



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0047313
(43) 공개일자 2012년05월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7008527
(22) 출원일자(국제) 2010년09월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년04월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/047800
(87) 국제공개번호 WO 2011/028995
국제공개일자 2011년03월10일
(30) 우선권주장
61/239,603 2009년09월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

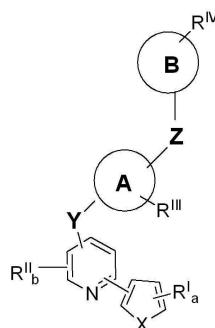
(71) 출원인
알리간, 인코포레이티드
미합중국92612
캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525
(72) 발명자
구오, 지아링
미합중국 캘리포니아주 92673, 샌 클레멘테, 칸토
드 로스 씨에르보 2912
주, 젠
미합중국 캘리포니아주 92610, 풋힐 랜치, 반얀
12
(74) 대리인
최경준

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 티로신 키나제 조절인자로서의 화합물

(57) 요 약

본발명은 신규한 일반식 I 화합물에 관한 것이다. 본발명의 화합물은 강력한 티로신 키나제 조절인자이고, 티로신 키나제 수용체의 비정상 활성과 관련된 질병 및 병태의 치료 및 예방에 적합하다.



일반식 I

(30) 우선권주장

61/306,616 2010년02월22일 미국(US)

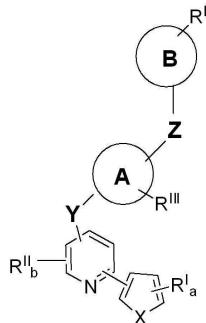
61/356,699 2010년06월21일 미국(US)

61/360,531 2010년07월01일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

일반식 I에 의해 나타내어지는 화합물:



일반식 I

여기서

X 는 NR^1 , 0, 및 $S(O)_n$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

n 은 0 또는 1 내지 2의 정수;

R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($N R^2 R^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

R^1 는 수소, 할로겐, C_1 내지 C_8 알킬, $S(O)_f R^4$, $(CR^5 R^6)_d C(O)OR^4$, $S(O)_f (CR^5 R^6)_d C(O)OR^4$, $(CR^5 R^6)_d Ar$, $NR^4 (CR^5 R^6)_d Ar$, $O(CR^5 R^6)_d Ar$, $S(O)_f (CR^5 R^6)_d Ar$, $(CR^5 R^6)_d S(O)_f R^4$, $NR^4 (CR^5 R^6)_d S(O)_f R^4$, $O(CR^5 R^6)_d S(O)_f R^4$, $S(O)_f (CR^5 R^6)_e S(O)_f R^4$, $(CR^5 R^6)_d C(O)N(R^4)_2$, $NR^4 (CR^5 R^6)_d C(O)N(R^4)_2$, $O(CR^5 R^6)_d C(O)N(R^4)_2$, $S(O)_f (CR^5 R^6)_e C(O)N(R^4)_2$, $(CR^5 R^6)_d OR^4$, $S(O)_f (CR^5 R^6)_d OR^4$, $(CR^5 R^6)_d OSO_2 R^4$, $S(O)_f (CR^5 R^6)_e OSO_2 R^4$, $(CR^5 R^6)_d P(O)(OR^4)_2$, $S(O)_f (CR^5 R^6)_e P(O)(OR^4)_2$, $OC(O)(CR^5 R^6)_d N(R^4)_2$, $C(O)(CR^5 R^6)_d N(R^4)_2$, $C(O)N=S(O)R^5 R^6$, $NR^2 C(O)(CR^5 R^6)_d N(R^4)_2$, $(CR^5 R^6)_d R^5$, $S(O)_f (CR^5 R^6)_d R^5$, $HNC(O)R^4$, $HN-C(O)OR^4$, $(CR^5 R^6)_d N(R^4)_2$, $S(O)_f (CR^5 R^6)_d N(R^4)_2$, $OC(O)OR^4$, $(CR^5 R^6)_d C(O)(CR^5 R^6)_d R^4$, $(CR^5 R^6)_d C(O)(CR^5 R^6)_d OR^4$, 및 $(CR^5 R^6)_d C(O)(CR^5 R^6)_d N(R^4)_2$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^4 은 수소, 히드록실, C_1-C_8 알킬, 아릴, C_1-C_8 히드록시알킬, C_1-C_8 알콕시알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, $(CR^5 R^6)_d$ 및 $N(R^4)_2$ 는 아제티딘, 피롤리딘, 5-플루오로피롤리딘, 피페리딘, 6-플루오로피페리딘, N-메틸피페라진, 모르폴린, 2,6-디메틸모르폴린, 티오모르풀린을 포함하는 3-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클릭 링은 세 개까지의 R^5 로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^5 및 R^6 은 수소, 할로, 히드록실, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 히드록시알킬, C_1-C_8 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 히드록시카르보닐, 히드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 설포네이트로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고 $CR^5 R^6$ 은 5 내지 6 탄소의 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 링을 나타낼 수 있고 또는 택일적으로, $(CR^5 R^6)_d$ 및 $(CR^5 R^6)_e$ 는 3-7 원 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고, 여기서 상기 링은 세 개까지의 히드록실, 할로, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 히드록시알킬, C_1-C_8 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 히드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬 및 설포네이트로 임의로 치환될 수

있고;

a는 0 또는 1 내지 3의 정수;

d는 0 또는 1 내지 5의 정수;

e는 1 내지 4의 정수;

f는 0 또는 1 내지 2의 정수;

R^{II} 은 수소, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알콕시, 히드록시알킬, (NR^2R^3) 알콕시, (NR^2R^3) 알케닐, (NR^2R^3) 알킬, (NR^2R^3) 카르보닐알케닐, 및 (NR^2R^3) 카르보닐알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

b는 0 또는 1 내지 2의 정수;

Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:

(1') $-(CH_2)g-O-(CH_2)h-$;

(2') $-(CH_2)g-NR^1-(CH_2)h-$;

(3') $-(CH_2)g-S(O)_n-(CH_2)h-$;

(4') $-(CH_2)g-SO_2N R^2-(CH_2)h-$;

(5') $-(CH_2)g-NR^2SO_2-(CH_2)h-$;

(6') $-(CH_2)g-CO-(CH_2)h-$;

(7') $-(CH_2)g-C(O)NR^2-(CH_2)h-$;

(8') $-(CH_2)g-NR^2C(O)--(CH_2)h-$;

(9') $-(CH_2)g-C=C-(CH_2)h-$;

(10') $-(CH_2)g-NR^2C(O)NR^3-(CH_2)h-$;

(11') $-(CH_2)g-(CH_2)h-$;

(12') $-(CH_2)g-CF_2-(CH_2)h-$;

(13') $-(CH_2)g-CCl_2-(CH_2)h-$;

(14') $-(CH_2)g-CHF-(CH_2)h-$;

(15') $-(CH_2)g-CH(OH)-(CH_2)h-$;

(16') $-(CH_2)g-CR^2R^3-(CH_2)h-$;

(17') $-(CH_2)g-C-C-(CH_2)h-$;

및 (18') 단일 결합;

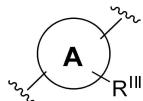
여기서

g는 0 또는 1 내지 3의 정수;

h는 0 또는 1 내지 3의 정수;

R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($N R^2 R^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클릴설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;
 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클릴설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 5-7 원 시클릭 링을 형성할 수 있고;

링 A는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



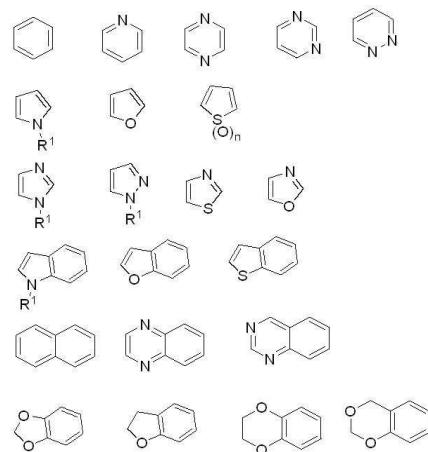
(i) 폐닐;

(ii) 나프틸;

(iii) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-5 헤테로원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 기;

및 (iv) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-6 헤테로원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 헤테로아릴 기;

링 A는 다음과 같이 예시되지만 이에 제한되지는 않고:



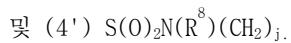
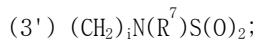
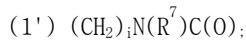
여기서

R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($N R^2 R^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클릴설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

R^{III} 는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, C_1-C_5 알콕시, 히드록시, 아미노, C_1-C_5 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, 할로겐, 시아노, 및 니트로로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3

치환기를 임의로 나타내고;

Z는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고



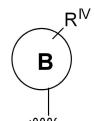
여기서:

i은 0 또는 1;

j은 0 또는 1;

R^7 및 R^8 는 수소 및 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

링 B는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



(i') 폐닐;

(ii') 나프틸;

(iii') O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 혼테로원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 혼테로아릴 기;

및 (iv') O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 혼테로원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 혼테로아릴 기;

R^{IV} 는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴옥시, 아릴알킬, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, 및 $-\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ 로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기를 임의로 나타내고; 여기서 R^9 및 R^{10} 는 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 혼테로시클릴, 및 혼테로시클릴알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택됨;

및 어떤 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭 포함함.

청구항 2

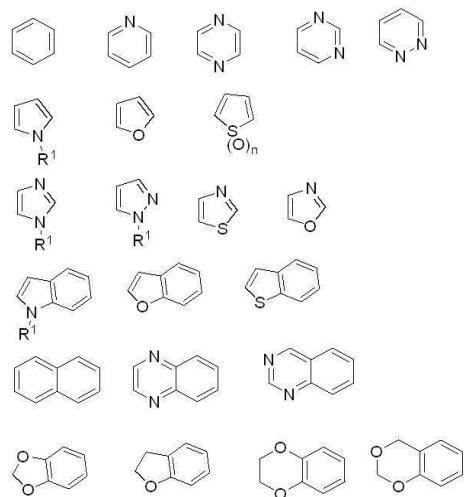
제 1항에 있어서, X은 NH인 화합물.

청구항 3

제 1항에 있어서, X은 S인 화합물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 링 A 및 링 B는 다음:



으로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 다음으로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

(1') [(5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-일}카르보닐)아미노]아세트산;

(2') 메틸 [(5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)파리딘-2-일]-1H-페롤-3-일}카르보닐)아미노]아세테이트;

(3') { { [5-(4-{3-[((3-메틸-2-프로일)아미노)페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일]카르보닐]아미노}아세트산;

(4') 메틸 ({[5-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일]카르보닐}아미노)아세테이트;

(5') 5-[4-((3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페닐)아미노)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실산;

(6') 메틸 5-[4-(3-[3-(3-메틸-2-포로일)아미노]페닐)아미노]페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트;

(7') 5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-N-히드록시-1H-파롤-3-카복사미드;

(8') 4-플루오로-N-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[2-{4-[3-히드록시페페리딘-1-일)카르보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시]벤즈아미드;

(9) N-(2,3-디히드록시프로필)-5-[4-(3-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시) 피리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복사미드;

(10) N-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[2-{4-[3-히드록시페롤리딘-1-일)카르보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시]베즈아미드;

(11') 5-[4-(3-{{[2-플루오로-5-메틸페닐]아미노}카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-N-헵타드록시-1H-페롤-3-카복사미드;

(12') 메틸 5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실레이트:

(13') 5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실산:

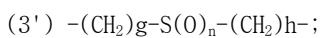
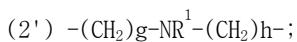
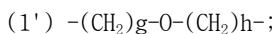
- (14') N-에틸-5-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복사미드;
- (15') N-(2,3-디히드록시프로필)-5-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복사미드;
- (16') 5-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복사미드;
- (17') N-하드록시-5-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복사미드;
- (18') N-(3-{[2-(4-{[(3R)-3-하드록시파롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-파롤-2-일)파리딘-4-일]옥시}페닐)-3-메틸-2-프라미드;
- (19') 5-[4-(3-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시}파리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실산;
- (20') 메틸 5-[4-(3-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시}파리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실레이트;
- (21') 2,3-디히드록시프로필 5-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복실레이트;
- (22') 5-[4-(3-{[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시}파리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실산;
- (23') 메틸 5-[4-(3-{[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시}파리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실레이트;
- (24') 2-하드록시에틸 5-[4-(3-{[(3-메틸-2-티에닐)카르보닐]아미노}페녹시}파리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실레이트;
- (25') 2-하드록시에틸 5-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복실레이트;
- (26') 5-[4-(3-{[(3-메틸-2-티에닐)카르보닐]아미노}페녹시}파리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실산;
- (27') 메틸 5-[4-(3-{[(3-메틸-2-티에닐)카르보닐]아미노}페녹시}파리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실레이트;
- (28') 5-(4-{4-플루오로-3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복실산;
- (29') 메틸 5-(4-{4-플루오로-3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복실레이트;
- (30') N-[디메틸(옥시도)-람다~4~-설파닐리텐]-5-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복사미드;
- (31') N-(3-{[2-(4-{[(3S)-3-하드록시파롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-파롤-2-일)파리딘-4-일]옥시}페닐)-3-메틸-2-프라미드;
- (32') 5-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복실산;
- (33') 메틸 5-(4-{3-{[(3-메틸-2-프로일)아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복실레이트;
- (34') 3-메틸-N-(3-{[2-(1H-파롤-2-일)파리딘-4-일]옥시}페닐)-2-프라미드;
- (35') 메틸 4-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-파롤-2-카복실레이트;
- (36') 2-플루오로-5-메틸-N-(4-{[2-(1H-파롤-2-일)파리딘-4-일]옥시}페닐)벤즈아미드;
- 및 (37') 3-메틸-N-(4-{[2-(1H-파롤-2-일)파리딘-4-일]옥시}페닐)-2-프라미드.

청구항 6

제 1항에 있어서, 링 B가 파라졸일 때, R^{IV}은 페닐 또는 치환된 페닐이 아님을 조건으로 하는 화합물.

청구항 7

제 6항에 있어서, Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물:



(4') $-(\text{CH}_2)g-\text{SO}_2\text{N R}^2-(\text{CH}_2)\text{h}-$;(5') $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^2\text{SO}_2-(\text{CH}_2)\text{h}-$;(6') $-(\text{CH}_2)g-\text{CO}-(\text{CH}_2)\text{h}-$;(7') $-(\text{CH}_2)g-\text{C(O)NR}^2-(\text{CH}_2)\text{h}-$;(8') $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^2\text{C(O)}-(\text{CH}_2)\text{h}-$;(9') $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^2\text{C(O)NR}^3-(\text{CH}_2)\text{h}-$;

및 (10') 단일 결합.

청구항 8

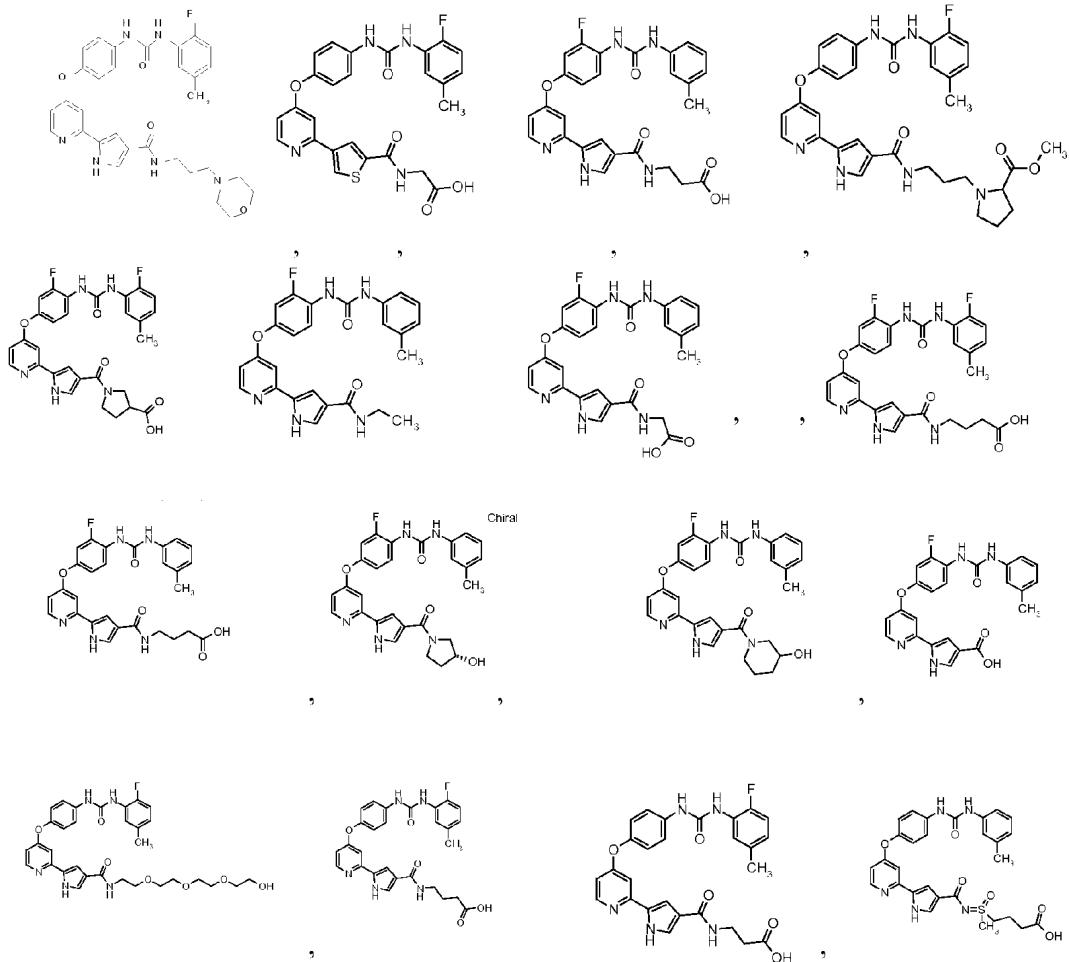
제 1항에 있어서, X은 S인 화합물.

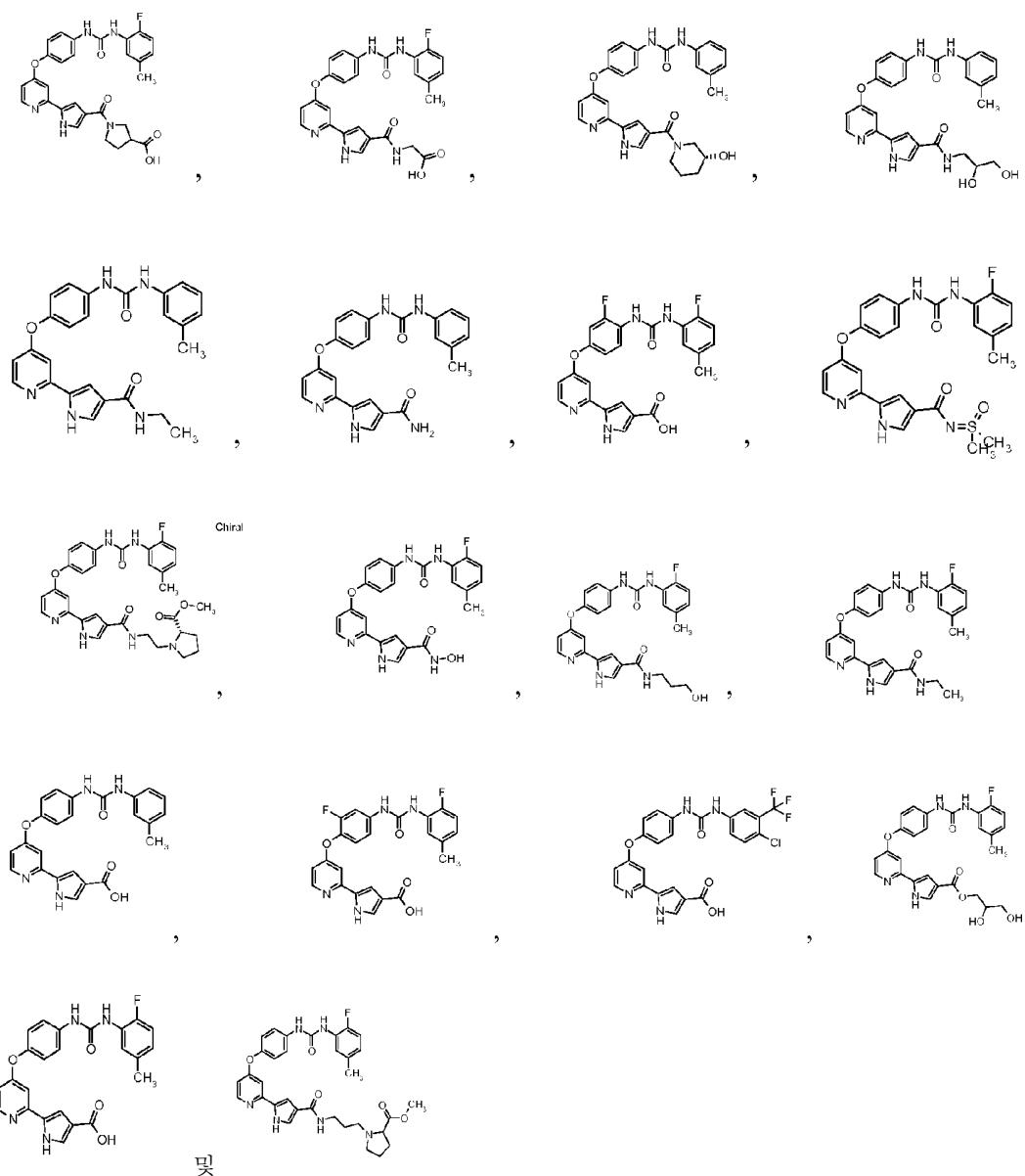
청구항 9

제 1항에 있어서, X은 NH인 화합물.

청구항 10

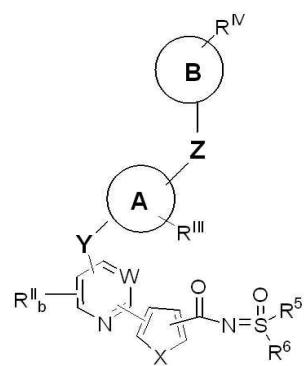
제 1항에 있어서, 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물:





청구항 11

일반식 II에 의해 나타내어지는 화합물:



일반식 II

여기서

W는 C 또는 N;

X는 NR¹, O, 및 S(O)_n로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

n은 0 또는 1 내지 2의 정수;

R¹은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF₃, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬(N R²R³)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R² 및 R³은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R² 및 R³은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

R⁵ 및 R⁶은 수소, 할로, 히드록실, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 히드록시알킬, C₁-C₈ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 히드록시카르보닐, 히드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 및 설포네이트로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R^H은 수소, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알콕시, 히드록시알킬, (NR²R³)알콕시, (NR²R³)알케닐, (NR²R³)알킬, (NR²R³)카르보닐알케닐, 및 (NR²R³)카르보닐알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R² 및 R³은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R² 및 R³은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

b는 0 또는 1 내지 2의 정수;

Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:

(1') -(CH₂)g-O-(CH₂)h-;

(2') -(CH₂)g-NR¹-(CH₂)h-;

(3') -(CH₂)g-S(O)_n-(CH₂)h-;

(4') -(CH₂)g-SO₂N R²-(CH₂)h-;

(5') -(CH₂)g-NR²SO₂-(CH₂)h-;

(6') -(CH₂)g-CO-(CH₂)h-;

(7') -(CH₂)g-C(=O)NR²-(CH₂)h-;

(8') -(CH₂)g-NR²C(=O)-(CH₂)h-;

(9') -(CH₂)g-C=C-(CH₂)h-;

(10') -(CH₂)g-NR²C(=O)NR³-(CH₂)h-;

(11') -(CH₂)g-(CH₂)h-;

(12') -(CH₂)g-CF₂-(CH₂)h-;

(13') -(CH₂)g-CCl₂-(CH₂)h-;

(14') -(CH₂)g-CHF-(CH₂)h-;

(15') $-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_h-$;

(16') $-(\text{CH}_2)_g-\text{CR}^2\text{R}^3-(\text{CH}_2)_h-$;

(17') $-(\text{CH}_2)_g-\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)_h-$;

및 (18') 단일 결합;

여기서

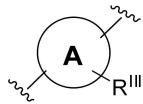
g 는 0 또는 1 내지 3의 정수;

h 는 0 또는 1 내지 3의 정수;

R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($\text{N R}^2\text{R}^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤�테로시클로설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤�테로시클로설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 5-7 원 시클릭 링을 형성할 수 있고;

링 A는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



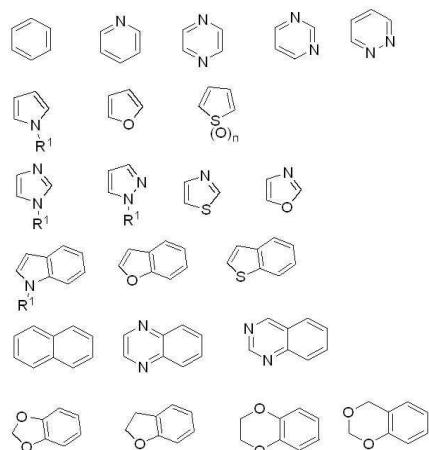
(i) 폐닐;

(ii) 나프탈;

(iii) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-5 헤테로원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 기;

및 (iv) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-6 헤테로원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 헤�테로아릴 기;

링 A는 다음과 같이 예시되지만 이에 제한되지는 않고:

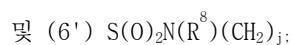
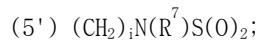
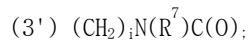
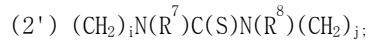
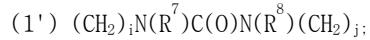


여기서

R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($N R^2 R^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤�테로시클로설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤�테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

R^{III} 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, C_1-C_5 알콕시, 히드록시, 아미노, C_1-C_5 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, 할로겐, 시아노, 및 니트로로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기를 임의로 나타내고;

Z는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고



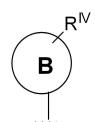
여기서

i은 0 또는 1;

j은 0 또는 1;

R^7 및 R^8 은 수소 및 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택됨.

링 B는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



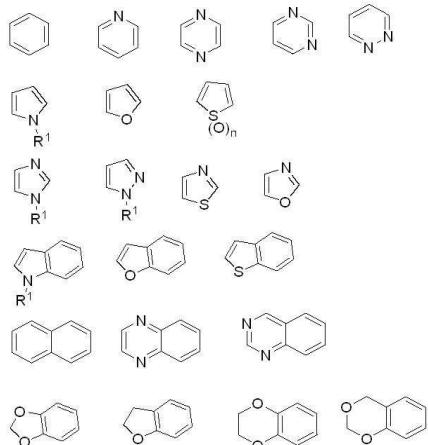
(i') 폐닐;

(ii') 나프틸;

(iii') O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 헤테로원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 기;

및 (iv') O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 헤테로원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 헤�테로아릴 기;

링 B는 다음과 같이 예시되지만 이에 제한되지는 않고:



여기서

R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($N R^2 R^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;
 R^{IV} 는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴옥시, 아릴알킬, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, 및 $-NR^9 R^{10}$ 로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기를 임의로 나타내고; 여기서 R^9 및 R^{10} 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택됨;
 및 어떤 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드력을 포함함.

청구항 12

제 12항에 있어서, Z는 다음: $(CH_2)_iN(R^7)C(O)$, $C(O)N(R^8)(CH_2)_j$, $(CH_2)_iN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_j$ 및 $(CH_2)_iN(R^7)C(S)N(R^8)(CH_2)_j$ 으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제 12항에 있어서, Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물:

(1') $-(CH_2)g-O-(CH_2)h-$;

(2') $-(CH_2)g-NR^1-(CH_2)h-$;

(3') $-(CH_2)g-S(O)_n-(CH_2)h-$;

(4') $-(CH_2)g-SO_2N R^2-(CH_2)h-$;

(5') $-(CH_2)g-NR^2SO_2-(CH_2)h-$;

(6') $-(CH_2)g-CO-(CH_2)h-$;

(7') $-(CH_2)g-C(O)NR^2-(CH_2)h-$;

(8') $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^2\text{C(O)}-(\text{CH}_2)h-$;

(9') $-(\text{CH}_2)g-\text{C=C}-(\text{CH}_2)h-$;

(10') $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^2\text{C(O)}\text{NR}^3-(\text{CH}_2)h-$;

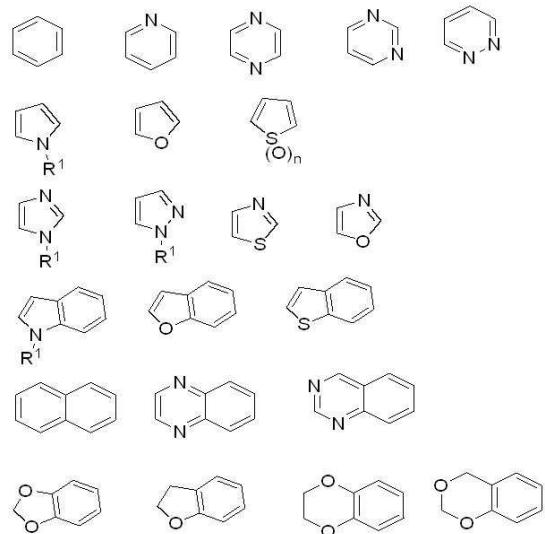
및 (11') 단일 결합.

청구항 14

제 12항에 있어서, W는 C인 화합물.

청구항 15

제 12항에 있어서, 링 A 및 링 B는 다음으로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:



청구항 16

제 1항에 있어서, 티로신 키나제 저해제로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 17

제 1항에 있어서, 사람에 있어서의 다음: 결장직장암, 폐암, 혈액학적 암, 신장암, 간암, 유방암, 당뇨병성 망막증, 시력 감퇴, 연령-관련 시력 감퇴, 미숙아 망막증, 안구 혈관형성, 망막 부종, 망막 허혈증, 당뇨병성 황반 부종, 낭포상 황반 부종, 망막 정맥 폐색, 분지 정맥 폐색, 전망막 혈관신생, 레이저-유도 맥락막 혈관신생, 각막 형성술과 관련된 혈관신생, 녹내장 및 안구 종양, 관절염, 재협착, 간경변, 아테롬성 동맥경화증, 건선, 당뇨병, 창상 치료, 염증, 신경퇴행성 질병 및 면역 장애로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질병 또는 병태 중의 하나의 치료를 위해 사용되는 화합물.

청구항 18

치료적으로 효과적인 양의 제 1항의 화합물을, 약제학적으로 허용가능한 그에 대한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제 18항에 있어서, 이 조성물은 정제, 캡슐제, 정맥내 주사제, 근육내 주사제, 국소 주사제, 외용 크림, 젤 및 연고제, 점안제, 안 용액제, 안 혼탁제, 안 유제, 초자체내 주사제, 테논낭하(subtenon) 주사제, 안 생분해성 이식제, 및 비-생분해성 안 삽입제 또는 테포제를 포함하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 관련출원에 대한 상호참조

본발명은 2009년 9월 3일에 출원된 미국 가출원 제 61/239,603호, 및 2010년 2월 22일에 제출된 제 61/306,616호, 2010년 6월 21일에 제출된 제 61/356,699호, 및 2010년 7월 1일에 제출된 제 61/360,531호에 대해 35 U.S.C. 119(e) 하에서 우선권을 주장하고, 이들 모두는 전체로서 참고로 본명세서에 명시적으로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

본발명은 티로신 키나제 신호 전달을 변조, 조절 및/또는 저해할 수 있는 다수의 방향족 성분을 가지는 신규한 화합물에 관한 것이다. 본발명은 또한 세포 성장 장애, 대사성 장애, 혈관 증식성 장애, 염증성 장애, 신경퇴행성 질병 및 면역 장애를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 비조절된 티로신 키나제 신호 전달과 관련된 장애의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 단백질 티로신 키나제 ("PTKs")는 세포 성장 및 분화의 제어에 있어서 중요한 역할을 한다. PTKs는 효소적 활성을 갖는 방대하고 다양한 부류의 단백질을 포함한다. PTKs는 수용체-타입 (세포외, 막관통 및 세포내 도메인을 가지는) 또는 비-수용체 타입 (완전히 세포내에 있는)일 수 있다. 예를 들면, 수용체 티로신 키나제 ("RTKs")에 의해 매개되는 신호 전달은 특이적 성장 인자 (즉, 리간드)와의 세포외 상호작용에 의해 개시되고, 이후 수용체 이량체화, 내인성 단백질 티로신 키나제 활성의 일시적 자극 및 인산화가 일어난다. 이에 의해 세포내 신호 전달 분자를 위한 결합 부위가 형성되고 적절한 세포 반응 (예를 들면, 세포 분할, 대사성 항상성, 및 세포외 마이크로환경에 대한 반응)을 촉진하는 다양한 세포질 신호전달 분자의 복합체 형성을 유도한다.

[0006] RTK에 관해, 티로신 인산화 부위는 신호전달 분자의 SH2 (src 호몰로지) 도메인에 대한 고-친화성 결합 부위로서 기능한다는 것이 또한 밝혀졌다. RTK와 관련된 몇가지 세포내 기질 단백질이 확인되었고, 다음 두개의 주요 그룹으로 나뉜다: (1) 촉매적 도메인을 가지는 기질; 및 (2) 촉매적 도메인은 없지만 어댑터로서 작용하고 촉매적으로 활성인 분자와 관련되는 기질. 수용체 또는 단백질 및 그의 기질의 SH2 도메인 사이의 상호작용의 특이성은 인산화된 티로신 잔류물을 직접 둘러싸는 아미노 산 잔기에 의해 결정된다. SH2 도메인과 특정 수용체 상의 포스포티로신 잔기를 둘러싸는 아미노 산 서열 사이의 결합 친화성의 차이는 기질 인산화 프로파일에서 관찰되는 차이와 일치한다. 이러한 관찰은 각각의 RTK의 기능이 발현 패턴 및 리간드 이용가능성에 의해서 뿐만 아니라, 특정 수용체에 의해 활성화되는 하류 신호 전달 경로의 배열에 의해서도 결정된다는 것을 시사한다. 따라서, 인산화는 특이적 성장 인자 수용체에 의해 모집된 신호전달 경로, 및 이와 더불어 분화 인자 수용체의 선택성을 결정한다.

[0007] RTKs는 다양한 생물학적 활성을 가지는 방대한 패밀리의 막관통 수용체를 포함한다. RTKs의 내인성 기능은 리간드 결합에 의해 활성화되고, 이에 의해 수용체 및 다수의 세포 기질의 인산화를 유발하고, 이후 다양한 세포 반응을 유발한다. 현재, 적어도 19개의 별도의 RTK 서브패밀리가 확인되었다. HER 서브패밀리로 지칭되는 한 RTK 서브패밀리는 EGFR, HER2, HER3 및 HER4로 구성된 것으로 생각된다. 수용체의 HER 서브패밀리에 대한 리간드는 상피 성장 인자 (EGF), TGF- α , 암피로글린, HB-EGF, 베타셀룰린 및 혜례글린을 포함한다. 인슐린 서브패밀리로 지칭되는 RTKs의 제 2 서브패밀리는 INS-R, IGF-1R 및 IR-R로 구성된다. 제 3 RTK 서브패밀리인 "PDGF" 패밀리는 PDGF α 및 β 수용체, CSF1R, c-키트 및 FLK-II를 포함한다. FLK 패밀리로서 확인된 RTKs의 또 다른 서브패밀리는 키나제 삽입 도메인-수용체 태아 간 키나제-1 (KDR/FLK-1), 태아 간 키나제 4 (FLK-4) 및 fms-유사 티로신 키나제 1 (f1t-1)로 구성된다고 생각된다. 각각의 이들 수용체는 조혈 성장 인자에 대한 수용체라고 초기에는 생각되었다. RTKs의 두 개의 다른 서브패밀리는 FGF 수용체 패밀리 (FGFR1, FGFR2, FGFR3 및 FGFR4) 및 Met 서브패밀리 (c-met 및 Ron)로 지칭되었다. PDGF와 FLK 서브패밀리의 유사성으로 인해, 이 두 개의 서브패밀리는 종종 함께 고려된다. 공지된 RTK 서브패밀리는 Plowman et al, 1994, DN&P 7(6): 334-339에서 확인되고, 이 문서는 참고로서 본명세서에 포함된다.

[0008] 비-수용체 티로신 키나제는 세포외 및 막관통 서열이 없는 세포 효소의 집합물을 나타낸다. 현재, 11개의 서브패밀리 (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack 및 LIMK)을 포함하는 24 이상의 개별적 비-

수용체 티로신 키나제가 확인되었다. 현재, 비-수용체 티로신 키나제의 Src 서브페밀리는 가장 많은 수의 PTKs로 구성되고, Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 및 Yrk를 포함한다. 효소의 Src 서브페밀리는 종양생성과 관련되어 있다. 비-수용체 티로신 키나제에 대한 더욱 상세한 논의는 Bolen, 1993, Oncogen 8: 2025-2031에서 제공되고, 이 문서는 참고로서 본명세서에 포함된다.

[0009] RTK이든 비-수용체 티로신 키나제이든, 많은 단백질 티로신 키나제 (PTKs)가 세포 신호전달 경로에 관여하여 세포 신호 캐스케이드 및 병리 상태 이를 테면 암, 건선 및 과다면역 반응을 유도한다고 발견되었다. 세포 증식 및 비정상 세포 증식과 관련된 질병 및 장애의 제어, 조절 및 변조에 대한 PTKs의 중요성의 면에서, 돌연변이 리간드 (미국특허 제 4,966,849호), 가용성 수용체 및 항체 (Kendall & Thomas, 1994, Proc. Nat'l Acad. Sci 90: 10705-09; Kim, et al, 1993, Nature 362: 841-844), RNA 리간드 (Jellinek, et al, Biochemistry 33: 10450-56); Takano, et al, 1993, Mol. Bio. Cell 4:358A; Kinsella, et al, 1992, Exp. Cell Res. 199: 56-62; Wright, et al, 1992, J. Cell Phys. 152: 448-57) 및 티로신 키나제 저해제 (미국특허 제 5,330,992호; Mariani, et al, 1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35: 2268)의 사용을 포함하는, 다양한 접근법을 사용하여, 수용체 및 비-수용체 티로신 키나제 "저해제"를 동정하기 위한 많은 시도가 행해졌다.

