반하였다. 교반된 혼합물에 2-메톡시피리딘-4-아민 (17 mg, 0.14 mmol)을 환류에서 첨가하였다. 이 반응은 환류에서 다시 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물은 감압하에 농축하였고 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 백색 고체로 얻었다 (25 mg, 수율: 39.7%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.63 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H) ppm. MS: *M/e* 460 (*M*+1)<sup>+</sup>.

[0407] **화합물 1.76-1.85**는 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 **화합물 1.1**에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.

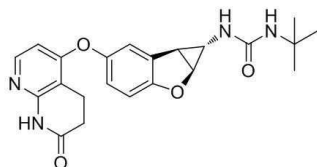
**화합물 1.76**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.24 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.91 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.38 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.24 – 2.17 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  529 ( $M+1$ ) $^+$ .

[0408]

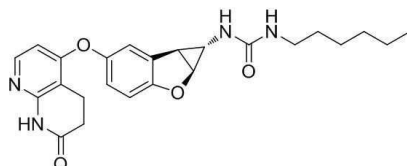
**화합물 1.77**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.51 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.97 – 6.83 (m, 2H), 6.23 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.84 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (dd,  $J$  = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.22 (s, 9H) ppm. MS:  $M/e$  409 ( $M+1$ ) $^+$ .

[0409]

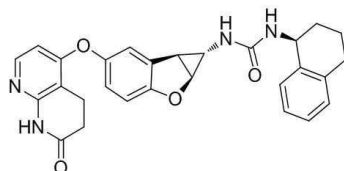
**화합물 1.78**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.24 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 4H), 2.82 (dd,  $J$  = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.54 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 1.18 (m, 6H), 0.86 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ppm. MS:  $M/e$  437 ( $M+1$ ) $^+$ .

[0410]

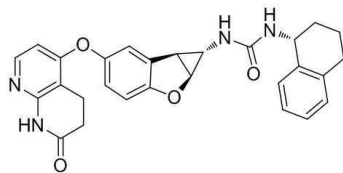
**화합물 1.79**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  10.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H, HCOOH), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 6.40 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.27 – 6.22 (m, 2H), 4.91 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.83 – 4.73 (m, 1H), 2.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (dd,  $J$  = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.80 – 2.62 (m, 2H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 1.93 – 1.62 (m, 4H) ppm. MS:  $M/e$  483 ( $M+1$ ) $^+$ .

[0411]

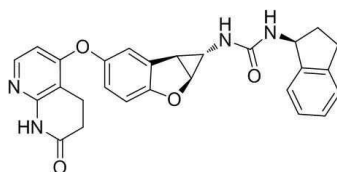
화합물 1.80



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H-HCOOH), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 6.39 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 2.92 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.87 (dd,  $J$  = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.81 – 2.61 (m, 2H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 1.92 – 1.61 (m, 4H) ppm. MS:  $M/e$  483 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0412]

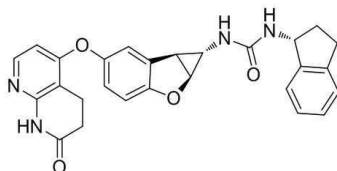
화합물 1.81



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.50 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 5H), 6.97 – 6.84 (m, 2H), 6.41 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.25 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.18 – 5.05 (m, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.97 – 2.83 (m, 4H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  469 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0413]

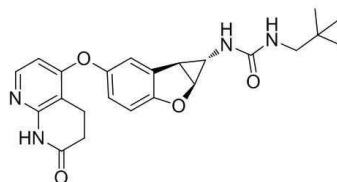
화합물 1.82



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 5H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.40 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.25 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.10 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.96 – 2.83 (m, 4H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 1.79 – 1.64 (m, 1H) ppm. MS:  $M/e$  469 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0414]

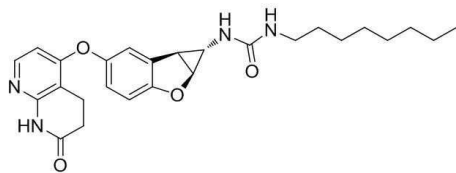
화합물 1.83



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 6.25–6.23 (m, 2H), 5.97 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 3H), 2.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 0.82 (s, 9H) ppm. MS:  $M/e$  423 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

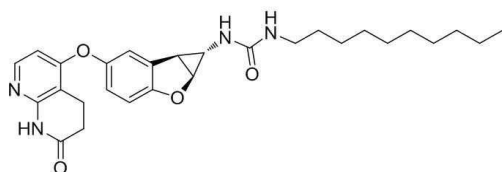
[0415]

화합물 1.84



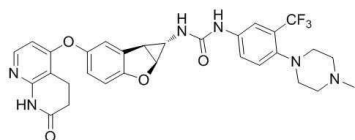
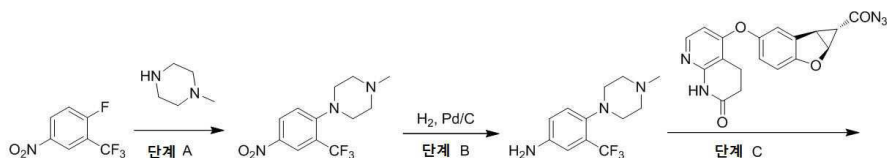
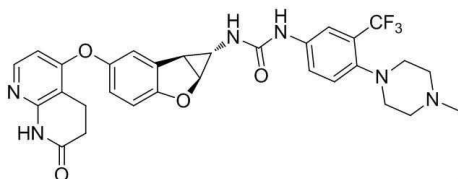
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 4H), 2.82 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 10H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm. MS: *M/e* 465 (*M*+1)<sup>+</sup>.

화합물 1.85

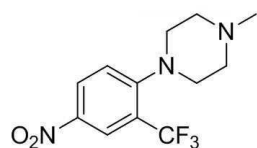


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.01 – 2.88 (m, 4H), 2.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 – 2.12 (m, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.30 – 1.15 (m, 14H), 0.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm. MS: *M/e* 493 (*M*+1)<sup>+</sup>.

**화합물 1.86:** 1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-((1*S*,1*aS*,6*bS*)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일)옥시)-1*a*,6*b*-디히드로-1*H*-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)우레아



단계 A: 1-메틸-4-(4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진

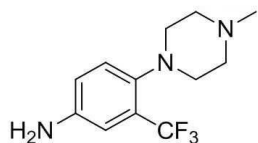


DMF (10 mL) 중 1-플루오로-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (500 mg, 2.39 mmol), 1-메틸피페라진 (286 mg, 2.86 mmol) 그리고 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.16 g, 3.58 mmol) 용액을 60 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 농축하였고 잔류물은 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하였고 이 용액을 여과하여 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 제거하였고, 여과물

은 농축하여 조 표제 생성물(670 mg, 수율: 97%)을 황색 오일로 얻었고 이것은 다음 단계에서 그대로 이용하였다.

[0424] 단계 B: 4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)아닐린

[0425]



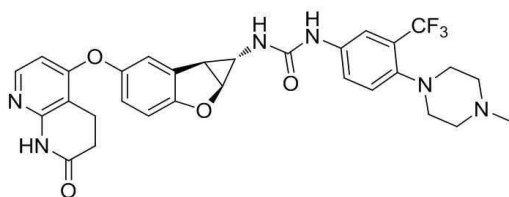
[0426]

Pd/C (67 mg)를 MeOH (10 mL) 중 단계 A의 생성물(670 mg, 2.32 mmol) 용액에 첨가하였다. 이 용액은 4 atm H<sub>2</sub> 하에 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 이 얻어진 용액은 여과하였고 여과물은 농축하여 조 표제 생성물(600 mg, 수율: 100%)을 황색 고체로 얻었고 이것은 다음 단계에서 그대로 이용하였다. MS: M/e 260 (M+1)<sup>+</sup>.

[0427]

단계 C: 1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)우레아 (**화합물 1.86**)

[0428]

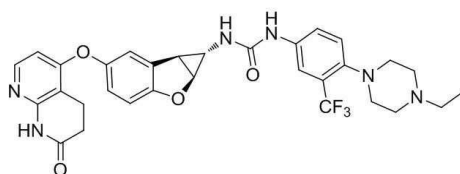


[0429]

디옥산 (3 mL) 중 **중간체 I** (60 mg, 0.16 mmol)과 단계 B의 생성물 (51 mg, 0.20 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 N<sub>2</sub> 하에 2시간 동안 교반하였다. 이 얻어진 용액을 농축하였고 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(26 mg, 수율: 30%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.49 (s, 1H), 9.67 (s, 1H-CF<sub>3</sub>COOH), 9.03 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.96 - 6.79 (m, 3H), 6.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.17 - 2.98 (m, 6H), 2.96 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H) ppm. MS: M/e 595 (M+1)<sup>+</sup>.

[0430]

**화합물 1.87**는 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 **화합물 1.86**에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.



