



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2008년06월10일  
 (11) 등록번호 10-0836552  
 (24) 등록일자 2008년06월03일

(51) Int. Cl.  
*C07D 413/12* (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2006-7018744  
 (22) 출원일자 2006년09월13일  
 심사청구일자 2006년09월13일  
 번역문제출일자 2006년09월13일  
 (65) 공개번호 10-2006-0124757  
 (43) 공개일자 2006년12월05일  
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2005/002834  
 국제출원일자 2005년03월17일  
 (87) 국제공개번호 WO 2005/090338  
 국제공개일자 2005년09월29일  
 (30) 우선권주장  
 04006509.6 2004년03월18일  
 유럽특허청(EPO)(EP)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 WO 01/77107A  
 WO 03/59907A

(73) 특허권자  
**에프. 호프만-라 로슈 아게**  
 스위스 체하-4070 바젤 그린짜체스트라체 124  
 (72) 발명자  
**보쎌마이르 비르기트**  
 독일 82229 제펠트 호르스트-볼프람-가이슬러-베  
 크 10  
**프리베 발터-구나**  
 독일 68165 만하임 조핀슈트라체 8  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**특허법인코리아나**

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 이수형

**(54) 에테르 유도체, 이의 제조 및 약학적 제제로서의 용도**

**(57) 요약**

본 발명의 목적은 화학식 I 의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 거울상체 형태, 부분입체이성질체 및 라세미체, 상기 언급된 화합물의 제조, 그를 포함하는 약제 및 그의 제조, 및 암과 같은 질병의 예방 또는 제어에 있어서 상기 언급된 화합물의 용도.

(72) 발명자

**프리츠 토마스**

독일 86911 디센-데텐호펜 자인트 마르틴-슈트라쎄  
8에이

**라이프 올리케**

독일 82377 펜츠베르크 바이텐베크 6

**포츠 에드가**

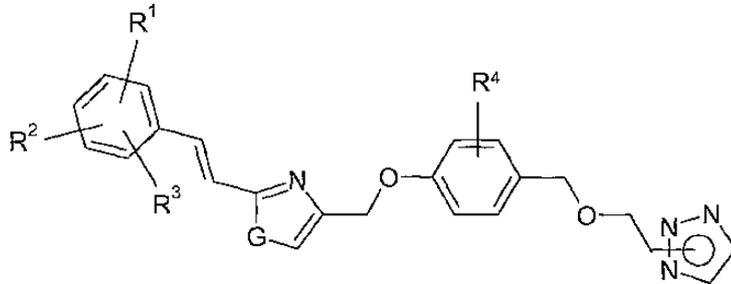
독일 83673 비힐 지트룽스슈트라쎄 7

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

화학식 I 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



[식 중,

R<sup>1</sup> 은 -O-알킬; -S-알킬; -NH-알킬이고; 여기서 모든 알킬기는 치환되지 않거나 하나 이상의 할로겐 원자로 치환되고;

R<sup>2</sup> 는 수소 또는 할로젠이고;

R<sup>3</sup> 는 수소이고; 또는 대안적으로,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 5 또는 6 원 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이는 치환되지 않거나 한 번 이상 할로겐으로 치환되고;

R<sup>3</sup> 는 수소 또는 할로젠이고;

G 는 산소 또는 황이고;

R<sup>4</sup> 는 수소; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시; 또는 할로젠임].

**청구항 2**

제 1 항에 있어서, 하기와 같은 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염:

R<sup>1</sup> 은 -O-CF<sub>3</sub>; -O-CHF<sub>2</sub> 또는 -S-CF<sub>3</sub> 이고;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 는 모두 수소이고;

G 는 산소임.

**청구항 3**

제 2 항에 있어서, 하기와 같은 화합물:

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메틸술폰페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸;

2-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-2H-[1,2,3]트리아졸; 또는

4-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리

아졸륨 메탄술포네이트;

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸륨 p-톨루엔술포네이트; 또는

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸륨 클로라이드;

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸;

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸.