[0010] 더욱 최근에는, 티로신 키나제 저해제로서 작용하는 소분자를 동정하기 위한 시도가 행해졌다. 예를 들면, 비스 모노시클릭, 비시클릭 또는 헤테로시클릭 아릴 화합물 (PCT 출원 번호 제 WO 92/20642호), 비닐렌-아자인돌 유도체 (PCT 출원 번호 제 WO 94/14808호) 및 1-시클로프로필-4-피리딜-퀴놀론 (미국특허 제 5,330,992호) 가 일반적으로 티로신 키나제 저해제로서 기술되어 있다. 스트렐 화합물 (미국특허 제 5,217,999호), 스트렐-치환된 피리딜 화합물 (미국특허 제 5,302,606호), 특정의 퀴나졸린 유도체 (EP 출원 번호 제 0 566 266 A1호), 셀레오인돌 및 셀레니드 (PCT 출원 번호 제 WO 94/03427호), 트리시클릭 폴리히드록실 화합물 (PCT 출원 번호 제 WO 92/21660호) 및 벤질포스폰산 화합물 (PCT 출원 번호 제 WO 91/15495호)이 암 치료에 사용하기 위한 티로신 키나제 저해제로서 사용하기 위한 화합물로서 기술되어 있다.

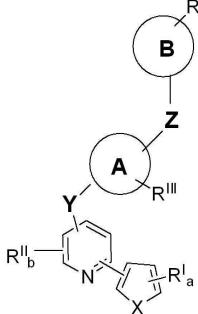
[0011] 또한, 티로신 키나제 저해제로서 다른 소분자, 이를테면 미국 특허 제 6,765,012호; 6,541,504호; 6,747,025호; 5,792,783호; 5,834,504호; 5,883,113호; 5,883,116호 및 5,886,020호에 개시된 화합물이 연구되었고, 모든 문서는 전체가 참고로서 본명세서에 포함된다.

[0012] 수용체 및 비-수용체 티로신의 활성의 변조에 의해 신호 전달을 특이적으로 저해하는 화합물의 확인 및 사용은 본발명의 하나의 양상이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 발명의 요약
- [0014] 본발명은 티로신 키나제 신호 전달을 변조, 조절 및/또는 저해할 수 있는 일반식 I에 의해 나타내어지는 화합물 및/또는 질병 치료와 예방에 대한 상기 화합물 및 이 화합물을 포함하는 조성물의 사용에 관한 것이다.
- [0015] 본발명의 화합물은 일반식 I에서 찾을 수 있다:



- [0016] [0017] 일반식 I
- [0018] 여기서

[0019] X는 NR^1 , 0, S(O)_n 로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0020] n은 0 또는 1 내지 2의 정수;

[0021] R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($\text{N R}^2 \text{R}^3$)로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0022] R^1 은 수소, 할로겐, C_1 내지 C_8 알킬, $\text{S(O)}_f \text{R}^4$, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{C(O)} \text{OR}^4$, $\text{S(O)}_f (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{C(O)} \text{OR}^4$, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{Ar}$, $\text{NR}^4 (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{Ar}$, $\text{O} (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{Ar}$, $\text{S(O)}_f (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{Ar}$, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{S(O)}_f \text{R}^4$, $\text{NR}^4 (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{S(O)}_f \text{R}^4$, $\text{O} (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{S(O)}_f \text{R}^4$, $\text{S(O)}_f (\text{CR}^5 \text{R}^6)_e \text{S(O)}_f \text{R}^4$, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{C(O)} (\text{N(R}^4)_2)$, $\text{NR}^4 (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{C(O)} (\text{N(R}^4)_2)$, $\text{O} (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{C(O)} (\text{N(R}^4)_2)$, $\text{S(O)}_f (\text{CR}^5 \text{R}^6)_e \text{C(O)} (\text{N(R}^4)_2)$, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{OR}^4$, $\text{S(O)}_f (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{OR}^4$, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{OSO}_2 \text{R}^4$, $\text{S(O)}_f (\text{CR}^5 \text{R}^6)_e \text{OSO}_2 \text{R}^4$, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{P(O)} (\text{OR}^4)_2$, $\text{S(O)}_f (\text{CR}^5 \text{R}^6)_e \text{P(O)} (\text{OR}^4)_2$, $\text{OC(O)} (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{N(R}^4)_2$, $\text{C(O)} (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{N(R}^4)_2$, $\text{C(O)N=S(O)R}^5 \text{R}^6$, $\text{NR}^2 \text{C(O)} (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{N(R}^4)_2$, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{R}^5$, $\text{S(O)}_f (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{R}^5$, $\text{HNC(O)} \text{R}^4$, $\text{HN-C(O)} \text{OR}^4$, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{N(R}^4)_2$, $\text{S(O)}_f (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{N(R}^4)_2$, $\text{OC(O)} \text{OR}^4$, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{C(O)} (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{R}^4$, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{C(O)} (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{OR}^4$, 및 $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{C(O)} (\text{CR}^5 \text{R}^6)_d \text{N(R}^4)_2$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^4 은 수소, 히드록실, C_1-C_8 알킬, 아릴, C_1-C_8 히드록시알킬, C_1-C_8 알콕시알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d$ 및 $\text{N(R}^4)_2$ 는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 5-플루오로피롤리딘, 피페리딘, 6-플루오로피페리딘, N-메틸피페라진, 모르폴린, 2,6-디메틸모르폴린, 티오모르폴린을 포함하는 3-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클릭 링은 세 개까지의 R^5 로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 할로, 히드록실, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 히드록시알킬, C_1-C_8 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 히드록시카르보닐, 히드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 설포네이트로 구성된 그룹으로부터 선택되고 $\text{CR}^5 \text{R}^6$ 은 5 내지 6 탄소의 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 링을 나타낼 수 있고 또는 택일적으로, $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_d$ 및 $(\text{CR}^5 \text{R}^6)_e$ 는 3-7 원 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고, 여기서 상기 링은 세 개까지의 히드록실, 할로, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 히드록시알킬, C_1-C_8 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 히드록시카르보닐, 히드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬 및 설포네이트로 임의로 치환될 수 있고;

[0023] a는 0 또는 1 내지 3의 정수;

[0024] d는 0 또는 1 내지 5의 정수;

[0025] e는 1 내지 4의 정수;

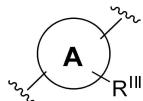
[0026] f는 0 또는 1 내지 2의 정수;

[0027] R^{11} 은 독립적으로 수소, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알콕시, 히드록시알킬, ($\text{NR}^2 \text{R}^3$)알콕시, ($\text{NR}^2 \text{R}^3$)알케닐, ($\text{NR}^2 \text{R}^3$)알킬, ($\text{NR}^2 \text{R}^3$)카르보닐알케닐, 및 ($\text{NR}^2 \text{R}^3$)카르보닐알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0028] b는 0 또는 1 내지 2의 정수;

[0029] Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:

- [0030] (1') $-(\text{CH}_2)g-\text{O}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0031] (2') $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)h-$;
- [0032] (3') $-(\text{CH}_2)g-\text{S(O)}_n-(\text{CH}_2)h-$;
- [0033] (4') $-(\text{CH}_2)g-\text{SO}_2\text{N R}^2-(\text{CH}_2)h-$;
- [0034] (5') $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^2\text{SO}_2-(\text{CH}_2)h-$;
- [0035] (6') $-(\text{CH}_2)g-\text{CO}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0036] (7') $-(\text{CH}_2)g-\text{C(O)NR}^2-(\text{CH}_2)h-$;
- [0037] (8') $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^2\text{C(O)}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0038] (9') $-(\text{CH}_2)g-\text{C=C}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0039] (10') $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^2\text{C(O)NR}^3-(\text{CH}_2)h-$;
- [0040] (11') $-(\text{CH}_2)g-(\text{CH}_2)h-$;
- [0041] (12') $-(\text{CH}_2)g-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)h-$;
- [0042] (13') $-(\text{CH}_2)g-\text{CCl}_2-(\text{CH}_2)h-$;
- [0043] (14') $-(\text{CH}_2)g-\text{CHF}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0044] (15') $-(\text{CH}_2)g-\text{CH(OH)}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0045] (16') $-(\text{CH}_2)g-\text{CR}^2\text{R}^3-(\text{CH}_2)h-$;
- [0046] (17') $-(\text{CH}_2)g-\text{C-C}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0047] 및 (18') 단일 결합;
- [0048] 여기서
- [0049] g는 0 또는 1 내지 3의 정수;
- [0050] h는 0 또는 1 내지 3의 정수;
- [0051] R^1 은 독립적으로 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($\text{N R}^2\text{R}^3$)로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클릴설포닐로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;
- [0052] R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클릴설포닐로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 5-7 원 시클릭 링을 형성할 수 있고;
- [0053] 링 A는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



[0054]

(i) 페닐;

[0056]

(ii) 나프틸;

[0057]

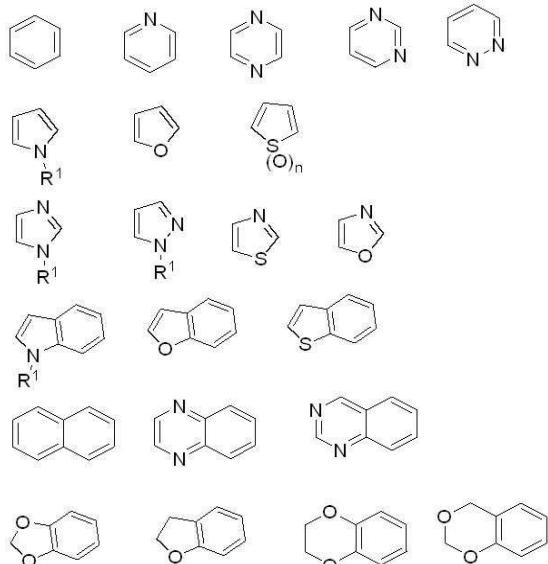
(iii) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-5 혼테로원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 혼테로아릴 기;

[0058]

및 (iv) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-6 혼테로원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 혼테로아릴 기;

[0059]

링 A는 다음과 같이 예시되지만 이에 제한되지는 않고:



[0060]

여기서

[0062]

R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 혼테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($N R^2 R^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 혼테로시클릴설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 혼테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0063]

R^{III} 은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, C_1-C_5 알콕시, 히드록시, 아미노, C_1-C_5 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, 할로젠, 시아노, 및 니트로로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기를 임의로 나타내고;

[0064]

Z는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고

[0065]

(1') $(CH_2)_iN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$

[0066]

(2') $(CH_2)_iN(R^7)C(S)N(R^8)(CH_2)_j;$

[0067]

(3') $(CH_2)_iN(R^7)C(O);$

[0068]

(4') $C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$

[0069] (5') $(\text{CH}_2)_i \text{N}(\text{R}^7) \text{S}(\text{O})_2;$

[0070] 및 (6') $\text{S}(\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^8)(\text{CH}_2)_j;$

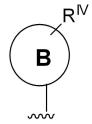
[0071] 여기서

[0072] i은 0 또는 1;

[0073] j은 0 또는 1;

[0074] R^7 및 R^8 는 수소 및 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0075] 링 B는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:

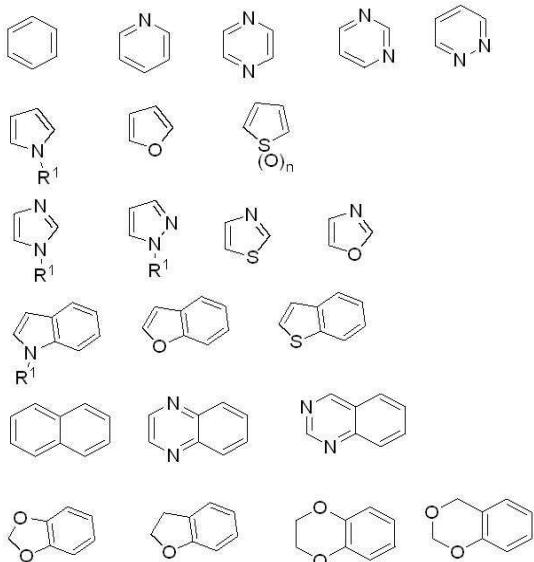


[0076] (i') 페닐;

[0077] (ii') 나프틸;

[0079] (iii') O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 혼합원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 혼합화물 기;

[0080] 및 (iv') O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 혼합원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 혼합화물 기;



[0081] 링 B는 다음과 같이 예상되지만 이에 제한되지는 않고:

[0082] 여기서

[0083] R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 혼합화물로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 는 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 혼합화물설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 헥실적으로 R^2 및 R^3 는 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 혼합화물 링을 형성할 수 있고;

[0084] R^4 는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴옥시, 아릴알킬, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, 및 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기를 임의로 나타내고; 여기서 R^9 및 R^{10} 는 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬,

헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

과제의 해결 수단

[0085] 본발명의 어떤 구체예는 다음 문단 내에 포함된다:

[0086] (1) 어떤 토토머, 임체이성질체, 디아스테레오머 형태, 다형형태, 결정 형태, 용매화물, 수화물, 대사체, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭, 상이한 임체이성질체의 혼합물, 및 상이한 결정 형태의 어떤 혼합물을 포함하는, 일반식 I에 따르는 화합물.

[0087] (2) 프로드럭의 형태인 일반식 I의 화합물.

[0088] (3) 문단 1에 따르는 화합물, 여기서 Z는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고: $(\text{CH}_2)_i\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{CH}_2)_j$, $(\text{CH}_2)_i\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2$ 및 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{CH}_2)_j$.

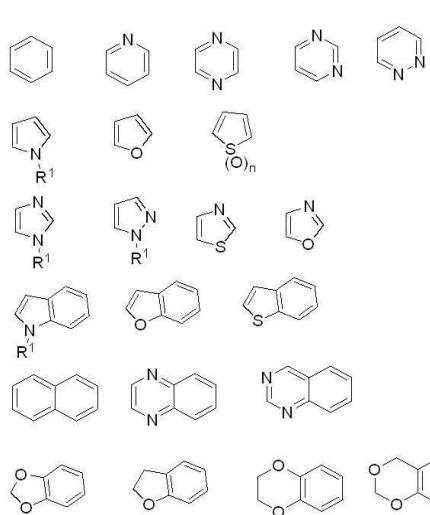
[0089] (4) 문단 1 - 3에 따르는 화합물, 여기서 Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고: $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{O}-(\text{CH}_2)\text{h}-$; $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)\text{h}-$;

[0090] $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{S}(\text{O})_n-(\text{CH}_2)\text{h}-$; $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{SO}_2\text{N R}^2-(\text{CH}_2)\text{h}-$;

[0091] $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{NR}^2\text{SO}_2-(\text{CH}_2)\text{h}-$; $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{CO}-(\text{CH}_2)\text{h}-$;

[0092] $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-(\text{CH}_2)\text{h}-$; $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3-(\text{CH}_2)\text{h}$ 및 단일 결합.

[0094] (5) 문단 1 - 4에 따르는 화합물, 여기서 링 A 및 링 B는 다음으로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택됨:



[0095]

[0096] (6) 문단 1 - 5에 따르는 화합물, 여기서 Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고: $-(\text{CH}_2)\text{g}-(\text{CH}_2)\text{h}-$; $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)\text{h}-$; $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{CCl}_2-(\text{CH}_2)\text{h}-$; $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{CHF}-(\text{CH}_2)\text{h}-$; $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{CH(OH)}-(\text{CH}_2)\text{h}-$;

[0097] $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{CR}^2\text{R}^3-(\text{CH}_2)\text{h}-$; 및 $-(\text{CH}_2)\text{g}-\text{C}-\text{C}-(\text{CH}_2)\text{h}-$.

[0098] (7) 문단 1 - 6에 따르는 화합물, 여기서 X은 NH임.

[0099] (8) 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물:

[0100] (1') [(5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-

일}카르보닐)아미노]아세트산;

[0101] (2') 메틸 [(5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-일}카르보닐)아미노]아세테이트;

[0102] (3') ({[5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일}카르보닐)아미노]아세트산;

[0103] (4') 메틸 ({[5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일}카르보닐)아미노]아세테이트;

[0104] (5') 5-[4-({3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페닐}아미노)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실산;

[0105] (6') 메틸 5-[4-({3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페닐}아미노)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트;

[0106] (7') 5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-N-히드록시-1H-페롤-3-카복사미드;

[0107] (8') 4-플루오로-N-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[{(2-{4-[(3-히드록시페리딘-1-일)카르보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시]벤즈아미드;

[0108] (9) N-(2,3-디히드록시프로필)-5-[4-(3-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복사미드;

[0109] (10) N-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[{(2-{4-[(3-히드록시페롤리딘-1-일)카르보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시]벤즈아미드;

[0110] (11') 5-[4-(3-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-N-히드록시-1H-페롤-3-카복사미드;

[0111] (12') 메틸 5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트;

[0112] (13') 5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실산;

[0113] (14') N-에틸-5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복사미드;

[0114] (15') N-(2,3-디히드록시프로필)-5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복사미드;

[0115] (16') 5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복사미드;

[0116] (17') N-히드록시-5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복사미드;

[0117] (18') N-(3-{[2-(4-{[(3R)-3-히드록시페롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시}페닐)-3-메틸-2-푸라미드;

[0118] (19') 5-[4-(3-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실산;

[0119] (20') 메틸 5-[4-(3-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트;

[0120] (21') 2,3-디히드록시프로필 5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트;

[0121] (22') 5-[4-(3-{[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실산;

[0122] (23') 메틸 5-[4-(3-{[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트;

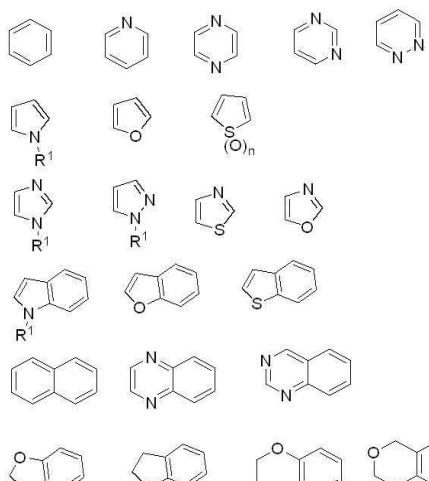
[0123] (24') 2-히드록시에틸 5-[4-(3-{[(3-메틸-2-티에닐)카르보닐]아미노}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트;

[0124] (25') 2-히드록시에틸 5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트;

[0125] (26') 5-[4-(3-{[(3-메틸-2-티에닐)카르보닐]아미노}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실산;

[0126] (27') 메틸 5-[4-(3-{[(3-메틸-2-티에닐)카르보닐]아미노}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트;

- [0127] (28') 5-(4-{4-플루오로-3-[^{(3-메틸-2-프로일)아미노]}페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실산;
- [0128] (29') 메틸 5-(4-{4-플루오로-3-[^{(3-메틸-2-프로일)아미노]}페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트;
- [0129] (30') N-[디메틸(옥시도)-람다~4~-설파닐리텐]-5-(4-{3-[^{(3-메틸-2-프로일)아미노]}페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복사미드;
- [0130] (31') N-(3-{[2-(4-{[(3S)-3-히드록시페롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)-3-메틸-2-프라미드;
- [0131] (32') 5-(4-{3-[^{(3-메틸-2-프로일)아미노]}페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실산;
- [0132] (33') 메틸 5-(4-{3-[^{(3-메틸-2-프로일)아미노]}페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트;
- [0133] (34') 3-메틸-N-(3-{[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)-2-프라미드;
- [0134] (35') 메틸 4-(4-{3-[^{(3-메틸-2-프로일)아미노]}페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-2-카복실레이트;
- [0135] (36') 2-플루오로-5-메틸-N-(4-{[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)벤즈아미드;
- [0136] 및 (37') 3-메틸-N-(4-{[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)-2-프라미드.
- [0137] (9) 문단 1에 따르는 화합물, 여기서 Z은 $(CH_2)_iN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_j$ 또는 $(CH_2)_iN(R^7)C(S)N(R^8)(CH_2)_j$, 단
링 B가 페라졸일 때, R^{IV} 은 페닐 또는 치환된 페닐이 아님.
- [0138] (10) 문단 9에 따르는 화합물, 여기서 Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고: $-(CH_2)_g-O-(CH_2)h-$;
 $-(CH_2)_g-NR^1-(CH_2)h-$;
- [0139] $-(CH_2)_g-S(O)_n-(CH_2)h-$; $-(CH_2)_g-SO_2N R^2-(CH_2)h-$;
- [0140] $-(CH_2)_g-NR^2SO_2-(CH_2)h-$; $-(CH_2)_g-CO-(CH_2)h-$;
- [0141] $-(CH_2)_g-C(O)NR^2-(CH_2)h-$; $-(CH_2)_g-NR^2C(O)-(CH_2)h-$;
- [0142] $-(CH_2)_g-C=C-(CH_2)h-$; $-(CH_2)_g-NR^2C(O)NR^3-(CH_2)h-$, 및 단일 결합.
- [0143] (11) 문단 9에 따르는 화합물, 여기서 Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고: $-(CH_2)_g-(CH_2)h-$;
 $-(CH_2)_g-CF_2-(CH_2)h-$; $-(CH_2)_g-CCl_2-(CH_2)h-$; $-(CH_2)_g-CHF-(CH_2)h-$; $-(CH_2)_g-CH(OH)-(CH_2)h-$; $-(CH_2)_g-CR^2R^3-(CH_2)h-$; 및 $-(CH_2)_g-C-C-(CH_2)h-$.
- [0144] (12) 문단 9 - 11에 따르는 화합물, 여기서 링 A 및 링 B는 다음으로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택됨:



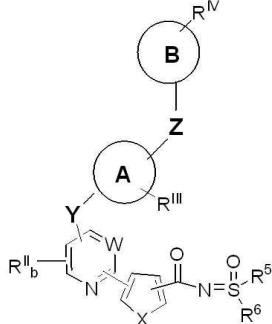
[0145]

- [0146] (13) 문단 9 - 12에 따르는 화합물, 여기서 X은 NH임.

[0147] (14) 문단 9 - 12에 따르는 화합물, 여기서 X은 S임.

[0148] (15) 문단 9-14에 따르는 화합물, 여기서 R¹는 수소, 할로겐, C₁ 내지 C₈ 알킬, (CR⁵R⁶)_dC(O)OR⁴, (CR⁵R⁶)_dAr, NR⁴(CR⁵R⁶)_dAr, (CR⁵R⁶)_dC(O)N(R⁴)₂, NR⁴(CR⁵R⁶)_dC(O)N(R⁴)₂, O(CR⁵R⁶)_dC(O)N(R⁴)₂, (CR⁵R⁶)_dOR⁴, OC(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, C(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, C(O)N=S(O)R⁵R⁶, NR²C(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, (CR⁵R⁶)_dR⁵, HNC(O)R⁴, HN-C(O)OR⁴, (CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, S(O)_f (CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, OC(O)OR⁴, (CR⁵R⁶)_dC(O)(CR⁵R⁶)_dR⁴, (CR⁵R⁶)_dC(O)(CR⁵R⁶)_dOR⁴, 및 (CR⁵R⁶)_dC(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R⁴는 수소, 히드록실, C₁-C₈ 알킬, 아릴, C₁-C₈ 히드록시알킬, C₁-C₈ 알콕시알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, (CR⁵R⁶)_d 및 N(R⁴)₂는 아제티딘, 아제티디린, 피롤리딘, 5-플루오로피롤리딘, 피페리딘, 6-플루오로피페리딘, N-메틸피페라진, 모르폴린, 2,6-디메틸모르폴린, 티오모르풀린을 포함하는 3-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클릭 링은 세 개까지의 R⁵로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R⁵ 및 R⁶는 수소, 할로, 히드록실, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 히드록시카르보닐, 히드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 설포네이트로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고 CR⁵R⁶는 5 내지 6 탄소의 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 링을 나타낼 수 있고 또는 택일적으로, (CR⁵R⁶)_d 및 (CR⁵R⁶)_e는 3-7 원 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고, 여기서 상기 링은 세 개까지의 히드록실, 할로, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 히드록시알킬, C₁-C₈ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 히드록시카르보닐, 히드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬 및 설포네이트로 임의로 치환될 수 있음.

[0149]

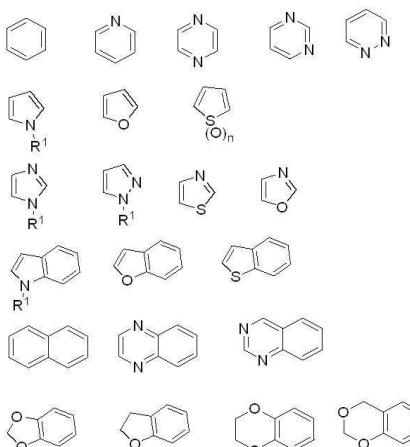


[0150]

- [0151] 일반식 II
- [0152] 여기서
- [0153] W는 C 또는 N;
- [0154] X는 NR¹, O, 및 S(O)_n로 구성된 그룹으로부터 선택되고;
- [0155] n은 0 또는 1 내지 2의 정수;
- [0156] R¹은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF₃, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬(NR²R³)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R² 및 R³은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R² 및 R³은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;
- [0157] R⁵ 및 R⁶은 수소, 할로, 히드록실, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 히드록시알킬, C₁-C₈ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 히드록시카르보닐, 히드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 설포네이트로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0158] R¹¹은 수소, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알콕시, 히드록시알킬, (NR²R³)알콕시, (NR²R³)알케닐, (NR²R³)알킬, (NR²R³)카르보닐알케닐, 및 (NR²R³)카르보닐알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R² 및 R³은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R² 및 R³은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;
- [0159] b는 0 또는 1 내지 2의 정수;
- [0160] Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:
- [0161] (1') -(CH₂)g-O-(CH₂)h-;
- [0162] (2') -(CH₂)g-NR¹-(CH₂)h-;
- [0163] (3') -(CH₂)g-S(O)_n-(CH₂)h-;
- [0164] (4') -(CH₂)g-SO₂N R²-(CH₂)h-;
- [0165] (5') -(CH₂)g-NR²SO₂-(CH₂)h-;
- [0166] (6') -(CH₂)g-CO-(CH₂)h-;
- [0167] (7') -(CH₂)g-C(=O)NR²-(CH₂)h-;
- [0168] (8') -(CH₂)g-NR²C(=O)-(CH₂)h-;
- [0169] (9') -(CH₂)g-C=C-(CH₂)h-;
- [0170] (10') -(CH₂)g-NR²C(=O)NR³-(CH₂)h-;
- [0171] (11') -(CH₂)g-(CH₂)h-;
- [0172] (12') -(CH₂)g-CF₂-(CH₂)h-;

- [0173] (13') $-(\text{CH}_2)g-\text{CCl}_2-(\text{CH}_2)h-$;
- [0174] (14') $-(\text{CH}_2)g-\text{CHF}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0175] (15') $-(\text{CH}_2)g-\text{CH(OH)}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0176] (16') $-(\text{CH}_2)g-\text{CR}^2\text{R}^3-(\text{CH}_2)h-$;
- [0177] (17') $-(\text{CH}_2)g-\text{C-C}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0178] 및 (18') 단일 결합;
- [0179] 여기서
- [0180] g는 0 또는 1 내지 3의 정수;
- [0181] h는 0 또는 1 내지 3의 정수;
- [0182] R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클로설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;
- [0183] R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클로설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 5-7 원 시클릭 링을 형성할 수 있고;
- [0184] 링 A는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:
- [0185]
-
- [0186] (i) 폐닐;
- [0187] (ii) 나프틸;
- [0188] (iii) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-5 헤테로원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 기;
- [0189] 및 (iv) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-6 헤테로원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 헤테로아릴 기;

[0190] 링 A는 다음과 같이 예시되지만 이에 제한되지는 않고:



[0191]

여기서

[0193] R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($N R^2 R^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클릴설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0194] R^{III}는 C₁-C₅ 선형 또는 분지형 알킬, C₁-C₅ 선형 또는 분지형 할로알킬, C₁-C₅ 알콕시, 히드록시, 아미노, C₁-C₅ 알킬아미노, C₁-C₆ 디알킬아미노, 할로젠, 시아노, 및 니트로로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기를 임의로 나타내고;

[0195] Z는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고

[0196] (1') $(\text{CH}_2)_i \text{N}(\text{R}^7) \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^8) (\text{CH}_2)_j$;

$$[0197] \quad (2') \quad (\text{CH}_2)_i \text{N}(\text{R}^7) \text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^8) (\text{CH}_2)_j$$

[0198] $(3') \text{ (CH}_2\text{)}_3\text{N}(\text{R}^7)\text{C(O)C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{R}^8)_2$

$$[0199] \quad (A')_2 C_6 H_5 N(R^8) (CH_2)_2 \cdot$$

[0200] $(\text{Fe}^{2+})_x (\text{Cu}^{2+})_y \text{N}(\text{P}_7^7)S(\text{O})$

500013 $\pi^3_-(\alpha), \pi_+(\alpha), \mu(\pi^8_-)(\pi\eta_+)$

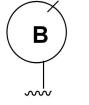
[0202] [0202]

[0203] i₁^o 0

[0204] i 은 0 또는 1;

502053 B⁷ El B⁸ 1 - 3

[0206] 그는 뒤로 숨고 싶다. 그를 숨고 보자. 실태다크:



[0207]

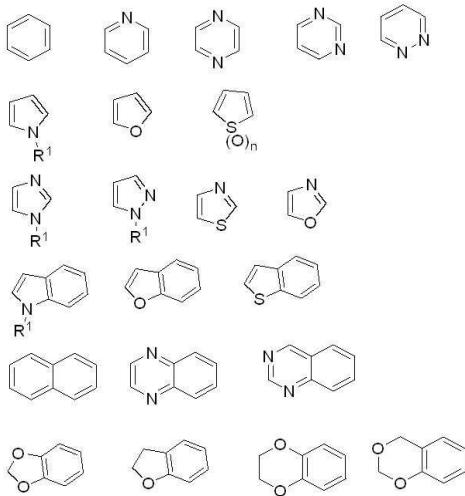
[0208] (i') 폐닐;

[0209] (ii') 나프틸;

[0210] (iii') O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 혼합원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 혼합아릴 기;

[0211] 및 (iv') O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 혼합원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 혼합아릴 기;

[0212] 링 B는 다음과 같이 예시되지만 이에 제한되지는 않고:



[0213]

[0214] 여기서

[0215] R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 혼합시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($N R^2 R^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 혼합시클로설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 혼합시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0216] R^{IV} 는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴옥시, 아릴알킬, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, 및 $-NR^9 R^{10}$ 로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기를 임의로 나타내고; 여기서 R^9 및 R^{10} 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 혼합시클릴, 및 혼합시클릴알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택됨;

[0217] 및 어떤 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭.

[0218] (17) 문단 16에 따르는 화합물, 여기서 Z는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고: $(CH_2)_i N(R^7)C(O)$, $C(O)N(R^8)(CH_2)_j$, $(CH_2)_i N(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_j$ 및 $(CH_2)_i N(R^7)C(S)N(R^8)(CH_2)_j$.

[0219] (18) 문단 16 - 17에 따르는 화합물, 여기서 Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고: $-(CH_2)g-O-$, $-(CH_2)h-$; $-(CH_2)g-NR^1-(CH_2)h-$;

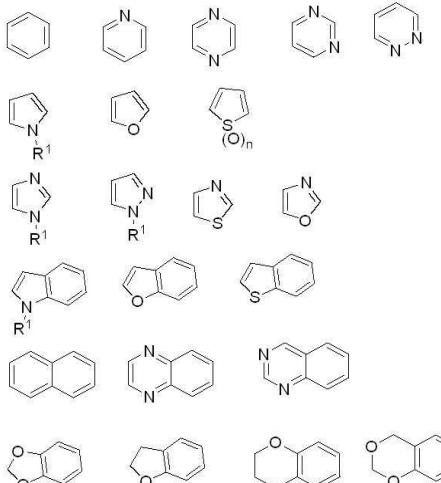
[0220] $-(CH_2)g-S(O)_n-(CH_2)h-$; $-(CH_2)g-SO_2N R^2-(CH_2)h-$;

[0221] $-(CH_2)g-NR^2SO_2-(CH_2)h-$; $-(CH_2)g-CO-(CH_2)h-$;

[0222] $-(CH_2)g-C(O)NR^2-(CH_2)h-$; $-(CH_2)g-NR^2C(O)-(CH_2)h-$;

[0223] $-(\text{CH}_2)g-\text{C}=\text{C}-(\text{CH}_2)h-$; $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^2\text{C(O)NR}^3-(\text{CH}_2)h$ 및 단일 결합.

[0224] (19) 문단 16 - 18에 따르는 화합물, 여기서 링 A 및 링 B는 다음으로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택됨:



[0225]

(20) 문단 16-19에 따르는 화합물, 여기서 W는 C임.

[0226]

(21) 문단 1 - 20의 화합물의 사용 방법, 여기서 상기 화합물은 티로신 키나제 조절인자로서 사용됨;

[0227]

(22) 치료적으로 효과적인 양의 문단 1 - 20의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는, 비조절된 티로신 키나제 활성화 관련된 질병 또는 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조에 있어서의 문단 1 - 20의 화합물의 용도;

[0228]

(23) 문단 22의 용도, 여기서 상기 질병 또는 병태는 세포 성장 및 대사성 장애, 혈관 증식성 장애, 염증성 장애, 신경퇴행성 질병, 및 면역 장애로 구성된 그룹으로부터 선택됨.

[0229]

(24) 문단 22 - 23의 용도, 여기서 상기 질병 또는 병태는 결장직장암, 폐암, 혈액학적 암, 신장암, 간암, 유방암, 당뇨병성 망막증, 시력 감퇴, 연령-관련 시력 감퇴, 미숙아 망막증, 안구 혈관형성, 망막 부종, 망막 허혈증, 당뇨병성 황반 부종, 낭포상 황반 부종, 망막 정맥 폐색, 분지 정맥 폐색, 전망막 혈관신생, 레이저-유도 맥락막 혈관신생, 각막 형성술과 관련된 혈관신생, 녹내장 및 안구 종양, 관절염, 재협착, 간경변, 아테롬성 동맥경화증, 건선, 당뇨병, 창상 치료, 염증, 신경퇴행성 질병 및 면역 장애로 구성된 그룹으로부터 선택됨.

[0230]

(25) 문단 22 - 23의 용도, 여기서 상기 병태 및 질병은 창상 치료 또는 이식 거부를 경감하는 것임.

[0231]

(26) 치료적으로 효과적인 양의 문단 1 - 20에 따르는 화합물을 전신적, 비경구, 국소 또는 외용 송달에 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

[0232]

(27) 문단 26의 약제학적 조성물, 이 조성물은 정제, 캡슐제, 정맥내 주사제, 근육내 주사제, 국소 주사제, 외용 크림, 젤 및 연고제, 점안제, 안 용액제, 안 혼탁제, 안 유제, 초자체내 주사제, 테논낭하(subtenon) 주사제, 안 생분해성 이식제, 및 비-생분해성 안 삽입제 또는 테포제를 포함하는 그룹으로부터 선택되는 형태임.

[0233]

(28) 질병 및 병태의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 문단 1-20의 화합물의 용도, 여기서 상기 약제는 문단 26 및 27에 따르는 약제학적으로 허용가능한 조성물을 함유함.

도면의 간단한 설명

[0234]

도 1는 실시예 78의 분말 X-레이 회절 (XRPD)을 나타내고;

도 2는 실시예 69의 분말 X-레이 회절 (XRPD)을 나타내고;

도 3는 실시예 121, 실시예 84 소듐, 실시예 83, 실시예 78, 실시예 75 소듐, 실시예 69, 및 실시예 66의 형광 혈관조영술 (혈액-망막 장벽 절단)을 나타내고;

도 4는 실시예 121, 실시예 84 소듐, 실시예 83, 실시예 78, 실시예 75 소듐, 실시예 69, 및 실시예 66의 기저

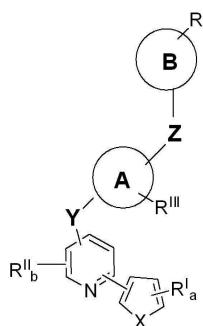
부(fundus) 사진 (망막 혈관확장 및 혈관 뒤틀림)을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0236] 본발명은 단백질 티로신 키나제 저해제로서 유용한 다수의 방향족 성분을 갖는 일련의 화합물에 관한 것이다. 본발명의 화합물은 비조절된 티로신 키나제 신호 전달과 관련된 질병, 예를 들면, 암, 혈관 증식성 장애, 섬유성 장애, 및 신경퇴행성 질병의 치료를 위해 유용하다. 특히, 본발명의 화합물은 결장직장암, 폐암, 혈액학적 암, 신장암, 간암, 유방암, 당뇨병성 망막증, 시력 감퇴, 연령-관련 시력 감퇴, 미숙아 망막증, 안구 혈관형성, 망막 부종, 망막 허혈증, 당뇨병성 황반 부종, 낭포상 황반 부종, 망막 정맥 폐색, 분지 정맥 폐색, 전망막 혈관신생, 레이저-유도 맥락막 혈관신생, 각막 형성술과 관련된 혈관신생, 녹내장 및 안구 종양, 관절염, 재협착, 간경변, 아테롬성 동맥경화증, 건선, 당뇨병, 창상 치료, 이식 거부, 염증, 신경퇴행성 질병 및 면역 장애를 치료하기 위해 유용하다.