[0431]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.49 (s, 1H), 9.46 (s, 1H-CF<sub>3</sub>COOH), 9.02 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 3H), 6.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.56-3.55 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 6H), 2.96 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 609 (M+1)<sup>+</sup>

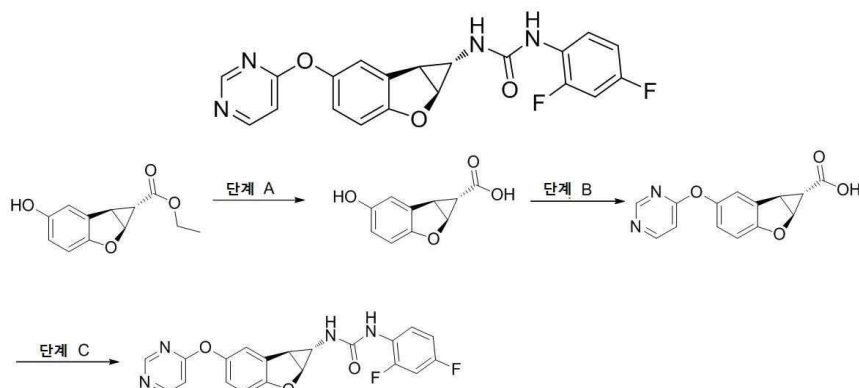
[0432]

**실시예 2: 화합물 2.1-2.16의 합성**

[0433]

**화합물 2.1:** 1-(2,4-디플루오로페닐)-3-((1S,1aS,6bS)-5-(피리미딘-4-일옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)우레아

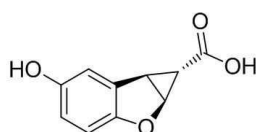




[0434]

[0435]

단계 A: (1S,1aS,6bR)-5-히드록시-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1- 카복실산



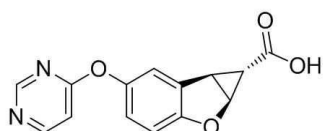
[0436]

[0437]

THF (40 mL) 중 NaOH (2N, 20 mL) 중의 (1S,1aS,6bR)-에틸 5-히드록시-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파 [b] 벤조푸란-1-카복실레이트 (**화합물 1.1** 합성 중 단계 G의 생성물, 4.4 g, 20 mmol) 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에 제거하였고 잔류물을 물로 용해하였다. 수성 상은 HCl (2 mol/L)로 pH=3-4으로 조절하였다. 백색 고체를 얻었고 공기 중에 건조하여 표제 화합물을 얻었다(3.8 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.51 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.8, 2.4Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 1.06 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H)ppm.

[0438]

단계 B: (1S,1aS,6bR)-5-(피리미딘-4-일옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파 [b]벤조푸란-1-카복실산



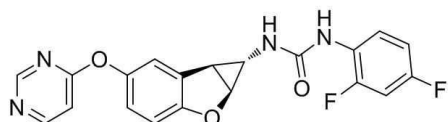
[0439]

[0440]

DMF (10mL) 중 단계 A 생성물 (576 mg, 3 mmol), 4-클로로피리미딘 히드로클로라이드 (344 mg, 3 mmol) 및 탄산 세슘 (2.9 g, 9 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물은 감압하에 농축하였고 잔류물을 H<sub>2</sub>O (20 mL)로 현탁하였다. 수성상은 HCl (2 mol/L)로 pH 약 5-6으로 조절하였다. 이 혼합물을 여과하였고 여과물은 동결건조하였고 DCM:MeOH (5:1, 100 mL)로 현탁하였다. 이 혼합물을 여과하였고 여과물은 감압하에 농축하였고 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(100 mg, 수율: 12%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 2H), 5.25 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 1.22 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H)ppm.

[0441]

단계 C: 1-(2,4-디플루오로페닐)-3-((1S,1aS,6bS)-5-(피리미딘-4-일옥시)-1a,6b- 디히드로-1H-시클로프로파 [b]벤조푸란-1-일)우레아 (**화합물 2.1**)



[0442]

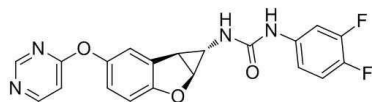
[0443]

1,4-디옥산 (2 mL) 중 단계 B 생성물(50 mg, 0.19 mmol) 용액과 Et<sub>3</sub>N (48 mg, 0.48 mmol)에 DPPA (63mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2,4-디플루오로아닐린 (25 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였고 얻어진 혼합물은 100 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물은 감압하에 농축하였다. 잔



류물은 EA (40 mL)로 희석하였고 염수 (15 mL)로 세척하였고 무수 황산 나트륨으로 건조하였다. 그 후 그 혼합물을 여과하였고 감압하에서 농축하였다. 상기잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(30 mg, 40%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.66 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.04-6.90 (m, 4H), 4.99 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J$  = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 2.27-2.25 (m, 1H)ppm. MS:  $M/e$  397( $M+1$ ) $^+$ .

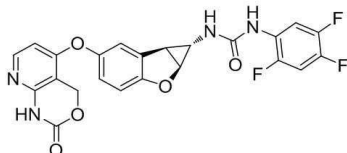
[0444] **화합물 2.2**는 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 **화합물 2.1**에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.



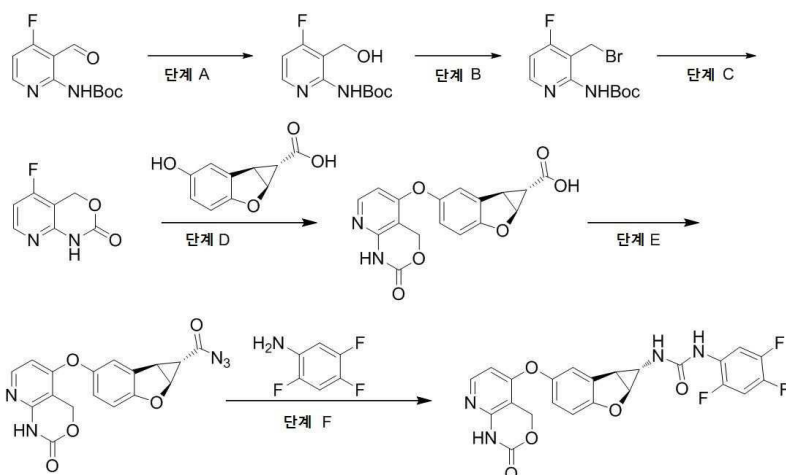
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.66 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.77 - 6.73 (m, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 1H)ppm. MS:  $M/e$  397( $M+1$ ) $^+$ .

[0445]

[0446] **화합물 2.3**: 1-((1S, 1aS, 6bS)-5-((2-옥소-2,4-디히드로-1H-피리도[2,3-d][1,3] 옥사진-5-일)옥시)-1a, 6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)우레아



[0447]



[0448]

[0449] 단계 A: 3차-부틸 4-플루오로-3-(히드록시메틸)피리딘-2-일카바메이트



[0450]

[0451] MeOH (3 mL) 중 3차-부틸 (4-플루오로-3-포밀피리딘-2-일)카바메이트 (480 mg, 2 mmol) 용액에  $\text{NaBH}_4$  (76 mg, 2 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL)과 물(5 mL)로 킨치하였고 에틸 아세테이트 (2×15 mL)로 추출하였다. 결합된 유기상은 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 여과하였고 감압하에 농축하여 표제의 화합물(460 mg, 95 %)을 백색 고체로 얻었고 이것은 다음 단계에서 그대로 이용하였다.  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H),

5.26 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm. MS:  $M/e$  243 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0452] 단계 B: 3차-부틸 3-(브로모메틸)-4-플루오로피리딘-2-일카바메이트



[0453]

[0454]  $CBr_4$  (531 mg, 1.6 mmol)를 THF (3 mL)중 단계 A 생성물 (242 mg, 1 mmol) 용액에 첨가하였다. 그 후 THF (1 mL)중 트리페닐포스핀 용액을 적가하였고 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실리카 겔 컬럼 상에 로드하였다. (EtOAc:PE = 1:3)로 용리하여 표제의 화합물을 백색 고체로 얻었다(160 mg, 52%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.38-8.35 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 4.61(s, 2H), 1.54 (s, 9H) ppm MS:  $M/e$  305 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

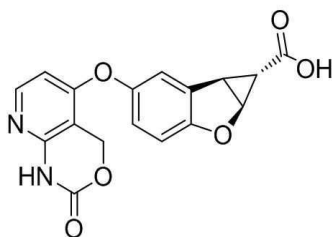
[0455] 단계 C: 5-플루오로-1H-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-2(4H)-온



[0456]

[0457] DMSO (1 mL)중 단계 B 생성물(120 mg, 0.4 mmol) 용액을 60℃ 에서 4시간 동안  $N_2$  하에 교반하였다. 그 후 물 (10 mL)을 첨가하였고 에틸 아세테이트( $3 \times 15$  mL)로 추출하였다. 결합된 유기상을 물과 염수로 세척하였고, 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 pre-TLC (EtOAc:PE = 1:1)로 정제하여 표제의 화합물 (20 mg, 30%)을 고체로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.95 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 5.37 (s, 2H) ppm. MS:  $M/e$  169 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

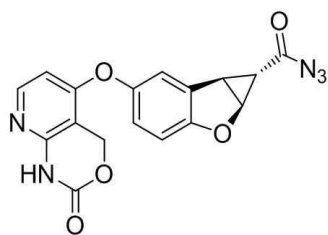
[0458] 단계 D: (1S,1aS,6bR)-5-((2-옥소-2,4-디히드로-1H-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-5-일) 옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실산



[0459]