#### 청구항 4

제 1 항에 있어서, 하기와 같은 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염:

$R^1$  이  $-O-CF_3$ ;  $-O-CHF_2$  또는  $-S-CF_3$  이고;

$R^2$  는 할로젠이고;

$R^3$  및  $R^4$  는 수소임.

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서, 하기와 같은 화합물:

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸; 또는

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸술포닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸.

#### 청구항 6

제 1 항에 있어서, 하기와 같은 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염:

$R^1$  및  $R^2$  는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴을 형성하고;

$R^3$  및  $R^4$  는 수소임.

#### 청구항 7

제 6 항에 있어서, 하기와 같은 화합물:

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸.

#### 청구항 8

제 1 항에 있어서, 하기와 같은 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염:

$R^1$  및  $R^2$  는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴을 형성하고;

$R^3$  는 할로젠이고;

$R^4$  는 수소임.

#### 청구항 9

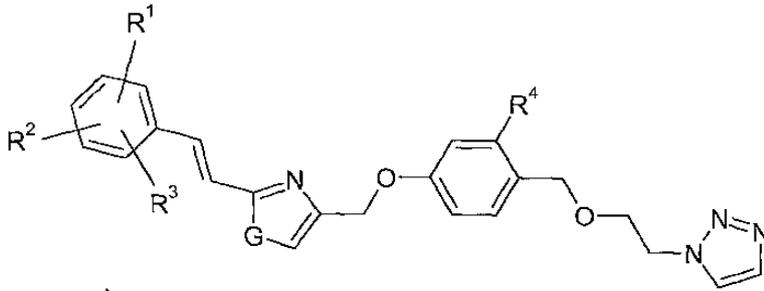
제 8 항에 있어서, 하기와 같은 화합물:

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2,2,6-트리플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸.

**청구항 10**

제 1 항에 있어서, 화학식 I-A 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I-A]



[식 중,

R<sup>1</sup> 은 -O-알킬; -S-알킬; -NH-알킬이고; 여기서 모든 알킬기는 치환되지 않거나 하나 이상의 할로젠 원자로 치환되고;

R<sup>2</sup> 는 수소 또는 할로젠이고;

R<sup>3</sup> 는 수소이고; 또는 대안적으로,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 5 또는 6 원 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이는 치환되지 않거나 한 번 이상 할로젠으로 치환되고;

R<sup>3</sup> 는 수소 또는 할로젠이고;

G 는 산소 또는 황이고;

R<sup>4</sup> 는 불소; 메틸; 또는 메톡시임.

**청구항 11**

제 10 항에 있어서, 하기와 같은 화합물:

1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-메톡시-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-메톡시-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메틸술파닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메틸술파닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸; 또는

1-[2-(2-메톡시-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메틸술파닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸.

**청구항 12**

제 10 항에 있어서, 하기와 같은 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염:

R<sup>1</sup> 은 -O-알킬; -S-알킬이고; 여기서 모든 알킬기는 치환되지 않거나 하나 이상의 불소 원자로 치환되고;

R<sup>2</sup> 는 수소이고;

R<sup>3</sup> 는 수소이고; 또는 대안적으로,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴을 형성하고;

R<sup>3</sup> 는 수소이고; 또는

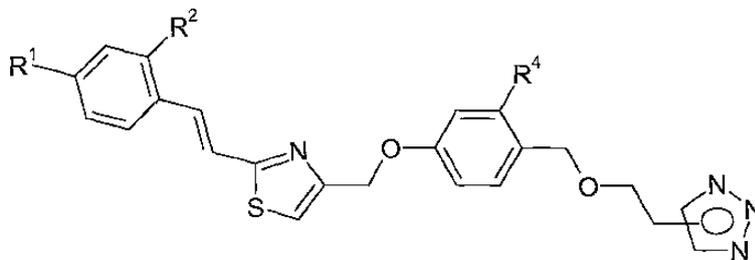
G 는 산소이고;

R<sup>4</sup> 는 수소; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬; 또는 불소임].