1. 본발명의 화합물

[0238] 본발명의 한 양상에서, 본발명의 화합물은 일반식 I에 의해 나타내어질 수 있다:



[0239]

[0240] 일반식 I

[0241] 여기서

[0242] X는 NR^1 , 0, 및 S(O)_n 로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0243] n은 0 또는 1 내지 2의 정수;

[0244] R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0245] R^1 은 수소, 할로겐, C_1 내지 C_8 알킬, $\text{S(O)}_f\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C(O)OR}^4$, $\text{S(O)}_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C(O)OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{S(O)}_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S(O)}_f\text{R}^4$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S(O)}_f\text{R}^4$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S(O)}_f\text{R}^4$, $\text{S(O)}_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{S(O)}_f\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C(O)N(R}^4)_2$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C(O)N(R}^4)_2$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C(O)N(R}^4)_2$, $\text{S(O)}_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{C(O)N(R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, $\text{S(O)}_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OSO}_2\text{R}^4$, $\text{S(O)}_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{OSO}_2\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{P(O)(OR}^4)_2$, $\text{S(O)}_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{P(O)(OR}^4)_2$, $\text{OC(O)(CR}^5\text{R}^6)_d\text{N(R}^4)_2$, $\text{C(O)(CR}^5\text{R}^6)_d\text{N(R}^4)_2$, $\text{C(O)N=S(O)R}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^2\text{C(O)(CR}^5\text{R}^6)_d\text{N(R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^5$, $\text{S(O)}_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^5$, HNC(O)R^4 , HN-C(O)OR^4 , $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N(R}^4)_2$, S(O)_f , $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N(R}^4)_2$, OC(O)OR^4 , $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C(O)(CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, 및 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C(O)(CR}^5\text{R}^6)_d\text{N(R}^4)_2$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^4 은 수소, 히드록실, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, 아릴, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 히드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알콕시알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택

되고, $(CR^5R^6)_d$ 및 $N(R^4)_2$ 는 아제티딘, 피롤리딘, 5-플루오로피롤리딘, 피페리딘, 6-플루오로피페리딘, N-메틸피페라진, 모르풀린, 2,6-디메틸모르풀린, 티오모르풀린을 포함하는 3-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클릭 링은 세 개까지의 R^5 로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^5 및 R^6 는 수소, 할로, 히드록실, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 히드록시알킬, C_1-C_8 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 히드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 설포네이트로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고 CR^5R^6 는 5 내지 6 탄소의 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 링을 나타낼 수 있고 또는 택일적으로, $(CR^5R^6)_d$ 및 $(CR^5R^6)_e$ 는 3-7 원 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고, 여기서 상기 링은 세 개까지의 히드록실, 할로, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 히드록시알킬, C_1-C_8 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 히드록시카르보닐, 히드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬 및 설포네이트로 임의로 치환될 수 있고;

[0246] a는 0 또는 1 내지 3의 정수;

[0247] d는 0 또는 1 내지 5의 정수;

[0248] e는 1 내지 4의 정수;

[0249] f는 0 또는 1 내지 2의 정수;

[0250] R^{II} 은 수소, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알콕시, 히드록시알킬, (NR^2R^3) 알콕시, (NR^2R^3) 알케닐, (NR^2R^3) 알킬, (NR^2R^3) 카르보닐알케닐, 및 (NR^2R^3) 카르보닐알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 는 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클릴설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 는 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0251] b는 0 또는 1 내지 2의 정수;

[0252] Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:

[0253] (1') $-(CH_2)g-O-(CH_2)h-$;

[0254] (2') $-(CH_2)g-NR^1-(CH_2)h-$;

[0255] (3') $-(CH_2)g-S(O)_n-(CH_2)h-$;

[0256] (4') $-(CH_2)g-SO_2N R^2-(CH_2)h-$;

[0257] (5') $-(CH_2)g-NR^2SO_2-(CH_2)h-$;

[0258] (6') $-(CH_2)g-CO-(CH_2)h-$;

[0259] (7') $-(CH_2)g-C(O)NR^2-(CH_2)h-$;

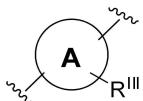
[0260] (8') $-(CH_2)g-NR^2C(O)--(CH_2)h-$;

[0261] (9') $-(CH_2)g-C=C-(CH_2)h-$;

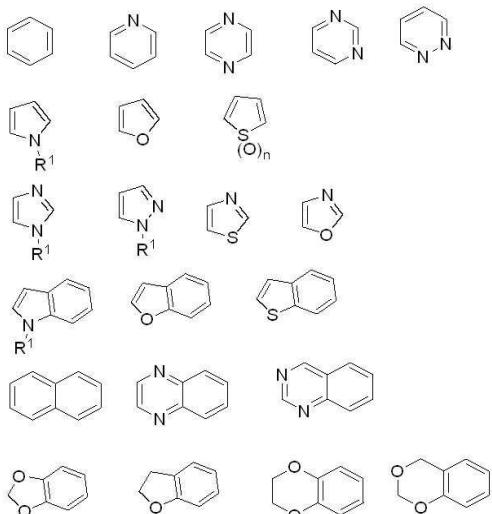
[0262] (10') $-(CH_2)g-NR^2C(O)NR^3-(CH_2)h-$;

[0263] (11') $-(CH_2)g-(CH_2)h-$;

[0264] (12') $-(CH_2)g-CF_2-(CH_2)h-$;

- [0265] (13') $-(\text{CH}_2)g-\text{CCl}_2-(\text{CH}_2)h-$;
- [0266] (14') $-(\text{CH}_2)g-\text{CHF}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0267] (15') $-(\text{CH}_2)g-\text{CH(OH)}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0268] (16') $-(\text{CH}_2)g-\text{CR}^2\text{R}^3-(\text{CH}_2)h-$;
- [0269] (17') $-(\text{CH}_2)g-\text{C-C}-(\text{CH}_2)h-$;
- [0270] 및 (18') 단일 결합.
- [0271] 여기서
- [0272] g는 0 또는 1 내지 3의 정수;
- [0273] h는 0 또는 1 내지 3의 정수;
- [0274] R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클로설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;
- [0275] R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클로설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 5-7 원 시클릭 링을 형성할 수 있고;
- [0276] 링 A는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:
- [0277] 
- [0278] (i) 폐닐;
- [0279] (ii) 나프틸;
- [0280] (iii) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-5 헤테로원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 기;
- [0281] 및 (iv) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-6 헤테로원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 헤테로아릴 기;

[0282] 링 A는 다음과 같이 예시되지만 이에 제한되지는 않고:



[0283]

여기서

[0285] R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬(N^2R^3)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있다.

[0286] R^{III} 는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, C_1-C_5 알콕시, 히드록시, 아미노, C_1-C_5 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, 할로겐, 시아노, 및 니트로로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기를 임의로 나타내고;

[0287] Z는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고

[0288] (1') $(CH_2)_iN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$

[0289] (2') $(CH_2)_iN(R^7)C(S)N(R^8)(CH_2)_j;$

[0290] (3') $(CH_2)_iN(R^7)C(O);$

[0291] (4') $C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$

[0292] (5') $(CH_2)_iN(R^7)S(O)_2;$

[0293] 및 (6') $S(O)_2N(R^8)(CH_2)_j;$

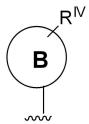
[0294] 여기서

[0295] i은 0 또는 1;

[0296] j은 0 또는 1;

[0297] R^7 및 R^8 은 수소 및 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0298] 링 B는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



[0299]

(i') 폐닐;

[0301]

(ii') 나프틸;

[0302]

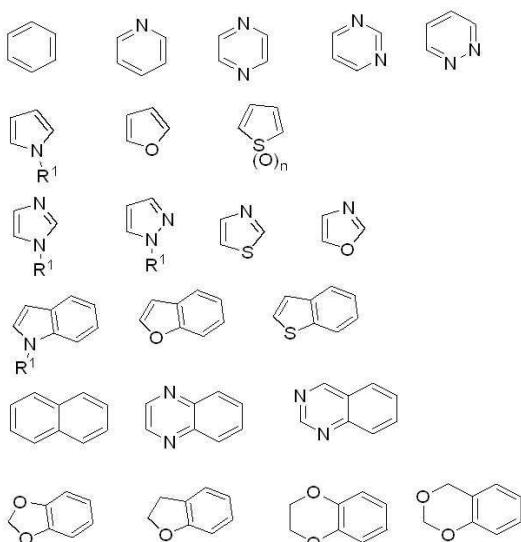
(iii') O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 혼테로원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 혼테로아릴 기;

[0303]

및 (iv') O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 혼테로원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 혼테로아릴 기;

[0304]

링 B는 다음과 같이 예시되지만 이에 제한되지는 않고:



[0305]

여기서

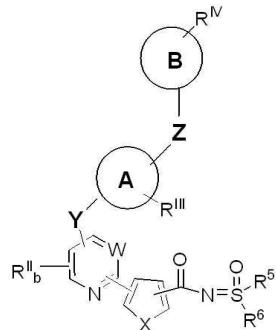
[0307]

R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 혼테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($N R^2 R^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 혼테로시클로설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 혼테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0308]

R^{IV} 는 수소, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴옥시, 아릴알킬, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, 및 $-NR^9 R^{10}$ 로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기를 임의로 나타내고; 여기서 R^9 및 R^{10} 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 혼테로시클릴, 및 혼테로시클로알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택됨;

[0309] 본발명의 또 다른 양상에서, 본발명의 화합물은 일반식 II에 의해 나타내어질 수 있다:



[0310]

일반식 II

[0311]

여기서

[0312]

W는 C 또는 N;

[0313]

X는 NR¹, O, 및 S(O)_n로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

[0314]

n은 0 또는 1 내지 2의 정수;

[0315]

R¹은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF₃, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬(N R² R³)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R² 및 R³은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R² 및 R³은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0316]

R⁵ 및 R⁶은 수소, 할로, 히드록실, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 히드록시알킬, C₁-C₈ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 히드록시카르보닐, 히드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 및설포네이트로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0317]

R¹¹은 수소, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알콕시, 히드록시알킬, (NR² R³)알콕시, (NR² R³)알케닐, (NR² R³)알킬, (NR² R³)카르보닐알케닐, 및 (NR² R³)카르보닐알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R² 및 R³은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R² 및 R³은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0318]

b는 0 또는 1 내지 2의 정수;

[0319]

Y는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:

[0320]

(1') -(CH₂)_g-O-(CH₂)_h-;

[0321]

(2') -(CH₂)_g-NR¹-(CH₂)_h-;

[0322]

(3') -(CH₂)_g-S(O)_n-(CH₂)_h-;

[0323]

(4') -(CH₂)_g-SO₂N R²-(CH₂)_h-;

[0324]

(5') -(CH₂)_g-NR²SO₂-(CH₂)_h-;

[0325]

(6') -(CH₂)_g-CO-(CH₂)_h-;

[0327] (7') -(CH₂)g-C(=O)NR²-(CH₂)h-;

[0328] (8') -(CH₂)g-NR²C(=O)-(CH₂)h-;

[0329] (9') -(CH₂)g-C=C-(CH₂)h-;

[0330] (10') -(CH₂)g-NR²C(=O)NR³-(CH₂)h-;

[0331] (11') -(CH₂)g-(CH₂)h-;

[0332] (12') -(CH₂)g-CF₂-(CH₂)h-;

[0333] (13') -(CH₂)g-CCl₂-(CH₂)h-;

[0334] (14') -(CH₂)g-CHF-(CH₂)h-;

[0335] (15') -(CH₂)g-CH(OH)-(CH₂)h-;

[0336] (16') -(CH₂)g-CR²R³-(CH₂)h-;

[0337] (17') -(CH₂)g-C-C-(CH₂)h-;

[0338] 및 (18') 단일 결합;

[0339] 여기서

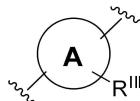
[0340] g는 0 또는 1 내지 3의 정수;

[0341] h는 0 또는 1 내지 3의 정수;

[0342] R¹은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF₃, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬(NR²R³)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R² 및 R³은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R² 및 R³은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0343] R² 및 R³은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R² 및 R³은 함께 결합하여 5-7 원 시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0344] 링 A는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



[0345]

(i) 폐닐;

[0347]

(ii) 나프탈;

[0348]

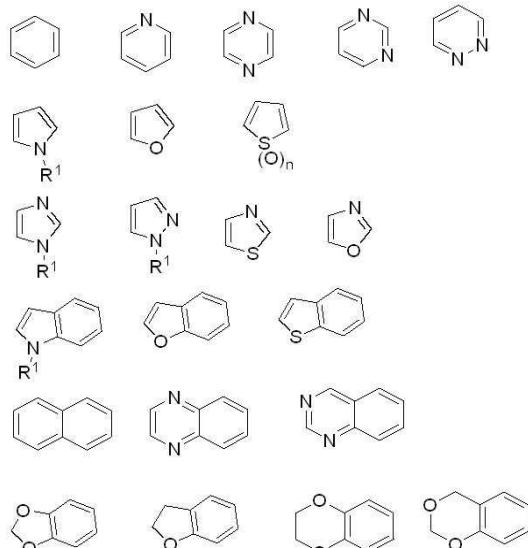
(iii) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-5 헤테로원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 기;

[0349]

및 (iv) O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-6 헤테로원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 헤테로아릴 기;

[0350]

링 A는 다음과 같이 예시되지만 이에 제한되지는 않고:



[0351]

여기서

[0352]

R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($N R^2 R^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0354]

R^{III} 는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, C_1-C_5 알콕시, 히드록시, 아미노, C_1-C_5 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, 할로젠, 시아노, 및 니트로로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기를 임의로 나타내고;

[0355]

Z는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고

[0356]

(1') $(CH_2)_iN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$

[0357]

(2') $(CH_2)_iN(R^7)C(S)N(R^8)(CH_2)_j;$

[0358]

(3') $(CH_2)_iN(R^7)C(O);$

[0359]

(4') $C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$

[0360]

(5') $(CH_2)_iN(R^7)S(O)_2;$

[0361]

및 (6') $S(O)_2N(R^8)(CH_2)_j;$

[0362]

여기서

[0363]

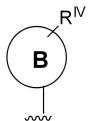
i은 0 또는 1;

[0364]

j은 0 또는 1;

R^7 및 R^8 은 수소 및 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0366] 링 B는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



[0367]

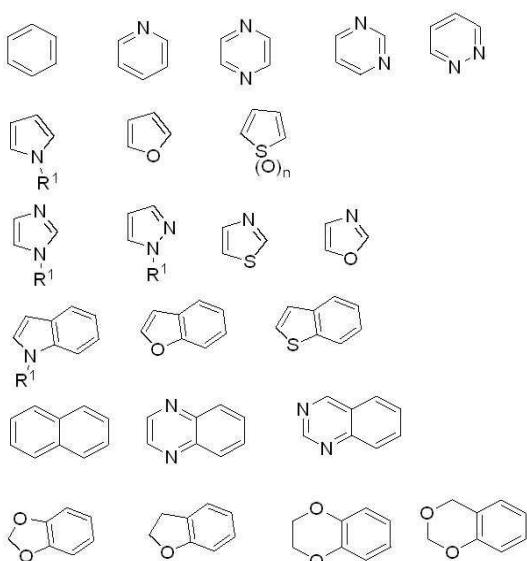
[0368]

[0369]

[0370] (iii') 0, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 헤테로원자를 가지는 5 또는 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 기;

[0371] 및 (iv') O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 헤테로원자를 가지는 8 내지 10 원 비시클릭 헤테로아릴 기;

[0372] 링 B는 다음과 같이 예시되지만 이에 제한되지는 않고:



[0373]

[0374]

[0375] R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 및 알킬($N R^2 R^3$)로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤�테로시클설포닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 택일적으로 R^2 및 R^3 은 함께 결합하여 N을 갖는 5-7 원 헤테로시클릭 링을 형성할 수 있고;

[0376] R^{IV} 는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴옥시, 아릴알킬, 카복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 니트로, 및 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기를 임의로 나타내고; 여기서 R^9 및 R^{10} 는 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 및 헤�테로시클릴알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택됨;

[0377] 및 어떤 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드력을 포함한다.

[0378] 달리 표시되어 있지 않는 한, 화합물에 대한 언급은 도시된 구조 또는 화학적 명칭의 화학 물질의 화합물, 약제 학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 토토며, 입체이성질체, 디아스테레오머, 택일적 고체 형태, 결정 형태, 다형 형태, 수화물, 용매화물, 대사체, 입체이성질체의 혼합물, 결정 형태의 혼합물, 비-공유적 복합체, 및 이들의 조합을 포함하는 넓은 의미로 해석되어야만 한다. 화학적 명칭과 그의 구조 그림 사이에 충돌이 있는 경우마다,

본발명의 화합물을 해석함에 있어서 상기 구조 그림이 사용되어야만 한다.

[0379] 약제학적으로 허용가능한 염은 동물 또는 사람에 대한 투여에 적합한 부모 화합물의 어떤 염이다. 약제학적으로 허용가능한 염은 산 또는 염으로 변환되는 산, 또 다른 염, 또는 프로드럭의 투여 결과 인 비보에서 형성될 수 있는 어떤 염을 또한 언급한다. 염은 하나 또는 그 이상의 상응하는 반대-이온과 관련된, 하나 또는 그 이상의 이온 형태의 화합물, 이를테면 복합체 산 또는 염기를 포함한다. 염은 하나 또는 그 이상의 텔프로톤화된 산성기 (예를 들면 카복실산), 하나 또는 그 이상의 프로톤화된 염기성 기 (예를 들면 아민), 또는 둘 다 (예를 들면 쌍이온)로부터 형성될 수 있거나 이들을 포함할 수 있다.

[0380] "프로드럭"은 대상 (이를테면 포유동물)에 투여된 때, 대상의 대사 경로에서 분해하여 일반식 I의 활성인 화합물을 제공하는 화합물이다. 더욱 상세하게는, 프로드럭은 인 비보에서의 생리적 작용, 이를테면 가수분해, 대사 등을 통해 화학적으로 수식되어 대상 또는 환자에게 이 프로드럭을 투여한 후 본발명의 화합물로 되는, 활성 또는 비활성 "은폐된" 화합물이다. 흔한 형태의 프로드럭은 은폐된 카복실산 기이다. 은폐된 카복실레이트의 음이온의 예시는 다양한 에스테르, 이를테면 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸), 시클로알킬 (예를 들면, 시클로헥실), 아랄킬 (예를 들면, 벤질, p-메톡시벤질), 및 알킬카르보닐옥시알킬 (예를 들면, 피발로일옥시메틸)을 포함한다. 아민은 아릴카르보닐옥시메틸 치환된 유도체로서 은폐되고, 이는 인 비보에서 에스테라제에 의해 분해되어 유리 약물 및 포름알데히드를 방출한다 (Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). 또한, 산성 NH 기, 이를테면 이미다졸, 이미드, 인돌 등을 함유하는 약물은 N-아실옥시메틸 기로 은폐되었다 (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). 히드록시 기는 에스테르 및 에테르로서 은폐되었다. EP 039,051 (Sloan 및 Little, Apr. 11, 1981)는 Mannich-염기 히드록사민산 프로드럭, 그의 제조 및 사용을 개시한다. 예를 들면, 에스테르 기 또는 어떤 다른 생물학적으로 불안정한 기의 가수분해에 의해 전환이 일어날 수 있다. 프로드럭 제조는 업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들면, Richard B. Silverman, *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2d Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004, pp. 496-557에서의 한 챕터인 "Prodrugs and Drug Delivery Systems"는 이 주제에 대한 더욱 상세한 설명을 제공한다.

[0381] 토토머는 서로 빠르게 평형상태에 있는 이성질체이다. 예를 들면, 토토머는 프로톤, 수소 원자 또는 하이드라이드 이온의 이동과 관련될 수 있다. 입체화학이 명백히, 불명료하지 않게 도시되어 있지 않는 한, 어떤 구조는 순수하거나 또는 어떤 가능한 혼합물 모두인, 모든 가능한 입체이성질체를 포함하는 것을 의도한다.

[0382] 택일적 고체 형태는 본명세서에서 개시된 절차를 수행하여 얻어질 수 있는 것과는 상이한 고체 형태일 수 있다. 예를 들면, 택일적 고체 형태는 무정형 형태, 결정 형태, 다형, 및 그의 혼합물일 수 있다.

[0383] 비-공유적 복합체는 화합물과 하나 또는 그 이상의 부가적인 화학적 종 사이에 형성될 수 있고, 이 화합물과 이 하나 또는 그 이상의 부가적인 화학적 종 사이에 공유적 결합 상호작용을 수반하지 않는 복합체이다. 이들은 이 화합물과 이 하나 또는 그 이상의 부가적인 화학적 종 사이에서의 특정의 비를 가질 수도, 가지지 않을 수도 있다. 그 예시는 용매화물, 수화물, 전하 이동 복합체, 등을 포함할 수 있다.

2. 용도, 제제 및 투여

[0385] 본발명은 또한 단백질 티로신 키나제 조절인자 및 저해제로서의 본화합물의 용도에 관한 것이다. 이들 화합물은 비조절된 티로신 키나제 신호 전달과 관련된 질병, 예를 들면, 다양한 암, 혈관 증식성 장애, 섬유성 장애, 및 신경퇴행성 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특히, 본발명의 화합물은 사람에서의 결장직장암, 폐암, 혈액학적 암, 신장암, 간암, 유방암, 당뇨병성 망막증, 시력 감퇴, 연령-관련 시력 감퇴, 미숙아 망막증, 안구 혈관형성, 망막 부종, 망막 허혈증, 당뇨병성 황반 부종, 낭포상 황반 부종, 망막 정맥 폐색, 분지 정맥 폐색, 전망막 혈관신생, 레이저-유도 맥락막 혈관신생, 각막 형성술과 관련된 혈관신생, 녹내장 및 안구 종양, 관절염, 재협착, 간경변, 아테롬성 동맥경화증, 건선, 당뇨병, 창상 치료, 이식 거부, 염증, 신경퇴행성 질병 및 면역장애의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0386] 본 개시내용의 목적에 대해, "치료한다," "치료하는," 또는 "치료"는 질병 또는 기타 바람직하지 않는 병태를 진단, 치료, 완화, 치료, 또는 예방을 말한다.

[0387] 본발명은 또한 티로신 키나제 수용체의 비정상 활성과 관련된 질병 및 병태의 치료 및 예방용 약제의 제조에 관한 것이다. 본 약제는 치료적으로 효과적인 양의 본발명의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체 와 함께 포함하는 약제학적으로 허용가능한 조성물을 포함한다.

[0388]

상기 약제학적으로 허용가능한 조성물은 치료적으로 효과적인 양의 본발명의 화합물을 함유한다. 이들 조성물은 약제로서 사용되어 이를 필요로 하는 포유동물, 이를테면 사람에게 투여될 수 있다. 적절한 투여 형태 및 약제의 상이한 타입은 본업계에 널리 공지되어 있고, 본발명의 화합물의 송달을 위해 쉽게 적응시킬 수 있고, 이를테면, 전신적, 비경구, 국소 및 외용 송달과 같지만 이에 제한되지는 않는다. 투여 형태는 정제, 캡슐제, 정맥내 주사제, 근육내 주사제, 국소 주사제, 외용 크림, 젤 및 연고제, 점안제, 안 용액제, 안 혼탁제, 안 유제, 초자체내 주사제, 테논낭하(subtenon) 주사제, 안 생분해성 이식제, 및 비-생분해성 안 삽입제 또는 데포제, 비강 분무제, 및 연고제, 다양한 직장 또는 질 제제일 수 있다.

[0389]

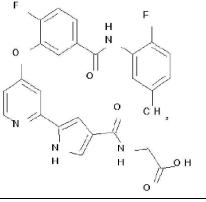
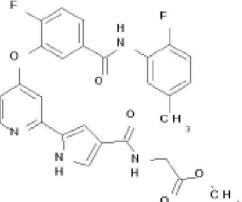
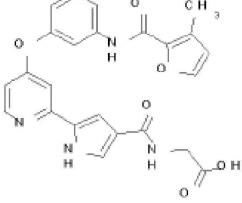
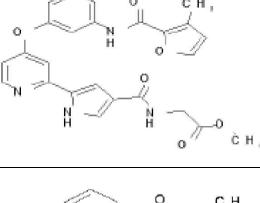
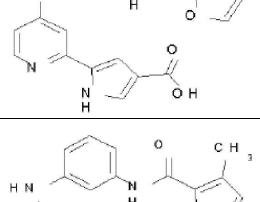
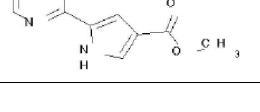
3. 실시예

[0390]

본발명의 어떤 화합물을 표I에 열거한다.

표 1

: 예시된 본발명의 화합물

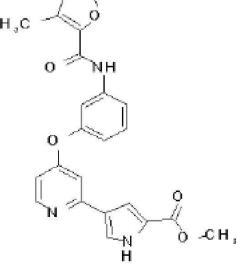
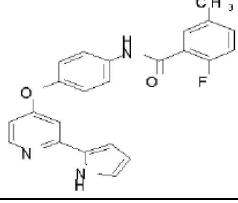
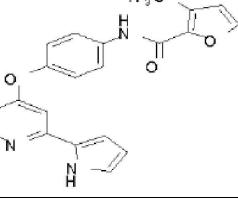
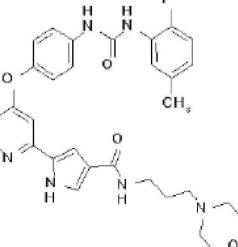
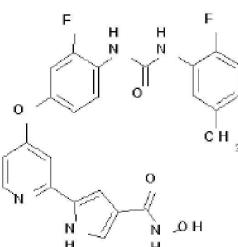
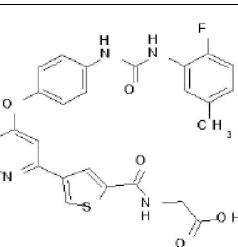
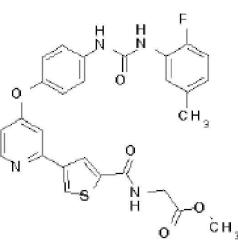
실시예#	화학 구조	MW	화학 명칭
1		506	[({5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐]아미노}카보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-일}카보닐]아미노)아세트 산
2		520	메틸 [{5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐]아미노}카보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-일}카보닐]아미노)아세테이트
3		460	({{5-(4-{3-[(3-메틸-2-푸로일)아미노}페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일}카보닐]아미노)아세트 산
4		474	메틸 ({5-(4-{3-[(3-메틸-2-푸로일)아미노}페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일}카보닐)아미노)아세테이트
5		402	5-[4-({3-[(3-메틸-2-푸로일)아미노}페닐}아미노)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복시 산
6		416	메틸 5-[4-({3-[(3-메틸-2-푸로일)아미노}페닐}아미노)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트

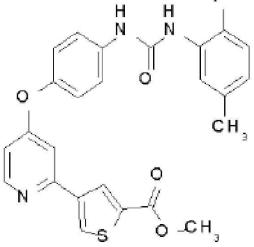
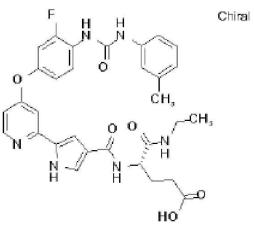
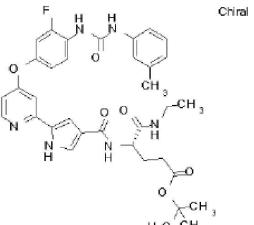
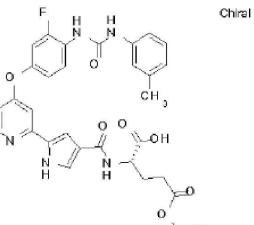
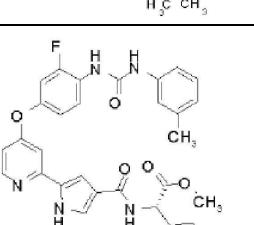
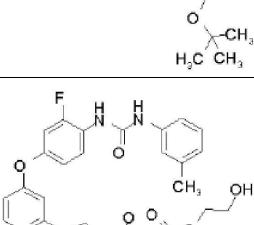
7		464	5-[4-(2-플루오로-5-{[(2- 플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 폐녹시)파리딘-2-일]- N-히드록시-1H-피롤-3- 카복스아미드
8		533	4-플루오로-N-(2-플루오로-5- 메틸페닐)-3-{[(2-{4- [(3-히드록시페페리딘-1- 일)카보닐]-1H-피롤-2- 일}파리딘-4- 일)옥시]벤즈아미드
9		505	N-(2,3-디히드록시프로필)-5- [4-(3-{[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 폐녹시)파리딘-2-일]- 1H-피롤-3-카복스아미드
10		501	N-(2-플루오로-5- 메틸페닐)-3-{[(2-{4- [(3-히드록시페페리딘-1- 일)카보닐]-1H-피롤-2- 일}파리딘-4- 일)옥시]벤즈아미드
11		446	5-[4-(3-{[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 폐녹시)파리딘-2-일]- N-히드록시-1H-피롤-3- 카복스아미드
12		463	메틸 5-[4-(2-플루오로-5- {[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 폐녹시)파리딘-2-일]- 1H-피롤-3-카복실레이트
13		449	5-[4-(2-플루오로-5-{[(2- 플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 폐녹시)파리딘-2-일]- 1H-피롤-3-카복시 산

14		430	N-에틸-5-(4-{3-[(3- 메틸-2- 푸로일)아미노]페녹시} 피리딘-2-일)-1H-피롤-3- 카복스아미드
15		476	N-(2,3-디하드록시프로필)-5-(4-{3-[(3-메틸-2- 푸로일)아미노]페녹시} 피리딘-2-일)-1H-피롤-3- 카복스아미드
16		402	5-(4-{3-[(3-메틸-2- 푸로일)아미노]페녹시} 피리딘-2-일)-1H-피롤-3- 카복스아미드
17		418	N-[2,3-디하드록시]-5-(4-{3-[(3- 메틸-2- 푸로일)아미노]페녹시} 피리딘-2-일)-1H-피롤-3- 카복스아미드
18		472	N-(3-{[2-(4-{[(3R)-3- 히드록시파이루리딘-1- 일]카보닐}-1H-피롤-2- 일]피리딘-4- 일]옥시}페닐)-3-메틸-2- 푸라미드
19		431	5-[4-{[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 페녹시] 피리딘-2-일]- 1H-피롤-3-카복시 산
20		445	메틸 5-[4-{[(2-플루오로- 5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 페녹시]피리딘-2-일]- 1H-피롤-3-카복실레이트

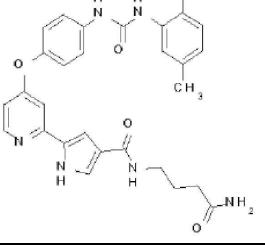
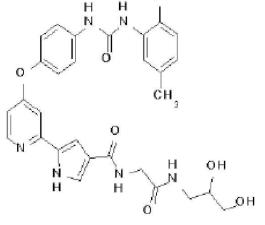
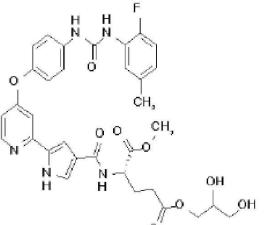
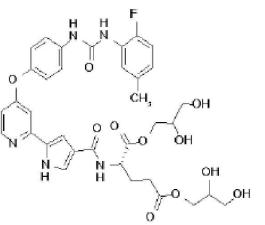
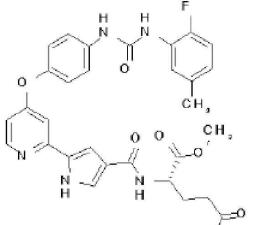
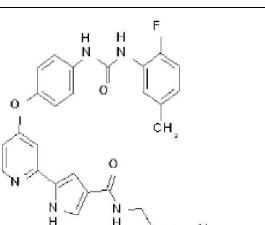
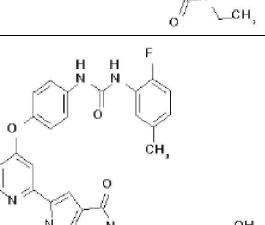
21		477	2,3-디하드록시프로필 5-(4-{[3-(3-메틸-2-푸로일)아미노]페녹시} 피리딘-2-일)-1H-피롤-3- 카복실레이트
22		413	5-[4-((3-메틸페닐)아미노)카보닐]페녹시)피리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복시 산
23		427	메틸 5-[4-((3-메틸페닐)아미노)카보닐]페녹시)피리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복실레이트
24		464	2-하이드록시에틸 5-[4-((3-메틸-2-티에닐)카보닐)아미노]페녹시)피리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복실레이트
25		447	2-하이드록시에틸 5-(4-(3-메틸-2-푸로일)아미노)페녹시)피리딘-2-일]-1H-피롤-3- 카복실레이트
26		419	5-[4-((3-메틸-2-티에닐)카보닐)아미노]페녹시)피리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복시 산
27		433	메틸 5-[4-((3-메틸-2-티에닐)카보닐)아미노]페녹시)피리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복실레이트

28		421	5-(4-{4-플루오로-3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시} 피리딘-2-일)-1H-피롤-3-카복시 산
29		435	메틸 5-(4-{4-플루오로-3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시} 피리딘-2-일)-1H-피롤-3-카복실레이트
30		479	N-[디메틸(옥사이도)-람다~4~-셀파널리덴]-5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시} 피리딘-2-일)-1H-피롤-3-카복스아미드
31		472	N-(3-{[2-(4-{[(3S)-3-하이드록시]피롤리딘-1-일]카보닐}-1H-피롤-2-일)피리딘-4-일]옥시}페닐)-3-메틸-2-프라미드
32		403	5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시} 피리딘-2-일)-1H-피롤-3-카복시 산
33		417	메틸 5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시} 피리딘-2-일)-1H-피롤-3-카복실레이트
34		359	3-메틸-N-(3-{[2-(1H-피롤-2-일)피리딘-4-일]옥시}페닐)-2-프라미드

35		417	메틸 4-(4-{3-[3-(3-메틸- 2- 푸로일)아미노]페녹시} 피리딘-2-일)-1H-페롤-2- 카복실레이트
36		387	2-플루오로-5-메틸-N-(4-{[2-(1H-페롤-2-일)피리딘-4-일]옥시}페닐]벤즈아미드
37		359	3-메틸-N-(4-{[2-(1H- 페롤-2-일)피리딘-4- 일]옥시}페닐)-2-푸라미드
38		573	5-{4-[4-{[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노]페녹시}피리딘- 2-일}-N-(3- 모르폴린-4-일프로필)-1H- 페롤-3-카복스아미드
39		479	5-{4-[3-플루오로-4-{[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노]페녹시}피리딘-2-일}-N- 히드록시-1H-페롤-3- 카복스아미드
40		521	{[(4-{4-[4-{[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노]페녹시}피리딘-2-일)-2- 티에닐]카보닐] 아미노}아세트 산
41		535	메틸 {[[(4-{4-[4-{[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노]페녹시}피리딘-2-일)-2- 티에닐]카보닐]아미노}아세테 이트

42		478	메틸 4-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]파리딘-2- 일}티오펜-2-카복실레이트
43		603	(4S)-5-(에틸아미노)-4- {[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H- 피롤-3-일)카보닐]아미노}-5- 옥소펜탄 산
44		659	tert-부틸(4S)-5-(에틸아미노)-4- {[(5-{4-[3- 플루오로-4-({[(3- 메틸페닐)아미노] 카보닐}아미노) 페녹시]파리딘-2-일}-1H- 피롤-3-일)카보닐]아미노}- 5-옥소펜타 노에이트
45		632	(2S)-5-tert-부톡시-2- {[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3- 메틸페닐)아미노] 카보닐}아미노) 페녹시]파리딘-2-일}-1H- 피롤-3-일)카보닐]아미노}- 5-옥소펜탄 산
46		646	5-tert-부틸 1-메틸 2- {[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3- 메틸페닐)아미노] 카보닐}아미노) 페녹시]파리딘-2-일}-1H- 피롤-3-일)카보닐]아미노} 펜坦디오에이트
47		664	비스(2-히드록시에틸) 2- {[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H- 피롤-3-일)카보닐]아미노} 펜坦디오에이트

48		518	3-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐]아미노}프로피온산
49		576	2-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐]아미노}펜타이산
50		615	메틸 1-(3-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐]아미노}프로필)페롤리딘-2-카복실레이트
51		573	5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-{2-[(3S)-3-히드록시페롤리딘-1-일]-2-옥소에틸}-1H-페롤-3-카복스아미드
52		619	N-{4-[(2,3-디히드록시프로필)(메틸)아미노]-4-옥소부틸}-5-{4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복스아미드
53		615	5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-[4-(3-히드록시페페리딘-1-일)-4-옥소부틸]-1H-페롤-3-카복스아미드
54		605	N-{4-[(2,3-디히드록시프로필)아미노]-4-옥소부틸}-5-{4-[{4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복스아미드

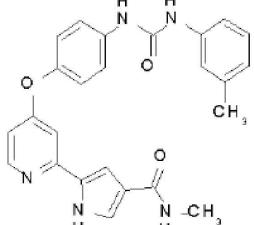
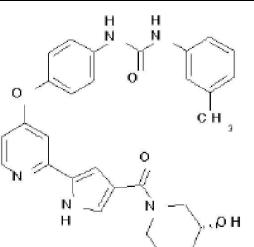
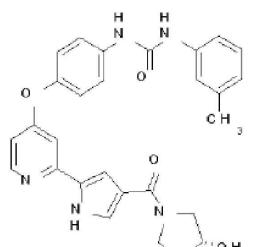
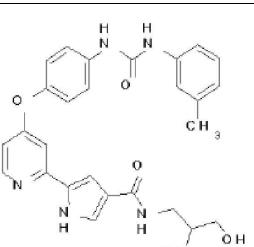
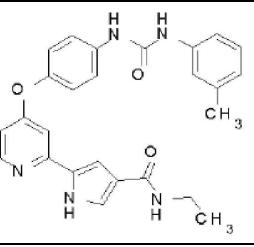
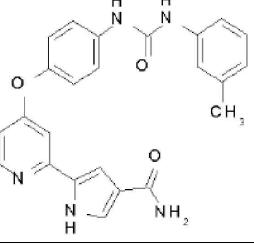
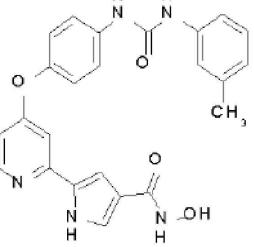
55		531	N-(4-아미노-4-옥소부틸)- 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시] 피리딘-2-일}-1H-피롤-3-카복스아미드
56		577	N-{2-[(2,3-디하드록시프로필) 아미노]-2-옥소에틸}-5-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노] 카보닐}아미노) 페녹시]피리딘-2- 일}-1H-피롤-3-카복스아미드
57		664	5-(2,3-디하드록시프로필) 1-메틸 2-{[(5-{4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H- 피롤-3-일)카보닐]아미노} 펜탄디오에이트
58		724	비스(2,3-디하드록시프로필) 2-{[(5-{4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H- 피롤-3-일)카보닐]아미노} 펜탄디오에이트
59		590	4-{[(5-{4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H- 피롤-3-일)카보닐]아미노}-5-메톡시-5-옥소펜탄 산
60		559	N-[4-(에틸아미노)-4-옥소부틸]-5- {4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노] 카보닐}아미노) 페녹시]피리딘-2-일}-1H-피롤-3-카복스아미드
61		601	5-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노] 카보닐}아미노) 페녹시]피리딘-2-일}-N-[4- (3-히드록시피롤리딘-1-일)- 4-옥소부틸]- 1H-피롤-3-카복스아미드