[0460] DMF (3 mL) 중에 **화합물 2.1** 합성 중 단계 A 생성물(103 mg, 0.536 mmol), 단계 C 생성물(90 mg, 0.536 mmol) 및  $Cs_2CO_3$  (528 mg, 1.61 mmol) 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 대부분의 DMF는 제거하여 잔류물을 얻었고 이것은  $H_2O$  (10 mL)로 처리하였고,  $aq.HCl$  (2.0 M)로 pH=3~4으로 산성화하였고, EtOAc (30 mL x 4)로 추출하였다. 결합된 유기상은 염수로 세척하였고  $Na_2SO_4$  로 건조하였고 농축하였고 prep-HPLC로 정제하여 타겟 화합물을 백색 고체로 얻었다 (30 mg, 16.5%). MS:  $M/e$  341( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[0461] 단계 E: (1S,1aS,6bR)-5-((2-옥소-2,4-디히드로-1H-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-5-일) 옥시)- 1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카보닐 아지드



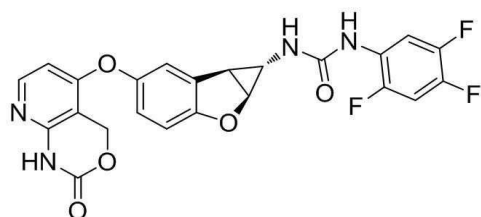
[0462]

[0463]

단계 D의 생성물 (30 mg, 0.088 mmol)과 Et<sub>3</sub>N (8.9 mg, 0.088 mmol)를 DMF (2 mL)에 용해시켰고, 그후 DPPA (24 mg, 0.088 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 첨가 이후, 이 반응물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물은 H<sub>2</sub>O (20 mL)로 처리하였고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 결합된 유기상은 염수로 세척하였고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하였고 농축하여 조 생성물(100%)을 얻었고 이것은 다음 단계에서 그대로 이용하였다. MS: M/e 366 (M+1)<sup>+</sup>.

[0464]

단계 F: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-옥소-2,4-디히드로-1H-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-5-일) 옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)우레아 (**화합물 2.3**)



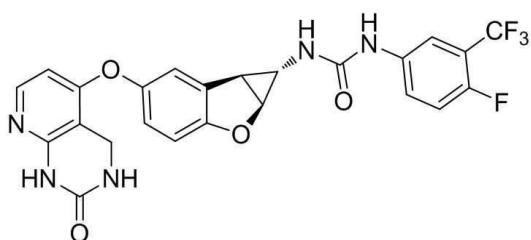
[0465]

[0466]

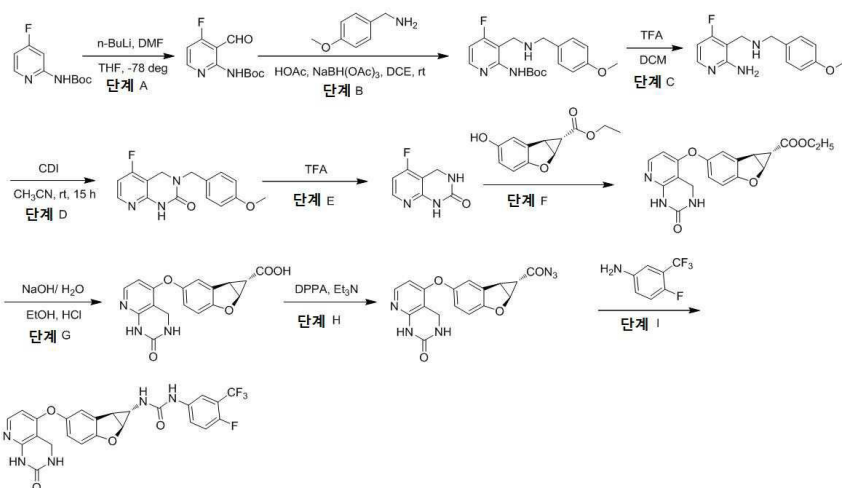
디옥산 (1 mL) 중 단계 E 생성물(조, 0.088 mmol)과 2,4,5-트리플루오로아닐린 (13 mg, 0.088 mmol) 혼합물을 80°C에서 한시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었고 이것은 *prep*-HPLC로 정제하여 타겟 화합물을 백색 고체로 얻었다(12 mg, 28%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.99 - 2.97 (m, 1H), 2.25 - 2.27 (m, 1H)ppm. MS: M/e 485 (M+1)<sup>+</sup>.

[0467]

**화합물 2.4:** 1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-5-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일) 우레아



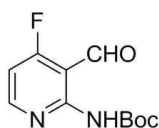
[0468]



[0469]

[0470]

단계 A: 3차-부틸 (4-플루오로-3-포미르피리딘-2-일)카바메이트



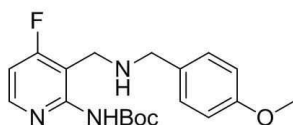
[0471]

[0472]

200 mL의 테트라히드로퓨란 중 3차-부틸 (4-플루오로-3-포미르피리딘-2-일)카바메이트 ( 20.0 g, 94.24 mmol ) 용액에 98 mL 의 n-부틸리튬 ( 2.4 M, 235.60 mmol)을 -78 ℃에서 N<sub>2</sub> 하에 적가하였다. 이 혼합물은 1시간 동안 -78 ℃에서 교반하였다. 그 후 DMF (13.7 g, 188.48 mmol)를 -78 ℃에서 0.5시간 동안 적가하였다. 이 혼합물을 -70 ℃에서 1시간 동안 교반하였고(TLC로 관찰) HOAc (25.44 g, 424.08 mmol)로 -60 ℃에서 퀀치하였다. 혼합물 용액의 pH가 6 이하임을 확인해야 한다. 그 후 이 용액을 실온(rt)으로 따뜻하게 하였고 물(200 mL)로 세척하였고 EtOAc (100 mL×3)로 추출하였다. 이 결합된 유기상은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조하였고 농축하였고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA = 1:1 로 용출)로 정제하여 표제의 화합물을 백색 고체로 얻었다 (3.2, 수율: 14%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.54 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H).

[0473]

단계 B: 3차-부틸 (4-플루오로-3-(((4-메톡시벤질)아미노)메틸)피리딘-2-일) 카바메이트



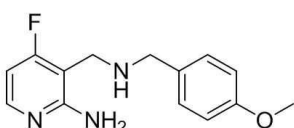
[0474]

[0475]

1,2-디클로로에탄 (30 mL) 중 단계 A 생성물(2.67 g, 11.11 mmol) 용액과 (4-메톡시페닐)메탄아민 (1.83 g, 13.33 mmol)에 아세트산 (666 mg, 11.11 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이 용액에 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11.77 g, 55.55 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EA = 1/1)이 반응이 완료되었음을 보여주었다. 이 얻어진 용액을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 퀀치하였고 EA (100 mL×3)로 추출하였다. 결합된 유기상은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>으로 건조하였고 농축하였고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA = 1:1로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(2 g, 수율: 50%). MS: M/e 362 (M+1)<sup>+</sup>.

[0476]

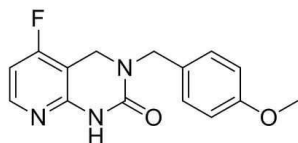
단계 C: 4-플루오로-3-(((4-메톡시벤질)아미노)메틸)피리딘-2-아민



[0477]

[0478] DCM (2 mL)중 단계 B 생성물(2g, 5.53 mmol) 용액에 TFA (5 mL)를 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. TLC (DCM/MeOH = 20/1)가 이 반응이 완료되었음을 보여주었다. 얻어진 용액을 감압하에 농축하였고 잔류물은 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 pH = 7~8 까지 중화하였고 그후 DCM (50 mL×3)으로 추출하였다. 이 결합 유기상은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>으로 건조하였고 농축하였고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(실리카 무게: 10 g, DCM/MeOH = 20:1로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(900 mg, 수율 = 64%). MS: M/e 262 (M+1)<sup>+</sup>.

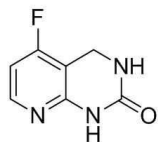
[0479] 단계 D: 5-플루오로-3-(4-메톡시벤질)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2(1H)-온



[0480]

[0481] CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 중 단계 C의 생성물 (880 mg, 3.36 mmol), CDI (1.64 g, 10.10 mmol)의 혼합물을 50 °C에서 N<sub>2</sub>하에 2시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EA = 1/1)가 반응이 완료되었음을 보여주었다. 얻어진 용액을 여과하였고 이 고체는 물 (10 mL) 뒤이어 메탄올 (10 mL)로 세척하여 표제의 화합물을 백색 고체로 얻었다(300 mg, 수율: 31%). MS: M/e 288 (M+1)<sup>+</sup>.

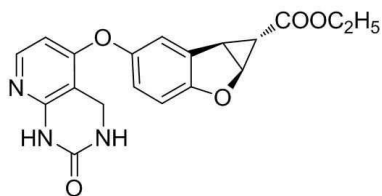
[0482] 단계 E: 5-플루오로-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2(1H)-온



[0483]

[0484] 밀봉 튜브 안에서 단계 D 생성물(300 mg, 1.04 mmol)을 TFA (3 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 85 °C 에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 냉각하였고 감압하에 농축하여 잔류물(170 mg, 수율: 98%)을 얻었고 이것은 다음 단계에서 그대로 이용하였다. MS: M/e 168 (M+1)<sup>+</sup>.