**청구항 13**

제 1 항에 있어서, 화학식 I-B 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I-B]



[식 중,

R<sup>1</sup> 은 -O-CF<sub>3</sub> 또는 -O-CHF<sub>2</sub> 이고;

R<sup>2</sup> 는 수소 또는 할로젠이고;

R<sup>4</sup> 는 수소; 메틸; 메톡시; 또는 불소임].

**청구항 14**

제 13 항에 있어서, 하기와 같은 화합물:

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸;

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아

졸;

1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-메톡시-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

1-[2-(2-메톡시-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸; 또는

4-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸.

**청구항 15**

제 13 항에 있어서, 하기와 같은 화합물:

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸륨 메탄술포네이트;

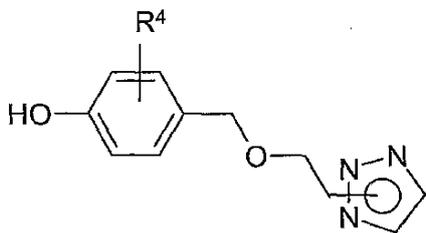
1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸륨 p-톨루엔술포네이트; 또는

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸륨 클로라이드.

**청구항 16**

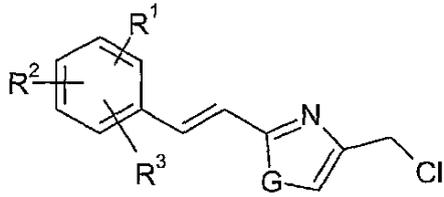
(a) 50 내지 150°C의 온도하에서, 용매 중 포타슘 요오다이드 또는 소듐 요오다이드와 염기의 존재하에서, 화학식 V의 화합물을 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계:

[화학식 V]



(식 중, R<sup>4</sup>는 제 1 항의 정의와 같음),

[화학식 IV]



(식 중, 화학식 I의 각각의 화합물을 제공하기 위해, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 G는 제 1 항의 정의와 같음); 및

(b) 상기 화학식 I의 화합물을 반응 혼합물로부터 분리시키는 단계

를 포함하는, 제 1 항에 따른 화합물의 하기와 같은 제조 방법.

**청구항 17**

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물을 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 함유하는 약학적 조성물.

**청구항 18**

제 17 항에 있어서, 종양 성장을 억제하기 위한 약학적 조성물.

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 신규한 에테르 유도체, 이의 제조 방법, 이를 함유한 약학적 조성물 및 그 제조 방법뿐만 아니라, 이들 화합물의 약학적 활성제로서의 용도와 관련이 있다.

**배경기술**

<2> 단백질 타이로신 키나아제 (PTK)는 세포 성장 및 분화의 조절에 관계된 각종 단백질 내 타이로실 잔기의 인산화를 촉매한다 (Wilks 등, Progress in Growth Factor Research 97 (1990) 2; Chan, A.C., 및 Shaw, A.S., Curr. Opin. Immunol. 8 (1996) 394-401). 상기 PTK를 수용체 타이로신 키나아제 (예, EGFR/HER-1, c-erB2/HER-2, c-met, PDGFr, FGFr) 및 비(非)수용체 타이로신 키나아제 (예, src, lck)로 세분할 수 있다. 다수의 종양유전자가 세포 변형을 일으킬 수 있는 변형 타이로신 키나아제 단백질을 인코딩하는 것으로 알려져 있다 (Yarden, Y., 및 Ullrich, A., Annu. Rev. Biochem. 57 (1988) 443-478; Larsen 등, Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Chpt. 13). 또한, 정상 원종양유전자 타이로신 키나아제의 과잉 발현은 증식 장애를 일으킬 수 있다.