62		547	5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일)-N-[4-(히드록시아미노)-4-옥소부틸]-1H-페롤-3-카복스아미드
63		576	2-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일)카보닐]아미노}펜탄이산
64		604	디메틸 2-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일)카보닐]아미노}펜탄디오에이트
65		562	1-{(5-{4-[3-플루오로-4-{{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노}페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일)카보닐}페롤리딘-3-카복시산
66		550	4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-{{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노}페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일)카보닐]아미노}부탄산
67		578	에틸 4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-{{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노}페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일)카보닐]아미노}부타노에이트
68		532	4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-{{[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노}페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일)카보닐]아미노}부탄산

69		536	3-{[(5-{4-[3-플루오로-4-(([(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐]아미노}프로피온산
70		474	N-에틸-5-{4-[3-플루오로-4-(([(3-메틸페닐)아미노]카보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복스아미드
71		503	{[(5-{4-[3-플루오로-4-(([(3-메틸페닐)아미노]카보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐]아미노}아세트산
72		518	메틸{[(5-{4-[3-플루오로-4-(([(3-메틸페닐)아미노]카보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐]아미노}아세테이트
73		516	1-(2-플루오로-4-{[2-(4-[(3R)-3-히드록시페롤리딘-1-일]카보닐]-1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)-3-(3-메틸페닐)우레아
74		530	1-{2-플루오로-4-[{(2-{4-[(3-히드록시페리딘-1-일)카보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시]페닐}-3-(3-메틸페닐)우레아

75		446	5-{4-[3-플루오로-4-({[(3- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H- 피롤-3-카복시 산
76		460	메틸 5-{4-[3-플루오로-4-({[(3- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H- 피롤-3-카복실레이트
77		622	5-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-(2-{2-[2-(2-히드록시에톡시)에톡시] 에톡시)에틸)-1H-피롤-3- 카복스아미드
78		532	4-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H- 피롤-3-일)카보닐]아미노} 부탄산
79		560	에틸 4-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H- 피롤-3-일)카보닐]아미노}부타노에이트
80		463	5-(4-{[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페닐]티오}페리딘-2-일)-1H- 피롤-3-카복시 산
81		518	3-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H- 피롤-3-일)카보닐]아미노}프로피온 산

82		576	4-{S-메틸-N-[(5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐] 셀폰아미도일}부탄산
83		544	1-[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐] 페롤리딘-3-카복시 산
84		503	{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐] 아미노}아세트 산
85		518	메틸 {[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐] 아미노}아세테이트
86		594	1-[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐] 페페리딘-4-셀폰산
87		590	메틸 4-{S-메틸-N-[(5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐] 셀폰아미도일}부타노에이트
88		477	메틸 5-(4-({[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페닐] 티오}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트

89		441	N-메틸-5-{4-[4-((3-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일)-1H- 피롤-3-카복스아미드
90		512	1-{4-[(2-{4-((3-하이드록시페닐)아미노)아세틸}페닐)아미노]페녹시}-3-(3-메틸페닐)우레아
91		498	1-{4-[(2-{4-((3-하이드록시프로필)아미노)아세틸}페닐)아미노]페녹시}-3-(3-메틸페닐)우레아
92		502	N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-{4-[4-((3-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일)-1H- 피롤-3-카복스아미드
93		456	N-에틸-5-{4-[4-((3-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일)-1H- 피롤-3-카복스아미드
94		427	5-{4-[4-((3-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일)-1H- 피롤-3-카복스아미드
95		443	N-하이드록시-5-{4-[4-((3-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일)-1H- 피롤-3-카복스아미드

96		464	5-{4-[3-플루오로-4-{{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노}페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복시 산
97		504	N-[디메틸(옥사이도)-람다~4~-설파닐리덴]-5-{4-{{[(3-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노}페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복스아미드
98		561	2-히드록시에틸 5-(4-{{{{{4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐}아미노}카보닐}아미노}페녹시]파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트
99		592	5-(4-{{{{{4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐}아미노}카보닐}아미노}페녹시]파리딘-2-일)-N-[디메틸(옥사이도)-람다~4~-설파닐리덴]-1H-페롤-3-카복스아미드
100		608	메틸 4-{N-[(5-{4-{{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노}페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐]-S-메틸설폰이미도일}부타노에이트
101		522	N-[디메틸(옥사이도)-람다~4~-설파닐리덴]-5-{4-{{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노}페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복스아미드
102		601	메틸 (2S)-1-(2-{{[5-{4-{{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노}페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카보닐}아미노}에틸)페롤리딘-2-카복실레이트

103		502	N,N-디에틸-5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H- 피롤-3-카복스아미드
104		529	1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{4-[(4-메틸페페라진-1-일)카보닐]-1H-피롤-2-일} 피리딘-4-일)옥시]페닐)우레아
105		543	5-{4-[(4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카보닐)아미노)페녹시]파리딘-2-일}-N-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-피롤-3-카복스아미드
106		471	1-[4-(2-(4-(아지르딘-1-일카보닐)-1H-피롤-2-일)파리딘-4-일)옥시]페닐]-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아
107		445	5-{4-[(4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카보닐)아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-피롤-3-카복스아미드
108		461	5-{4-[(4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카보닐)아미노)페녹시]파리딘-2-일}-N-히드록시-1H-피롤-3-카복스아미드
109		486	1-[4-(2-(4-(아제티딘-1-일카보닐)-1H-피롤-2-일)파리딘-4-일)옥시]페닐]-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아

110		504	5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시] 피리딘-2-일}-N-(3-히드록시프로필)-1H-피롤-3-카복스아미드
111		549	2-(2-메톡시에톡시)에틸 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H-피롤-3-카복실레이트
112		474	N-에틸-5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H-피롤-3-카복스아미드
113		505	2-메톡시에틸 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H-피롤-3-카복실레이트
114		504	5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시] 피리딘-2-일}-N-(2-메톡시에틸)-1H-피롤-3-카복스아미드
115		428	5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H-피롤-3-카복시 산
116		442	메틸 5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H-피롤-3-카복실레이트

117		464	5-{4-[2-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복시 산
118		478	메틸 5-{4-[2-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트
119		500	5-(4-{4-[{[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복시 산
120		514	메틸 5-(4-{4-[{[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트
121		517	5-(4-{4-[{[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복시 산
122		531	메틸 5-(4-{4-[{[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트
123		463	4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}티오펜-2-카복시 산

124		490	2-히드록시에틸 4-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐] 아미노)페녹시] 피리딘-2-일}-1H-피롤-2-카복실레이트
125		572	{1-[(5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐] 아미노)페녹시] 피리딘-2-일}-1H-피롤-3-일)카보닐]피페리딘-4-일}아세트 산
126		586	메틸 {1-[(5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐] 아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H-피롤-3-일)카보닐] 피페리딘-4-일}아세테이트
127		520	N-(2,3-디히드록시프로필)- 5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐] 아미노)페녹시] 피리딘-2-일}-1H-피롤-3-카복스아미드
128		490	5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐] 아미노)페녹시] 피리딘-2-일}-N-(2-히드록시에틸)-1H-피롤-3-카복스아미드
129		530	1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{4-[(2-{4-[(4-히드록시피페리딘-1-일)카보닐]-1H-피롤-2-일} 피리딘-4-일)옥시]페닐}우레아
130		521	2,3-디히드록시프로필 5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카보닐] 아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H-피롤-3-카복실레이트

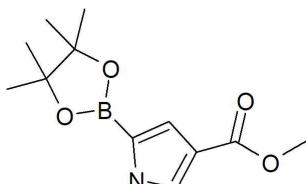
131		490	2-히드록시에틸 5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트
132		516	1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(4-{[2-(4-{[(3R)-3-히드록시페롤리딘-1-일]카보닐}-1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)우레아
133		516	1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(4-{[2-(4-{[(3S)-3-히드록시페롤리딘-1-일]카보닐}-1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)우레아
134		446	5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복시산
135		460	메틸 5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트
136		460	메틸 4-{4-[3-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-2-카복실레이트
137		522	N-[디메틸(옥사이도)-람다~4~-설파닐리텐]-4-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-2-카복스아미드

138		474	4-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시] 피리딘-2-일}-N,N- 디메틸-1H-파롤-2- 카복스아미드
139		459	4-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시]피리딘-2-일}-N- 메틸-1H-파롤-2- 카복스아미드
140		576	1-tert-부틸 2-메틸 4- {6-아미노-4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시] 피리딘-2-일}-1H- 파롤-1,2-디카복실레이트
141		417	1-(4-{[2-아미노-6- (1H-파롤-2-일) 피리딘-4- 일]옥시}페닐)-3-(2- 플루오로-5-메틸페닐)우레아
142		446	4-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시] 피리딘-2-일}-1H- 파롤-2-카복시 산
143		460	메틸 4-{4-[4-({[(2-플루오로-5- 메틸페닐)아미노]카보닐} 아미노)페녹시] 피리딘-2-일}-1H- 파롤-2-카복실레이트
144		402	1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3- (4-{[2-(1H-파롤-2- 일)피리딘-4- 일]옥시}페닐)우레아

145		354	1-페닐-3-{4- [6-(1H-파롤-2-일) 피리딘-3-일]페닐}우레아
146		386	1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{3- [2-(1H-파롤-2-일)피리딘-4-일]페닐}우레아
147		386	1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{4- [2-(1H-파롤-3-일)피리딘-4-일]페닐}우레아
148		386	1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{4- [2-(1H-파롤-2-일)피리딘-4-일]페닐}우레아

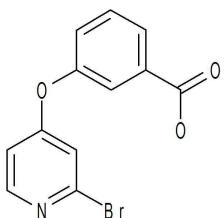
[0392] 3.1 화합물 합성 및 특성화

[0393] 메틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-파롤-3-카복실레이트의 제조



[0394] [0395] 메틸-1H-파롤-3-카복실레이트 (5.0 g, 39.9 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (5.37 g, 21.1 mmol), 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘 (0.054 g, 0.20 mmol) 및 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ (0.067 g, 0.099 mmol)의 혼합물에 시클로헥산 (60 mL)을 부가하였다. 상기 혼합물을 90°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하고, 충분한 양의 물 및 헥산으로 두번 세척하였다. 옅은 오렌지색 고체를 수집하고 55°C에서 진공오븐 내에서 건조시켜 메틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-파롤-3-카복실레이트 (6.99 g, 70% 수율)를 얻었다.

[0396] 3-(2-브로모-피리딘-4-일옥시)-벤조산의 제조



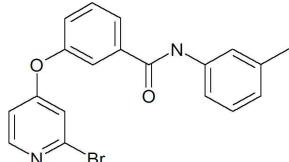
[0397] [0398] 10m1의 무수 DMSO 내 2-브로모-4-클로로-피리딘 (200mg, 1.04mmol), 메틸-3-히드록시벤조에이트 (158mg, 1.04mmol), 세슘 카보네이트 (507mg, 1.56mmol)의 혼합물을 66°C에서 5 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (100m1)로 희석시키고, 식염수 (3x50m1)로 세척시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켜 무

색 오일을 얻었다. 상기 오일을 MeOH (8ml) 내에 용해시키고, 2M NaOH 용액 (4ml, 8mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 60°C에서 20 분 동안 가열시키고, 50ml의 물 내로 끊고, pH = 4까지 산성화시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 3-(2-브로모-파리딘-4-일옥시)-벤조산을 백색 고체로서 얻었다. 수율: 170mg, 56%.

- [0399] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.24 (br. s., 1H), 8.27 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.68 (m, 2H), 7.45 – 7.52 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H)

- [0400] LR MS (ES-): 292 (M-H), 294

- ## [0401] 3-(2-브로모-파리딘-4-일옥시)-N-m-톨릴-벤즈아미드의 제조



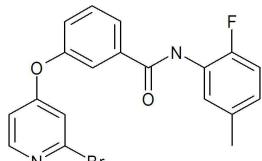
- [0403] 무수 DMF (10m1) 내 3-(2-브로모-페리딘-4-일옥시)-벤조산 (170mg, 0.58mmol), HATU (265mg, 0.69mmol), *N*-톨루이딘 (93mg, 0.87mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (164mg, 1.28mmol)의 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 100m1의 물 새로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 3-(2-브로모-페리딘-4-일옥시)-*N*-*m*-톨릴-벤즈아미드를 회색 고체로서 얻었다. 수율: 150mg, 68%.

- [0404] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.18 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.60 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.25 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)

- [0405] LR MS (ES+): 405 ($M+Na^+$), 407

- [0406] LR MS (ES-): 381 (M-H), 383

- [0407] 3-(2-브로모-페리딘-4-일옥시)-N-(2-풀루오로-5-메틸-페닐)-벤즈아미드의 제조

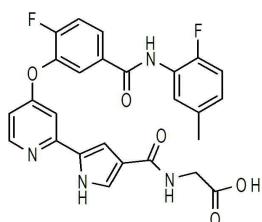


- [0408] Brc1ccncc1

[0409] 무수 DMF (10ml) 내3-(2-브로모-페리딘-4-일옥시)-벤조산 (200mg, 0.68mmol), HATU (312mg, 0.82mmol), 2-플루오로-5-메틸아닐린 (125mg, 1.0mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (193mg, 1.5mmol)의 혼합물을 60°C에서 90 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 100ml의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 3-(2-브로모-페리딘-4-일옥시)-N-(2-플루오로-5-메틸-페닐)-벤즈아미드를 회색 고체로서 얻었다. 수율: 200mg, 74%.

- [0410] 실시예 1

- [0411] [({5-[4-(2-플루오로-5-[((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐)페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-일}카르보닐)아미노]아세트산



- [0412] THE/MnOH ($5\text{mL}/5\text{mL}$) 8] 호환 용액 10 mL 메틸 [((5-[4-(2-프로오르-5-메ти페니)아미노]카르보니

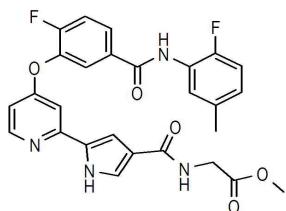
페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-일}카르보닐)아미노]아세테이트 (110mg, 0.21mmol)의 교반시킨 용액에 1M NaOH 용액 (1mL, 1mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 100mL의 물 내로 부었다. 2M HCl를 pH = 4까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 [(5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-일}카르보닐)아미노]아세트산을 백색 고체로서 얻었다. 수율: 100mg, 93%.

[0414] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.41 (br. s., 1H), 11.87 (br. s., 1H), 10.12 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95 – 8.04 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 – 7.18 (m, 2H), 7.04 (td, J = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)

[0415] LR MS (ES-): 505 (M-H)

[0416] 실시예 2

[0417] 메틸 [(5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-일}카르보닐)아미노]아세테이트



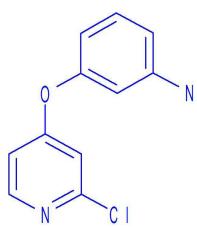
[0418] 실시예 1에서와 유사한 절차.

[0420] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.95 (br. s., 1H), 10.12 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.97 – 8.03 (m, 2H), 7.61 – 7.67 (m, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.33 – 7.37 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 7.14 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 7.02 – 7.08 (m, 1H), 6.86 (br. s., 1H), 3.91 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

[0421] LR MS (ES+): 521 (MH), 543 (M+Na⁺)

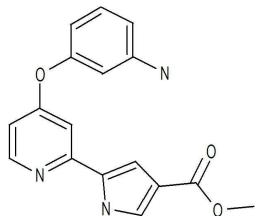
[0422] LR MS (ES-): 519 (M-H)

[0423] 4-(3-아미노페녹시)-2-클로로페리딘의 제조



[0424] DMSO (50 mL) 내 3-아미노페놀 (3.7 g, 34.09 mmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃ (30.7 g, 94.46 mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 교반하고 이후 2,4-디클로로페리딘 (5.0 g, 33.79 mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 120°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 물로 회석하였다. 수성 용액을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 조합시키고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축하여 짙은 오일을 얻었다. 상기 오일을 30-40% EtOAc/헥산으로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 4-(3-아미노페녹시)-2-클로로페리딘 (6.63 g, 89%)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0426] 메틸 5-[4-(3-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트의 제조



[0427]

[0428] 4-(3-아미노페녹시)-2-클로로페리딘 (4.0 g, 18.13mmol), 메틸-(5-

[0429]

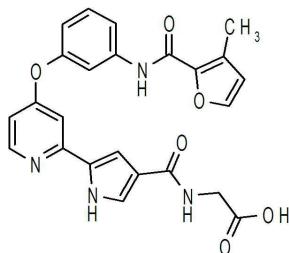
(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트 (6.82 g, 27.16mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (4.20 g, 3.63mmol)의 혼합물을 두꺼운 벽의 반응 용기에 부가하고 N₂로 퍼징하였다. 2M K₂CO₃ (13.59 mL)의 용액, 및 이후 DME (70 mL)을 부가하였다. 상기 반응 용기를 밀봉하고 상기 혼합물을 92°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용기를 실온까지 냉각시키고 상기 혼합물을 셀라이트를 거쳐 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시키고 얻어진 짙은 오일을 40-80% EtOAc/헥산으로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 메틸 5-[4-(3-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트 (2.85 g, 51% 수율)를 얻었다.

[0430]

실시예 3

[0431]

({{5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일}카르보닐}아미노)아세트산



[0432]

[0433] 실시예 1에서와 유사한 절차.

[0434]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.42 (br. s., 1H), 11.91 (br. s., 1H), 10.20 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 – 7.73 (m, 2H), 7.36 – 7.47 (m, 2H), 7.26 (br. s., 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.86 – 6.98 (m, 1H), 6.77 (br. s., 1H), 6.56 (s, 1H), 3.81 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)

[0435]

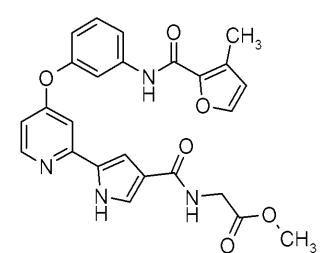
LR MS (ES-) : 459 (M-H)

[0436]

실시예 4

[0437]

메틸 ({{5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일}카르보닐}아미노)아세테이트



[0438]

[0439] 실시예 3에서와 유사한 절차.

[0440]

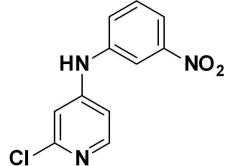
¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.88 (br. s., 1H), 10.19 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 – 7.72 (m, 2H), 7.36 – 7.44 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (br. s., 1H), 6.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 5.6, 1.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.89 (d, J = 5.6 Hz, 2H),

3.60 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

[0441] LR MS (ES+): 475 (MH), 497 (M+Na⁺)

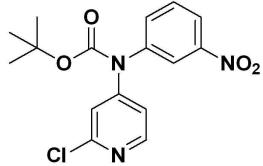
[0442] LR MS (ES-): 473 (M-H)

[0443] 2-클로로-N-(3-니트로페닐)파리딘-4-아민의 제조



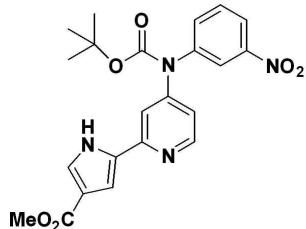
[0444] 툴루엔 (72 mL) 내 2-클로로-4-아이오도파리딘 (3.0 g, 12.53 mmol), 3-니트로아닐린 (1.82 g, 13.18 mmol), BINAP (0.39 g, 0.626 mmol) 및 Cs₂CO₃ (8.16 g, 25.04 mmol)의 탈기한 (15 min, N₂) 혼탁액에 Pd(OAc)₂ (0.084 g, 0.374 mmol)를 부가하였다. 상기 반응 관을 밀봉하고 상기 혼합물을 90°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 수집된 오렌지색/황색 고체를 모든 생성물을 여액 내로 세척할 때까지 CH₂Cl₂로 세척하였다. 여액을 농축하여 2-클로로-N-(3-니트로페닐)파리딘-4-아민을 밝은 황색 고체로서 얻었다. CH₂Cl₂로 세척한 후, 이전의 여액의 농축에 의해 수집된 고체로부터 부가적인 생성물을 수집하였다. 추가 정제 없음. 수집된 생성물 총량은 2.85 g이었다 (91% 수율).

[0445] *tert*-부틸 2-클로로파리딘-4-일(3-니트로페닐)카바메이트의 제조



[0446] [0447] THF (45 mL) 내 2-클로로-N-(3-니트로페닐)파리딘-4-아민 (2.70 g, 10.82 mmol)의 교반 용액에 Et₃N (6.32 mL, 45.3 mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, DMAP (0.0135 g, 0.110 mmol) 및 BOC₂O (2.84 g, 12.99 mmol)를 부가시켰다. 상기 혼합물을 실온까지 데우고 18 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음으로 퀸칭하고 물로 희석하였다. EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하고, 식염수 및 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 및 농축하였다. 짙은 오일을 얻었고, 이를 1:1 EtOAc/헥산으로 용리하면서 실리카 젤의 패드를 통해 통과시켰다. 높은 진공 하에 농축시키고 건조시켜 *tert*-부틸 2-클로로파리딘-4-일(3-니트로페닐)카바메이트 (3.65 g, 96.5% 수율)를 얻었다.

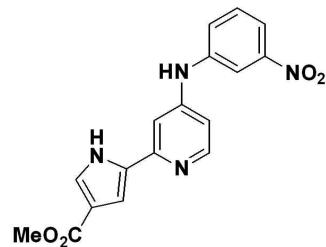
[0448] 메틸 5-(4-(*tert*-부록시카르보닐(3-니트로페닐)아미노)파리딘-2-일)-1*H*-파롤-3-카복실레이트의 제조



[0449] [0450] *tert*-부틸 2-클로로파리딘-4-일(3-니트로페닐)카바메이트 (3.65 g, 10.43 mmol), 메틸-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1*H*-파롤-3-카복실레이트 (5.48 g, 21.82 mmol), 산포스(xantphos) (0.72 g, 1.25 mmol) 및 Pd₂dba₃ (0.72 g, 0.79 mmol)의 혼합물을 두꺼운 벽의 반응 용기에 부가하고 N₂로 페징하였다. 2M K₂CO₃ (8.76 mL)의 용액, 이후 디옥산 (67 mL)을 부가하였다. 상기 반응 용기를 밀봉하고 상기 혼합물을 105°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용기를 실온까지 냉각시키고 상기 혼합물을 셀라이트를 거쳐 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축하여 짙은 오일을 얻었고, 이것을 30-50% EtOAc/헥산으로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 메틸 5-(4-(*tert*-부록시카르보닐(3-니트로페닐)아미노)파리딘-2-일)-1*H*-파롤-

3-카복실레이트 (2.98 g, 65% 수율)를 오렌지색 오일로서 얻었다.

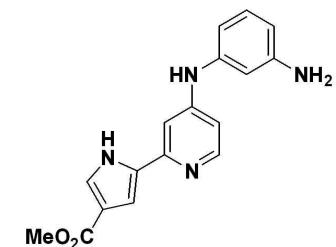
[0452] 메틸 5-(4-((3-니트로페닐)아미노)파리딘-2-일)-1H-피롤-3-카복실레이트의 제조



[0453]

[0454] 메틸 5-(4-((tert-부톡시카르보닐(3-니트로페닐)아미노)파리딘-2-일)-1H-피롤-3-카복실레이트 (0.40 g, 0.91 mmol)를 톨루엔 (38 mL) 내에 취하고 SiO₂ (9.0 g)를 부가하였다. 상기 혼합물을 환류에서 20 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 셀라이트를 거쳐 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 밝은 오렌지색 색상까지 농축하였다. 고체를 헥산 내에 취하고 여과하였다. 고체를 이후 CH₂Cl₂/헥산으로 세척하여 메틸 5-(4-((3-니트로페닐)아미노)파리딘-2-일)-1H-피롤-3-카복실레이트 (0.15 g, 49% 수율)를 밝은 황색 고체로서 얻었다.

[0455] 메틸 5-(4-((3-아미노페닐)아미노)파리딘-2-일)-1H-피롤-3-카복실레이트의 제조



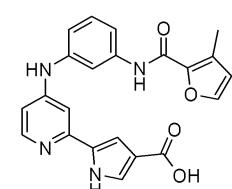
[0456]

[0457] 메틸 5-(4-((3-니트로페닐)아미노)파리딘-2-일)-1H-피롤-3-카복실레이트 (1.32 g, 3.9 mmol)를 EtOAc/EtOH (1:1; 90 mL) 내에 취하고 N₂로 펴징하였다. Pd/C (10%, 0.145 g)를 부가하고 상기 혼합물을 H₂의 분위기 하에서 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 셀라이트를 거쳐 여과하고, EtOAc/EtOH로 세척하였다. 여액을 농축하고, EtOAc 내에 다시 취하고 셀라이트를 거쳐 다시 여과하여 어떤 잔류 촉매를 제거하였다. 여액을 다시 농축하고 EtOAc 내에 다시 취하였다. 이 용액을 여과하고 여액을 농축하여 황갈색 고체를 얻었다. 이 고체를 CH₂Cl₂/헥산으로 세척하고 (1:2) 높은 진공 하에 건조시켜 메틸 5-(4-((3-아미노페닐)아미노)파리딘-2-일)-1H-피롤-3-카복실레이트 (1.15 g, 96% 수율)를 황갈색 고체로서 얻었다.

[0458]

실시예 5

[0459] 5-[4-((3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페닐)아미노)파리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복실산



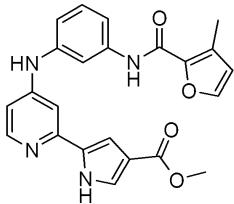
[0460]

[0461] THF/MeOH (5mL/5mL)의 혼합 용매 내 메틸 5-[4-((3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페닐)아미노)파리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복실레이트 (10mg, 0.024mmol)의 교반시킨 용액에 2mL의 1M NaOH (2mmol) 용액을 부가하였다. 상기 혼합물을 60°C 배쓰 내에서 16 시간 동안 가열시키고, 실온까지 냉각시키고 100mL의 물 내로 부었다. 2M HCl를 pH = 5까지 부가하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 5-[4-((3-[(3-메틸-2-프로일)아미노]페닐)아미노)파리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복실산을 얇은 갈색 고체로서 얻었다. 수율: 2mg.

[0462]

실시예 6

[0463] 메틸 5-[4-(3-메틸-2-프로일)아미노]페닐]아미노)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트



[0464]

[0465] 무수 DMF (10mL) 내 3-메틸-2-프로산 (22 mg, 0.18mmol), HATU (73mg, 0.19mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (45mg, 0.35mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후 메틸 5-(4-(3-아미노페닐)아미노)페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트 (50mg, 0.16mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 100mL의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 메틸 5-[4-(3-메틸-2-프로일)아미노]페닐]아미노)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트를 회색 고체로서 얻었다. 수율: 10mg, 15%.

[0466]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 13.60 (br. s., 1H), 12.37 (br. s., 1H), 10.14 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.38 (m, 2H), 7.22 (br. s., 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

[0467]

LR MS (ES+): 417 (MH⁺)

[0468]

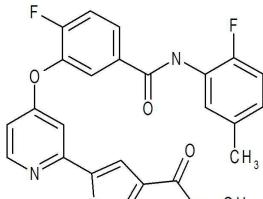
LR MS (ES-): 415 (M-H⁻)

[0469]

실시예 7

[0470]

5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-N-히드록시-1H-페롤-3-카복사미드



[0471]

실시예 1에서와 유사한 절차.

[0473]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.85 (br. s., 1H), 10.56 (br. s., 1H), 10.12 (s, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.40 (m, 2H), 7.27 (br. s., 1H), 7.10 – 7.18 (m, 1H), 7.01 – 7.10 (m, 2H), 6.75 – 6.85 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)

[0474]

LR MS (ES+): 487 (M+Na⁺)

[0475]

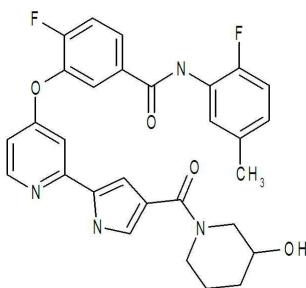
LR MS (ES-): 463 (M-H⁻)

[0476]

실시예 8

[0477]

4-플루오로-N-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{(2-{4-[(3-히드록시페리딘-1-일)카르보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시}벤즈아미드



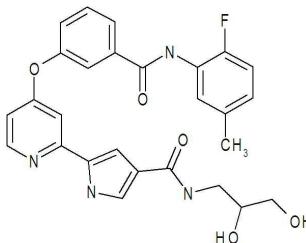
[0478]

실시예 1에서와 유사한 절차.

[0480] LR MS (ES+): 533 (MH^+), 555 ($M+Na^+$)[0481] LR MS (ES-): 531 ($M-H$)

[0482] 실시예 9

[0483] N-(2,3-디하드록시프로필)-5-[4-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복사미드



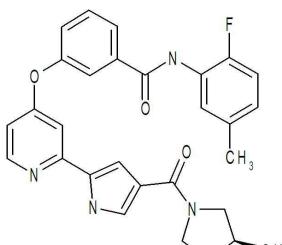
[0484]

실시예 1에서와 유사한 절차.

[0486] 1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.83 (br. s., 1H), 10.11 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 1H), 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.16 (m, 2H), 7.02 - 7.06 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.56 (m, 1H), 3.25 - 3.30 (m, 3H), 3.08 - 3.14 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)[0487] LR MS (ES+): 505 (MH^+), 527 ($M+Na^+$)[0488] LR MS (ES-): 503 ($M-H$)

[0489] 실시예 10

[0490] N-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[(2-{4-[(3-헵타드록시페롤리딘-1-일)카르보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시]벤즈아미드



[0491]

[0492] 무수 DMF (8ml) 내 5-{4-[3-(2-플루오로-5-메틸-페닐카바모일)-페녹시]-페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산 (50mg, 0.12mmol), HATU (55mg, 0.14mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (34mg, 0.26mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후 (S)-3-페롤리딘올 (16mg, 0.18mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 다시 10 분 동안 교반하고 100ml의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 N-(2-플루오로-

5-메틸페닐)-3-[(2-{4-[(3-하드록시피롤리딘-1-일)카르보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시]벤즈아미드를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 40mg, 69%.

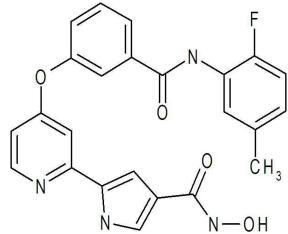
[0493] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.91 (br. s., 1H), 10.12 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.51 (m, 3H), 7.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.99 – 7.20 (m, 3H), 6.73 (dd, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.30 (br. s., 1H), 3.76 (br. s., 2H), 3.50 (br. s., 2H), 2.28 (s, 3H), 1.86 (br. s., 2H)

[0494] LR MS (ES+): 501 (M⁺), 523 (M+Na⁺)

[0495] LR MS (ES-): 499 (M-H)

[0496] 실시예 11

[0497] 5-[4-(3-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-N-하드록시-1H-페롤-3-카복사미드



[0498]

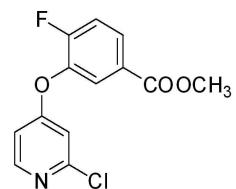
[0499] 실시예 10에서와 유사한 절차.

[0500] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.84 (br. s., 1H), 10.56 (br. s., 1H), 10.10 (s, 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 7.01 – 7.07 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)

[0501] LR MS (ES+): 469 (M+Na⁺)

[0502] LR MS (ES-): 445 (M-H)

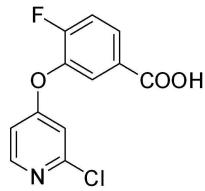
[0503] 3-(2-클로로페리딘-4-일옥시)-4-플루오로벤조산 메틸 에스테르의 제조



[0504]

[0505] 4-플루오로-3-하드록시벤조산 메틸 에스테르 (1.70 g, 10.0 mmol)을 질소 하에서 실온에서 디메틸포름아미드 (9 mL) 내에 용해시켰다. 소듐 하이드라이드 (60% 오일 분산액, 0.48 g, 12 mmol)를 일부분씩 30분에 걸쳐 부가하였다. 상기 반응물을 90 분 동안 교반하고 이후 열음 배쓰 내에서 냉각시켰다. 2-클로로-4-나트로페리딘 (1.58 g, 10.0 mmol)을 조금씩 50분에 걸쳐 부가하였다. 상기 반응물을 실온에서 17.5 시간 동안 교반하였다. 물 (200 mL)를 부가하고 상기 혼합물을 갈색 덩어리가 형성될 때까지 교반하였다. 물을 따라내고 잔류물을 EtOAc (150 mL) 내에 용해시켰다. 이 용액을 식염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 증발시켜 3-(2-클로로페리딘-4-일옥시)-4-플루오로벤조산 메틸 에스테르를 얻었다. 수율: 3.10 g.

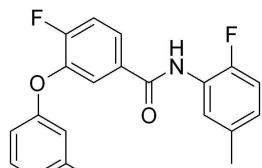
[0506] 3-(2-클로로페리딘-4-일옥시)-4-플루오로벤조산의 제조



[0507]

[0508] 3-(2-클로로페리딘-4-일옥시)-4-플루오로벤조산 메틸 에스테르 (2.81 g, 10.0 mmol)를 테트라하이드로푸란 (15 mL) 내에 용해시키고 2M 리튬 히드록사이드 (15 mL, 30 mmol)와 혼합하였다. 혼탁액을 5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물에 물을 부가하고, 이후 EtOAc로 추출하였다. 수성 층을 6M HCl (5 mL, 30 mmol)로 처리하고 이후 EtOAc (3x25 mL)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 3-(2-클로로페리딘-4-일옥시)-4-플루오로벤조산까지 증발시켰다. 수율: 2.22 g, 83%.

[0509] 3-(2-클로로페리딘-4-일옥시)-4-플루오로-N-(2-플루오로-5-메틸페닐)벤즈아미드의 제조



[0510]

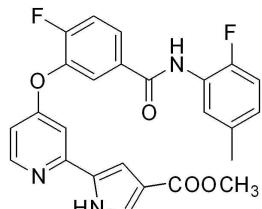
[0511] 디메틸포름아미드 (22 mL) 내 3-(2-클로로페리딘-4-일옥시)-4-플루오로벤조산 (2.22 g, 8.29 mmol), 2-플루오로-5-메틸아닐린 (1.56 g, 12.4 mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼합액 (HATU, 3.78 g, 9.95 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (2.00 mL, 18.2 mmol)의 용액을 90°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 50°C에서 증발시켰다. 잔류물에 물을 부가하여 농후한 오일을 얻었다. 물을 따라내고 상기 오일을 EtOAc 내에 용해시키고 이후 물, 1M 염산 및 식염수로 두번 추출하였다. 유기 층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 크루드 6 (3.37 g)까지 증발시켰다. 디클로로메탄 (25 mL)으로 분쇄하여 3-(2-클로로페리딘-4-일옥시)-4-플루오로-N-(2-플루오로-5-메틸페닐)벤즈아미드를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 1.788 g, 58%.

[0512]

실시예 12

[0513]

메틸 5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복실레이트



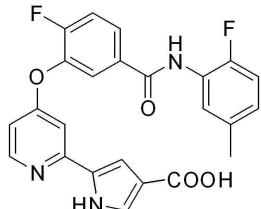
[0514]

[0515] 물 (2.5 mL) 및 디옥сан (15 mL) 내 3-(2-클로로페리딘-4-일옥시)-4-플루오로-N-(2-플루오로-5-메틸페닐)벤즈아미드 (1.217 g, 3.25 mmol), 메틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-피롤-3-카복실레이트 (1.63 g, 6.50 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (0.67 g, 4.87 mmol)의 혼합물을 질소로 수분 동안 페징하였다. 상기 혼합물을 테트라키스-트리페닐포스핀 팔라듐(0) (0.18 g, (0.16 mmol))을 부가하였다. 상기 반응물을 질소 하에서 밀봉하고 100°C에서 15 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 반응물을 디클로로메탄과 혼합하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 이 적색 용액을 증발시켰다. 얻어진 오일을 디클로로메탄 내에 용해시키고, 실리카겔 (80 g)의 칼럼 상에 걸고 혼합액/EtOAc (1:1)로 용리하여 메틸 5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복실레이트를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 1.162 g, 77%.

[0516]

실시예 13

[0517] 5-[4-(2-플루오로-5-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실산



[0518]

실시예 12에서와 유사한 절차.

[0520]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.03 (br. s., 1H), 11.85 (br. s., 1H), 10.11 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.30 – 7.39 (m, 2H), 7.08 – 7.19 (m, 2H), 7.04 (br. s., 1H), 6.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)

[0521]

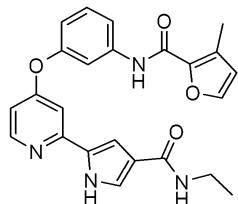
LR MS (ES-) : 448 (M-H)

[0522]

실시예 14

[0523]

N-에틸-5-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시)페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복사미드



[0524]

실시예 31에서와 유사한 절차.