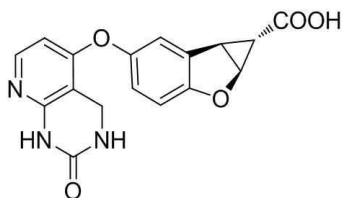
[0485] 단계 F: (1S,1aS,6bR)-에틸 5-((2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-5-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실레이트



[0486]

[0487] DMF (2 mL)중 단계 E 생성물(100 mg, 0.60 mmol), (1S,1aS,6bR)-에틸 5-히드록시-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실레이트 (**화합물 1.1** 합성 중 단계 G 생성물, 131 mg, 0.60 mmol) 및 칼륨 3차-부톡시드 (71 mg, 0.63 mmol) 혼합물을 120 °C에서 2시간 동안 교반하였다(LC\_MS로 관찰). 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 과량의 용매를 제거하였고, 잔류물을 물(2 mL)로 세척하였고, 검은색 고체가 형성되었고 여과하여 조 생성물( 120 mg, 수율: 55%)을 얻었고 이것은 다음 단계에서 그대로 이용하였다. MS: M/e 368 (M+1)<sup>+</sup>.

[0488] 단계 G: (1S,1aS,6bR)-5-((2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘 -5-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실산



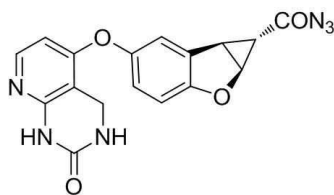
[0489]

[0490]

단계 F의 생성물 (120 mg, 0.33 mmol)을 에탄올 (3 mL)에 희석하였고 H<sub>2</sub>O (2 mL)중에 NaOH (26 mg, 0.66 mmol)를 적가하였다. 이 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였고 그후 HCl (2 mol/L)수용액을 pH=5~6까지 첨가하였다. 얻어진 용액을 농축하였고 잔류물을 물 (5 mL)로 세척하였다. 고체가 형성되었고 여과하여 표제 화합물(88 mg, 수율: 79%)을 얻었고 이것은 다음 단계에서 그대로 이용하였다. MS: M/e 340 (M+1)<sup>+</sup>.

[0491]

단계 H: (1S,1aS,6bR)-5-((2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-5-일) 옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카보닐 아지드



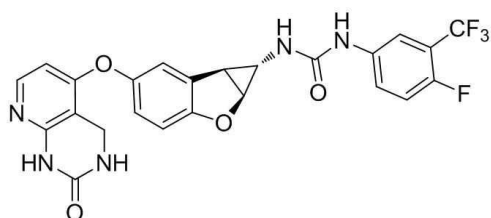
[0492]

[0493]

1,4-디옥산 (5 mL) 중 0 °C 의 단계 G 생성물(60 mg, 0.18 mmol) 용액에 Et<sub>3</sub>N (45 mg, 0.44 mmol) 뒤이어 DPPA (59 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 이 얻어진 혼합물을 주위 온도로 따뜻하게 하였고 5시간 동안 교반하였다. 이 얻어진 용액은 다음 단계에서 그대로 이용하였다.

[0494]

단계 I: 1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘-5-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)우레아 (**화합물 2.4**)



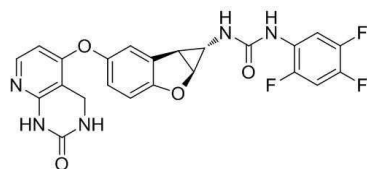
[0495]

[0496]

1,4-디옥산 (2 mL) 중 단계 H의 용액에 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (35 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 100 °C에서 N<sub>2</sub> 하에 2시간 동안 교반하였다(LC-MS로 관찰). 이 얻어진 용액을 감압하에 농축하였고 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(4.5 mg, 5%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.46 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 3H), 6.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H) ppm. MS: M/e 516 (M+1)<sup>+</sup>.

[0497]

**화합물 2.5**는 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 **화합물 2.4**에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.

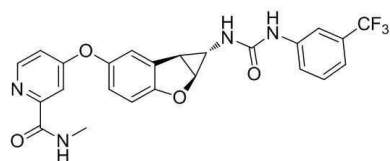


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H) ppm. MS: *M/e* 484 (*M*+1)<sup>+</sup>.

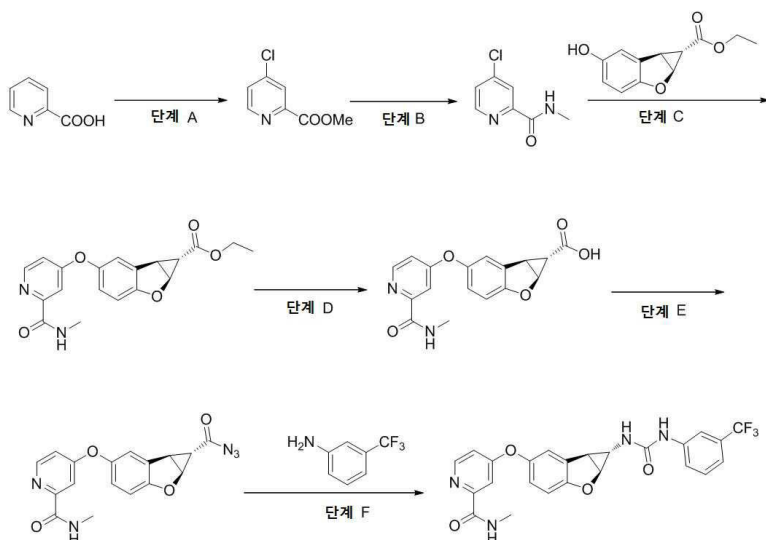
[0498]

[0499]

**화합물 2.6:** N-메틸-4-(((1*S*, 1*aS*, 6*bS*)-1-(3-(3-(트리플루오로메틸)페닐) 우레이도)-1*a*, 6*b*-디히드로-1*H*-시클로프로파[b]벤조푸란-5-일)옥시)피콜린아미드



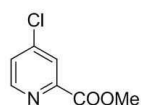
[0500]



[0501]

[0502]

단계 A: 메틸 4-클로로피콜리네이트



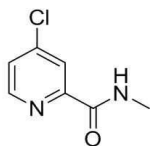
[0503]

[0504]

무수 DMF (1 mL)를 황염소산 디클로라이드 (sulfurous dichloride) (30 mL)에 45 °C 에서 서서히 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였고 그 후 피콜린산 (10 g, 81 mmol)을 30분 동안 첨가하였다. 이 얻어진 용액을 72°C에서 16시간 동안 가열하여 황색 고체를 생성하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하였고 톨루엔 (50 mL)으로 희석하였고 20 mL로 농축하였다. 톨루엔 첨가/농축 과정은 두 번 반복하였다. 이 얻어진 용액과 고체를 내부 온도를 55°C 미만으로 유지하기 위해 아이스 배스에서 20 mL 메탄올에 첨가하였다. 이 혼합물은 실온에서 45분 동안 교반하였고 5°C로 냉각하였고 에틸 에테르 (20 mL)로 적상함으로 처리하였다. 이 얻어진 고체를 여과하였고 에틸 에테르 (20 mL)로 세척하였고 35 °C 미만으로 건조하여 황백색(white yellow) 고체를 제공하였다. 이 고체를 뜨거운 물(50 mL, 45 °C)로 용매화 후, 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 8~9로 조절하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였고 유기상을 농축하여 원하는 황백색(off-white) 고체를 얻었다(5.5 g, 수율: 39.6%).



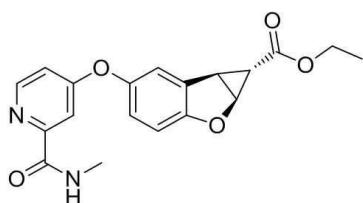
[0505] 단계 B: 4-클로로-N-메틸피콜린아미드



[0506]

[0507] 메탄올 (60 mL) 중 단계 A 생성물(5.5 g, 32.2 mmol) 용액에 메탄올 (2.2 mL) 중의 메틸아민을 5 °C에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0 ~ 5 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 40 ~ 50 °C에서 증발시켜 표제의 화합물을 황색 고체로 얻었다 (6.2 g, 수율: 90%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.85 (br, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H). MS: *M/e* 171 (*M*+1)<sup>+</sup>.

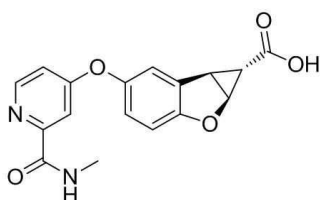
[0508] 단계 C: (1*S*,1*aS*,6*bR*)-에틸 5-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-1*a*,6*b*-다히드로-1*H*-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실레이트



[0509]

[0510] DMF (20 mL) 중 단계 B 생성물(1.5 g, 8.82 mmol), **중간체 I** (1.94 g, 8.82 mmol) 및 탄산 세슘 (3.45 g, 10.6 mmol)의 혼합물을 110 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하여 반응을 퀀치하였고 이것을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 결합된 유기상을 염수로 세척하였고 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (실리카 겔 무게: 30 g, 용출: EA/PE: 1/3)로 정제하여 표제의 화합물을 황색 고체로 얻었다(1.4 g, 수율: 44.9%). MS: *M/e* 355 (*M*+1)<sup>+</sup>.

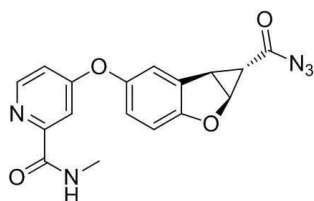
[0511] 단계 D: (1*S*,1*aS*,6*bR*)-5-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-1*a*,6*b*-다히드로 -1*H*-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실산



[0512]

[0513] THF/H<sub>2</sub>O (8 mL/2 mL) 중 단계 C 생성물(1.4 g, 4.0 mmol) 교반 용액에 수산화나트륨 수성 용액 (4 mL, 2 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 농축하였고 잔류물은 20 mL 물에 용해시켰다. 염산 (2 mol/L)을 첨가하여 pH를 7로 조절하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기상은 염수로 세척하였고 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 감압하에 농축하였다. 황색 고체의 잔류물(800 mg, 수율: 61.5%)은 다음 단계에서 그대로 이용하였다. MS: *M/e* 327 (*M*+1)<sup>+</sup>.