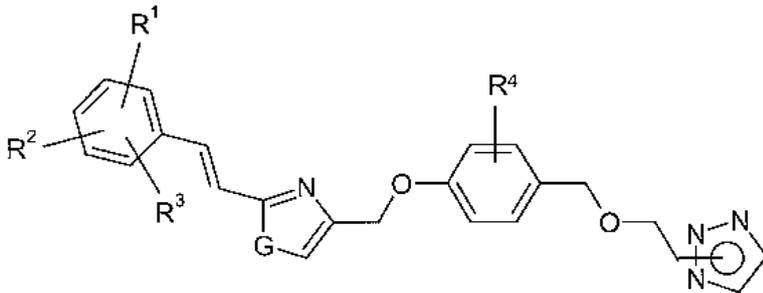
<3> HER-2 및 EGFR (HER-1) 등 HER-패밀리의 수용체 타이로신 키나아제가 유방암, 결장암, 직장암 또는 위암 등의 위장관 계통의 암, 백혈병 및 난소암, 기관지암 및 췌장암 등의 일반적인 인간 암에서 자주 비정상적으로 발현되는 것으로 알려져 있다. 높은 수준의 이들 수용체는 좋지 않은 예후 및 치료에 대한 반응성 저하와 상호 연관되어 있다 (Wright, C, 등, Br. J. Cancer 65 (1992) 118-121).

<4> 따라서, 수용체 타이로신 키나아제의 저해제는 포유류 암세포의 성장의 선별적 저해제로서 유용하다. 따라서, 단일클론 항체 외에도 몇 가지 소분자 화합물이 각종 암 치료용으로 임상 시험 중이다 (Baselga, J., 및 Hammond, L.A., Oncology 63 (Suppl. 1) (2002) 6-16; Ranson, M., 및 Sliwkowski, M.X., Oncology 63 (Suppl. 1) (2002) 17-24).

- <5> 일부 치환된 옥사졸이 당업계에 공지되어 있다. WO 98/03505, EP 1 270 571, WO 01/77107, WO 03/031442 및 WO 03/059907 은 타이로신 키나아제 저해제로서 관련된 헤테로시클릭 화합물을 개시하고 있다.
- <6> 그러나, 예를 들어 강화된 활성, 감소된 독성, 증가된 가용성 및 개선된 약동학적 프로파일 등의 개선된 치료적 특성을 갖는 신규 화합물에 대한 요구는 여전히 있다.

**발명의 상세한 설명**

- <7> 본 발명은 화학식 I 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:
- <8> [화학식 I]