[0526]

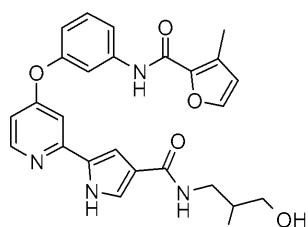
LR MS (ES+) : 453 (M+Na⁺)

[0527]

실시예 15

[0528]

N-(2,3-디하이드록시프로필)-5-(4-{3-[3-메틸-2-프로일]아미노}페녹시)페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복사미드



[0529]

실시예 31에서와 유사한 절차.

[0531]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.83 (br. s., 1H), 10.21 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 – 7.74 (m, 2H), 7.35 – 7.48 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.85 – 6.96 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.78 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.48 – 3.61 (m, 1H), 3.24 – 3.33 (m, 3H), 3.04 – 3.19 (m, 1H), 2.30 (s, 3H)

[0532]

LR MS (ES+) : 499 (M+Na⁺)

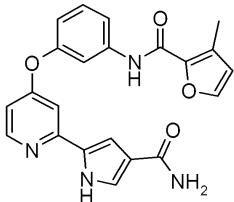
[0533]

LR MS (ES-) : 475 (M-H)

[0534]

실시예 16

[0535] 5-(4-{3-[*(3*-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1*H*-페롤-3-카복사미드



[0536]

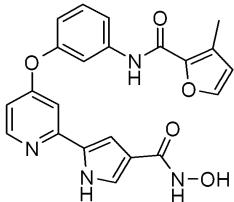
실시예 31에서와 유사한 절차.

[0538] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.83 (br. s., 1H), 10.21 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 - 7.74 (m, 2H), 7.31 - 7.48 (m, 3H), 7.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 6.86 - 6.95 (m, 1H), 6.75 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 2.30 (s, 3H)

[0539] LR MS (ES-): 401 (M-H)

[0540] 실시예 17

[0541] N-하이드록시-5-(4-{3-[*(3*-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1*H*-페롤-3-카복사미드



[0542]

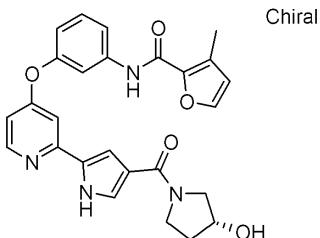
실시예 31에서와 유사한 절차.

[0544] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.84 (br. s., 1H), 10.49 - 10.64 (m, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.60 - 8.74 (m, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.81 (m, 3H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.85 - 6.94 (m, 1H), 6.69 - 6.78 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.30 (s, 3H)

[0545] LR MS (ES-): 417 (M-H)

[0546] 실시예 18

[0547] N-(3-{[2-(4-{[(3R)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]카르보닐}-1*H*-페롤-2-일]페리딘-4-일]옥시}페닐)-3-메틸-2-프라미드



[0548]

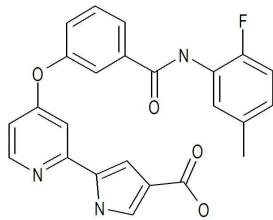
실시예 31에서와 유사한 절차.

[0550] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.90 (br. s., 1H), 10.20 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.36 - 7.46 (m, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 1H), 7.03 - 7.13 (m, 1H), 6.85 - 6.93 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.30 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.86 (m, 2H)

[0551] LR MS (ES-): 471 (M-H)

[0552] 실시예 19

[0553] 5-{4-[3-(2-플루오로-5-메틸-페닐카바모일)-페녹시]-페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산



[0554]

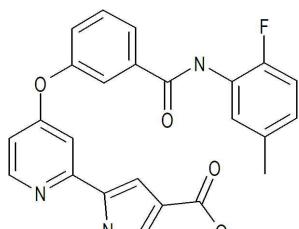
[0555] THF (8mL) 내 5-{4-[3-(2-플루오로-5-메틸-페닐카바모일)-페녹시]-페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산 메틸 에스테르 (140mg, 0.31mmol)의 교반시킨 용액에 5M NaOH 용액 (1mL, 5mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 70°C에서 3 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 100mL의 물 내로 부었다. 2M HCl를 pH = 4까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 5-{4-[3-(2-플루오로-5-메틸-페닐카바모일)-페녹시]-페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산을 백색 고체로서 얻었다. 수율: 120mg, 92%.

[0556] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.03 (br. s., 1H), 11.89 (br. s., 1H), 10.11 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 – 7.71 (m, 1H), 7.30 – 7.54 (m, 4H), 6.97 – 7.23 (m, 3H), 6.75 (dd, $J = 5.6, 2.1$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)

[0557] LR MS (ES $^+$): 454 ($\text{M}+\text{Na}^+$)[0558] LR MS (ES $-$): 430 ($\text{M}-\text{H}$)

[0559] 실시예 20

[0560] 5-{4-[3-(2-플루오로-5-메틸-페닐카바모일)-페녹시]-페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산 메틸 에스테르



[0561]

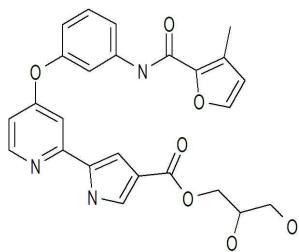
[0562] 3-(2-브로모-페리딘-4-일옥시)-N-(2-플루오로-5-메틸-페닐)-벤즈아미드 (200mg, 0.50 mmol), 메틸-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트 (251mg, 1.0 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10mg, 0.012 mmol)의 혼합물을 두꺼운-벽의 반응 용기에 부가하고 N_2 로 페징하였다. 2M Na_2CO_3 (0.5 mL)의 용액, 이후 DMSO (8 mL)를 부가하였다. 상기 반응 용기를 밀봉하고 상기 혼합물을 95°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용기를 실온까지 냉각시키고 상기 혼합물을 100mL의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 크루드를 얻고, 이것을 30-40% EtOAc/헥산으로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 5-{4-[3-(2-플루오로-5-메틸-페닐카바모일)-페녹시]-페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산 메틸 에스테르 (150mg, 58% 수율)를 얻었다.

[0563] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.14 (br. s., 1H), 10.11 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 – 7.50 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.09 – 7.21 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 5.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

[0564] LR MS (ES $^+$): 468 ($\text{M}+\text{Na}^+$)[0565] LR MS (ES $-$): 444 ($\text{M}-\text{H}$)

[0566]

실시예 21



[0567]

실시예 25에서와 유사한 절차.

[0569]

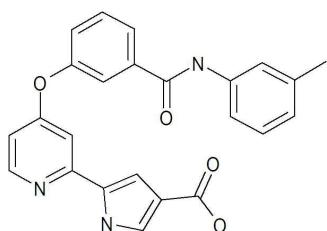
2,3-디하드록시프로필 5-(4-{3-[3-(3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복실레이트

[0570]

실시예 22

[0571]

5-[4-(3-m-톨릴카바모일-페녹시)-페리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실산



[0572]

실시예 19에서와 유사한 절차.

[0574]

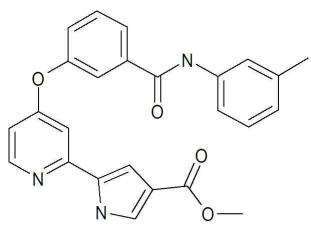
¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.03 (br. s., 1H), 11.86 (br. s., 1H), 10.19 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 – 7.69 (m, 3H), 7.32 – 7.46 (m, 3H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)

[0575]

실시예 23

[0576]

5-[4-(3-m-톨릴카바모일-페녹시)-페리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실산 메틸 에스테르



[0577]

실시예 20에서와 유사한 절차.

[0579]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.14 (br. s., 1H), 10.18 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 – 7.68 (m, 3H), 7.38 – 7.48 (m, 3H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

[0580]

LR MS (ES+): 450 (M+Na⁺)

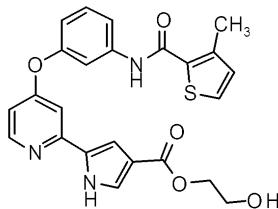
[0581]

LR MS (ES-): 426 (M-H)

[0582]

실시예 24

[0583] 2-히드록시에틸 5-[4-{[(3-메틸-2-티에닐)카르보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트



[0584]

[0585] 실시예 25에서와 유사한 절차.

[0586]

¹H NMR (d_6 -DMSO): 12.13 (br. s., 1H), 10.13 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.64 (m, 2H), 7.40 – 7.52 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 – 6.98 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H)

[0587]

LR MS (ES+): 486 ($M+Na^+$)

[0588]

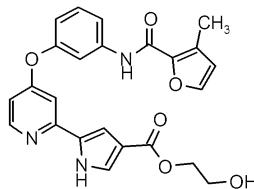
LR MS (ES-): 462 ($M-H$)

[0589]

실시예 25

[0590]

2-히드록시에틸 5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노}페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트



[0591]

[0592] 무수 DMF (10ml) 내 5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노}페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실산 (70mg, 0.17mmol), 에틸렌 글리콜 (1ml), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산 (EDC · HC1, 40mg, 0.21mmol) 및 4-디메틸아미노페리딘 (DMAP, 10mg, 0.08mmol)의 혼합물을 70°C에서 3 시간 동안 이후 실온 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 100ml의 물 내로 부었다. 포화 NaHCO₃ 용액을 pH = 9까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 3~4% MeOH/CHCl₃의 구배로 용리하면서 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-히드록시에틸 5-(4-{3-[(3-메틸-2-프로일)아미노}페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 40mg, 51%.

[0593]

¹H NMR (d_6 -DMSO): 12.13 (br. s., 1H), 10.22 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.36 – 7.54 (m, 3H), 7.13 (br. s., 1H), 6.86 – 6.97 (m, 1H), 6.72 – 6.80 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.83 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.58 – 3.69 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

[0594]

LR MS (ES+): 470 ($M+Na^+$)

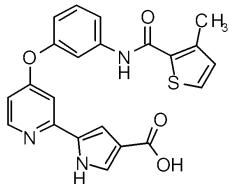
[0595]

LR MS (ES-): 446 ($M-H$)

[0596]

실시예 26

[0597] 5-[4-(3-{[(3-메틸-2-티에닐)카르보닐]아미노}페녹시)파리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실산



[0598]

[0599] 실시예 32에서와 유사한 절차.

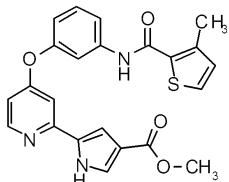
[0600] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.04 (br. s., 1H), 11.87 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.57 – 7.64 (m, 2H), 7.40 – 7.49 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 3.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.05 – 7.09 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.90 – 6.97 (m, 1H), 6.75 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)

[0601] LR MS (ES+): 442 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[0602] LR MS (ES-): 418 ($\text{M}-\text{H}$)

[0603] 실시예 27

[0604] 메틸 5-[4-(3-{[(3-메틸-2-티에닐)카르보닐]아미노}페녹시)파리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실레이트



[0605]

[0606] 실시예 33에서와 유사한 절차.

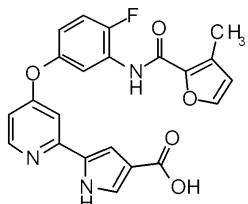
[0607] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 12.12 (br. s., 1H), 10.10 (s, 1H), 8.35 – 8.45 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.55 – 7.60 (m, 2H), 7.37 – 7.45 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.87 – 6.93 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)

[0608] LR MS (ES+): 456 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[0609] LR MS (ES-): 432 ($\text{M}-\text{H}$)

[0610] 실시예 28

[0611] 5-(4-{4-플루오로-3-[(3-메틸-2-프로일)아미노}페녹시)파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복실산



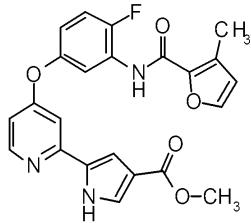
[0612]

[0613] THF/MeOH (5mL/5mL)의 혼합 용매 내 메틸 5-(4-{4-플루오로-3-[(3-메틸-2-프로일)아미노}페녹시)파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복실레이트 (20mg, 0.046mmol)의 교반시킨 용액에 3mL의 1M NaOH (3mmol) 용액을 부가하였다. 상기 혼합물을 72°C 배쓰 내에서 3 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 50mL의 물 내로 부었다. 2M HCl를 pH = 4까지 부가하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 5-(4-{4-플루오로-3-[(3-메틸-2-프로일)아미노}페녹시)파리딘-2-일)-1H-파롤-3-카복실산을 얻은 회색 고체로서 얻었다. 수율: 19mg, 100%.

[0614] LR MS (ES-): 420 (M-H)

[0615] 실시예 29

[0616] 메틸 5-(4-{4-플루오로-3-[((3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트



[0617]

[0618] 실시예 33에서와 유사한 절차.

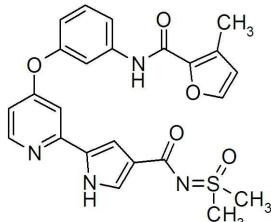
[0619] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.15 (br. s., 1H), 9.74 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 6.4, 2.9$ Hz, 1H), 7.34 – 7.50 (m, 3H), 7.02 – 7.18 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

[0620] LR MS (ES+): 458 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[0621] LR MS (ES-): 434 (M-H)

[0622] 실시예 30

[0623] N-[디메틸(옥시도)-람다~4~-설파닐리텐]-5-(4-{3-[((3-메틸-2-프로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복사미드



[0624]

[0625] 실시예 101에서와 유사한 절차.

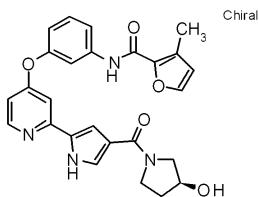
[0626] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.83 (br. s., 1H), 10.20 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.65 – 7.72 (m, 2H), 7.37 – 7.45 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.96 – 6.99 (m, 1H), 6.87 – 6.92 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.35 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)

[0627] LR MS (ES+): 501 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[0628] LR MS (ES-): 477 (M-H)

[0629] 실시예 31

[0630] N-(3-{{2-(4-{{[(3S)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일}옥시}페닐)-3-메틸-2-프로미드



[0631]

[0632] 무수 DMF (10ml) 내 5-(4-{3-[3-메틸-2-푸로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실산 (60mg, 0.15mmol), HATU (68mg, 0.18mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (43mg, 0.33mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후 (S)-3-페롤리딘올 (16mg, 0.18mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 다시 10 분 동안 교반하고 100ml의 물 내로 부었다. 2M HCl를 한방울씩 pH = 4~5까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 N-(3-{[2-(4-{[(3S)-3-히드록시페롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일]페닐)-3-메틸-2-푸라미드를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 40mg, 56%.

[0633]

¹H NMR (d_6 -DMSO): 11.95 (br. s., 1H), 10.21 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.74 (m, 2H), 7.35 – 7.51 (m, 2H), 7.29 (br. s., 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.20 – 4.36 (m, 1H), 3.66 – 3.88 (m, 2H), 3.42 – 3.60 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.66 – 2.03 (m, 2H)

[0634]

LR MS (ES+): 495 ($M+Na^+$)

[0635]

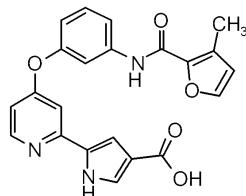
LR MS (ES-): 471 ($M-H$)

[0636]

실시예 32

[0637]

5-(4-{3-[3-메틸-2-푸로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실산



[0638]

[0639] THF/MeOH (10ml/10ml)의 혼합 용매 내 메틸 5-(4-{3-[3-메틸-2-푸로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트 (1.30g, 3.12mmol)의 교반시킨 용액에 2ml의 5M NaOH (10mmol) 용액을 부가하였다. 상기 혼합물을 68°C 배쓰에서 8 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 200ml의 물 내로 부었다. 2M HCl를 pH = 3까지 부가하였다. 염여진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 5-(4-{3-[3-메틸-2-푸로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실산을 백색 고체로서 얻었다. 수율: 1.20g, 95%.

[0640]

¹H NMR (d_6 -DMSO): 11.98 (br. s., 1H), 10.22 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.76 (m, 2H), 7.27 – 7.51 (m, 3H), 7.04 (br. s., 1H), 6.85 – 6.98 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)

[0641]

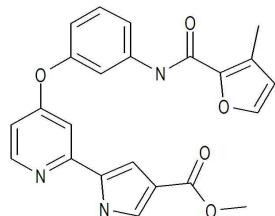
LR MS (ES-): 402 ($M-H$)

[0642]

실시예 33

[0643]

메틸 5-(4-{3-[3-메틸-2-푸로일]아미노}페녹시}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트



[0644]

[0645] 무수 DMF (10m1) 내 3-메틸-2-퓨로산 (490 mg, 3.88mmol), HATU (1.71 g, 4.5mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.0g, 7.8mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후 메틸 5-[4-(3-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-3-카복실레이트 (1.0g, 3.24mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 2 시간 동안 교반하고 100ml의 물 내로 부었다. 2M HCl를 한방울씩 pH = 4~5까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 메틸 5-(4-{3-[(3-메틸-2-푸로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 1.30g, 96%.

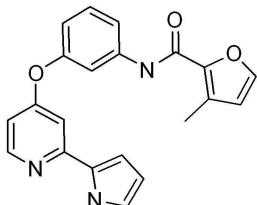
[0646] ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.15 (br. s., 1H), 10.22 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.74 (m, 2H), 7.38 – 7.47 (m, 3H), 7.09 – 7.14 (m, 1H), 6.88 – 6.94 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

[0647] LR MS (ES+): 440 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[0648] LR MS (ES-): 416 ($\text{M}-\text{H}$)

[0649] 실시예 34

[0650] 3-메틸-N-(3-{[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)-2-푸라미드



[0651]

[0652] 무수 DMF (10m1) 내 3-메틸-2-퓨로산 (60 mg, 0.48mmol), HBTU (198 mg, 0.52mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (129mg, 1.0mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후 3-{[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}아닐린 (100mg, 0.40mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 70°C에서 3 시간 동안 교반하고 100ml의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 3~5% MeOH/CHCl₃으로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-메틸-N-(3-{[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)-2-푸라미드를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 52mg, 36%.

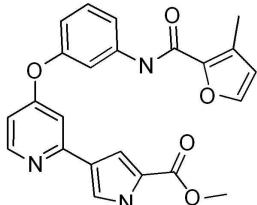
[0653] ^1H NMR (d_6 -DMSO): 11.46 (br. s., 1H), 10.19 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.72 (m, 2H), 7.35 – 7.44 (m, 1H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 – 6.91 (m, 1H), 6.81 – 6.86 (m, 1H), 6.68 – 6.74 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.06 – 6.13 (m, 1H), 2.30 (s, 3H)

[0654] LR MS (ES+): 360 ($\text{M}+\text{H}$)

[0655] LR MS (ES-): 358 ($\text{M}-\text{H}$)

[0656] 실시예 35

[0657] 메틸 4-(4-{3-[(3-메틸-2-푸로일)아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-2-카복실레이트



[0658]

[0659] 실시예 33에서와 유사한 절차.

[0660] ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.18 (br. s., 1H), 10.19 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.72 (m, 3H), 7.33 – 7.44 (m, 2H), 7.25 – 7.32 (m, 1H), 6.83 – 6.93 (m, 1H), 6.66 (dd, J =

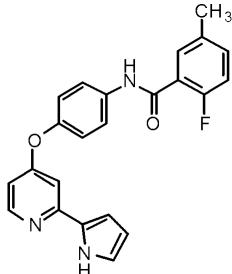
5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)

[0661] LR MS (ES+): 440 (M+Na⁺)

[0662] LR MS (ES-): 416 (M-H)

[0663] 실시예 36

[0664] 2-플루오로-5-메틸-N-(4-{[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)벤즈아미드



[0665]

[0666] 실시예 37에서와 유사한 절차.

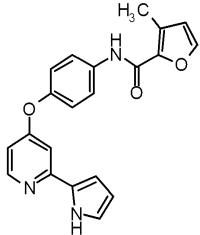
[0667] ¹H NMR (d₆-DMSO): 11.44 (br. s., 1H), 10.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.86 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.9, 5.3, 2.1 Hz, 1H), 7.13 - 7.27 (m, 4H), 6.80 - 6.87 (m, 1H), 6.66 - 6.73 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.06 - 6.15 (m, 1H), 2.34 (s, 3H)

[0668] LR MS (ES+): 388 (M+H)

[0669] LR MS (ES-): 386 (M-H)

[0670] 실시예 37

[0671] 3-메틸-N-(4-{[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)-2-푸라미드



[0672]

[0673] 무수 DMF (10m1) 내 3-메틸-2-퓨로산 (70mg, 0.55mmol), HATU (243mg, 0.64mmol), tert-부틸 2-[4-(4-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-1-카복실레이트 (160mg, 0.46mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (148mg, 1.15mmol)의 혼합물을 45°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 100m1의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 5m1의 메틸렌 클로라이드 내에 용해시키고, 이후 트리플루오로아세트산 (3m1)을 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 10~50% 아세토니트릴/물의 구배로 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-메틸-N-(4-{[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)-2-푸라미드를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 56mg, 34%.

[0674] LR MS (ES+): 360 (M+H)

[0675] LR MS (ES-): 358 (M-H)

[0676] 4-((2-클로로페리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조

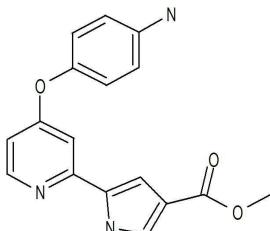


[0677]

[0678] 무수 DMSO (8ml) 내 4-아미노페놀 (740mg, 6.8mmol)의 교반시킨 용액을 질소로 세정하고 1M KOBu^t / THF 용액 (10ml, 10mmol)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 질소 하에서 10 분 동안 교반하였다. 2,4-디클로로페리딘 (1.0g, 6.8mmol)을 부가하고 상기 혼합물을 60°C에서 30 분 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 100ml의 물 내로 부었다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 4-((2-클로로페리딘-4-일)옥시)아닐린을 얇은 갈색 고체로서 얻었다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. 수율: 1.15g, 77%.

[0679] ¹H NMR (d_6 -DMSO): 8.21 (d, 1H), 6.77 – 6.91 (m, 4H), 6.54 – 6.68 (m, 2H), 5.16 (s, 2H)

[0680] 메틸 5-[4-(4-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복실레이트의 제조



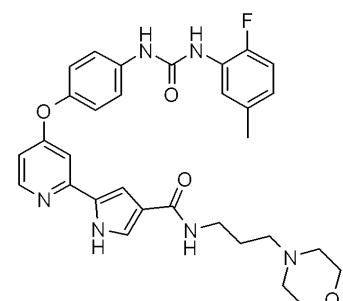
[0681]

[0682] 4-((2-클로로페리딘-4-일)옥시)아닐린 (2.6 g, 11.78 mmol), 메틸-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-피롤-3-카복실레이트 (6.0 g, 23.90 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (2.72 g, 2.35 mmol)의 혼합물을 두꺼운 벽의 반응 용기에 부가하고 N₂로 페징하였다. 2M K₂CO₃ (17.68 mL)의 용액, 이후 DME (90 mL)를 부가하였다. 상기 반응 용기를 밀봉하고 상기 혼합물을 92°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용기를 실온까지 냉각시키고 상기 혼합물을 셀라이트를 거쳐 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축하여 짙은 오일을 얻고, 이것을 40-80% EtOAc/헥산으로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 메틸 5-[4-(4-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-피롤-3-카복실레이트 (2.4 g, 65% 수율)를 얻었다.

[0683] 실시예 38

[0684]

5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1H-피롤-3-카복사미드



[0685]

[0686] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[0687]

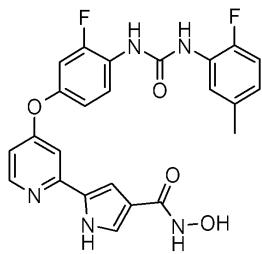
LR MS (ES+): 573 (MH⁺)

[0688]

실시예 39

[0689]

5-{4-[3-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-히드록시-1H-피롤-3-카복사미드



[0690]

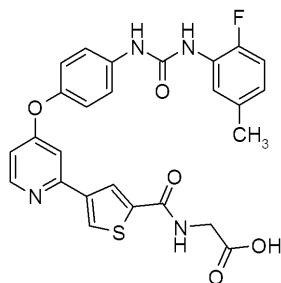
실시예 132에서와 유사한 절차.

[0692] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.82 (br. s., 1H), 10.55 (br. s., 1H), 9.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (br. s., 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.26 (dd, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 6.98 – 7.05 (m, 2H), 6.76 – 6.83 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H)

[0693] LR MS (ES-): 478 (M-H)

[0694] 실시예 40

[0695] {{{(4-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-2-티에닐)카르보닐]아미노}아세트산



[0696]

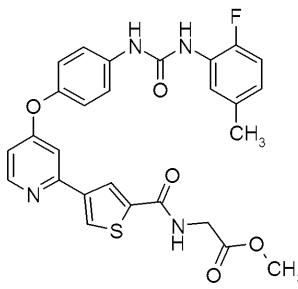
[0697] THF/MeOH (5m1/5m1)의 혼합 용매 내 메틸 {[4-(4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일)-2-티에닐]카르보닐}아세테이트 (60mg, 0.11mmol)의 교반시킨 용액에 1m1의 1M NaOH (1.0mmol) 용액을 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고 100m1의 물 내로 부었다. 2M HCl를 pH = 3까지 부가하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 {[4-(4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일)-2-티에닐]카르보닐}아세트산을 백색 고체로서 얻었다. 수율: 50mg, 86%.

[0698] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.61 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.98 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.43 – 8.48 (m, 2H), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.58 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 – 7.19 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 6.73 – 6.81 (m, 2H), 3.88 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)

[0699] LR MS (ES-): 519 (M-H)

[0700] 실시예 41

[0701] 메틸 {[4-[4-[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐]페녹시]피리딘-2-일}-2-티에닐)카르보닐]아미노}아세테이트



[0702]

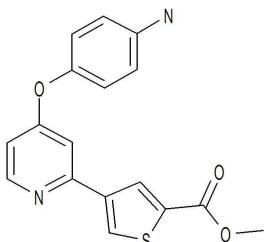
[0703] 무수 DMF (10mL) 내4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}티오펜-2-카복실산 (100mg, 0.22mmol), HATU (100mg, 0.26mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (85mg, 0.66mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후 글리신 메틸 에스테르 염산 (41mg, 0.33mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 다시 10 분 동안 교반하고 100mL의 물 새로 부었다. 2M HCl를 한방울씩 pH = 4~5까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 메틸 {[4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-2-티에닐]카르보닐}아세테이트를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 90mg, 78%.

[0704] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.17 (s, 1H), 9.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.44 – 8.49 (m, 2H), 8.37 – 8.42 (m, 2H), 7.92 – 7.98 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 6.75 – 6.84 (m, 2H), 3.98 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

[0705] LR MS (ES+): 557 ($M+Na^+$)

[0706] LR MS (ES-): 533 (M-H)

[0707] 메틸 4-(4-(4-아미노페녹시)피리딘-2-일)티오펜-2-카복실레이트의 제조

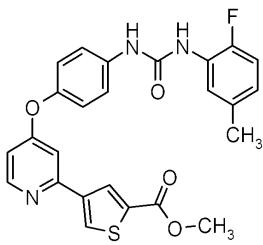


[0708]

[0709] 4-(4-아미노페녹시)-2-클로로파리딘 (5.0 g, 22.66mmol), 메틸-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-티오펜-2-카복실레이트 (9.73 g, 36.25 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (5.24 g, 4.53 mmol)의 혼합물을 두꺼운 벽의 반응 용기에 부가하고 N₂로 펴징하였다. 2M K₂CO₃ (17.0 mL)의 용액, 이후 디옥산 (120 mL)를 부가하였다. 상기 반응 용기를 밀봉하고 상기 혼합물을 92°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용기를 실온까지 냉각시키고 상기 혼합물을 셀라이트를 거쳐 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시키고 얻어진 짙은 오일을 40-60% EtOAc/헥산으로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 메틸 4-(4-(4-아미노페녹시)파리딘-2-일)티오펜-2-카복실레이트 (6.1 g, 82% 수율)를 얻었다.

[0710]

[0711] 메틸 4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}티오펜-2-카복실레이트



[0712]

[0713] 무수 THF (10ml) 내 메틸 4-[4-(4-아미노페녹시)파리딘-2-일]티오펜-2-카복실레이트 (500 mg, 1.53 mmol)의 교반시킨 용액에 2-플루오로-5-메틸-페닐이소시아네이트 (255mg, 1.68mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 한 시간 동안 교반하고 200ml의 물 내로 부었다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 3-5% MeOH/CHCl₃으로 용리하면서 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노}페녹시]파리딘-2-일}티오펜-2-카복실레이트를 회색 고체로서 얻었다. 수율: 560mg, 76%.

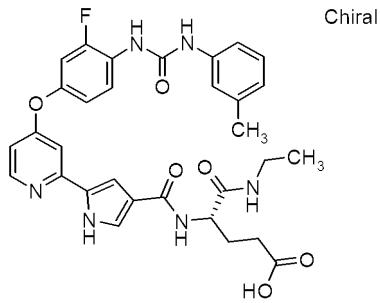
[0714] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.14 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.41 – 8.47 (m, 2H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.57 (m, 3H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 11.4, 8.5 Hz, 1H), 6.76 – 6.81 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

[0715] LR MS (ES+): 500 (M+Na⁺)

[0716] LR MS (ES-): 476 (M-H)

[0717] 실시예 43

[0718] (4S)-5-(에틸아미노)-4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-((3-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노}페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}-5-옥소펜탄 산



[0719]

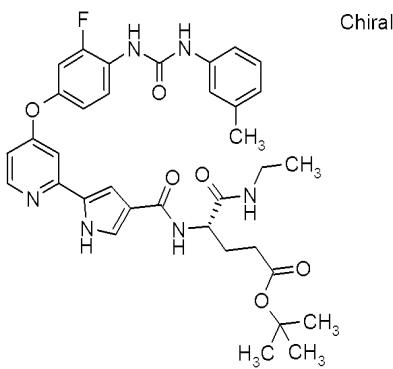
[0720] 5ml의 메틸렌 클로라이드 내 tert-부틸 (4S)-5-(에틸아미노)-4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-((3-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노}페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}-5-옥소펜타노에이트 (30mg, 0.046mmol)의 교반시킨 용액에 2ml의 TFA를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 건조시까지 증발시켰다. 잔류물을 MeOH (3ml) 내에 용해시키고, 이를 강하게 교반하면서 한방울씩 100ml의 물 내로 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 (4S)-5-(에틸아미노)-4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-((3-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노}페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}-5-옥소펜탄 산을 백색 고체로서 얻었다. 수율: 20mg, 74%.

[0721] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.04 (br. s., 1H), 11.86 (br. s., 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.12 – 7.29 (m, 5H), 6.99 – 7.04 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.31 (td, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 2.97 – 3.11 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 – 2.25 (m, 2H), 1.87 – 1.98 (m, 1H), 1.74 – 1.84 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0722] LR MS (ES-): 601 (M-H)

[0723] 실시예 44

[0724] tert-부틸 (4S)-5-(에틸아미노)-4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-((3-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노}페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}-5-옥소펜타노에이트



[0725]

[0726] 무수 DMF (8m1) 내 (2S)-5-tert-부톡시-2-{[(5-{4-[3-플루오로-4-([(3-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}-5-옥소펜탄 산 (80mg, 0.13mmol), HATU (57mg, 0.15mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (49mg, 0.38mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후 THF 용액 (0.1m1, 0.2mmol) 내 2M 에틸아민을 부가하였다. 상기 혼합물을 다시 10 분 동안 교반하고 100m1의 물 내로 부었다. 2M HCl를 한방울씩 pH = 5까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 4~5% MeOH/CHCl₃으로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (4S)-5-(에틸아미노)-4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-([(3-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}-5-옥소펜타노에이트를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 40mg, 48%.

[0727]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.83 (br. s., 1H), 8.95 (s, 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 ~ 7.30 (m, 2H), 7.18 ~ 7.23 (m, 2H), 7.12 ~ 7.18 (m, 2H), 6.98 ~ 7.04 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.27 ~ 4.35 (m, 1H), 3.01 ~ 3.08 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 ~ 2.23 (m, 2H), 1.87 ~ 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0728]

LR MS (ES+): 681 (M+Na⁺)

[0729]

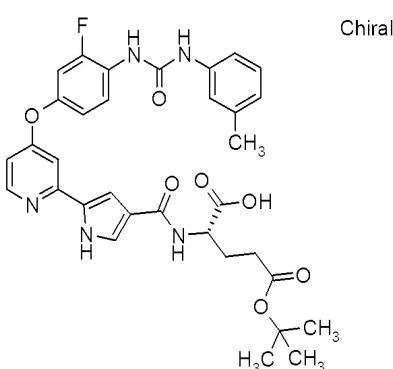
LR MS (ES-): 657 (M-H)

[0730]

실시예 45

[0731]

(2S)-5-tert-부톡시-2-{[(5-{4-[3-플루오로-4-([(3-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}-5-옥소펜탄 산



[0732]

[0733] THF/MeOH (5m1/5m1)의 혼합 용매 내 (S)-5-tert-부틸 1-메틸 2-{[(5-{4-[3-플루오로-4-([(3-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}-5-옥소펜타노에이트 (120mg, 0.19mmol)의 교반시킨 용액에 1m1의 1M NaOH (1mmol) 용액을 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 100m1의 물 내로 부었다. 2M HCl를 한방울씩 pH = 4까지 부가하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 (2S)-5-tert-부톡시-2-{[(5-{4-[3-플루오로-4-([(3-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}-5-옥소펜탄 산을 백색 고체로서 얻었다. 수율: 100mg, 85%.

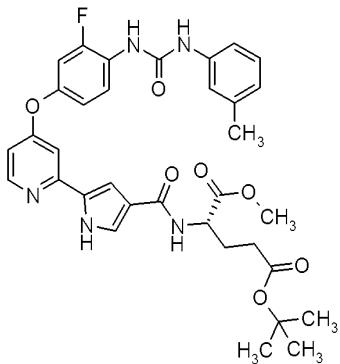
[0734] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.49 (br. s., 1H), 11.84 (br. s., 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.42 (br. s., 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.23 (m, 2H), 7.11 – 7.18 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.23 – 4.34 (m, 1H), 2.23 – 2.28 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 – 2.03 (m, 1H), 1.80 – 1.88 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)

[0735] LR MS (ES+): 654 (M+Na⁺)

[0736] LR MS (ES-): 630 (M-H)

[0737] 실시예 46

[0738] (S)-5-tert-부틸
1-메틸
2-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}펜탄디오에이트



[0739]

[0740] 무수 DMF (8ml) 내 5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산 (500mg, 1.1mmol), HATU (500mg, 1.32mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (426mg, 3.3mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후 L-글루탐산 5-tert-부틸 1-메틸 에스테르 염산 (334mg, 1.32mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 다시 10 분 동안 교반하고 200ml의 물 내로 부었다. 2M HCl를 한방울씩 pH = 5까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 3~5% MeOH/CHCl₃으로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-5-tert-부틸 1-메틸 2-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}펜탄디오에이트를 회색 고체로서 얻었다. 수율: 380mg, 52%.

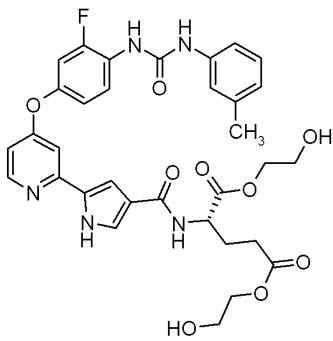
[0741] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.87 (br. s., 1H), 8.96 (s, 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.23 – 7.29 (m, 2H), 7.18 – 7.23 (m, 2H), 7.11 – 7.17 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.70 – 6.76 (m, 1H), 4.32 – 4.41 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.23 – 2.31 (m, 5H), 1.93 – 2.03 (m, 1H), 1.81 – 1.91 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)

[0742] LR MS (ES+): 646 (MH), 668 (M+Na⁺)

[0743] LR MS (ES-): 644 (M-H)

[0744] 실시예 47

[0745] 비스(2-히드록시에틸) 2-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}펜탄디오에이트



[0746]

실시예 131에서와 유사한 절차.

[0748]

LR MS (ES+): 686 ($M+Na^+$)

[0749]

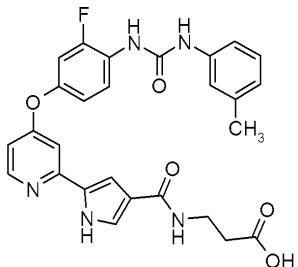
LR MS (ES-): 662 ($M-H$), 561

[0750]

실시예 48

[0751]

3-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}프로판산



[0752]

실시예 132에서와 유사한 절차.

[0754]

1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.90 (br. s., 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.96 (m, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.25 – 7.30 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 – 3.37 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)

[0755]

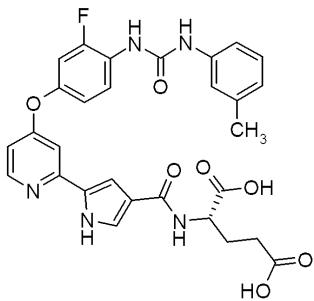
LR MS (ES-): 516 ($M-H$)

[0756]

실시예 49

[0757]

2-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}펜탄이산



[0758]

[0759]

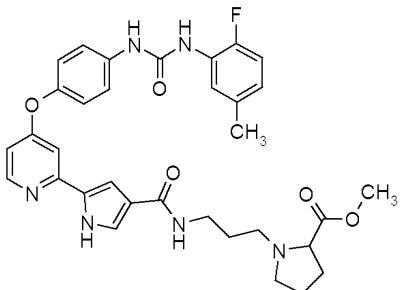
1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.43 (br. s., 2H), 11.89 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.11 – 7.31 (m, 4H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 4.32 (br. s.,

1H), 2.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)

LR MS (ES-): 574 (M-H)

실시예 50

메틸 1-(3-((5-{4-[4-(({{(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노)프로필)페롤리딘-2-카복실레이트



[0763]

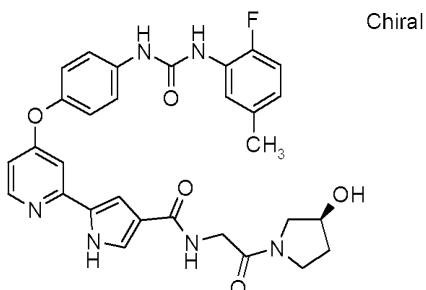
[0764] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[0765] LR MS (ES+): 615 (MH^+), 637 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[0766] LR MS (ES-): 613 (M-H)

[0767] 실시예 51

[0768] 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-{2-[(3S)-3-히드록시페롤리딘-1-일]-2-옥소에틸}-1H-페롤-3-카복사미드



[0769]

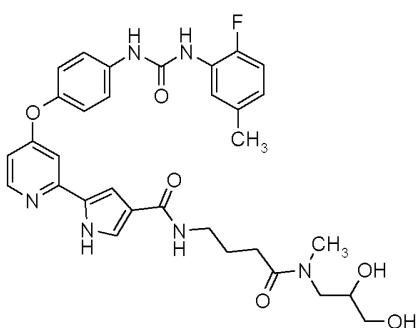
실시예 132에서와 유사한 절차.