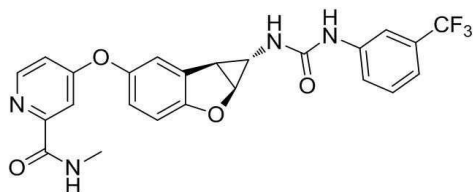
[0514] 단계 E: (1*S*,1*aS*,6*bR*)-5-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-1*a*,6*b*-다히드로 -1*H*-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카보닐 아지드



[0515]

[0516] DMF (10 mL) 중 단계 D 생성물(400 mg, 1.23 mmol) 용액에 Et<sub>3</sub>N 뒤이어서 DPPA를 0 °C에서 첨가하였다. 이 얻어진 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하였고 5시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하였고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 결합된 추출상은 염수로 세척하였고 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 감압하에 농축하였다. 황색 오일의 잔류물(300 mg, 수율: 69.8 %)은 다음 단계에서 그대로 이용하였다. MS: M/e 352 (M+1)<sup>+</sup>.

[0517] 단계 F: N-메틸-4-(((1S, 1aS, 6bS)-1-(3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-5-일)옥시)피콜린아미드 (**화합물 2.6**)

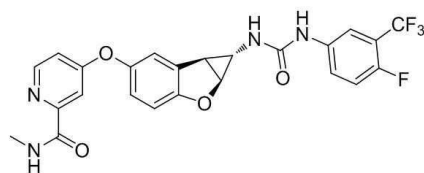


[0518]

[0519] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 단계 E의 생성물(100 mg, 0.28 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)아닐린 (45.9 mg, 0.28 mmol)의 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고 잔류물을 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(40.09 mg, 수율: 29%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.97 (s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H) ppm. MS: M/e 485 (M+1)<sup>+</sup>.

[0520] **화합물 2.7 -2.8**는 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 **화합물 2.6**에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.

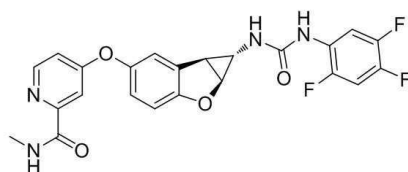
#### 화합물 2.7



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.33 - 2.27 (m, 1H) ppm. MS: M/e 503 (M+1)<sup>+</sup>.

[0521]

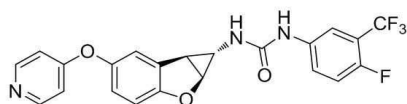
#### 화합물 2.8



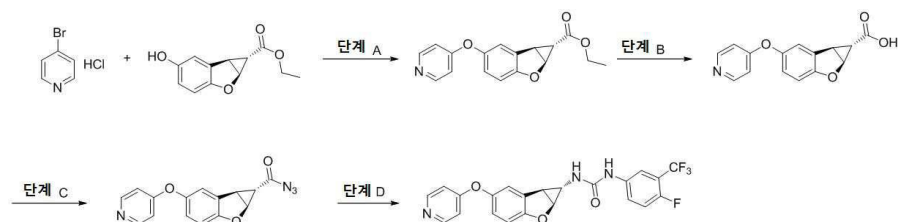
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.84 - 8.70 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.07 (m, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 5.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H) ppm. MS: M/e 471 (M+1)<sup>+</sup>.

[0522]

[0523] **화합물 2.9**: 1-(((1S, 1aS, 6bS)-5-((2-아미노피리딘-4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)-3-(2,4-디플루오로페닐)우레아



[0524]



[0525]

[0526]

단계 A: (1S,1aS,6bR)-에틸 5-(피리딘-4-일옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파 [b]벤조푸란-1-카복실레이트

[0527]

[0528]

DMF (30 mL) 중 (1S,1aS,6bR)-에틸 5-히드록시-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파 [b]벤조푸란-1-카복실레이트 (화합물 1.1의 합성 중 단계 G 생성물, 2.2 g, 10 mmol), 4-브로모피리딘 히드로클로라이드 (1.95 g, 10 mmol), 탄산 세슘 (9.8 g, 30 mmol) 및 요오드화 구리(I)(cat.)의 혼합물을 130℃에서 8시간 동안 교반하였다. 이 반응을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물은 농축하였고 EA (400 mL)로 희석하였고 염수(100 mL x 3)로 세척하였고 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 농축하였다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 /EtOAc 2:3)로 정제하여 타겟 화합물을 오일로 얻었다(0.41 g, 15%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.47 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 - 6.96 (m, 2H), 6.89 (br.s, 2H), 5.30 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.2, 12 Hz, 2H), 3.37 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 1.39 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ppm.

[0529]

단계 B: (1S,1aS,6bR)-5-(피리딘-4-일옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b] 벤조푸란-1-카복실산

[0530]

[0531]

NaOH (2N, 2 mL, 4 mmol)중 단계 A 생성물(400 mg, 1.3 mmol)과 THF (8 mL) 혼합물을 60 °C에서 4시간 동안 교반하였다. THF를 제거하고 잔류물을 H<sub>2</sub>O (10 mL)로 희석하였고 2N HCl로 pH = 6으로 조절하였다. 고체를 얻었고 건조하여 생성물(270 mg, 77%)을 황백색 고체로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.65 (br.s, 1H), 8.43 (br.s, 2H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 5.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 1.20 - 1.16 (m, 1H). ppm.

[0532]

단계 C: (1S,1aS,6bR)-5-(피리딘-4-일옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b] 벤조푸란-1-카보닐 아지드

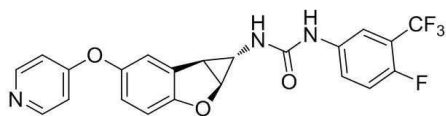
[0533]

[0534]

DMF (5 mL)중 단계 B 생성물 (270 mg, 1 mmol) 용액 및 Et<sub>3</sub>N (303 mg, 3 mmol)에 DPPA (330mg, 1.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EA (150 mL)로 희석하였고 염수(30 mL x 3)로 세척하였고 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 농축하여 조 생성물(280 mg, 92%)을 갈색 오일로 얻었고 이것은 다음 단계에서 그대로 이용하였다.

[0535]

단계 D: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-아미노피리딘-4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)-3-(2,4-디플루오로페닐)우레아 (화합물 2.9)



[0536]

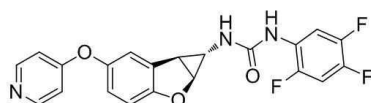
[0537]

디옥산 (2 mL)중 단계 C 의 생성물(90 mg, 0.25 mmol) 및 4-플루오로-3- (트리플루오로메틸)아닐린 (50 mg, 0.28 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 농축하였고 잔류물을 그대로 prep-TLC(석유 에테르 /EtOAc 1:3) 정제하였고 그리고 prep-HPLC로 더 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(10 mg, 12%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.03 (s, 1H), 8.45-8.40 (m, 2H), 7.98 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.97-6.93(m, 2H), 6.90 - 6.85 (m, 3H), 4.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.29-2.27(m, 1H). MS: M/e 446 (M+1)<sup>+</sup>

[0538]

**화합물 2.10 -2.11**는 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 **화합물 2.9** 에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.

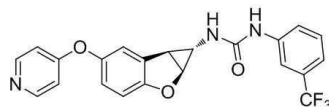
#### 화합물 2.10



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.73-8.68 (m, 2H), 8.60-8.55 (m, 1H), 8.19-8.09 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 3H), 5.05 (d, *J* = 5.6Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.31-2.90 (m, 1H). MS: M/e 414(M+1)<sup>+</sup>

[0539]

#### 화합물 2.11

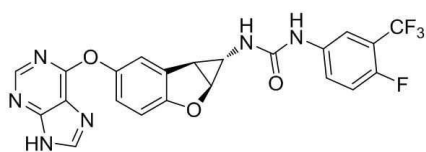


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.32-9.25 (m, 1H), 8.65-8.55 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.57-8.53 m, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.31-2.28 (m, 1H). MS: M/e 428 (M+1)<sup>+</sup>

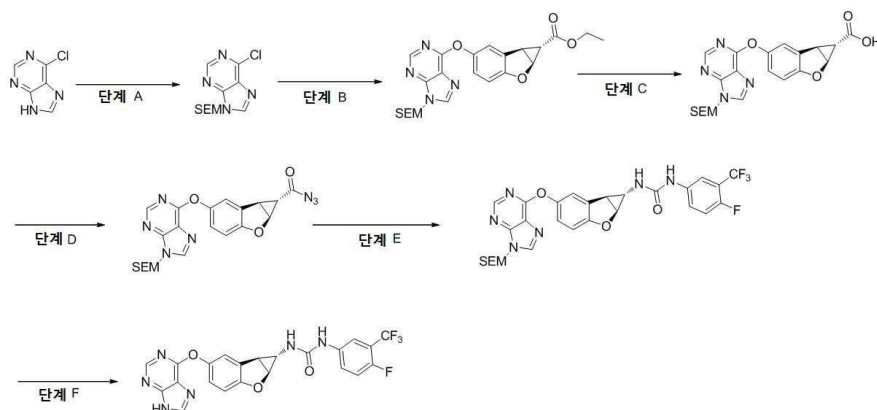
[0540]