- <9> .
- <10> [식 중,
- <11> R<sup>1</sup> 은 -O-알킬; -S-알킬; -NH-알킬이고; 여기서 모든 알킬기는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환되고;
- <12> R<sup>2</sup> 는 수소 또는 할로젠이고;
- <13> R<sup>3</sup> 는 수소이고; 또는 대안적으로,
- <14> R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 5 또는 6 원 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이는 한 번 이상 할로젠으로 임의 치환되고;
- <15> R<sup>3</sup> 는 수소 또는 할로젠이고;
- <16> G 는 산소 또는 황이고;
- <17> R<sup>4</sup> 는 수소; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시; 또는 할로젠임].
- <18> 본 발명의 화합물은 HER-신호전달 경로의 저해제로서의 활성을 보이므로, 따라서 항증식 활성을 가진다. 본 발명의 목적은, 화학식 I 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질 형태, 부분입체이성질체 및 라세미 화합물, 상기 화합물의 제조, 이를 함유한 약제 및 이의 제법 외에도 질병, 특히 상술한 질병 및 장애의 예방 또는 조절 또는 대응하는 약제의 제조에 있어서 상기 화합물의 용도이다.
- <19> 본원에서 "알킬" 이란 용어는 탄소수 1 ~ 4, 바람직하게는 1 또는 2 의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2-부틸, t-부틸을 가리킨다. 상기 알킬기는 하나 이상의 할로젠 원자, 바람직하게 불소 원자로 임의 치환된다. 그 예는 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 퍼플루오르에틸 등이다.
- <20> 본원에서 "할로젠" 이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 바람직하게는 불소 또는 염소를 나타낸다.
- <21> 본원에서 "5 또는 6 원 헤테로시클릭 고리" 는 5 또는 6 개의 고리 원자를 가지는 모노시클릭 포화 또는 불포화 탄화수소이고, 이 중, 1 또는 2 개의 원자가 S, N 또는 O, 바람직하게 N 또는 O 에서 선택되는 헤테로원자로 교체되고, 나머지 탄소-원자는 가능한 경우, 하나 이상의 할로젠, 바람직하게 불소로 임의 치환된다. 바람직하게 상기 "5 또는 6 원 헤테로시클릭 고리" 는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 로 형성되고, 이는이것이 부착된 페닐 고리의 2 개의 인접한 탄소 원자에 위치한다. "5 또는 6 원 헤테로시클릭 고리" 가 부착된 페닐 고리를 포함하여, 그 예로는 벤조[1,3]디옥솔, 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔, 1H-벤즈이미다졸, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신,

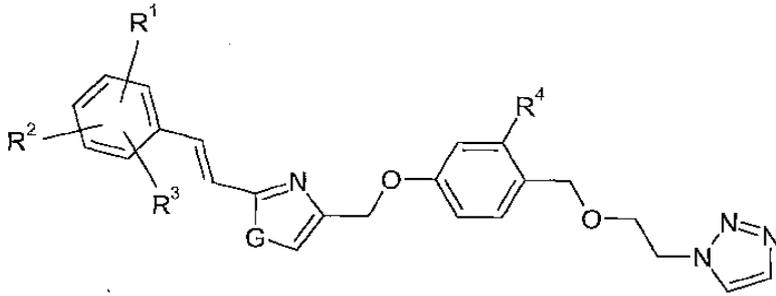
3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진 등이 있다.

- <22> 본원에서, HER-2 및 EGFR (HER-1) 등 HER-패밀리의 수용체 타이로신 키나아제를 언급할 때, 약자 "HER"은 인간 표피 수용체(human epidermal receptor)를 나타내고, 약자 "EGFR"은 표피 성장 인자 수용체(human growth factor receptor)를 나타낸다.
- <23> 본원에서 질량 분석법 (MS) 과 관련하여, "ESI+"란 용어는 양성 전기분무 이온화 (electrospray ionization) 모드를 말하고, "API+" 및 "API-"란 용어는 양성 및 음성 대기압 이온화 (atmospheric pressure ionization) 모드를 말한다.
- <24> 본 발명에 따른 화합물은 그 약학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. "약학적으로 허용되는 염"이란 용어는 화학식 I 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고 적절한 비독성 유기 또는 무기산으로부터 형성된 종래의 산-부가염 또는 염기-부가염을 말한다. 산-부가염의 예에는, 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 술폰산, 인산 및 질산 등의 무기산으로부터 유도된 것, 및 p-톨루엔술폰산, 나프탈렌술폰산, 나프탈렌디술폰산, 메탄술폰산 등의 유기산으로부터 유도된 것들이 포함된다. 약학적 화합물 (즉, 약물) 의 염으로의 화학적 개질법은, 화합물의 물리적 및 화학적 안정성, 흡습성, 유동성 및 가용성을 개선시키기 위한, 약제사들에게 주어진 기술이다. 예를 들어, [Bastin, R. J., 등, Organic Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427-435] 참조.
- <25> 바람직한 것은, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌술폰산, 나프탈렌디술폰산, 메탄술폰산 및 염화수소산으로 형성된 약학적으로 허용되는 염이다.
- <26> R<sup>1</sup> 에서 바람직한 치환체는 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 트리플루오로메틸술폰아닐이다.
- <27> "R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 5 또는 6 원 헤테로시클릭 고리를 형성" 할 때, 생성되는 바이시클릭 고리계는, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 가 부착되는 페닐 잔기를 포함하여, 바람직하게 2,2-디플루오로벤조[1,3]디옥솔릴이다.
- <28> 바람직한 구현에는 화학식 I 의 화합물이고, 여기서 G 는 산소이고, 나머지 치환체는 상기 제공된 의미를 가진다.
- <29> 다른 바람직한 구현에는 화학식 I 의 화합물이고, 여기서 G 는 황이고, 나머지 치환체는 상기 제공된 의미를 가진다.
- <30> 본 발명의 또 다른 바람직한 구현에는 하기를 만족하는 화학식 I 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염이다:
- <31> R<sup>1</sup> 은 -O-CF<sub>3</sub>; -O-CHF<sub>2</sub> 또는 -S-CF<sub>3</sub> 이고;
- <32> R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 는 모두 수소이고;
- <33> G 는 산소임.
- <34> 이러한 화합물은 예컨대 다음과 같다:
- <35> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메틸술폰아닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸;
- <36> 2-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-2H-[1,2,3]트리아졸; 또는
- <37> 4-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸.
- <38> 이러한 약학적으로 허용되는 염은 예컨대 다음과 같다:
- <39> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸륨 메탄술포네이트;
- <40> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리