LR MS (ES \pm): 573 (M H \cdot), 595 (M \pm Na $^+$)

LR MS (ES-): 571 (M-H)

실시예 52

N-{4-[2-(2,3-디히드록시프로필)메틸]아미노}-4-옥소부틸}-5-{4-[4-({[2-플루오로-5-메틸페닐]아미노}카르보닐)아미노]페놀시]페리더-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[0775]

[0776] 실시예 61에서와 유사한 절차.

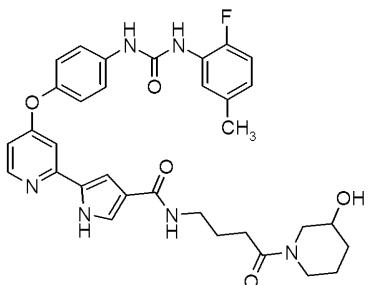
[0777] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.70 - 11.82 (m, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.98 (m, 1H), 7.85 (dt, J = 14.5, 5.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.34 (br. s., 1H), 7.10 - 7.15 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 6.73 - 6.82 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.69 (m, 1H), 4.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 3.20 - 3.27 (m, 2H), 3.10 - 3.19 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.62 - 1.72 (m, 2H)

[0778] LR MS (ES+): 619 (MH), 641 (M+Na⁺)

[0779] LR MS (ES-): 617 (M-H)

[0780] 실시예 53

[0781] 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-[4-(3-히드록시페리딘-1-일)-4-옥소부틸]-1H-페롤-3-카복사미드



[0782]

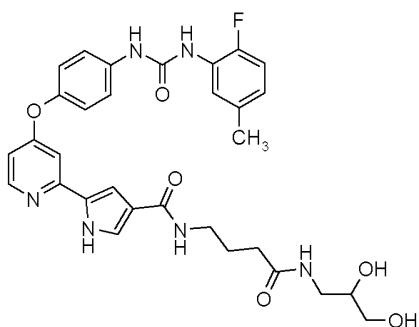
[0783] 실시예 61에서와 유사한 절차.

[0784] LR MS (ES+): 637 (M+Na⁺)

[0785] LR MS (ES-): 613 (M-H)

[0786] 실시예 54

[0787] N-{4-[(2,3-디히드록시프로필)아미노]-4-옥소부틸}-5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[0788]

[0789] 실시예 61에서와 유사한 절차.

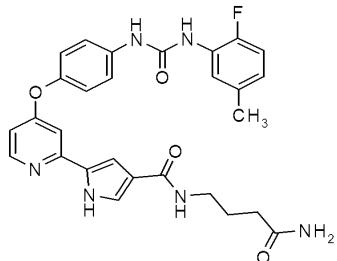
[0790] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.77 (br. s., 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.16 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 6.75 - 6.82 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.41 - 3.47 (m, 1H), 3.20 - 3.26 (m, 2H), 3.09 - 3.19 (m, 3H), 2.90 - 2.97 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (quin, J = 7.3 Hz, 2H)

[0791] LR MS (ES+): 605 (MH), 627 (M+Na⁺)

[0792] LR MS (ES-): 603 (M-H)

[0793] 실시예 55

[0794] N-(4-아미노-4-옥소부틸)-5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[0795]

[0796] 실시예 61에서와 유사한 절차.

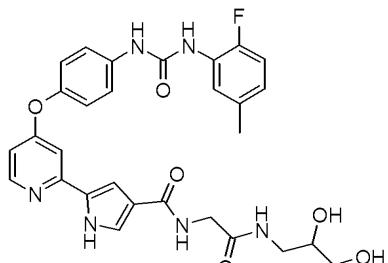
[0797] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.92 (br. s., 1H), 9.20 (br. s., 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (br. s., 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 11.4, 8.5 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 7.5, 5.0, 2.2 Hz, 2H), 6.68 (br. s., 1H), 3.14 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.66 (quin, J = 7.3 Hz, 2H)

[0798] LR MS (ES+): 553 (M+Na⁺)

[0799] LR MS (ES-): 529 (M-H)

[0800] 실시예 56

[0801] N-{2-[(2,3-디하이드록시프로필)아미노]-2-옥소에틸}-5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[0802]

[0803] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[0804] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.83 (br. s., 1H), 9.15 (s, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (br. s., 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 6.75 - 6.82 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.45 (dq, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 3.16 - 3.27 (m, 3H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)

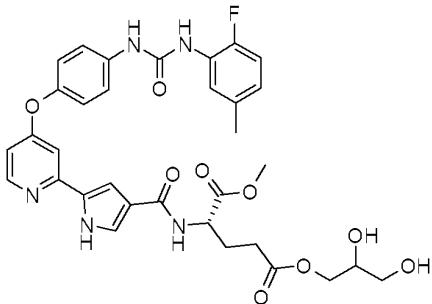
[0805] LR MS (ES+): 577 (MH), 599 (M+Na⁺)

[0806] LR MS (ES-): 575 (M-H)

[0807] 실시예 57

[0808] 5-(2,3-디하이드록시프로필) 1-메틸 2-{[5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드}

리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}펜탄디오에이트



[0809]

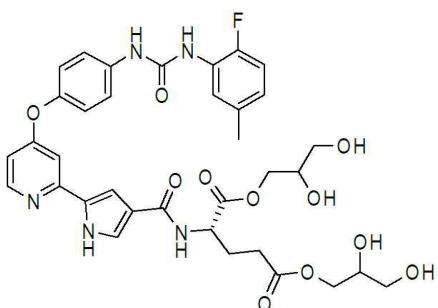
실시예 58에서와 유사한 절차.

[0811] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.86 (br. s., 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 – 8.17 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (br. s., 1H), 7.04 – 7.21 (m, 4H), 6.78 (dt, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.36 – 4.45 (m, 1H), 3.95 – 4.06 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.28 – 3.35 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.99 – 2.10 (m, 1H), 1.88 – 1.95 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 1H)

[0812] LR MS (ES+): 664 (MH⁺), 686 (M+Na⁺)

[0813]

[0814] 비스(2,3-디히드록시프로필) 2-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}펜탄디오에이트



[0815]

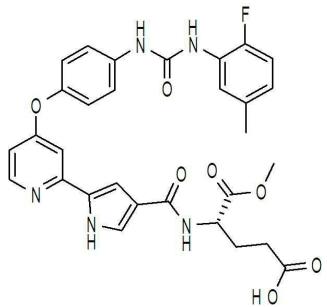
[0816] 무수 THF (10ml) 내 2-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}펜탄이산 (60mg, 0.10mmol), 글리세롤 (0.5ml), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산 (EDC · HC1, 37mg, 0.19mmol) 및 4-디메틸아미노페리딘 (DMAP, 5mg, 0.04mmol)의 혼합물을 60°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 농축시키고 10~15% MeOH/CHCl₃의 구배로 용리하면서 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 비스(2,3-디히드록시프로필) 2-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}펜탄 디오에이트를 무색 오일로서 얻었다. 수율: 40mg, 53%.

[0817] LR MS (ES+): 746 ($M+Na^+$)

[0818] LR MS (ES-): 722 (M-H)

[0819] 실시예 59

[0820] 4-{[5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}-5-메톡시-5-옥소펜坦 산



[0821]

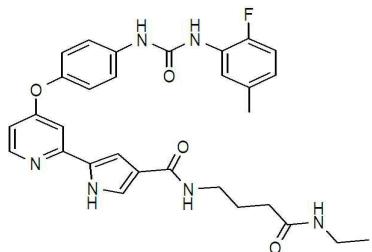
실시예 132에서와 유사한 절차.

[0823] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.98 (br. s., 1H), 9.19 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.57 (m, 2H), 7.47 – 7.52 (m, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 6.72 – 6.81 (m, 2H), 4.38 (ddd, J = 9.5, 7.5, 5.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95 – 2.05 (m, 1H), 1.82 – 1.93 (m, J = 14.0, 9.6, 7.0, 7.0 Hz, 1H)

[0824] LR MS (ES-): 588 (M-H)

[0825] 실시예 60

[0826] N-[4-(에틸아미노)-4-옥소부틸]-5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[0827]

실시예 61에서와 유사한 절차.

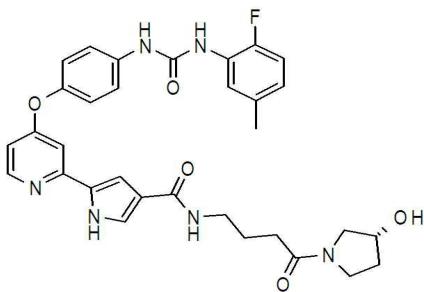
[0829] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.96 (br. s., 1H), 9.20 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.76 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.58 (m, 2H), 7.44 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.13 – 7.19 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 6.75 – 6.84 (m, 2H), 3.11 – 3.17 (m, 2H), 3.01 (qd, J = 7.2, 5.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.66 (quin, J = 7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0830] LR MS (ES+): 559 (MH), 581 (M+Na⁺)

[0831] LR MS (ES-): 557 (M-H)

[0832] 실시예 61

[0833] 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-[4-(3-히드록시페롤리딘-1-일)-4-옥소부틸]-1H-페롤-3-카복사미드



[0834]

[0835]

무수 DMF (8ml) 내 4-[4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}부탄 산 (60mg, 0.11mmol), HATU (50mg, 0.13mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (43mg, 0.33mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후 (R)-3-페롤리딘올 (14mg, 0.16mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 다시 10 분 동안 교반하고 100ml의 물 내로 부었다. 2M HCl를 한방울씩 pH = 4~5까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노}페녹시]페리딘-2-일}-N-[4-(3-히드록시페롤리딘-1-일)-4-옥소부틸]-1H-페롤-3-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 40mg, 59%.

[0836]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.97 (br. s., 1H), 9.31 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.59 (m, 2H), 7.42 – 7.48 (m, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 – 7.10 (m, 1H), 6.78 (ddd, J = 7.5, 5.0, 2.2 Hz, 2H), 4.24 – 4.28 (m, OH), 4.16 – 4.21 (m, 1H), 3.40 – 3.48 (m, 2H), 3.35 (ddd, J = 11.6, 8.4, 3.5 Hz, 1H), 3.25 – 3.30 (m, 1H), 3.14 – 3.25 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.23– 2.27 (m, 1H), 2.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.84 – 1.92 (m, 1H), 1.75 – 1.82 (m, 1H), 1.65 – 1.73 (m, 2H)

[0837]

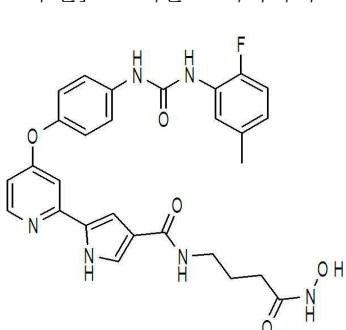
LR MS (ES+): 601 (MH⁺), 623 (M+Na⁺)

[0838]

LR MS (ES-): 599 (M-H)

[0839]

실시예 62
5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]파리딘-2-일}-N-[4-(히드록시아미노)-4-옥



508411

[0842]

신설에 61에 설화 읊사한 전차

500-103

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.92 (br. s., 1H), 10.33 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.87 – 7.92 (m, 1H), 7.51 – 7.58 (m, 2H), 7.38 – 7.46 (m, 1H), 7.21 (br. s., 1H), 7.11 – 7.18 (m, 3H), 7.05 – 7.11 (m, 1H), 6.72 – 6.82 (m, 2H), 3.14 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (quin, J = 7.3 Hz, 2H)

[0844]

LR MS (ES \pm): 547 (M H^+), 569 (M $+Na^+$)

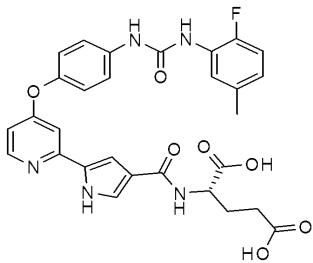
[0845]

LR MS (ES-): 545 (M-H)

[0846]

실시예 63

[0847] 2-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}펜탄이산



[0848]

[0849] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[0850] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.42 (br. s., 1H), 12.12 (br. s., 1H), 11.86 (br. s., 1H), 9.15 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 – 8.01 (m, 2H), 7.51 – 7.58 (m, 2H), 7.44 (br. s., 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 – 7.16 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 6.75 – 6.82 (m, 1H), 6.69 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.32 (ddd, J = 9.7, 7.9, 5.0 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 – 2.05 (m, 1H), 1.80 – 1.91 (m, J = 14.0, 9.8, 7.2, 7.2 Hz, 1H)

[0851]

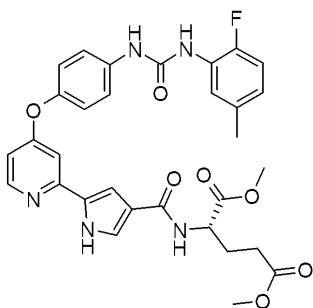
LR MS (ES-) : 574 (M-H)

[0852]

실시예 64

[0853]

디메틸 2-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}펜탄디오에이트



[0854]

[0855] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[0856]

^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.27 (br. s., 1H), 9.33 (br. s., 1H), 8.50 – 8.57 (m, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (br. s., 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 6.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35 – 4.43 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.40 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.22 – 2.28 (m, 3H), 2.00 – 2.10 (m, 1H), 1.88 – 1.97 (m, 1H)

[0857]

LR MS (ES+) : 626 (M+Na⁺)

[0858]

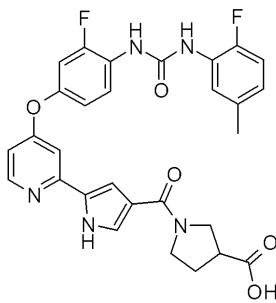
LR MS (ES-) : 602 (M-H)

[0859]

실시예 65

[0860]

1-{(5-{4-[3-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐}페롤리딘-3-카복실산



[0861]

실시예 132에서와 유사한 절차.

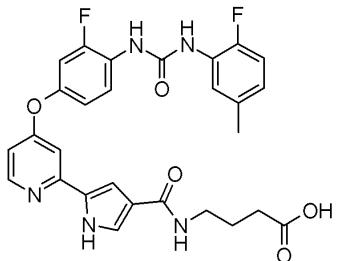
[0863] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.47 (br. s., 1H), 11.85 – 12.01 (m, 1H), 9.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.21 – 7.32 (m, 2H), 7.06 – 7.14 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 7.6, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 6.65 – 6.76 (m, 1H), 2.97 – 3.93 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.93 – 2.19 (m, 2H)

[0864] LR MS (ES+): 562 (M⁺), 584 (M+Na⁺)

[0865] LR MS (ES-): 560 (M-H)

[0866] 실시예 66

[0867] 4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}부탄 산



[0868]

10ml의 THF 내 에틸 4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-

[0869] 메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}부타노에이트 (45mg, 0.078mmol)의 교반시킨 용액에 3ml의 1M NaOH (3.0mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 60°C에서 3 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 100ml의 물 내로 부었다. 2M HCl를 pH = 5까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}부탄 산을 회색 고체로서 얻었다. 수율: 40mg, 93%.

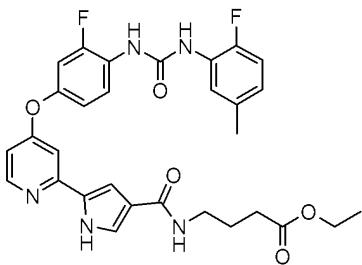
[0871] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.99 (br. s., 1H), 11.82 (br. s., 1H), 9.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.27 (dd, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.77 – 6.82 (m, 1H), 6.73 – 6.77 (m, 1H), 3.16 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.67 (quin, J = 7.2 Hz, 2H)

[0872] LR MS (ES-): 548 (M-H)

[0873] 실시예 67

[0874] 에틸 4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-

메틸페닐)아미노]카르보닐)아미노}페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}부타노에이트



실시예 132에서와 유사한 절차

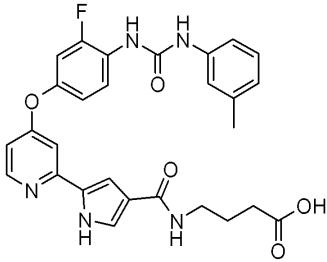
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.99 (br. s., 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.94 (m, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.25 – 7.34 (m, 2H), 7.22 (br. s., 1H), 7.09 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 7.02 – 7.07 (m, 1H), 6.87 (br. s., 1H), 6.76 – 6.82 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.13 – 3.21 (m, 2H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (quin, J = 7.2 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.04 Hz, 3H)

LR MS (ES+): 578 (MH^+), 600 ($M+Na^+$)

LR MS (ES-): 576 (M-H)

실시예 68

4-{[(5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-피롤-3-일)카르보닐]아미노}부탄 산



실시예 66에서와 유사한 절차.

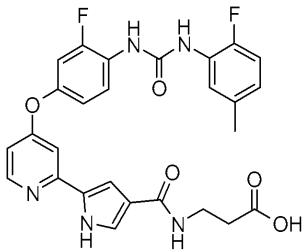
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12.00 (br. s., 1H), 11.82 (br. s., 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.24 – 7.29 (m, 2H), 7.17 – 7.23 (m, 2H), 7.13 – 7.17 (m, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 3.16 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.67 (quin, J = 7.2 Hz, 2H)

LR MS (ES+): 532 (MH⁺), 554 (M+Na⁺)

LR MS (ES-): 530 (M-H)

실시예 69

3-[{[(5-{4-[3-플루오로-4-(([(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}프로판산



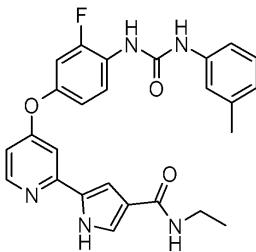
[0891] 실시예 66에서와 유사한 절차.

[0892] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.93 (br. s., 2H), 9.08 (br. s., 1H), 8.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.09 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (br. s., 1H), 6.76 – 6.81 (m, 1H), 3.33 – 3.38 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)

[0893] LR MS (ES-): 534 (M-H)

[0894] 실시예 70

[0895] N-에틸-5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[0897] 실시예 132에서와 유사한 절차.

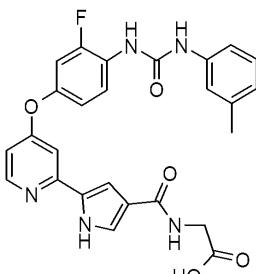
[0898] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.98 (br. s., 1H), 9.11 (s, 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.25 – 7.32 (m, 3H), 7.18 – 7.25 (m, 2H), 7.12 – 7.17 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.15 – 3.22 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0899] LR MS (ES+): 474 (MH), 496 (M+Na⁺)

[0900] LR MS (ES-): 472 (M-H)

[0901] 실시예 71

[0902] {[5-(4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일)-1H-페롤-3-일]카르보닐}아미노}아세트산



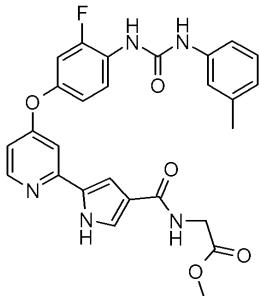
[0904] 실시예 66에서와 유사한 절차.

- [0905] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.84 (br. s., 1H), 9.23 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.9, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 – 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 – 7.11 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)

- [0906] LR MS (ES-): 502 (M-H)

- [0907] 실시예 72

- [0908] 메틸 {[5-{4-[3-플루오로-4-(([(3-메틸페닐)아미노]카르보닐)아미노]페녹시]파리딘-2-일}-1H-피롤-3-일)카르보닐]아미노}아세테이트



- [0909]

- [0910] 실시예 132에서와 유사한 절차.

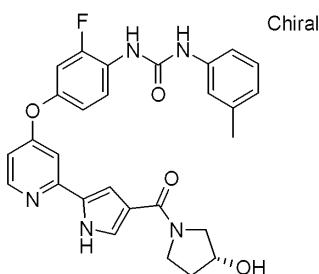
- [0911] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.87 (br. s., 1H), 8.96 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.17 (m, 1H), 7.08 – 7.10 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

- [0912] LR MS (ES+): 518 (MH⁺), 540 (M+Na⁺)

- [0913] LR MS (ES-): 516 (M-H)

- [0914] 실시예 73

- [0915] 1-(2-플루오로-4-{[2-(4-{[(3R)-3-히드록시페롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)-3-(3-메틸페닐)우레아



- [0916]

- [0917] 실시예 132에서와 유사한 절차.

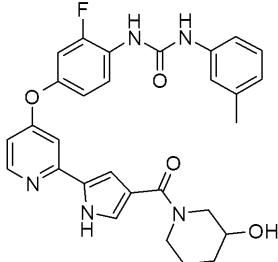
- [0918] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.87 (br. s., 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.18 – 7.30 (m, 4H), 7.12 – 7.17 (m, 1H), 7.08 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.30 (br. s., 1H), 3.68 – 3.82 (m, 2H), 3.42 – 3.54 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.72 – 1.97 (m, 2H)

[0919] LR MS (ES+): 516 (MH), 538 (M+Na⁺)

[0920] LR MS (ES-): 514 (M-H)

[0921] 실시예 74

[0922] 1-{2-플루오로-4-[{(2-{4-[(3-하드록시페리딘-1-일)카르보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시]페닐}-3-(3-메틸페닐)우레아



[0923]

[0924] 실시예 132에서와 유사한 절차.

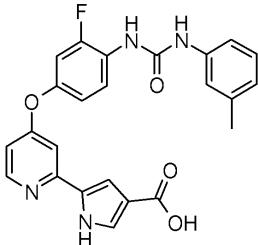
[0925] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.83 (br. s., 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 – 7.25 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.97 – 7.01 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.04 (br. s., 1H), 3.85 (br. s., 1H), 3.41 – 3.52 (m, 1H), 3.07 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.78 – 1.90 (m, 1H), 1.67 (td, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 1.30 – 1.43 (m, 2H)

[0926] LR MS (ES+): 530 (MH), 552 (M+Na⁺)

[0927] LR MS (ES-): 528 (M-H)

[0928] 실시예 75

[0929] 5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산



[0930]

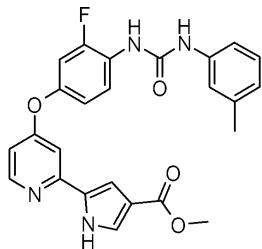
[0931] 실시예 134에서와 유사한 절차.

[0932] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.04 (br. s., 1H), 11.87 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 7.19 – 7.30 (m, 3H), 7.12 – 7.17 (m, 1H), 7.08 (br. s., 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (br. s., 1H), 2.26 (s, 3H)

[0933] LR MS (ES+): 469 (MH)

[0934] 실시예 76

[0935] 메틸 5-{4-[3-플루오로-4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트



[0936]

[0937] 실시예 135에서와 유사한 절차.

[0938] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.11 (br. s., 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 – 7.26 (m, 2H), 7.12 – 7.17 (m, 1H), 7.09 – 7.12 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

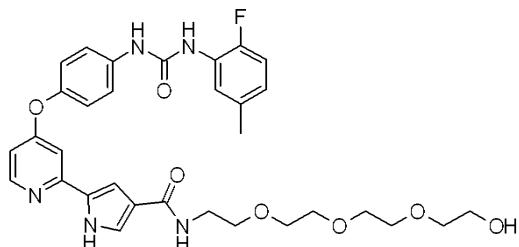
[0939] LR MS (ES+): 461 (MH), 483 (M+Na⁺)

[0940] LR MS (ES-): 459 (M-H)

[0941] 실시예 77

[0942] 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-

[0943] y1}-N-(2-{2-[2-(2-히드록시에톡시)에톡시]에톡시}에틸)-1H-페롤-3-카복사미드



[0944]

[0945] 실시예 132에서와 유사한 절차.

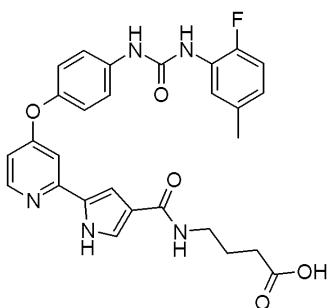
[0946] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.92 (br. s., 1H), 9.20 (s, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (br. s., 1H), 7.20 (br. s., 1H), 7.11 – 7.17 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 6.73 – 6.81 (m, 2H), 3.41 – 3.48 (m, 12H), 3.34 – 3.39 (m, 2H), 3.31 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)

[0947] LR MS (ES+): 622 (MH), 644 (M+Na⁺)

[0948] LR MS (ES-): 620 (M-H)

[0949] 실시예 78

[0950] 4-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}부탄 산



[0951]

실시예 66에서와 유사한 절차.

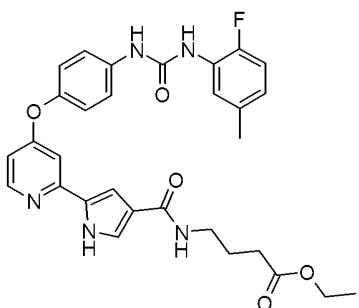
[0953] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.83 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 – 8.02 (m, 1H), 7.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (br. s., 1H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.06 – 7.17 (m, 3H), 6.77 – 6.85 (m, 1H), 6.67 – 6.76 (m, 1H), 3.16 – 3.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (quin, J = 7.2 Hz, 2H)

[0954] LR MS (ES+): 532 (MH)

[0955] LR MS (ES-): 530 (M-H)

[0956] 실시예 79

[0957] 에틸 4-{{[5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐}아미노}부타노에이트



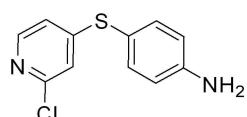
[0958]

실시예 132에서와 유사한 절차.

[0960] LR MS (ES+): 560 (MH), 582 (M+Na⁺)

[0961] LR MS (ES-): 558 (M-H)

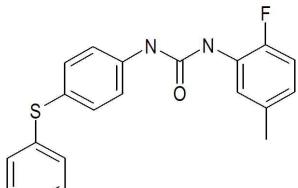
[0962] 4-(2-클로로-페리딘-4-일설파닐)-페닐아민의 제조



[0963]

[0964] 디메틸포름아미드 (60 mL) 내 2,4-디클로로페리딘 (4.44 g, 30.0 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (8.28 g, 60.0 mmol)를 질소로 10분 동안 펴징하였다. 4-아미노티오페놀 (3.76 g, 30.0 mmol)를 부가하고 상기 혼합물을 질소 하에서 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 물 (300 mL)를 부가하고 슬러리를 30분 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 물로 세척하고 실온에서 진공 건조시켰다. 에틸 아세테이트 (35 mL)로부터 재결정화하고, 뜨겁게 여과하고, 이후 냉각시켜 4-(2-클로로-페리딘-4-일설파닐)-페닐아민 (3.946 g, 56% 수율)를 얻었다.

[0965] 1-[4-(2-클로로-파리딘-4-일설파닐)-페닐]-3-(2-플루오로-5-메틸-페닐)-우레아의 제조



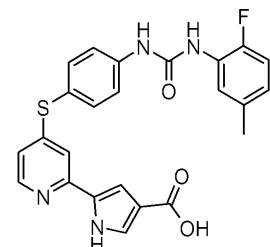
[0966]

[0967] 무수 THF (10ml) 내 4-(2-클로로-파리딘-4-일설파닐)-페닐아민 (300 mg, 1.27 mmol)의 교반시킨 용액에 2-플루오로-5-메틸-페닐이소시아네이트 (210mg, 1.39mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 60°C에서 5 시간 동안 교반하고, 100ml의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 (50ml), 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 2-3% MeOH/CHCl₃으로 용리하면서 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[4-(2-클로로-파리딘-4-일설파닐)-페닐]-3-(2-플루오로-5-메틸-페닐)-우레아를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 410mg, 83%.

[0968] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.37 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.89 ~ 8.01 (m, 1H), 7.58 ~ 7.70 (m, 2H), 7.47 ~ 7.59 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 11.4, 8.2 Hz, 1H), 6.94 ~ 7.03 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 4.8, 2.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)

[0969] 실시예 80

[0970] 5-(4-{[4-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노]페닐]티오}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실산



[0971]

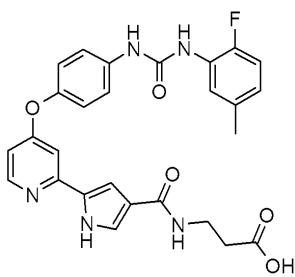
[0972] THF/MeOH (5ml/5ml)의 혼합 용매 내 메틸 5-(4-{[4-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노]페닐]티오}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트 (86mg, 0.18mmol)의 교반시킨 용액에 2ml의 1M NaOH (2mmol) 용액을 부가하였다. 상기 혼합물을 66°C 배쓰에서 7 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 100ml의 물 내로 부었다. 2M HCl를 pH = 3까지 부가하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 5-(4-{[4-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노]페닐]티오}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실산을 얻은 갈색 고체로서 얻었다. 수율: 73mg, 88%.

[0973] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.01 (br. s., 1H), 9.37 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 ~ 7.68 (m, 5H), 7.36 (br. s., 1H), 7.10 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 6.94 (br. s., 1H), 6.81 (br. s., 1H), 6.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)

[0974] LR MS (ES-): 461 (M-H)

[0975] 실시예 81

[0976] 3-{[(5-{4-[4-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노]페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}프로판산



[0977]

실시예 66에서와 유사한 절차.

[0979] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.12 (br. s., 1H), 11.81 (br. s., 1H), 9.15 (s, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (br. s., 1H), 7.13 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 3H), 7.08 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.04 (br. s., 1H), 6.75 - 6.82 (m, 1H), 6.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.41 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)

[0980]

LR MS (ES+): 518 (M⁺), 540 (M+Na⁺)

[0981]

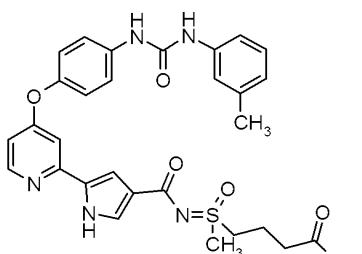
LR MS (ES-): 516 (M-H)

[0982]

실시예 82

[0983]

4-{S-메틸-N-[5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]셀론이미도일}부탄 산



[0984]

[0985] MeOH (3ml) 내 메틸 4-{S-메틸-N-[5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]셀론이미도일}부타노에이트 (5mg, 0.0087mol)의 교반시킨 용액에 1M NaOH (0.5ml, 0.5mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 30ml의 물 내로 부었다. 2M HCl를 한방울씩 pH = 4까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 4-{S-메틸-N-[5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]셀론이미도일}부탄 산을 회색 고체로서 얻었다. 수율: 5mg, 100%.

[0986]

LR MS (ES+): 576 (M⁺), 598 (M+Na⁺)

[0987]

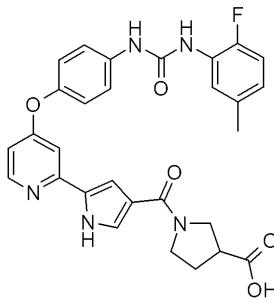
LR MS (ES-): 574 (M-H)

[0988]

실시예 83

[0989]

1-[5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]페롤리딘-3-카복실산



[0990]

실시예 132에서와 유사한 절차.

[0992]

^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.04 (br. s., 1H), 9.16 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 – 7.99 (m, 1H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.41 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 6.75 – 6.82 (m, 1H), 6.72 (br. s., 1H), 2.98 – 3.93 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.93 – 2.19 (m, 2H)

[0993]

LR MS (ES+): 544 (M⁺), 566 (M+Na⁺)

[0994]

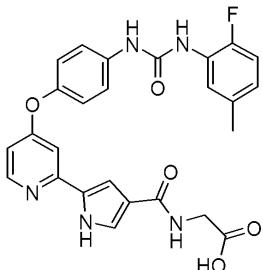
LR MS (ES-): 542 (M-H)

[0995]

실시예 84

[0996]

{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}아세트산



[0997]

실시예 66에서와 유사한 절차.

[0999]

^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.42 (br. s., 1H), 11.85 (br. s., 1H), 9.15 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 – 8.03 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (br. s., 1H), 7.02 – 7.21 (m, 5H), 6.74 – 6.84 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)

[1000]

LR MS (ES+): 504 (M⁺), 526 (M+Na⁺)

[1001]

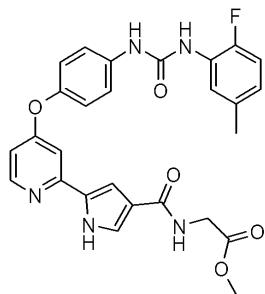
LR MS (ES-): 502 (M-H)

[1002]

실시예 85

[1003]

메틸 {[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}아세테이트



[1004]

실시예 132에서와 유사한 절차.

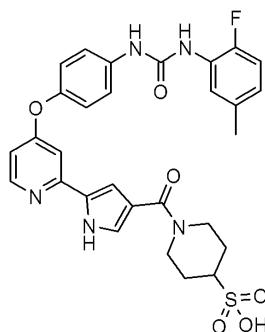
[1006] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.00 (br. s., 1H), 9.18 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 – 8.44 (m, 2H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.46 (br. s., 1H), 7.02 – 7.27 (m, 5H), 6.79 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

[1007] LR MS (ES+): 518 (M⁺), 540 (M+Na⁺)

[1008] LR MS (ES-): 516 (M-H)

[1009] 실시예 86

[1010] 1-[5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]페페리딘-4-설폰 산



[1011]

실시예 132에서와 유사한 절차.

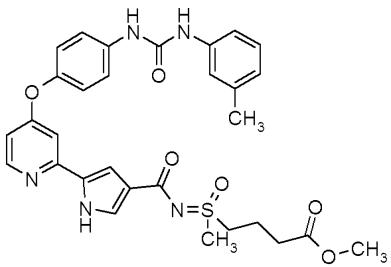
[1013] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.41 (br. s., 1H), 9.24 (s, 1H), 8.46 – 8.53 (m, 2H), 7.91 – 7.98 (m, 1H), 7.54 – 7.64 (m, 3H), 7.45 (br. s., 1H), 7.30 (br. s., 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.75 – 6.82 (m, 1H), 4.29 (br. s., 2H), 3.52 (br. s., 2H), 2.48 – 2.56 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.45 (br. s., 2H)

[1014] LR MS (ES+): 616 (M+Na⁺)

[1015] LR MS (ES-): 592 (M-H)

[1016] 실시예 87

[1017] 메틸 4-{S-메틸-N-[(5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]설폰이미도일}부타노에이트



[1018]

실시예 101에서와 유사한 절차.

[1020]

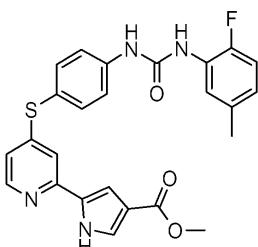
LR MS (ES+): 590 (MH), 612 (M+Na⁺)

[1021]

실시예 88

[1022]

메틸 5-(4-{[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐]티오}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트



[1023]

[1024] 1-[4-(2-클로로-파리딘-4-일설파닐)-페닐]-3-(2-플루오로-5-메틸-페닐)-우레아 (410mg, 1.06 mmol), 메틸-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트 (532mg, 2.12 mmol) 및 PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (10mg, 0.012 mmol)의 혼합물을 두꺼운-벽의 반응 용기에 부가하고 N₂로 페징하였다. 2M Na₂CO₃ (1.0 mL)의 용액, 이후 DMSO (10 mL)를 부가하였다. 상기 반응 용기를 밀봉하고 상기 혼합물을 95°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용기를 실온까지 냉각시키고 상기 혼합물을 100mL의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 2-5% MeOH/CHCl₃으로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 메틸 5-(4-{[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐]티오}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트를 회색 고체로서 얻었다. 수율: 100mg, 20% 수율.

[1025]

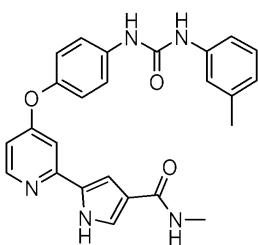
LR MS (ES+): 477 (MH), 499 (M+Na⁺)

[1026]

실시예 89

[1027]

N-메틸-5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[1028]

실시예 132에서와 유사한 절차.