[0541]

**화합물 2.12:** 1-((1S,1aS,6bS)-5-((9H-퓨린-6-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)-3-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

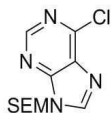


[0542]



[0543]

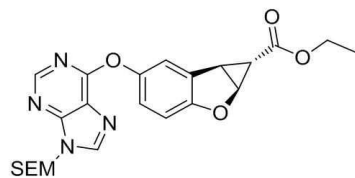
[0544] 단계 A: 6-클로로-9-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-9H-퓨린



[0545]

[0546] DMF (30 mL) 중 6-클로로-9H-퓨린 (2 g, 13mmol) 및 탄산칼륨 (3.6 g, 26 mmol) 용액에 (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란 (3.3 g, 19.5 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 물(50 mL)을 첨가하여 반응을 퀀치하였고 EA (2 x 30 mL)로 추출하였다. 결합된 유기상은 염수로 세척하였고 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 감압하에 농축하였다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (용출: EA/PE: 1/10)로 정제하여 표제의 화합물을 무색의 액체로 얻었다(2.1 g, 수율: 65.6%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.67 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 0.98 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)ppm. MS:  $M/e$  285 ( $M+1$ ) $^+$

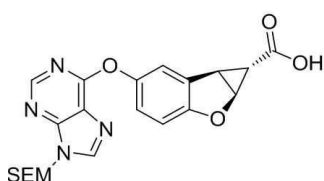
[0547] 단계 B: (1S,1aS,6bR)-에틸 5-((9-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-9H-퓨린-6-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실레이트



[0548]

[0549] 톨루엔 (25 mL) 중 단계 A 생성물(1.5 g, 8.3 mmol), (1S,1aS,6bR)-에틸 5-히드록시-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실레이트 (**화합물 1.1** 합성 중 단계 G 생성물, 1.9 g, 8.6 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (700 mg, 0.76 mmol), X-Phos (500 mg, 1.05 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.8 g, 20.3 mmol)의 혼합물을  $\text{N}_2$ 하에 2시간 동안 환류하였다. 이 혼합물에 50 mL의 EA를 첨가하였고 셀라이트 패드를 통해 여과하였고 여과물은 감압하에 농축하였다. 잔류물은 실리카-겔 컬럼 크로마토그래피 (용출: PE/EA: 5/1 ~ 2/1)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(0.92 g, 24%). MS:  $M/e$  469 ( $M+1$ ) $^+$ .

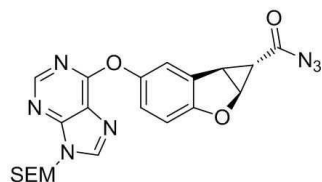
[0550] 단계 C: (1S,1aS,6bR)-5-((9-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-9H-퓨린-6-일) 옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실산



[0551]

[0552] THF (15 mL) 중 단계 B 생성물(800 mg, 1.71 mmol) 용액에 NaOH 수용액(2 M, 5 mL)을 주위 온도에서 첨가하였고 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. HCl (1 M)를 적가하여 pH를 3으로 조절하였다. EA (15 mL x 3)을 첨가하여 생성물을 추출하였다. 결합된 추출물은 염수(20 mL x 2)로 세척하였고 건조하고 농축하여 표제 화합물을 갈색 고체로 얻었다(720 mg, 96%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.59 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.26 (dd,  $J$  = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 1.23 (dd,  $J$  = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), -0.07 (s, 9H). MS:  $M/e$  441 ( $M+1$ ) $^+$ .

[0553] 단계 D: (1S,1aS,6bR)-5-((9-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-9H-퓨린-6-일) 옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카보닐 아지드



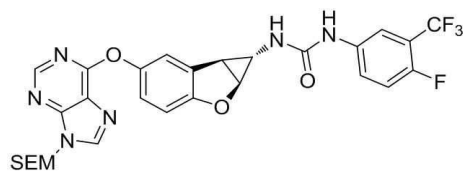
[0554]

[0555]

DMF (10 mL) 중 단계 C 생성물(1.0 g, 2.3 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (586 mg, 5.8 mmol) 용액에 DMF (10 mL)를 0 °C에서 첨가하였다. 이 반응 화합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EA (200 mL)로 희석하였고 염수(50 mL x 3)로 세척하였다. 유기상은 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 감압하에 농축하였다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (실리카 중량: 10 g, 석유 에테르/EA: 3/2, 500 mL)로 정제하여 타겟 화합물을 얻었다 (1.0 g, 93%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.41 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 3H), 1.49 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 0.86 - 0.80 (m, 2H), -0.11 (s, 9H)ppm.

[0556]

단계 E: 1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((9-((2- (트리메틸실릴)에톡시)메틸)-9H-퓨린-6-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)우레아



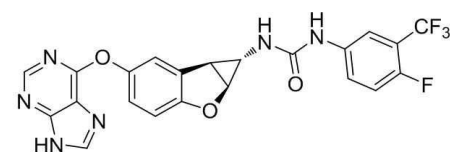
[0557]

[0558]

1,4-디옥산 (5 mL) 중 단계 D 생성물(230 mg, 0.5 mmol) 및 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (107 mg, 0.6 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축하였고 잔류물은 그대로 실리카 겔 크로마토그래피 (실리카 무게 5 g, 석유 에테르/EA: 1/2, 500 mL)로 정제하여 타겟 화합물을 얻었다(200 mg, 65%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.01 - 6.97(m, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.95 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.24 (m, 1H), 0.84 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H)ppm.

[0559]

단계 F: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((9H-퓨린-6-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파 [b]벤조푸란-1-일)-3-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (**화합물 2.12**)



[0560]

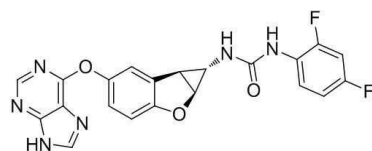
[0561]

HCl (g)/EtOH (5M, 8 mL) 중 단계 B 생성물 (50mg, 0.08 mmol) 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후 이 혼합물을 NH<sub>3</sub> (g) / MeOH (10.0 M, 10 mL)에 -20 °C에서 부었다. 이 혼합물을 감압하에 농축하였고 잔류물을 DCM (30 mL)으로 희석하였다. 유기상은 H<sub>2</sub>O (15 mL x 2)로 세척하였다. 수성상은 감압하에 농축하였고 DCM (30 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물을 여과하였고 여과물은 농축하였다. 잔류물은 *prep*-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(10 mg, 27%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.01-8.98 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.30-2.28 (m, 1H)ppm. MS: M/e 487 (M+1)<sup>+</sup>.

[0562]

**화합물 2.13**은 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 **화합물 2.12**에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.



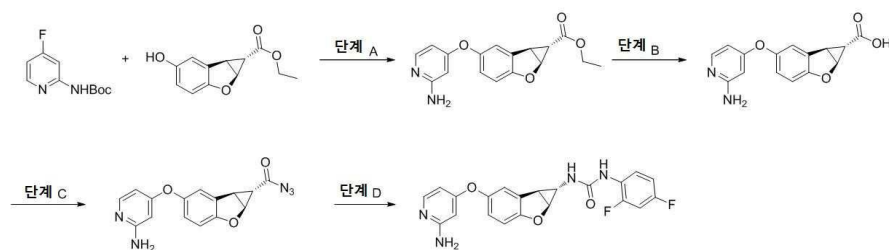
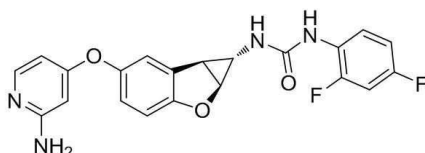


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 – 7.93 (m, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.02 – 6.87 (m, 4H), 4.96 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 2.94 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H). MS:  $M/e$  437( $M+1$ ) $^+$ .

[0563]

[0564]

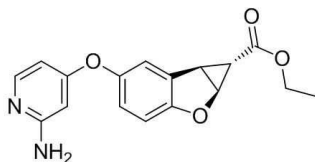
**화합물 2.14:** 1-((1S, 1aS, 6bS)-5-((2-아미노피리딘-4-일)옥시)-1a, 6b-디히드로 -1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-일)-3-(2, 4-디플루오로페닐)우레아



[0565]

[0566]

단계 A: (1S, 1aS, 6bR)-에틸 5-((2-아미노피리딘-4-일)옥시)-1a, 6b-디히드로-1H- 시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실레이트



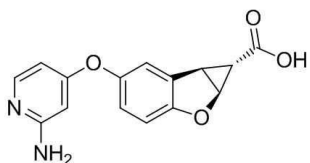
[0567]

[0568]

DMF (50 mL) 중 (1S, 1aS, 6bR)-에틸 5-히드록시-1a, 6b-디히드로-1H-시클로프로파 [b]벤조푸란-1-카복실레이트 (**화합물 1.1** 합성 중 단계 G 생성물, 2.2 g, 10 mmol), 3차-부틸 (4-플루오로피리딘-2-일)카바메이트 (2.1 g, 10 mmol) 및 탄산 세슘 (6.5 g, 20 mmol) 혼합물을 100  $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물은 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물은 감압하에 농축하였다. 잔류물은 EA (300 mL)로 희석하였고 염수(100 mL x 3)로 세척하였고 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 감압하에 농축하였다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (실리카 무게: 20 g, 석유 에테르/EA: 2/3, 1500 mL)로 정제하여 타겟 화합물을 갈색 오일로 얻었다(1.0 g, 30%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 2H), 6.16 (dd,  $J$  = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.81 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 5.35 (dd,  $J$  = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 4.17 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (dd,  $J$  = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 1.39 (dd,  $J$  = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 1.27 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H)ppm.