아졸륨 p-톨루엔술포네이트; 또는

- <41> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸륨 클로라이드.
- <42> 본 발명의 바람직한 구현예는 다음의 화합물이다:
- <43> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸.
- <44> 본 발명의 다른 바람직한 구현예는 다음의 화합물이다:
- <45> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸.
- <46> 본 발명의 또 다른 구현예는 하기와 같은 화학식 I 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염이다:
- <47>  $R^1$  은  $-O-CF_3$ ;  $-O-CHF_2$  또는  $-S-CF_3$  이고;
- <48>  $R^2$  은 할로젠이고;
- <49>  $R^3$  및  $R^4$  는 수소임.
- <50> 이러한 화합물은 예컨대 다음과 같다:
- <51> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸; 또는
- <52> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸술포닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸.
- <53> 본 발명의 또 다른 구현예는 하기와 같은 화학식 I 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염이다:
- <54>  $R^1$  및  $R^2$  는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴을 형성하고;
- <55>  $R^3$  및  $R^4$  는 수소임.
- <56> 이러한 화합물은 예컨대 다음과 같다:
- <57> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸.
- <58> 본 발명의 또 다른 구현예는 하기와 같은 화학식 I 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염이다:
- <59>  $R^1$  및  $R^2$  는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴을 형성하고;
- <60>  $R^3$  은 할로젠이고;
- <61>  $R^4$  는 수소임.
- <62> 이러한 화합물은 예컨대 다음과 같다:
- <63> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2,2,6-트리플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸.
- <64> 본 발명의 또 다른 구현예는 하기와 같은 화학식 I-A 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염이다:

<65> [화학식 I-A]



<66>

<67> [식 중,

<68> R<sup>1</sup> 은 -O-알킬; -S-알킬; -NH-알킬이고; 여기서 모든 알킬기는 하나 이상의 할로겐 원자로 임의 치환되고;

<69> R<sup>2</sup> 는 수소 또는 할로겐이고;

<70> R<sup>3</sup> 는 수소이고; 또는 대안적으로,

<71> R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 5 또는 6 원 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이는 한 번 이상 할로겐으로 임의 치환되고;

<72> R<sup>3</sup> 는 수소 또는 할로겐이고;

<73> G 는 산소 또는 황이고;

<74> R<sup>4</sup> 는 불소; 메틸; 또는 메톡시임].