[1030]

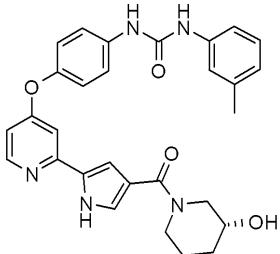
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.88 (br. s., 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.58 (m, 2H), 7.37 (br. s., 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 7.11 – 7.15 (m, 3H), 7.08 (br. s., 1H), 6.71 – 6.80 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H)

[1031] LR MS (ES+): 442 (MH), 464 (M+Na⁺)

[1032] LR MS (ES-): 440 (M-H)

[1033] 실시예 90

[1034] 1-{4-[{(2-{4-[(3-히드록시페페리딘-1-일)카르보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시]페닐}-3-(3-메틸페닐)우레아



[1035]

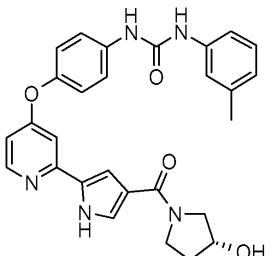
[1036] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[1037] LR MS (ES+): 512 (MH), 534 (M+Na⁺)

[1038] LR MS (ES-): 510 (M-H)

[1039] 실시예 91

[1040] 1-{4-[{(2-{4-[(3-히드록시페롤리딘-1-일)카르보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시]페닐}-3-(3-메틸페닐)우레아



[1041]

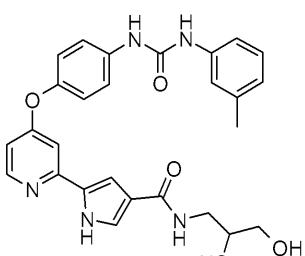
[1042] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[1043] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.88 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 – 7.39 (m, 8H), 6.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.31 (br. s., 1H), 3.67 – 3.87 (m, 2H), 3.49 (br. s., 2H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (br. s., 2H)

[1044] LR MS (ES+): 520 (M+Na⁺)

[1045] 실시예 92

[1046] N-(2,3-디히드록시프로필)-5-{4-[4-([(3-메틸페닐)아미노]카르보닐)아미노]페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[1047]

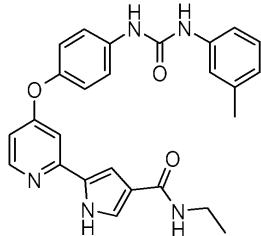
[1048] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[1049] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.86 (br. s., 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (br. s., 1H), 7.05 – 7.32 (m, 7H), 6.75 (dd, J = 17.7, 6.6 Hz, 2H), 3.49 – 3.61 (m, 1H), 3.22 – 3.35 (m, 3H), 3.04 – 3.18 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)

[1050] LR MS (ES+): 524 (M+Na⁺)

[1051] 실시예 93

[1052] N-에틸-5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-파롤-3-카복사미드



[1053]

[1054] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[1055] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.09 (br. s., 1H), 8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.45 – 7.65 (m, 3H), 7.05 – 7.38 (m, 7H), 6.82 – 6.94 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.09 – 3.27 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[1056]

LR MS (ES+): 478 (M+Na⁺)

[1057]

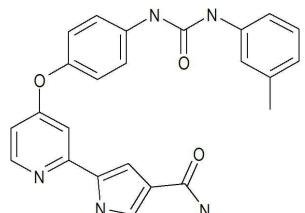
LR MS (ES-): 454 (M-H)

[1058]

실시예 94

[1059]

5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-파롤-3-카복사미드



[1060]

[1061] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[1062] ^1H NMR (d₆-DMSO, 300MHz) δ : 11.81 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.37 (br. s., 2H), 7.28 (s, 1H), 7.19 – 7.26 (m, 1H), 7.09 – 7.18 (m, 4H), 7.04 (br. s., 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)

[1063]

LR MS (ES+): 428 (MH), 450 (M+Na⁺)

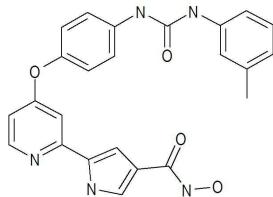
[1064]

LR MS (ES-): 426 (M-H)

[1065]

실시예 95

[1066] N-헵드록시-5-{4-[4-([(3-메틸페닐)아미노]카르보닐)아미노]페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[1067]



[1068] 실시예 132에서와 유사한 절차.

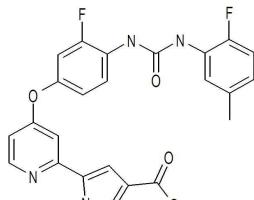
[1069] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}, 300\text{MHz}$): 11.98 (br. s., 1H), 10.62 (br. s., 1H), 8.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.04 – 7.46 (m, 8H), 6.80 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.28 (s, 3H)

[1070] LR MS (ES+): 444 (MH^-), 466 (M+Na^+)

[1071] LR MS (ES-): 442 (M-H)

[1072] 실시예 96

[1073] 5-{4-[3-플루오로-4-([(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐)아미노]페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산



[1074]



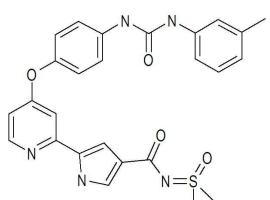
[1075] 실시예 134에서와 유사한 절차.

[1076] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}, 300\text{MHz}$): 12.04 (br. s., 1H), 11.88 (br. s., 1H), 9.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.25 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.27 (dd, $J = 11.9, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 – 7.18 (m, 3H), 6.78 – 6.88 (m, 1H), 6.74 (dd, $J = 5.6, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.28 (s, 3H)

[1077] LR MS (ES+): 465 (MH^-), 487 (M+Na^+)

[1078] LR MS (ES-): 463 (M-H)

[1079] 실시예 97



[1080]



[1081] N-[디메틸(옥시도)-람다~4~-설플루오로리텐]-5-{4-[4-([(3-메틸페닐)아미노]카르보닐)아미노]페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드

[1082] 실시예 101에서와 유사한 절차.

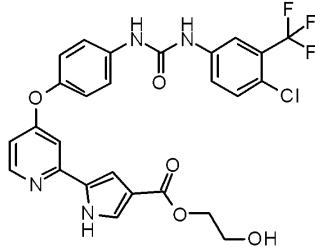
[1083] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}, 300\text{MHz}$): 11.82 (none, 1H), 11.83 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.21 – 7.35 (m, 4H), 7.08 – 7.20 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.66 (dd, $J = 5.6, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.37 (s, 6H), 2.28 (s, 3H)

[1084] LR MS (ES+): 526 ($M+Na^+$)

[1085] LR MS (ES-): 502 ($M-H$)

[1086] 실시예 98

[1087] 2-헵타록시에틸 5-{4-[4-({[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트



[1088]

[1089] 실시예 131에서와 유사한 절차.

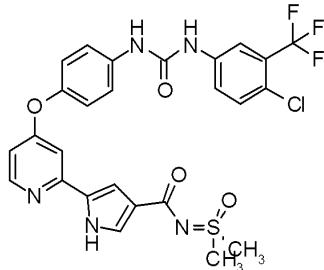
[1090] 1H NMR (d_6 -DMSO, 300MHz): 12.12 (br. s., 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.40 (d, $J=5.9$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 7.53 – 7.70 (m, 4 H), 7.48 (dd, $J=3.1, 1.6$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H), 7.09 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.68 (dd, $J=5.6, 2.3$ Hz, 1 H), 4.83 (t, $J=5.9$ Hz, 1 H), 4.15 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H), 3.59 – 3.69 ppm (m, 2 H)

[1091] LR MS (ES+): 583 ($M+Na^+$), 585

[1092] LR MS (ES-): 559 ($M-H$), 561

[1093] 실시예 99

[1094] N-[디메틸(옥시도)-람다~4~-설파닐리덴]-5-{4-[4-({[(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[1095]

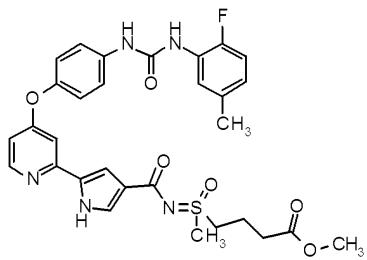
[1096] 실시예 101에서와 유사한 절차.

[1097] 1H NMR (d_6 -DMSO, 300MHz) 11.83 (br. s., 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.37 (d, $J=5.9$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.54 – 7.69 (m, 4 H), 7.23 – 7.31 (m, 2 H), 7.12 – 7.19 (m, 2 H), 6.93 – 6.97 (m, 1 H), 6.67 (dd, $J=5.9, 2.3$ Hz, 1 H), 3.37 ppm (s, 6 H)

[1098] LR MS (ES-): 590 ($M-H$)

[1099] 실시예 100

[1100] 메틸 4-(N-5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실)-S-메틸설플이미도일)부타노에이트



[1101]

실시예 101에서와 유사한 절차.

[1103]

LR MS (ES+): 630 ($M+Na^+$)

[1104]

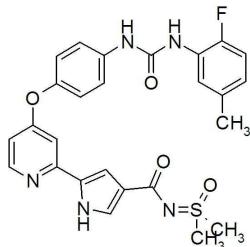
LR MS (ES-): 606 ($M-H$)

[1105]

실시예 101

[1106]

N-[디메틸(옥시도)-람다~4~-설파닐리덴]-5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[1107]

[1108] 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산 (60mg, 0.13mmol), HATU (60mg, 0.16mmol), 세풀이미도일디메탄 (24mg, 0.26mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (37mg, 0.29mmol), 200mg의 4Å 분자체 및 5m1의 무수 1,4-디옥산의 혼합물을 두꺼운 벽의 반응 용기에 부가하고 N_2 로 펴징하였다. 상기 반응 용기를 밀봉하고 상기 혼합물을 90°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용기를 실온까지 냉각시키고 상기 혼합물을 100m1의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 3~5% MeOH/CHCl₃으로 용리하면서 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-[디메틸(옥시도)-람다~4~-설파닐리덴]-5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 38mg, 54%.

[1109]

¹H NMR (d_6 -DMSO): 11.83 (br. s., 1H), 9.16 (s, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 2H), 7.05 ~ 7.19 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.75 ~ 6.85 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 5.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.37 (s, 6H), 2.27 (s, 3H)

[1110]

LR MS (ES+): 544 ($M+Na^+$)

[1111]

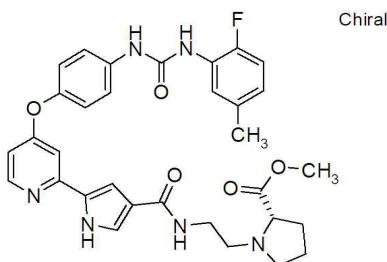
LR MS (ES-): 520 ($M-H$)

[1112]

실시예 102

[1113]

메틸 (2S)-1-(2-{[(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]아미노}에틸)페롤리딘-2-카복실레이트



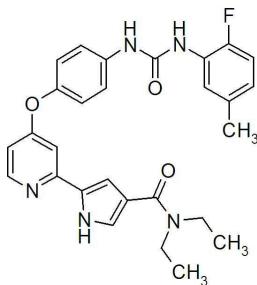
[1114]

실시예 132에서와 유사한 절차.

[1116] LR MS (ES+): 623 ($M+Na^+$)[1117] LR MS (ES-): 599 ($M-H$)

[1118] 실시예 103

[1119] N,N-디에틸-5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-파롤-3-카복사미드



[1120]

실시예 132에서와 유사한 절차.

[1122] 1H NMR (d_6 -DMSO): 11.97 (br. s., 1H), 9.19 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.53 – 7.61 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.05 – 7.25 (m, 4H), 7.01 (br. s., 1H), 6.76 – 6.86 (m, 1H), 6.67 – 6.76 (m, 1H), 3.26 – 3.64 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H)[1123] LR MS (ES+): 524 ($M+Na^+$)[1124] LR MS (ES-): 500 ($M-H$)

[1125] 실시예 104

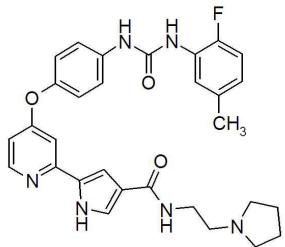
[1126] 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{4-[2-{4-[(4-메틸파페라진-1-일)카르보닐]-1H-파롤-2-일}페리딘-4-일]페닐}우레아

[1127] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[1128] 1H NMR (d_6 -DMSO): 11.87 (br. s., 1H), 9.16 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 – 7.59 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.08 – 7.19 (m, 4H), 6.87 – 6.95 (m, 1H), 6.80 (ddd, $J = 7.7, 5.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 4.1$ Hz, 4H), 2.23 – 2.35 (m, 7H), 2.18 (s, 3H)[1129] LR MS (ES+): 551 ($M+Na^+$)[1130] LR MS (ES-): 527 ($M-H$)

[1131] 실시예 105

[1132] 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-(2-페롤리딘-1-일에틸)-1H-페롤-3-카복사미드



[1133]

[1134] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[1135] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.80 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.50 – 7.63 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 2.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.00 – 7.20 (m, 5H), 6.80 (dt, $J = 7.9, 2.2$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.21 – 3.35 (m, 2H), 2.37 – 2.57 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.65 (dt, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 4H)

[1136] LR MS (ES+): 565 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1137] LR MS (ES-): 541 ($\text{M}-\text{H}$)

[1138] 실시예 106

[1139] 1-[4-(2-[4-(아지리딘-1-일카르보닐)-1H-페롤-2-일]페리딘-4-일)옥시]페닐]-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아



[1140]

[1141] 실시예 132에서와 유사한 절차.

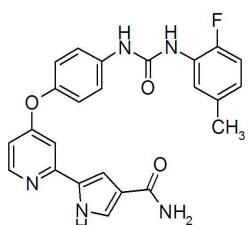
[1142] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.90 (br. s., 1H), 9.15 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.50 – 7.58 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.04 – 7.17 (m, 3H), 6.97 (br. s., 1H), 6.79 (ddd, $J = 7.5, 5.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.17 – 4.31 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)

[1143] LR MS (ES+): 494 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1144] LR MS (ES-): 470 ($\text{M}-\text{H}$)

[1145] 실시예 107

[1146] 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[1147]

[1148] 실시예 132에서와 유사한 절차.

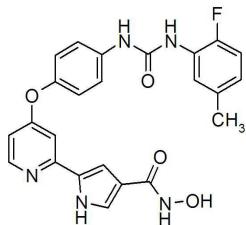
[1149] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.89 (br. s., 1H), 9.21 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.53 – 7.62 (m, 2H), 7.43 (br. s., 2H), 7.05 – 7.24 (m, 5H), 6.71 – 6.86 (m, 3H), 2.27 (s, 3H)

[1150] LR MS (ES+): 468 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1151] LR MS (ES-): 444 ($\text{M}-\text{H}$)

[1152] 실시예 108

[1153] 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-히드록시-1H-페롤-3-카복사미드



[1154]

[1155] 실시예 132에서와 유사한 절차.

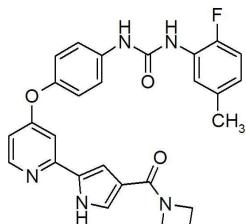
[1156] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.10 (br. s., 1H), 10.66 (br. s., 1H), 9.29 (s, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.93 – 8.03 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 – 7.50 (m, 1H), 7.30 (br. s., 1H), 7.05 – 7.26 (m, 4H), 6.75 – 6.91 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)

[1157] LR MS (ES+): 484 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1158] LR MS (ES-): 460 ($\text{M}-\text{H}$)

[1159] 실시예 109

[1160] 1-[4-(2-[4-(아제티딘-1-일카르보닐)-1H-페롤-2-일]페리딘-4-일)옥시]페닐]-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아



[1161]

[1162] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[1163] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.67 (br. s., 1H), 9.16 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.02 – 7.23 (m, 5H), 6.86 (br. s., 1H), 6.74 – 6.83 (m, 1H), 6.64 (dd, $J = 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 4.14 – 4.28 (m, 2H), 3.33 – 3.42 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.83 (br. s., 2H)

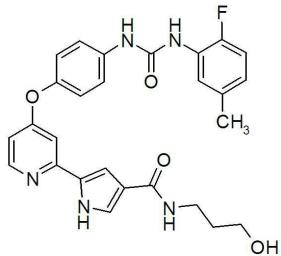
[1164] LR MS (ES+): 486 ($\text{M}+\text{H}$)

[1165] LR MS (ES-): 484 ($\text{M}-\text{H}$)

[1166] 실시예 110

[1167] 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-(3-히드록시프로필)-1H-페

롤-3-카복사미드



[1168]

실시예 132에서와 유사한 절차.

[1169]

¹H NMR (d_6 -DMSO): 11.78 (br. s., 1H), 9.20 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.32 – 7.36 (m, 1H), 7.02 – 7.17 (m, 5H), 6.78 (td, J = 5.3, 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.15 – 3.26 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (quin, J = 6.7 Hz, 2H)

[1170]

LR MS (ES+): 526 ($M+Na^+$)

[1171]

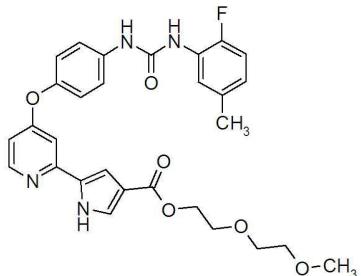
LR MS (ES-): 502 ($M-H$)

[1172]

실시예 111

[1173]

2-(2-메톡시에톡시)에틸 5-{4-[4-((2-(플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐)아미노]페녹시]페리딘-2-일}-1H-파롤-3-카복실레이트



[1174]

실시예 131에서와 유사한 절차.

[1175]

¹H NMR (d_6 -DMSO): 12.12 (br. s., 1H), 9.15 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.59 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 – 7.17 (m, 4H), 6.74 – 6.84 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.20 – 4.28 (m, 2H), 3.62 – 3.70 (m, 2H), 3.51 – 3.59 (m, 2H), 3.39 – 3.46 (m, 2H), 3.18 – 3.24 (m, 3H), 2.26 (s, 3H)

[1176]

LR MS (ES+): 571 ($M+Na^+$)

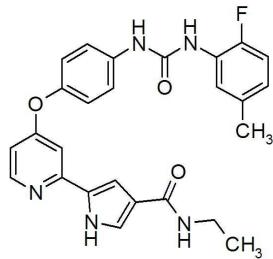
[1177]

LR MS (ES-): 547 ($M-H$)

[1178]

실시예 112

[1181] N-에틸-5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드



[1182]

[1183] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[1184]

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.93 (br. s., 1H), 9.23 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.42 (br. s., 1H), 7.02 – 7.27 (m, 5H), 6.72 – 6.86 (m, 2H), 3.09 – 3.25 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

[1185]

LR MS (ES+): 496 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1186]

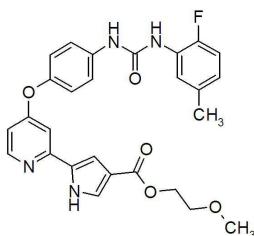
LR MS (ES-): 472 ($\text{M}-\text{H}$)

[1187]

실시예 113

[1188]

2-메톡시에틸 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트



[1189]

[1190] 실시예 131에서와 유사한 절차.

[1191]

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.12 (br. s., 1H), 9.15 (s, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.01 – 7.19 (m, 4H), 6.78 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 5.9, 2.1$ Hz, 1H), 4.17 – 4.32 (m, 2H), 3.51 – 3.65 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

[1192]

LR MS (ES+): 527 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1193]

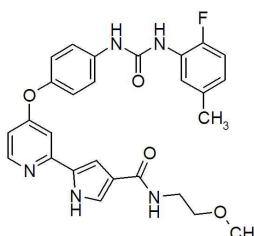
LR MS (ES-): 503 ($\text{M}-\text{H}$)

[1194]

실시예 114

[1195]

5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-(2-메톡시에틸)-1H-페롤-3-카복사미드



[1196]

[1197] 실시예 132에서와 유사한 절차.

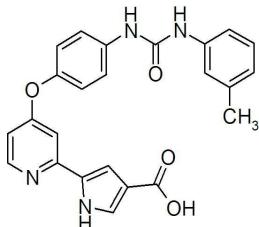
[1198] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.86 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.86 – 8.02 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.40 (br. s., 1H), 7.02 – 7.21 (m, 5H), 6.67 – 6.84 (m, 2H), 3.26 – 3.50 (m, 7H), 2.26 (s, 3H)

[1199] LR MS (ES+): 526 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1200] LR MS (ES-): 502 ($\text{M}-\text{H}$)

[1201] 실시예 115

[1202] 5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산



[1203]

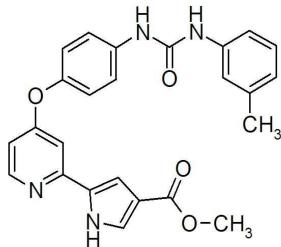
[1204] 실시예 134에서와 유사한 절차.

[1205] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.05 (br. s., 1H), 8.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.61 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 3.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 – 7.27 (m, 1H), 7.10 – 7.20 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)

[1206] LR MS (ES-): 427 ($\text{M}-\text{H}$)

[1207] 실시예 116

[1208] 메틸 5-{4-[4-({[(3-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트



[1209]

[1210] 실시예 135에서와 유사한 절차.

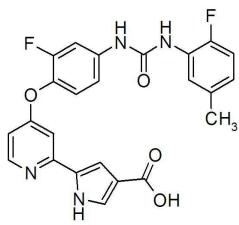
[1211] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.12 (br. s., 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.85 (br. s., 1H), 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.50 – 7.59 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.08 – 7.18 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

[1212] LR MS (ES+): 465 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1213] LR MS (ES-): 441 ($\text{M}-\text{H}$)

[1214] 실시예 117

[1215] 5-{4-[2-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산



[1216]

실시예 134에서와 유사한 절차.

[1218]

¹H NMR (d_6 -DMSO): 12.03 (br. s., 1H), 11.86 (br. s., 1H), 9.62 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 13.2, 2.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.40 (m, 3H), 7.15 – 7.24 (m, 1H), 7.01 – 7.14 (m, 2H), 6.81 (td, J = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)

[1219]

LR MS (ES+): 487 ($M+Na^+$)

[1220]

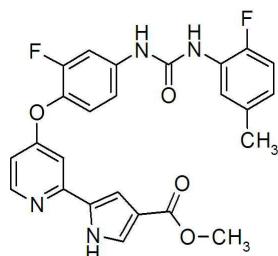
LR MS (ES-): 463 ($M-H$)

[1221]

실시예 118

[1222]

메틸 5-{4-[2-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트



[1223]

실시예 135에서와 유사한 절차.

[1224]

¹H NMR (d_6 -DMSO): 12.13 (br. s., 1H), 9.34 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.36 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.05 – 7.15 (m, 2H), 6.77 – 6.87 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

[1225]

LR MS (ES+): 501 ($M+Na^+$)

[1226]

LR MS (ES-): 477 ($M-H$)

[1227]

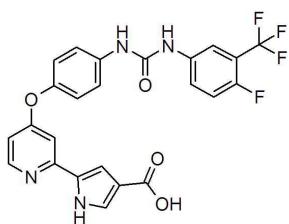
실시예 119

[1228]

5-(4-{4-[{[4-플루오로-3-

[1229]

-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}카르보닐}아미노]페녹시}페리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실산



[1230]

실시예 134에서와 유사한 절차.

[1231]

[1232]

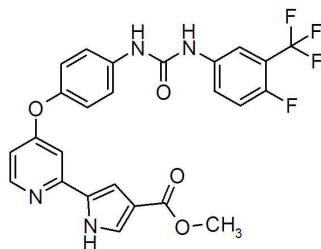
실시예 134에서와 유사한 절차.

[1233] ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.05 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 6.4$, 2.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.72 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.27 – 7.49 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.03 (br. s., 1H), 6.67 (dd, $J = 5.7$, 2.2 Hz, 1H)

[1234] LR MS (ES-): 499 (M-H)

[1235] 실시예 120

[1236] 메틸 5-(4-{4-[({[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}카르보닐)아미노]페녹시}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트



[1237]

[1238] 실시예 135에서와 유사한 절차.

[1239] ^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.12 (br. s., 1H), 9.04 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 6.4$, 2.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.69 (m, 1H), 7.51 – 7.61 (m, 2H), 7.37 – 7.49 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.09 – 7.18 (m, 2H), 7.01 – 7.09 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 5.6$, 2.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H)

[1240]

LR MS (ES+): 537 (M+Na⁺)

[1241]

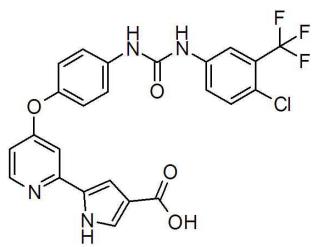
LR MS (ES-): 513 (M-H)

[1242]

실시예 121

[1243]

5-(4-{4-[({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}카르보닐)아미노]페녹시}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실산



[1244]

[1245] 실시예 134에서와 유사한 절차.

[1246]

^1H NMR (d_6 -DMSO): 12.08 (br. s., 1H), 9.23 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 – 7.72 (m, 4H), 7.27 – 7.47 (m, 2H), 7.00 – 7.23 (m, 3H), 6.69 (br. s., 1H)

[1247]

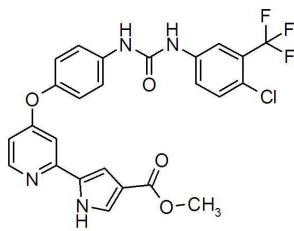
LR MS (ES-): 515 (M-H)

[1248]

실시예 122

[1249]

메틸 5-(4-{4-[({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}카르보닐)아미노]페녹시}파리딘-2-일)-1H-페롤-3-카복실레이트



[1250]

실시예 135에서와 유사한 절차.

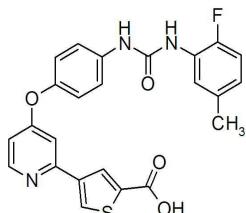
[1252] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.12 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 – 7.69 (m, 4H), 7.42 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.10 – 7.18 (m, 2H), 7.03 – 7.09 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H)

[1253] LR MS (ES+): 553 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1254] LR MS (ES-): 529 ($\text{M}-\text{H}$)

[1255] 실시예 123

[1256] 4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}티오펜-2-카복실산



[1257]

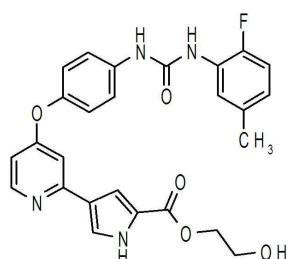
[1258] THF/MeOH (20ml/20ml)의 혼합 용매 내 메틸 4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}티오펜-2-카복실레이트 (550mg, 1.15mmol)의 교반시킨 용액에 1ml의 5M NaOH (5mmol) 용액을 부가하였다. 상기 혼합물을 66°C 배쓰에서 2 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 200ml의 물 내로 부었다. 2M HCl를 pH = 5까지 부가하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}티오펜-2-카복실산을 회색 고체로서 얻었다. 수율: 520mg, 97%.

[1259] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9.30 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.51 – 7.59 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.03 – 7.18 (m, 3H), 6.75 – 6.83 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H)

[1260] LR MS (ES-): 462 ($\text{M}-\text{H}$)

[1261] 실시예 124

[1262] 2-히드록시에틸 4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-2-카복실레이트



[1263]

실시예 131에서와 유사한 절차.

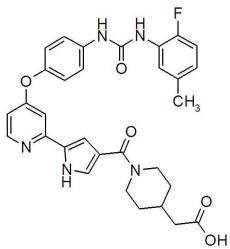
[1265] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.11 (br. s., 1H), 9.15 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.9, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 – 7.37 (m, 2H), 7.01 – 7.18 (m, 3H), 6.72 – 6.85 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.57 – 3.73 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)

[1266] LR MS (ES+): 491 (M⁺), 513 (M+Na⁺)

[1267] LR MS (ES-): 489 (M-H)

[1268] 실시예 125

[1269] {1-[{(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]페페리딘-4-일}아세트산



[1270]

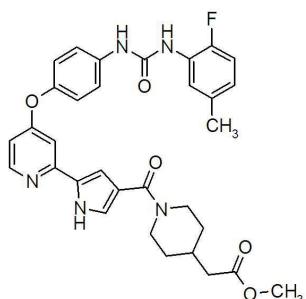
[1271] THF/MeOH (5m1/5m1) 내 메틸 {1-[{(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]페페리딘-4-일}아세테이트 (50mg, 0.085mmol)의 교반시킨 용액에 1M NaOH 용액 (3m1, 3mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 한 시간 동안 교반하고, 50m1의 물 내로 부었다. 2M HCl를 pH = 4까지 부가하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 {1-[{(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]페페리딘-4-일}아세트산을 백색 고체로서 얻었다. 수율: 47mg, 96%.

[1272]

LR MS (ES-): 570 (M-H)

[1273] 실시예 126

[1274] 메틸 {1-[{(5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-일)카르보닐]페페리딘-4-일}아세테이트



[1275]

[1276] 실시예 132에서와 유사한 절차.

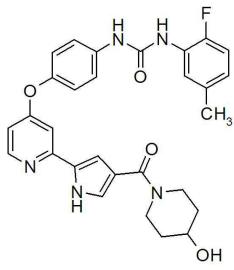
[1277] ^1H NMR (d₆-DMSO): 11.83 (br. s., 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 – 7.18 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 1H), 4.26 (br. s., 2H), 3.57 (s, 3H), 2.87 (br. s., 2H), 2.18 – 2.32 (m, 5H), 1.93 (br. s., 1H), 1.65 (br. s., 2H), 1.14 (br. s., 2H)

[1278]

LR MS (ES+): 608 (M+Na⁺)

[1279] LR MS (ES-): 584 (M-H)

- [1280] 실시예 127
- [1281] N-(2,3-디히드록시프로필)-5-{4-[4-([(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복사미드
-
- [1282]
- [1283] 실시예 132에서와 유사한 절차.
- [1284] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.81 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.51 – 7.60 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 3.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.10 – 7.19 (m, 3H), 7.07 (td, $J = 4.3, 2.5$ Hz, 2H), 6.74 – 6.84 (m, 1H), 6.69 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.48 – 3.60 (m, 1H), 3.23 – 3.36 (m, 3H), 3.05 – 3.18 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)
- [1285] LR MS (ES+): 542 ($\text{M}+\text{Na}^+$)
- [1286] LR MS (ES-): 518 ($\text{M}-\text{H}$)
- [1287] 실시예 128
- [1288] 5-{4-[4-([(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-(2-히드록시에틸)-1H-페롤-3-카복사미드
-
- [1289]
- [1290] 실시예 132에서와 유사한 절차.
- [1291] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.79 (br. s., 1H), 9.30 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.50 – 7.63 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.00 – 7.21 (m, 5H), 6.79 (td, $J = 5.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.38 – 3.51 (m, 2H), 3.22 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)
- [1292] LR MS (ES+): 512 ($\text{M}+\text{Na}^+$)
- [1293] LR MS (ES-): 488 ($\text{M}-\text{H}$)
- [1294] 실시예 129
- [1295] 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{4-[(2-{4-[(4-히드록시페리딘-1-일)카르보닐]-1H-페롤-2-일}페리딘-4-일)옥시]페닐}우레아



[1296]

실시예 132에서와 유사한 절차.

[1298]

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.84 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.04 – 7.20 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (td, $J = 5.3$, 2.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 5.9$, 2.3 Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.90 – 4.06 (m, 2H), 3.71 (dt, $J = 8.4$, 4.3 Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 1.21 – 1.44 (m, 2H)

[1299]

LR MS (ES $^+$): 552 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1300]

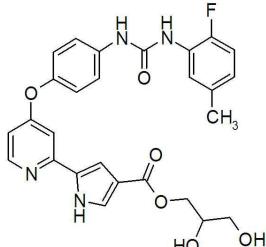
LR MS (ES $-$): 528 ($\text{M}-\text{H}$)

[1301]

실시예 130

[1302]

2,3-디하드록시프로필 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트



[1303]

실시예 131에서와 유사한 절차.

[1304]

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.12 (br. s., 1H), 9.24 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.8$, 1.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.62 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 3.1$, 1.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.40 (m, 1H), 7.05 – 7.20 (m, 4H), 6.75 – 6.87 (m, 1H), 6.68 (dd, $J = 5.9$, 2.3 Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.11 – 4.22 (m, 1H), 3.97 – 4.09 (m, 1H), 3.67 – 3.79 (m, 1H), 3.38 – 3.46 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)

[1305]

LR MS (ES $^+$): 543 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1306]

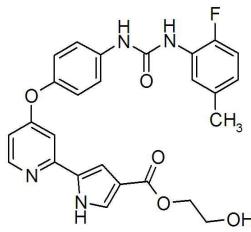
LR MS (ES $-$): 519 ($\text{M}-\text{H}$)

[1307]

실시예 131

[1308]

2-하드록시에틸 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]피리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트



[1310]

[1311] 무수 THF (10m1) 내 5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노]페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산 (50mg, 0.11mmol), 에틸렌 글리콜 (1m1), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산 (EDC · HCl, 25mg, 0.13mmol) 및 4-디메틸아미노페리딘 (DMAP, 5mg, 0.04mmol)의 혼합물을 60°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 100m1의 물 새로 부었다. 2M HCl를 한방울씩 pH = 4까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 3~5% MeOH/CHCl₃의 구배로 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-히드록시에틸 5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노]페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 36mg, 67%.

[1312]

¹H NMR (d₆-DMSO): 12.12 (br. s., 1H), 9.18 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 – 8.05 (m, 1H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 – 7.23 (m, 4H), 6.75 – 6.86 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)

[1313]

LR MS (ES+): 513 (M+Na⁺)

[1314]

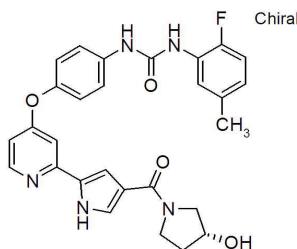
LR MS (ES-): 489 (M-H)

[1315]

실시예 132

[1316]

1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(4-{[2-(4-{[(3R)-3-히드록시페롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)우레아



[1317]

[1318] 무수 DMF (10m1) 내 5-{4-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노]페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실산 (50mg, 0.11mmol), HATU (51mg, 0.13mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (31mg, 0.24mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후 (R)-3-페롤리딘올 (14mg, 0.16mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 다시 10 분 동안 교반하고 100m1의 물 새로 부었다. 2M HCl를 한방울씩 pH = 4~5까지 부가하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(4-{[2-(4-{[(3R)-3-히드록시페롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)우레아를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 40mg, 71%.

[1319]

¹H NMR (d₆-DMSO): 11.90 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.62 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (br. s., 1H), 7.02 – 7.19 (m, 4H), 6.76 – 6.86 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 1H), 4.22 – 4.38 (m, 1H), 3.69 – 3.87 (m, 1H), 3.43 – 3.59 (m, 2H), 3.35 – 3.42 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.90 (br. s., 2H)

[1320]

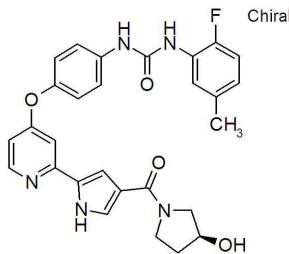
LR MS (ES+): 538 (M+Na⁺)

[1321]

LR MS (ES-): 514 (M-H)

[1322] 실시예 133

[1323] 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(4-{[2-(4-{[(3S)-3-히드록시파롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-파롤-2-일)파리딘-4-일]옥시}페닐)우레아



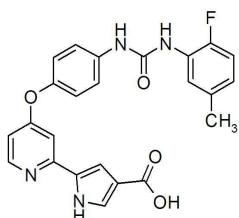
[1324]

[1325] 실시예 132에서와 유사한 절차.

[1326] LR MS (ES+): 538 ($M+Na^+$)[1327] LR MS (ES-): 514 ($M-H$)

[1328] 실시예 134

[1329] 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-파롤-3-카복실산



[1330]

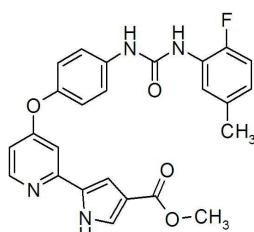
[1331] THF/MeOH (20m1/20m1)의 혼합 용매 내 메틸 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-파롤-3-카복실레이트 (1.38g, 3.00mmol)의 교반시킨 용액에 2m1의 5M NaOH (10mmol) 용액을 부가하였다. 상기 혼합물을 72°C 배쓰 내에서 5 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 200m1의 물 내로 부었다. 2M HCl를 pH = 3까지 부가하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-파롤-3-카복실산을 얻은 갈색 고체로서 얻었다. 수율: 1.28g, 96%.

[1332] 1H NMR (d_6 -DMSO): 12.04 (br. s., 1H), 11.88 (br. s., 1H), 9.18 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 – 8.05 (m, 1H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.31 – 7.42 (m, 2H), 7.01 – 7.21 (m, 4H), 6.81 (td, J = 5.2, 2.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)

[1333] LR MS (ES-): 467 ($M-H$)

[1334] 실시예 135

[1335] 메틸 5-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]파리딘-2-일}-1H-파롤-3-카복실레이트



[1336]

[1337] 무수 THF (10m1) 내 메틸 5-[4-(4-아미노페녹시)파리딘-2-일]-1H-파롤-3-카복실레이트 (1.0g, 3.23mmol)의 교반시킨 용액에 2-플루오로-5-메틸-페닐이소시아네이트 (488mg, 3.23mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에

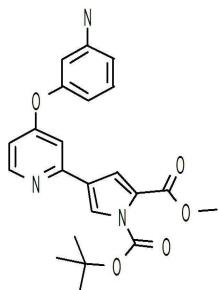
서 한 시간 동안 교반하고 강하게 교반하면서 200ml의 0.02M HCl 용액 내로 부었다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 메틸 5-{4-[4-([(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-3-카복실레이트를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 1.38g, 93%.

[1338] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.14 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.59 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 3.2$, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.06 – 7.18 (m, 4H), 6.77 – 6.85 (m, 1H), 6.68 (dd, $J = 5.6$, 2.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

[1339] LR MS (ES+): 483 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1340] LR MS (ES-): 459 ($\text{M}-\text{H}$)

[1341] 1-tert-부틸 2-메틸 4-[4-(3-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-1,2-디카복실레이트의 제조



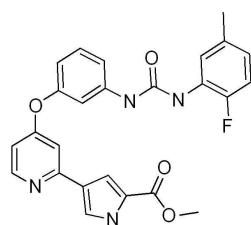
[1342] 1-tert-부틸 2-메틸 4-[4-(4-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-1,2-디카복실레이트에서와 유사한 절차.

[1343] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.38 (d, 1H), 8.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 5.7$, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.20 – 6.33 (m, 2H), 5.32 (br. s., 2H), 3.72 – 3.85 (m, 3H), 1.53 (s, 9H)

[1344] LR MS (ES+): 432 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1345] 실시예 136

[1346] 메틸 4-{4-[3-([(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-2-카복실레이트



[1347]

[1348] 무수 THF (10ml) 내 1-tert-부틸 2-메틸 4-[4-(3-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-1,2-디카복실레이트 (150 mg, 0.37 mmol)의 교반시킨 용액에 2-플루오로-5-메틸-페닐이소시아네이트 (67mg, 0.44mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 100ml의 물 내로 부었다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 Boc-보호된 중간체를 갈색 고체로서 얻었다. 이 중간체를 5ml의 메틸렌 클로라이드 내에 용해시키고, 3ml의 트리플루오로아세트산을 부가하였다. 교반을 20 분 동안 계속하였다. 상기 혼합물을 건조시까지 증발시켜 크루드 생성물을 얻고, 이를 5% MeOH/CHCl₃으로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-{4-[3-([(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐)아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-2-카복실레이트를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 67mg, 39%.