[0569]

단계 B: (1S, 1aS, 6bR)-5-((2-아미노피리딘-4-일)옥시)-1a, 6b-디히드로-1H- 시클로프로파[b]벤조푸란-1-카복실산



[0570]

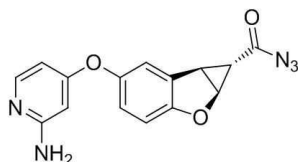
[0571]

수산화나트륨 수용액 (2 mol/L, 2 mL, 4 mmol) 중 단계 A 생성물(600 mg, 2 mmol)과 THF (8 mL) 혼합물을 60



℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에 제거하였고, 잔류물은 H<sub>2</sub>O (8 mL)로 희석하였고 HCl (2 mol/L)로 pH를 약 6으로 조절하였다. 고체를 얻었고 공기중에 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(500 mg, 수율: 88%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.09 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 1.15 - 1.13 (m, 1H)ppm.

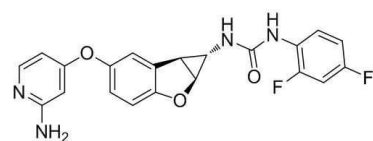
[0572] 단계 C: (1S,1aS,6bR)-5-((2-아미노피리딘-4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파[b]벤조푸란-1-카보닐 아지드



[0573]

[0574] DMF (5 mL) 중 단계 B 생성물(100 mg, 0.35 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (89 mg, 0.88 mmol) 용액에 DPPA (116mg, 0.42 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EA (60 mL)로 희석하였고 염수(20 mL x 3)로 세척하였다. 유기상은 무수 황산 나트륨으로 건조하였고 감압하에 농축하여 조 생성물(100 mg, 93%)을 얻었고 이것은 다음 단계에서 그대로 이용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.14 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 1.45 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H)ppm.

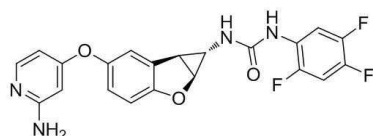
[0575] 단계 D: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-아미노피리딘-4-일)옥시)-1a,6b-디히드로-1H-시클로프로파 [b]벤조푸란-1-일)-3-(2,4-디플루오로페닐)우레아 (화합물 2.14)



[0576]

[0577] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 단계 C의 생성물 (50 mg, 0.16 mmol) 및 2,4- 디플루오로 아닐린 (25 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 100 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축하였고 잔류물은 그대로 *prep*-HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 백색 고체로 얻었다(5 mg, 8%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.34 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.05 - 6.95 (m, 4H), 6.65 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.26 (m, 1H)ppm.

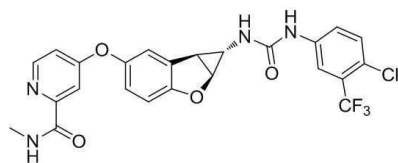
[0578] 화합물 2.15는 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 화합물 2.14 에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 (s, 1H), 8.28 - 8.08 (m, 1H, HOOH), 7.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 2H), 6.11 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H)ppm. MS: M/e 429(M+1)<sup>+</sup>.

[0579]

[0580] 화합물 2.16는 당업자에 의해 인정될 수 있는 적절한 조건 하에 화합물 2.6에 대해 기재된 상기 절차에 따라 제조하였다.



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.82 – 8.74 (m, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.12 (dd,  $J$  = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 5.02 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.79 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 3H), 2.34 – 2.26 (m, 1H)ppm. MS:  $M/e$  519 ( $M+1$ ) $^+$

[0581]

[0582]

#### Raf IC<sub>50</sub> 분석 프로토콜

[0583]

본원에서 개시된 화합물은 시간-분해 형광 에너지 전이 분석에서 B-Raf (V600E) (PV3849, Invitrogen 으로부터) 또는 C-Raf (Y340D/Y341D) (PV3805, Invitrogen 으로부터)에 대하여 시험되었다. 분석은 0.0625nM B-Raf 또는 0.5nM C-Raf, 25 mM Tris pH7.4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EGTA, 0.5 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 5 mM 베타-글리세로포스페이트, 0.01% Triton X-100, 2.5 mM DTT, 0.1% BSA, 0.1 mM ATP, 13.7 nM GST-태그된 MEK1 (K97R 돌연변이를 갖는 전장(Full-length) 단백질, 박테리아의 발현 시스템으로부터 정제된 재조합체 단백질) 및 본원에서 개시된 0-5  $\mu$ M 화합물 (1% DMSO의 최종 농도)를 함유하는 반응물 (10  $\mu$ L)에서 수행되었다. 그 효소를 실온에서 60분 동안 상기 화합물로 배양하였고, 그 반응을 ATP 및 GST-MEK1를 첨가함으로써 개시하였다. 실온에서 60분 동안 반응 후, 동일한 부피의 정지/검출 (stop/detection) 용액을 제조자의 지시 (CisBio Bioassays)에 따라 첨가하였다. 상기 정지/검출 용액은 25 mM Tris pH7.4, 400 mM KF, 50 mM EDTA, 0.01% BSA 및 0.01% Triton X-100을 함유하는 완충제 중의 Eu<sup>3+</sup> 크립테이트-결합된 (conjugated) 항-포스포 MEK1/2 (Ser217/221) 래빗 다중클론성 항체 및 d2-결합된 항-GST 마우스 단일클론항체를 포함하였다. 플레이트를 밀봉하였고, 실온에서 2 시간 동안 배양하였고, TR-FRET 신호 (337 nm 파장에서 여기 (excitation)를 갖는, 620 nm에서 방출에 대한 665 nm에서 형광 방출의 비율)가 PHERAstar FS 플레이트 리더 (BMG Labtech) 상에 기록되었다. MEK1의 인산화는 항-GST 항체 상의 수용체 d2에 매우 인접한 형광 공여체 (Eu<sup>3+</sup> 크립테이트(cryptate))에 놓인 GST-MEK1 단백질과 항-포스포-MEK1/2 항체의 결합을 초래하였고, 따라서 공여체 형광단 (620 nm) 으로부터 수용체 형광단(665 nm)으로의 고도의 형광 공명 에너지 전이를 야기하였다. RAF 키나아제 활성의 저해는 TR-FRET 신호의 감소를 야기하였다. 각각의 화합물에 대한 IC<sub>50</sub>은 그래프패드 프리즘 소프트웨어(Graphpad Prism software)에 의한 4-파라미터 로지스틱모델로 용량-반응 % 저해 데이터를 피팅하여 유도되었다.

[0584]

#### WT B-Raf IC<sub>50</sub> 분석 프로토콜

[0585]

본원에서 개시된 화합물은 시간-분해 형광 에너지 전이 분석에서 야생형 B-Raf (PV3848, Invitrogen로부터)에 대하여 시험되었다. 분석은 0.5nM B-Raf, 25 mM Tris pH7.4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EGTA, 0.5 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 5 mM 베타-글리세로포스페이트, 0.01% Triton X-100, 2.5 mM DTT, 0.1% BSA, 2.9  $\mu$ M 또는 2.5 mM ATP, 10 nM GST-태그된 MEK1 (K97R 돌연변이를 갖는 전장 단백질, 박테리아의 발현 시스템으로부터 정제된 재조합체 단백질) 및 본원에서 개시된 0-10  $\mu$ M 화합물 (1% DMSO의 최종 농도)를 함유하는 반응물 (10  $\mu$ L)에서 수행되었다. 그 효소를 실온에서 120분 동안 상기 화합물로 배양하였고, 그 반응을 ATP 및 GST-MEK1를 첨가함으로써 개시하였다. 실온에서 60분 동안 반응 후, 25 mM Tris pH7.4, 400 mM KF, 50 mM EDTA, 0.1% BSA, 0.01% Triton X-100, 1회 테스트의 Eu<sup>3+</sup> 크립테이트-결합된 래빗 다중클론성 항체 항-포스포 MEK1/2 (Ser217/221) 및 1회 테스트의 d2-결합된 마우스 단일클론 항체 항-글루타티온 S-트랜스퍼라제를 함유하는 동일한 부피의 정지 완충제를 상기 반응물이 정지하도록 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하였고, 실온에서 1.5 시간 동안 배양하였고, TR-FRET 신호가 BMG PHERAstar FS 기기 상에 기록되었다. 각각의 화합물에 대한 IC<sub>50</sub>은 그래프패드 프리즘 소프트웨어에 의한 비 선형 회귀를 이용하여 계산하였다.

[0586]

#### P61-A375 세포 발현

[0587]

포유류 세포에서 p61을 발현하도록, p61 (Poulikakos *et al.*, Nature. 2011 Nov 23; 480(7377):387-90)를 인코딩하는 cDNA를 Genscript에 의해 합성하였고, pLVX-IRES-Puro 벡터 (Clontech) 내로 복제하였다. 상기 cDNA

는 C-말단에 삽입되어지는 flag-에피토프의 시퀀싱을 인코딩하는 p61 의 변형된 형태로, 단백질의 flag-태그된 형태의 발현을 야기한다. A375 세포는 Flag-p61 발현 플라스미드로 안정되게 형질감염(transfected)되었고, 0.3ng/mL 퓨로마이신 (Invitrogen)을 함유하는 DMEM 로 선택하였다. 세포들은 96-웰 플레이트에서 한계 희석에 의해 복제되었고 상기 클론들은 flag-에피토프에 대한 단일클론 항체를 이용하여 웨스턴 블롯 분석에 의해 스크린되었다(screened).