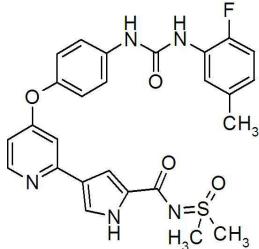
[1349] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.18 (br. s., 1H), 9.23 (s, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.25 – 7.47 (m, 4H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4$, 8.5 Hz, 1H), 6.72 – 6.85 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 5.6$, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

[1351] LR MS (ES+): 483 ($M+Na^+$)

[1352] LR MS (ES-): 459 ($M-H$)

[1353] 실시예 137

[1354] N-[디메틸(옥시도)-람다~4~-설파닐리덴]-4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-2-카복사미드



[1355]

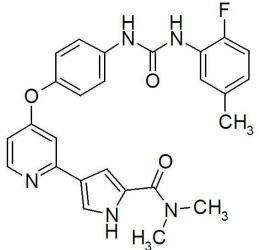
실시예 101에서와 유사한 절차.

[1357] LR MS (ES+): 544 ($M+Na^+$)

[1358] LR MS (ES-): 520 ($M-H$)

[1359] 실시예 138

[1360] 4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N,N-디메틸-1H-페롤-2-카복사미드



[1361]

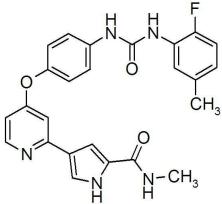
표제 화합물을 실시예 137의 합성에서의 부생물로서 분리하였다.

[1363] LR MS (ES+): 474 ($M+H$)

[1364] LR MS (ES-): 472 ($M-H$)

[1365] 실시예 139

[1366] 4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-메틸-1H-페롤-2-카복사미드



[1367]

[1368] 무수 DMF (8ml) 내 4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-2-카복실산 (50mg, 0.11mmol), HATU (50mg, 0.13mmol), 2M 메틸아민/ THF 용액 (0.1ml, 0.2mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (31mg, 0.24mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 100ml의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 3~5% MeOH/CHCl₃로 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여

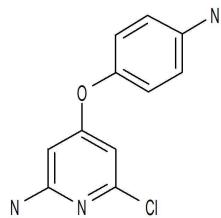
4-{4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-N-메틸-1H-페롤-2-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 21mg, 41%.

[1369] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.69 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.01 – 8.12 (m, 1H), 7.96 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.48 – 7.61 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.03 – 7.23 (m, 5H), 6.79 (dt, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H)

[1370] LR MS (ES+): 482 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1371] LR MS (ES-): 458 ($\text{M}-\text{H}$)

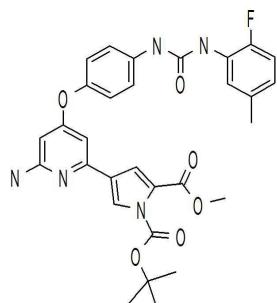
[1372] 4-(4-아미노페녹시)-6-클로로페리딘-2-아민의 제조



[1373] [1374] 무수 DMSO (8ml) 내 4-아미노페놀 (335mg, 3.1mmol)의 교반시킨 용액을 질소로 세정하고 1M KOBu^t / THF 용액 (3.1ml, 3.1mmol)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 질소 하에서 10 분 동안 교반하였다. 4,6-디클로로페리딘-2-일아민 (500mg, 3.1mmol)을 부가하고 상기 혼합물을 88°C에서 16 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 100ml의 물 내로 부었다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 크루드 생성물을 얻었고, 이를 2~5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 로 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-아미노페녹시)-6-클로로페리딘-2-아민을 얇은 갈색 고체로서 얻었다. 수율: 350mg, 49%.

[1375] 실시예 140

[1376] 1-tert-부틸 2-메틸 4-{6-아미노-4-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-페롤-1,2-디카복실레이트



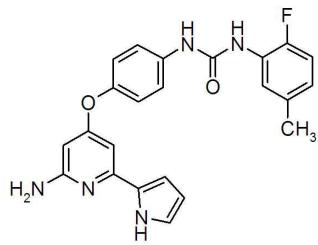
[1377]

[1378] 실시예 148에서와 유사한 절차.

[1379] LR MS (ES+): 598 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

[1380] 실시예 141

[1381] 1-(4-{[2-아미노-6-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아



[1382]

[1383] 실시예 148에서와 유사한 절차.

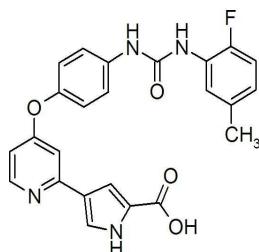
[1384] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.02 (br. s., 1H), 9.11 (s, 1H), 8.44 (br. s., 1H), 7.97 (d, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 – 7.17 (m, 3H), 6.78 (br. s., 2H), 6.53 (br. s., 2H), 6.05 (br. s., 1H), 5.74 (br. s., 2H), 5.61 (s, 1H), 2.25 (s, 3H)

[1385] LR MS (ES+): 418 ($\text{M}+\text{H}$)

[1386] LR MS (ES-): 416 ($\text{M}-\text{H}$)

[1387] 실시예 142

[1388] 4-{4-[4-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노]페녹시}페리딘-2-일}-1H-페롤-2-카복실산



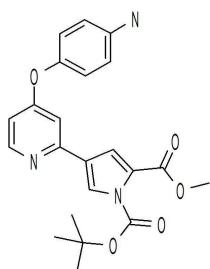
[1389]

[1390] THF/MeOH (3ml/10ml) 내 메틸
4-{4-[4-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노]페녹시}페리딘-2-일}-1H-페롤-2-카복실레이트 (220mg, 0.48mmol)의 교반시킨 용액에 1M NaOH (4.0ml, 4.0mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 70°C 에서 2 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 100ml의 물 내로 부었다. 1M HCl를 pH = 4까지 부가하고 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 4-{4-[4-{[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노]페녹시}페리딘-2-일}-1H-페롤-2-카복실산을 얻었다. 수율: 200mg, 94%.

[1391] ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.38 (br. s., 1H), 12.04 (br. s., 1H), 9.14 – 9.23 (m, 1H), 8.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.50 – 7.58 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 – 7.18 (m, 3H), 6.73 – 6.84 (m, 1H), 6.60 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H)

[1392] LR MS (ES-): 445 ($\text{M}-\text{H}$)

[1393] 1-tert-부틸 2-메틸 4-[4-(4-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-1,2-디카복실레이트의 제조

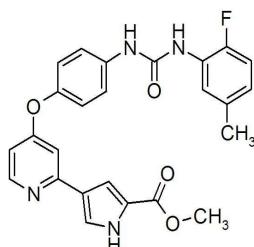


[1394]

[1395] 100ml 플라스크를 4-((2-클로로페리딘-4-일)옥시)아닐린 (150mg, 0.68mmol), 1-tert-부틸 2-메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤-1,2-디카복실레이트 (260mg, 0.81mmol), 2M Na₂CO₃ 용액 (0.5ml, 1.0mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5mg, 0.007mmol), 10ml의 1,4-디옥산 및 3ml의 물로 충전하였다. 상기 혼합물을 질소로 세정하고 70°C에서 30 분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 100ml의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고 건조시켜 크루드를 얻고, 이를 2-3% MeOH/CHCl₃으로 용리하면서 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 더욱 정제하여 1-tert-부틸 2-메틸 4-[4-(4-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-피롤-1,2-디카복실레이트를 얻은 갈색 오일로서 얻었다. 수율: 240mg, 86%.

[1396] 실시예 143

[1397] 메틸 4-{4-[4-{4-([(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-피롤-2-카복실레이트



[1398]

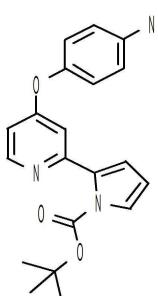
[1399] 무수 THF (10ml) 내 1-tert-부틸 2-메틸 4-[4-(4-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-피롤-1,2-디카복실레이트 (240 mg, 0.59 mmol)의 교반시킨 용액에 2-플루오로-5-메틸-페닐이소시아네이트 (107mg, 0.71mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 100ml의 물 내로 부었다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 갈색 오일을 얻었다. 2-3% MeOH/CHCl₃으로 용리하면서 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 Boc-보호된 중간체를 얻은 녹색 오일로서 얻고, 이를 5ml의 메틸렌 클로라이드 내에 용해시키고, 이후 3ml의 트리플루오로아세트산을 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 건조시까지 증발시키고, 2-5% MeOH/CHCl₃으로 용리하면서 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-{4-[4-([(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노)페녹시]페리딘-2-일}-1H-피롤-2-카복실레이트를 백색 고체로서 얻었다. 수율: 135mg, 50%.

[1400] ¹H NMR (d₆-DMSO): 12.17 (br. s., 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.02 - 7.17 (m, 3H), 6.73 - 6.85 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

[1401] LR MS (ES+): 483 (M+Na⁺)

[1402] LR MS (ES-): 459 (M-H)

[1403] tert-부틸 2-[4-(4-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-피롤-1-카복실레이트의 제조



[1404]

[1405] 8ml의 1,4-디옥산 내 N-Boc-피롤-2-보론산 (114mg, 0.54mmol) 및 4-((2-클로로페리딘-4-일)옥시)아닐린 (100mg, 0.45mmol)의 교반시킨 혼합물에 PdCl₂(PPh₃)₂ (10mg, 0.014mmol) 및 1M Na₂CO₃ 수성 용액 (0.5ml, 1.0mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 72°C에서 N₂ 하에서 한 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 100ml의 물 내로 부었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (2x50ml)로 추출하였다. 유기 층을 조합시키고, 식염수 (50ml)로 세

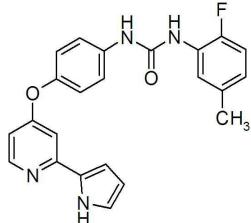
척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 갈색 오일을 얻었고, 이를 20~50% EtOAc/헥산의 구배로 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 2-[4-(4-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-1-카복실레이트를 무색 오일로서 얻었다. 수율: 110mg, 70%.

[1406]

실시예 144

[1407]

1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(4-{[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)우레아



[1408]

[1409]

무수 THF (10ml) 내 tert-부틸 2-[4-(4-아미노페녹시)페리딘-2-일]-1H-페롤-1-카복실레이트 (100 mg, 0.28 mmol)의 교반시킨 용액에 2-플루오로-5-메틸-페닐이소시아네이트 (51mg, 0.34mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 한 시간 동안 교반하고 100ml의 물 내로 부었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (2x50ml)로 추출하였다. 유기 층을 조합시키고, 식염수 (50ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 갈색 오일을 얻었고, 이를 2~5% MeOH/CHCl₃를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 Boc-보호된 중간체를 엷은 녹색 오일로서 얻었다. 상기 오일을 5ml의 메틸렌 클로라이드 내에 용해시키고, 3ml의 트리플루오로아세트산을 부가하였다. 10 시간 동안 교반을 계속하고, 상기 혼합물을 건조시까지 증발시켰다. 갈색 잔류물을 메탄올 (5ml) 내에 용해시켰다. 이 메탄올 용액을 이후 한방울씩 100ml의 1M NaHCO₃ 용액 내로 교반하면서 부가하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(4-{[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]옥시}페닐)우레아를 엷은 회색 고체로서 얻었다.

[1410]

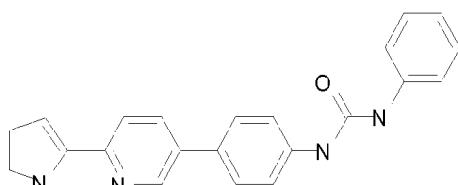
¹H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.43 (br. s., 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 ~ 7.58 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.04 ~ 7.16 (m, 3H), 6.75 ~ 6.86 (m, 2H), 6.67 (dt, $J = 3.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.05 ~ 6.13 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)

[1411]

실시예 145

[1412]

1-페닐-3-{4-[6-(1H-페롤-2-일)페리딘-3-일]페닐}우레아



[1413]

실시예 148에서와 유사한 절차.

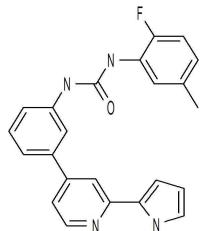
[1415]

¹H NMR (DMSO- d_6) δ: 11.46 (br. s., 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.84 ~ 6.88 (m, 1H), 6.77 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.11 ~ 6.16 (m, 1H)

[1416]

실시예 146

[1417] 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{3-[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]페닐}우레아



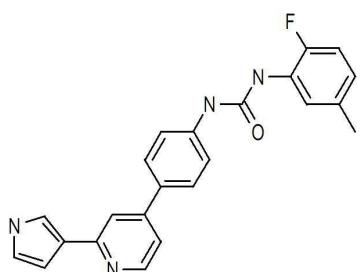
[1418]

[1419] 실시예 148에서와 유사한 절차.

[1420] LR MS (ES+): 387 ($M+H^+$)

[1421] 실시예 147

[1422] 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{4-[2-(1H-페롤-3-일)페리딘-4-일]페닐}우레아



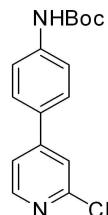
[1423]

[1424] 실시예 148에서와 유사한 절차.

[1425] 1H NMR (d_6 -DMSO): 11.72 (br. s., 1H), 9.49 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.38 (br. s., 1H), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.00 – 8.04 (m, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.81 – 7.90 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 11.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.98 (br. s., 1H), 6.84 (ddd, $J = 7.8, 5.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.21 – 2.36 (m, 3H)

[1426] LR MS (ES+): 387 ($M+H$)

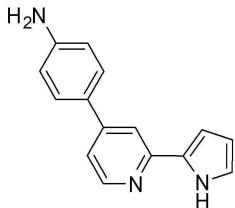
[1427] tert-부틸 (4-(2-클로로페리딘-4-일)페닐)카바메이트



[1428]

[1429] 10ml의 1,4-디옥산 내 (4-boc-아미노페닐)보론산 (200mg, 0.84mmol) 및 2-클로로-4-브로모페리딘 (162mg, 0.84mmol)의 혼합물에 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10mg, 0.014mmol) 및 1M Na_2CO_3 수성 용액 (0.5ml, 1.0mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 70°C에서 N_2 하에서 2 시간 동안 가열하였고, 실온까지 냉각시키고 100ml의 물 내로 부었다. 갈색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 tert-부틸 (4-(2-클로로페리딘-4-일)페닐)카바메이트를 크루드 생성물로서 얻었다.

[1430] 4-(2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일)아닐린



[1431]

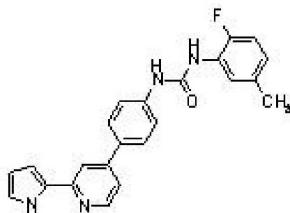
[1432] 10ml의 1,4-디옥산 내 N-Boc-페롤-2-보론산 (210mg, 1.0mmol) 및 tert-부틸 (4-(2-클로로페리딘-4-일)페닐)카바메이트 (250mg, 0.82mmol)의 혼합물을 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10mg, 0.014mmol) 및 1M Na_2CO_3 수성 용액 (0.75ml, 1.5mmol)를 부가하였다. 상기 혼합물을 60°C에서 N_2 하에서 3 시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 100ml의 물 내로 부었다. 침전물을 여과하고, 건조시키고 1-5% MeOH/CHCl₃를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체를 엷은 황색 오일로서 얻었다. 이 중간체를 10ml의 메틸렌 클로라이드 내에 용해시키고 3ml의 트리플루오로아세트산을 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 건조시까지 증발시켜 4-(2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일)아닐린 TFA 염을 엷은 갈색 고체로서 얻었다. 수율: 290mg, 100%.

[1433]

실시예 148

[1434]

1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{4-[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]페닐}우레아



[1435]

[1436] 무수 THF (10ml) 내 4-(2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일)아닐린 TFA 염 (60 mg, 0.17 mmol)의 교반시킨 혼탁액에 2-플루오로-5-메틸-페닐이소시아네이트 (48mg, 0.32mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (40 mg, 0.31 mmol)를 부가하였다. 1 시간 후, 상기 반응 혼합물을 증발시키고 2-3% MeOH/CHCl₃를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-{4-[2-(1H-페롤-2-일)페리딘-4-일]페닐}우레아를 회색 고체로서 얻었다. 수율: 28mg.

[1437]

¹H NMR (d_6 -DMSO): 11.49 (br. s., 1H), 9.29 (br. s., 1H), 8.52 – 8.60 (m, 1H), 8.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.94 – 8.04 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.4, 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.82 (dt, J = 5.4, 2.6 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)

[1438]

LR MS (ES+): 409 ($M+Na^+$)

[1439]

LR MS (ES-): 385 ($M-H^-$)

[1440]

3.2 생물학적 시험

[1441]

하나 또는 그 이상의 다음 어세이를 사용하여 본발명의 화합물에 대한 생물학적 데이터를 생성하였다.

[1442]

인 비트로에서의 VEGF 자극된 Ca^{++} 신호

[1443]

VEGF의 저해제에 의해 유도된, 형광 염료 로딩된 내피 세포 내의 세포내 칼슘 수준 증가를 스크리닝하기 위해 자동화 FLIPR (형광분석 영상화 플레이트 판독기) 기술을 사용하였다. HUVEC (사람 제대 정맥 내피 세포) (Clonetics)를 37°C./5% CO_2 에서 밤새 96-웰 피브로넥틴 도포된 흑색-벽의 플레이트 내에 파종하였다. 세포를 칼슘 지시약인 Fluo-4로 45 분 동안 37°C에서 로딩하였다. 세포를 4회 (Original Cell Wash, Labsystems) 세척

하여 세포외 염료를 제거하였다. 시험 화합물을 100% DMSO 내에 재구성하고 상기 세포에 부가하여 최종 0.1% DMSO 농도를 얻었다. 스크리닝을 위해, 세포를 시험 약물과 함께 30 분 동안, 단일 농도 (10 μ M)에서 또는 0.01 내지 10.0 μ M 범위의 농도에서 예비배양하고, 이후 VEGF 자극 (5 ng/mL)을 행하였다. 516 nm에서의 형광 변화를, 냉각시킨 CCD 카메라를 사용하여 모든 96 웰 내에서 동시에 측정하였다. 비자극된, 자극된, 및 약물 처리된 샘플에 대한 max-min 형광 수준을 결정하는 것에 의해 데이터를 생성하였다. 시험 화합물에 대한 IC₅₀ 값을 저해제 부재 하의 VEGF 자극된 반응의 저해 %로부터 계산하였다.

[1444] VEGFR2 키나제 어세이

His 공학적 바ქ로바이러스(baculovirus)를 사용하여 곤충 세포의 감염 이후 사람 VEGF 수용체 (VEGFR-2)의 세포질 도메인을 히스티딘-태그된 융합 단백질로서 발현시켰다. His-VEGFR-2을 니켈 수지 크로마토그래피를 사용하여 SDS-PAGE에 의해 결정되는 바대로 균일시까지 정제하였다. 10 mM 인산 완충액 식염수 (PBS), pH 7.2-7.4 내 30 μ g의 폴리-Glu-Tyr (4:1)로 밤새 도포된 96 웰 마이크로타이터 플레이트 내에서 키나제 어세이를 수행하였다. 이 플레이트를 1% BSA와 함께 배양하고 이후 반응 시작 전에 PBS로 4회 세척하였다. 키나제 완충액 (50 mM Hepes 완충액 pH 7.4, 20 mM MgCl₂, 0.1 mM MnCl₂ 및 0.2 mM Na₃ VO⁴) 내 3.6 μ M ATP을 함유하는 120 μ L 반응 부피 내에서 반응을 수행하였다. 시험 화합물을 100% DMSO 내에 재구성하고 상기 반응물에 부가하여 최종 5% DMSO 농도를 얻었다. 0.5 ng의 정제된 단백질의 부가에 의해 반응을 개시하였다. 25°C.에서 10분간 배양 후, 상기 반응물을 0.05% Tween-20를 함유하는 PBS로 4회 세척하였다. 100 μ l의 모노클로날 항-포스포티로신 항체-페옥시다제 복합체를 PBS-Tween-20 내에서 1:10000로 희석하고 상기 웰에 30 분 동안 부가하였다. PBS-Tween-20으로 4회 세척 후, 우레아 과산화수소를 함유하는 포스페이트-시트레이트 완충액 100 μ l의 O-페닐렌디아민 이염산을 페옥시다제에 대한 비색분석 기질로서 상기 웰에 7분 동안 부가하였다. 100 μ l의 2.5N H₂SO₄를 각각의 웰에 부가하는 것에 의해 상기 반응을 종결하고 492 nm로 설저된 마이크로플레이트 ELISA 판독기를 사용하여 판독하였다. 화합물 저해를 위한 IC₅₀ 값을, 블랭크 값을 뺀 후 광학 농도 (임의 단위) 대 화합물 농도의 그래프로부터 직접 계산하였다. 본발명의 화합물은 0.01 내지 500 nM의 범위에서 IC₅₀ 값을 갖는다.

[1446] 기니아 피그에서의 VEGF-유도 피부 분출 (마일즈(Miles) 어세이)

수컷 Hartley 기니아 피그 (300-600 g)를 이소플루오란으로 마취하고, 털을 깎고, 단일 투여량의 약물 또는 각각의 비히클을 투여하였다. 표 3에서 다르게 표시되지 않는 한 기니아 피그는 경구로 투여하였다. 약물 치료 종결 10분 전에, 기니아 피그를 이소플루오란으로 마취하고, PBS (13-15 mg/kg 투여량의 EBD) 내 0.5% 에반스 블루(Evans 청색) 염료 (EBD)를 정맥내 주사하였다. 5 분 후, 100 μ l PBS 내 100 ng rhVEGF₁₆₅ 및 100 μ l PBS 단독의 피내 주사를 삼중으로, 옆구리에 투여하였다. 20 분 후, 각각의 동물을 펜토졸(Pentosol)로 안락사시키고, 피내 주사 부위를 포함하는 피부를 영상 분석을 위해 제거하였다.

[1448] PC에 결합된 아날로그 비디오 카메라를 사용하여, 각각의 광투시된(trans-illuminated) 피부 샘플의 영상을 캡처하고, 각 주사 부위의 통합 광학 농도를 ImiagePro 4를 사용하여 측정하였다. 각각의 피부 샘플에 대해, VEGF 부위의 평균 광학 농도와 PBS 부위의 평균 광학 농도의 차이는 그 동물에서의 VEGF-유도 EBD 분출의 측정 값이다. 이를 측정 값은 연구 그룹 별로 평균을 내어 각각의 실험 조건에 대한 평균 VEGF-유도 EBD 분출을 결정하고, 이 그룹 평균을 이후 비교하여, 비히클-처리된 대조구와 상대적인 약물-처리된 그룹에서의 VEGF-유도 EBD 분출의 저해를 평가한다.

[1449] 50% 저해에 필요한 투여량 (ID₅₀)을 결정하기 위해, MicroSoft Excel 소프트웨어 내의 `베스트-핏(best-fit)` 분석을 사용하여, 경구 투여량의 함수로서 퍼센트 저해 데이터를 플로팅하였다. 플로팅된 데이터를 사용하는 것에 의해 ID₅₀ 값을 시작적으로 확인하였다 (x 축(투여량)에 대한 베스트-핏 드롭 수직선과의 교차점에서의, 50% y 값으로부터의 수평선).

[1450] 래트에서 레이저-유도 맥락막 혈관신생 (CNV) (CNV 어세이).

[1451] 이전에 개시된 바와 같이(Edelman and Castro. Exp. Eye Res. 2000; 71:523-533), 이 모델에서 CNV를 유도하여 정량하였다. 0일에, 수컷 갈색 노르웨이(Norway) 래트 (200-300 g)를 100 mg/kg 캐타민 및 10 mg/kg 자일라진으로 마취하고, 1% 트로피카미드로 동공을 확대시켰다. Coherent Novus Argon Laser의 청색-녹색 세팅을 사용하여, 시신경 헤드 주위의 망막혈관 사이의 각각의 눈에 대해 3 레이저 뷔(bum) (0.1초 간 90 mW; 100 μ m 직경) 을 주었다. 래트에 매일 경구로, 표시된 비히클 내의 시험 화합물을 투여하였다.

- [1452] 10일째에, 100% CO₂로 래트를 희생시키고, 10 mg/ml FITC-렉스트란 (MW 2 X 10⁶)을 사용하여 혈관 관류에 의해 라벨링하였다. 스팟 디지털 카메라와 PC에 연결된 에피 형광 현미경(20 X)을 사용하여, 각각의 눈으로부터 RPE-맥락막-강막의 고정량(flat amount)으로부터 영상을 얻었고, 각 레이저 병변 내에 있는 과다형광 신생혈관에 의한 점유 면적을 ImagePro 4 소프트웨어를 사용하여 측정하였다.
- [1453] 50% 저해에 필요한 투여량 (ID₅₀)을 결정하기 위해, MicroSoft Excel 소프트웨어 내의 `베스트-핏(best-fit)` 분석을 사용하여, 경구 투여량의 함수로서 퍼센트 저해 데이터를 플로팅하였다. 플로팅된 데이터를 사용하는 것에 의해 ID₅₀ 값을 시각적으로 확인하였다 (x 축(투여량)에 대한 베스트-핏 드롭 수직선과의 교차점에서의, 50% y 값으로부터의 수평선).
- [1454] 상기한 설명은 본발명을 수행하기 위해 사용될 수 있고, 상정되는 최선의 모드를 나타낸다. 전체적인 본발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.
- [1455] 토키 눈 VEGF 투과성 모델
- [1456] 사용되는 어세이는 Exp. Eye. Res. 80(2005), Pg 249-258에서 Jeffrey Edelman, 등에 의해 상세히 설명되었다.
- [1457] 인 비트로에서의 PDGF 자극된 Ca²⁺ 신호
- [1458] PDGF의 저해제에 의해 유도된, 형광 염료 로딩된 내피 세포 내의 세포내 칼슘 수준 증가를 스크리닝하기 위해 자동화 FLIPR (형광분석 영상화 플레이트 판독기) 기술을 사용하였다. NHDF-Ad (정상사람 피부 섬유아세포) (Lonza)를 37°C./5% CO₂에서 범색 384-웰 피브로넥턴 도포된 흑색-벽의 플레이트 내에 파종하였다. 세포를 칼슘 지시약인 Fluo-4로 45 분 동안 37°C에서 로딩하였다. 세포를 4회 (ELx405-CW, Bio-Tek) 세척하여 세포외 염료를 제거하였다. 시험 화합물을 100% DMSO 내에 재구성하고 상기 세포에 부가하여 최종 0.1% DMSO 농도를 얻었다. 스크리닝을 위해, 세포를 시험 약물과 함께 30 분 동안, 단일 농도 (10 μM)에서 또는 0.001 nM 내지 10 μM 범위의 농도에서 예비배양하고, 이후 PDGF 자극 (10 ng/mL)을 행하였다. 515 nm에서의 형광 변화를 냉각시킨 CCD 카메라를 사용하여 모든 384 웰 내에서 동시에 측정하였다. 비자극된, 자극된, 및 약물 처리된 샘플에 대한 max-min 형광 수준을 결정하는 것에 의해 데이터를 생성하였다. 시험 화합물에 대한 IC₅₀ 값을 저해제 부재 하의 PDGF 자극된 반응의 저해 %로부터 계산하였다.
- [1459] 표 II 및 III는 본발명의 어떤 화합물의 바이오데이터를 나타낸다.

표 2

: 아미드 링커를 사용한 본발명의 화합물의 바이오데이터

실시예#	VEGFR2 세포 IC ₅₀ (nM)	VEGFR2 효소 IC ₅₀ (nM)	VEGFR1 효소 IC ₅₀ (nM)	PDGF β 세포 IC ₅₀ (nM)
1		28		
2	8	28		
3		28		
4	6	29		
5		2956		
6		506		
7	12	34		
8	8	28		
9	30	47		
10	46	41		
11	28	23	34	
12				
13	16	27		
14	15	33	15	
15	51	26		73

16	17	21		
17	22	20		61
18	10	31		
19	30	37		135
20	83	28		
21	12	24		39
22	18	29	13	105
23	13	35		
24	55	24		
25	30	25		
26	39	120		
27	45	66		
28	38	52		
29	18	55		
30	29	37		94
31	14	29	20	
32	22	46		
33	18	56		
34	7	70		
35	27	29		
36		10028		
37	1005	2610		

표 3

: 우레아 링커를 사용한 본발명의 화합물의 바이오데이터

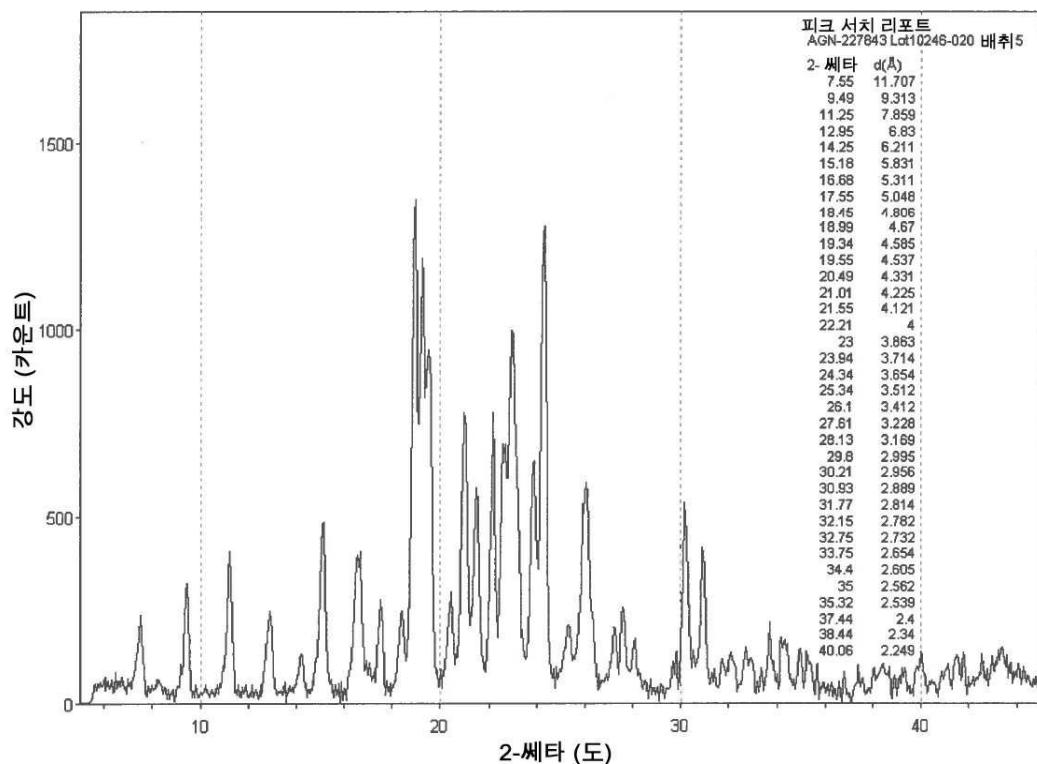
실시예#	VEGFR2 세포 IC ₅₀ (nM)	VEGFR2 효소 IC ₅₀ (nM)	VEGFR1 효소 IC ₅₀ (nM)	PDGF β 세포 IC ₅₀ (nM)
38		10		
39		23		
40		11		
41		11		
42		60		
43		16		
44		24		
45		17		
46	2	28		
47	107	17		
48	16	12		
49	145	27		
50	5	32		
51		16		
52		25		
53	43	28		44
54	130	29		191
55	32	23		26
56	81	20		
57	102	45		
58	211	36		
59	34	29		
60	27	23		
61	91	39		
62	122	43		
63	111	30		
64	16	39		

65		15	4	
66		17	3	
67	31	31		
68		16		
69		24	5	
70	2	20		
71		20		
72	7	15		
73		11		
74	7	12		
75	2	14	3	
76	3	14		
77	8	10		
78	25	15	4	
79	13	38		
80	176	69		
81		19		
82	17	19		
83		22	5	
84		13		
85	6	30		
86		27		
87	5	25		
88	374	477		
89	5	23		
90	8	17	6	21
91	17	14		38
92	37	9		39
93	6	5	5	14
94	10	6		10
95	30	32		
96	3	17		69
97	8	18		
98	62	51		
99	49	46		
100	12	13		
101	4	8		82
102	10	35		8
103	24	20		
104	23	27		
105	87	15		
106	16	21		
107	13	21		
108	17	14	13	43
109	16	23		
110	8	38	10	32
111	13	71		
112	13	18		
113	23	25		
114	13	22		
115	2	15	2	44
116	12	17		
117	6	18		
118	22	85		
119	12	54		
120	43	98		
121	37	14	20	102

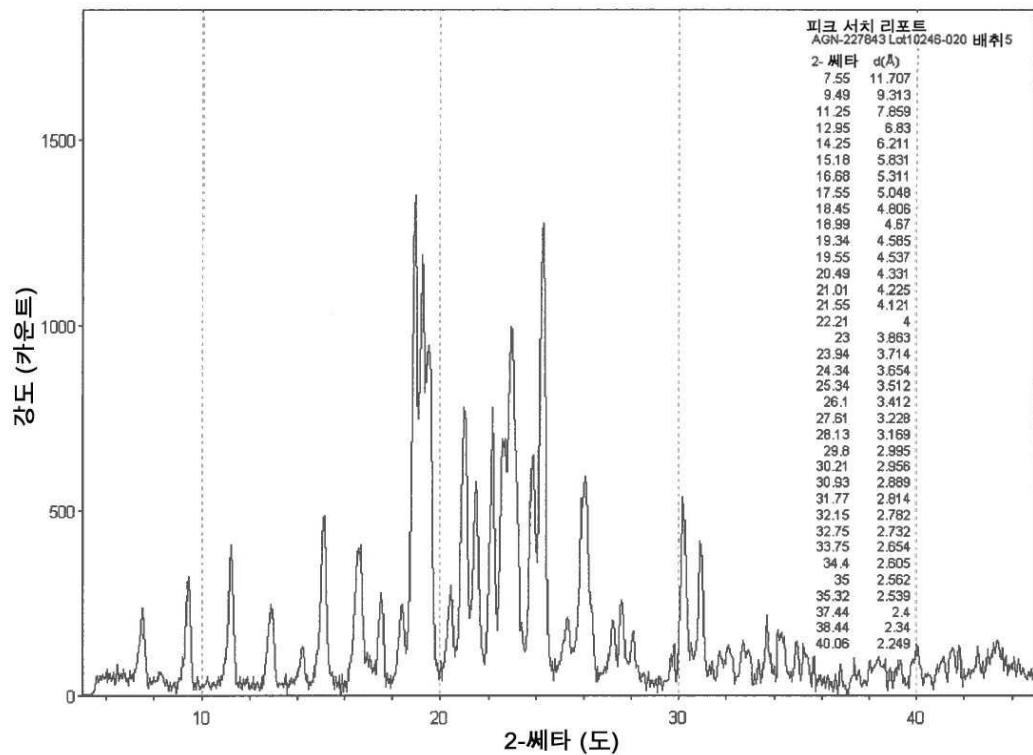
122	142	130		
123	13	24		85
124	23	36		
125	22	31		
126	16	116		
127	20	21		91
128	10	53		
129	12	102		
130	5	43	16	32
131	8	31		
132	22	15		
133	66	15		
134	4	31	4	
135	11	47		
136	29	22		
137	14	33		
138		30		
139	14	30		
140		10000		
141		2704		
142	111	28		
143	16	12		
144	28	26		
145	10000	10000		
146	10000	7007		
147	10000	3505		
148	10000	1382		

도면

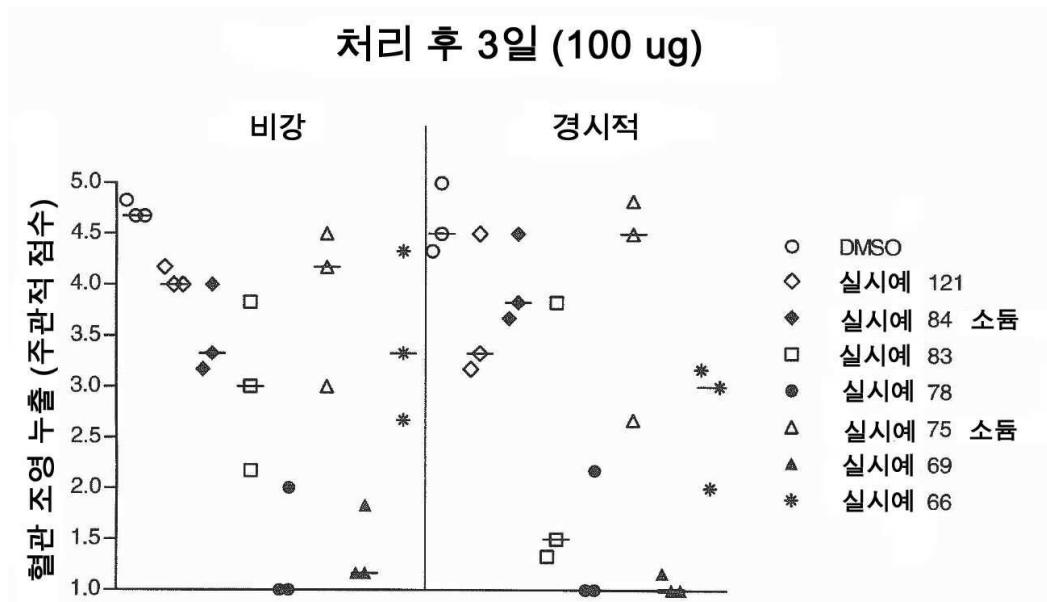
도면1



도면2



도면3



도면4