[0588] **ERK 인산화 저해 IC50 분석 프로토콜**

[0589] ERK 인산화의 저해를 결정하도록, A375, p61-A375, Calu-6 및 HeLa가 96-웰 플레이트의 웰 당  $3 \times 10^4$  에서 뿌려졌고, 16시간 동안 부착되도록 내버려두었다. 그 후 증식 배지(Growth medium)를 100  $\mu$ L의 무혈청 DMEM로 교체하였고, 그 후 세포들은 본원에서 개시된 화합물의 10 점 적정으로 처리하였다. 화합물 처리 1 시간 후, 50  $\mu$ L의 용해 (lysis) 완충제 (Cisbio)를 각 웰에 첨가하였고 30분 동안 진탕(shaking)으로 실온에서 배양 하였다. 96-웰 플레이트의 각각의 웰로부터 총 16  $\mu$ L의 세포 용해물을 384-웰 소 부피의 백색 플레이트로 옮기었다. 각각의 웰로부터의 용해물을 2  $\mu$ L의 Eu<sup>3+</sup>-크립테이트 (공여체) 표지된 항-ERK 항체 (Cisbio) 및 2  $\mu$ L의 D2 (수용체) 표지된 항-포스포-ERK 항체 (Cisbio)로 2시간 동안 실온에서 배양하였다. 공여체 및 수용체가 매우 근접할 경우, 레이저를 이용한 공여체의 여기는 수용체를 향한 형광 공명 에너지 전이 (FRET)를 촉발시키고, 이것은 655 nm 파장에서 차례로 형광을 낸다. 형광값은 BMG 리더를 이용하여 측정하였다.

[0590] ERK 저해에 대한 IC<sub>50</sub> 값은 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 이용하여 4-파라미터 로지스틱 모델로 용량-의존 데이터를 피팅하여 계산되었다.

[0591] **항-증식 활성 EC50 분석 프로토콜**

[0592] A375 및 p61-A375에서 화합물의 성장-저해 활성은 CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 분석 (Promega)을 이용하여 결정되었다. 3일의 처리기간 동안 발생할 수 있는 대수생장을 하게 하도록 2,000 개의 세포가 96-웰 플레이트의 웰 당 뿌려졌다. 세포들을 16시간 동안 부착되도록 내버려두었고, 세포들은 10 점 적정 시리즈로 2 반복으로 처리하였다. 본원에서 개시된 화합물에 3일 노출 후에, 각 웰에서 존재하는 세포 배양 배지의 부피와 같은 CellTiter-Glo 시약의 부피를 첨가하였다. 혼합물을 세포 용해하게 하도록 2분 동안 회전 교반기 상에서 혼합하였고, 이어서 발광 신호의 안정을 위해서 실온에서 10분 동안 배양하였는데, 이것은 ATP 의 정량화 (quantitation)에 해당하였고, 이에 따라 대사적으로 활성인 세포의 정량화에 해당하였다. 발광 신호는 Pherastar FS 리더 (BMG Labtech)를 이용하여 측정하였다.

[0593] 세포 생존력에 대한 EC<sub>50</sub> 값은 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 이용하여 계산되었고, 3개의 독립적인 분석의 평균이다. 성장 저해에 대한 EC<sub>50</sub> 값은 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 이용하여 4-파라미터 로지스틱 모델로 용량-의존 데이터를 피팅하여 계산되었다.

[0594] 화합물 1.1-1.87 및 2.1-2.16 은 0.1nM 내지 10  $\mu$ M 범위의 IC<sub>50</sub>값을 갖는 B-Raf (야생형, V600E)/C-Raf를 저해하였다.

[0595] 화합물 1.1-1.87 및 2.1-2.16 은 0.1nM 내지 10  $\mu$ M 범위의 IC<sub>50</sub>값을 갖는 ERK 인산화, p61-A375, Calu-6 및 HeLa 세포를 저해하였다.

[0596] 화합물 1.1-1.87 및 2.1-2.16 은 0.1nM 내지 10  $\mu$ M 범위의 EC<sub>50</sub>값을 갖는 A375 및 p61-A375에서 세포 증식을 저해하였다.

[0597] 표 1: IC<sub>50</sub> 및 EC<sub>50</sub>

화합물 번호	IC <sub>50</sub> (nM)				IC <sub>50</sub> (nM)	세포 증식 EC <sub>50</sub> (nM)	
	B-Raf <sup>V600E</sup>	C-Raf	B-Raf <sup>WT</sup> Km ATP	B-Raf <sup>WT</sup> 2.5 mM ATP	p61-A375 pERK	A375	p61-A375
1.1	8.3	1.6	13	43		109	
1.2	4	0.77	6.3	18		122	
1.3	40	0.54	100 nM 에서 56%				
1.4	1.8		100 nM 에서 99%				
1.5	2.2		100 nM 에서 102%				
1.6	1.9	0.33	4.5	11		229	
1.7	1.1	0.35	2.6				
1.8	8.7		100 nM 에서 95 %				
1.9	9.5	1.6	21				
1.10	6.3		100 nM 에서 95%				
1.11	5.5	1.8	30	110		147	
1.12	4.7	1.1	23	86		106	
1.13	1.8		100 nM 에서 102%				
1.14	1.9		2.8	8.5		127	
1.15	2.3		100 nM 에서 98%				
1.16	2.6		100 nM 에서 100%				
1.17	1.5		100 nM 에서 100%				
1.18	16		100 nM 에서 77%				

[0598]

1.19	5.1		100 nM 에서 99%			503	
1.20	13	2.7	23				
1.21	1.1	0.066	0.87	2.5		128	
1.22	1.3	0.18	1.7	4.2		87	
1.23	1.8	0.3	3.7	12	253	109	479
1.24	1.5	0.37	2.7	7.7		25	
1.25	27	2.3	33			25	
1.26	2675		100 nM 에서 7%				
1.27	11		100 nM 에서 85%				
1.28	5.5	0.77	16	49		40	
1.29	6.9		100 nM 에서 101%			222	
1.30	3		100 nM 에서 101%			583	
1.31	17	1.4	26				
1.32	7.7	1.2	17	58	433	55	527
1.33	9.5		19	75		137	
1.34	12.6		100 nM 에서 87%				
1.35	0.59	0.25	1	4.1	314	143	1134
1.36	1.3		100 nM 에서 93%				
1.37	0.85		100 nM 에서 100%				
1.38	4		100 nM 에서 95%				
1.39	2.6		100 nM 에서 99%				
1.40	1.6	0.2	2				
1.41	0.8	0.15	0.57			65	

[0599]

1.42	0.94	0.24	1.5			178	
1.43	1.2	0.26	2.1	5.9		96	
1.44	1.3	0.21	1.9			702	
1.45	1.1	0.30	2.7	6.7	325	32	645
1.46	0.78	0.22	1.7	6		109	
1.47	4.1	0.53	6.4	23		140	
1.48	0.74		2.5	7.9		686	
1.49	1.2	0.19	2.5	7.9	153	17	639
1.50	0.8		100 nM 에서 97%				
1.51	0.59					273	
1.52	1.4	0.25	1.7		173	47.7	
1.53	2.9		100 nM 에서 96%			77	1315
1.54	1.9		100 nM 에서 91%			2700	
1.55	1.7	0.34	2.2			178	
1.56	158						
1.57	0.71					840	
1.58	0.77		100 nM 에서 96%			534	
1.59	0.84		100 nM 에서 101%			891	
1.60	8.6					193	
1.61	7.4					975	
1.62	6.3					302	
1.63	>5000						
1.64	27						
1.65	116						
1.66	2.3	0.25	2.3			101	
1.67	4.2					4174	
1.68	20						
1.69	30						

[0600]

1.70	7.4	0.81	15				
1.71	3	0.34	100 nM 에서 91%				
1.72	1.9		100 nM 에서 83%				
1.73	13	0.84	13			1331	
1.74	821						
1.75	2.2	0.27	2.4			405	
1.76	3.4					1310	
1.77	4.5					4535	
1.78	0.72					1897	
1.79	3.2	0.39				222	
1.80	4	0.50				132	
1.81	2.7					159	
1.82	2.4					867	
1.83	3					291	
1.84	12					4326	
1.85	129						
1.86	183						
1.87	227						
2.1	1098						
2.2	111						
2.3	2.6					190	
2.4	11					374	
2.5	2.3					769	
2.6	26		100 nM 에서 77%			624	
2.7	33		100 nM 에서 70%			464	
2.8	13	3	17				
2.9	24		100 nM 에서 65%				

[0601]

2.10	50		100 nM 에서 58%				
2.11	58		100 nM 에서 36%				
2.12	10						
2.13	24						
2.14	36						
2.15	18					10,000	
2.16	88						
배우라페닐	33	31	58	3700	>10,000	178	>10,000

[0602]



[0603] 표 2: IC<sub>50</sub>

화합물 번호	IC <sub>50</sub> (nM)	
	Calu-6 (pERK)	HeLa (pERK)
<b>1.23</b>	101	189
<b>1.32</b>	301	536
<b>1.35</b>	75	610
<b>1.45</b>	84	265
<b>1.49</b>	112	498
<b>1.52</b>	411	5,428
베무라페닙	>10,000	5,818

[0604]