<75> 이러한 화합물은 예컨대 다음과 같다:

<76> 1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

<77> 1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

<78> 1-[2-(2-메톡시-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

<79> 1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

<80> 1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

<81> 1-[2-(2-메톡시-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

<82> 1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메틸술파닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;

<83> 1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메틸술파닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸; 또는

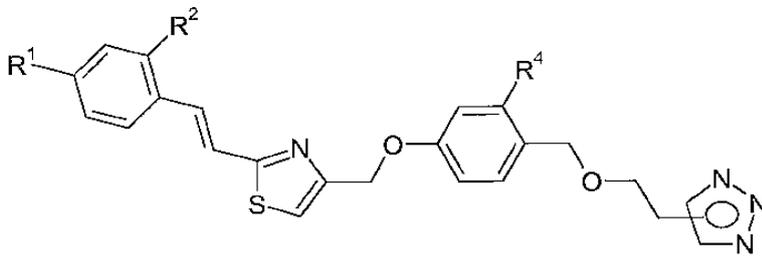
<84> 1-[2-(2-메톡시-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메틸술파닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸.

<85> 본 발명의 다른 구현에는 하기와 같은 화학식 I-A 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염이다:

- <86> R<sup>1</sup> 은 -O-알킬; -S-알킬이고; 여기서 모든 알킬기는 하나 이상의 불소 원자로 임의 치환되고;
- <87> R<sup>2</sup> 는 수소이고;
- <88> R<sup>3</sup> 는 수소이고; 또는 대안적으로,
- <89> R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 2,2-디플루오로-벤조 [1,3]디옥솔릴을 형성하고;
- <90> R<sup>3</sup> 는 수소; 또는

- <91> G 는 산소이고;
- <92> R<sup>4</sup> 는 수소; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬; 또는 불소임].

- <93> 본 발명의 또 다른 구현에는 하기와 같은 화학식 I-B 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염이다:
- <94> [화학식 I-B]



- <95> .
- <96> [식 중,
- <97> R<sup>1</sup> 은 -O-CF<sub>3</sub> 또는 -O-CHF<sub>2</sub> 이고;
- <98> R<sup>2</sup> 는 수소 또는 할로젠이고;
- <99> R<sup>4</sup> 는 수소; 메틸; 메톡시; 또는 불소임].
- <100> 이러한 화합물은 예컨대 다음과 같다:
- <101> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸;
- <102> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;
- <103> 1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;
- <104> 1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;
- <105> 1-[2-(2-메톡시-4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;
- <106> 1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;
- <107> 1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸;
- <108> 1-[2-(2-메톡시-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸; 또는

<109> 4-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸.

<110> 또 다른 구현에는 화학식 I-B 의 화합물의 약학적으로 허용되는 염이다:

<111> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸륨 메탄술포네이트;

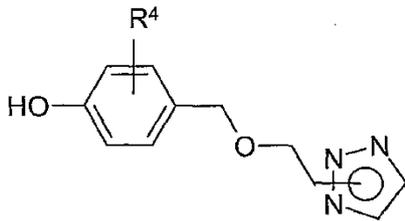
<112> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸륨 p-톨루엔술포네이트; 또는

<113> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸륨 클로라이드.

<114> 본 발명의 또 다른 구현에는 하기와 같은 화학식 I 의 화합물의 제조 방법이다:

<115> (a) 화학식 V 의 화합물을 화학식 IV 의 화합물과 반응시킴;

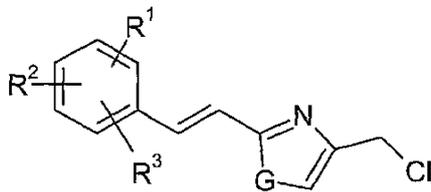
<116> [화학식 V]



<117>

<118> [식 중, R<sup>4</sup> 는 제공된 의미를 가짐],

<119> [화학식 IV]



<120>

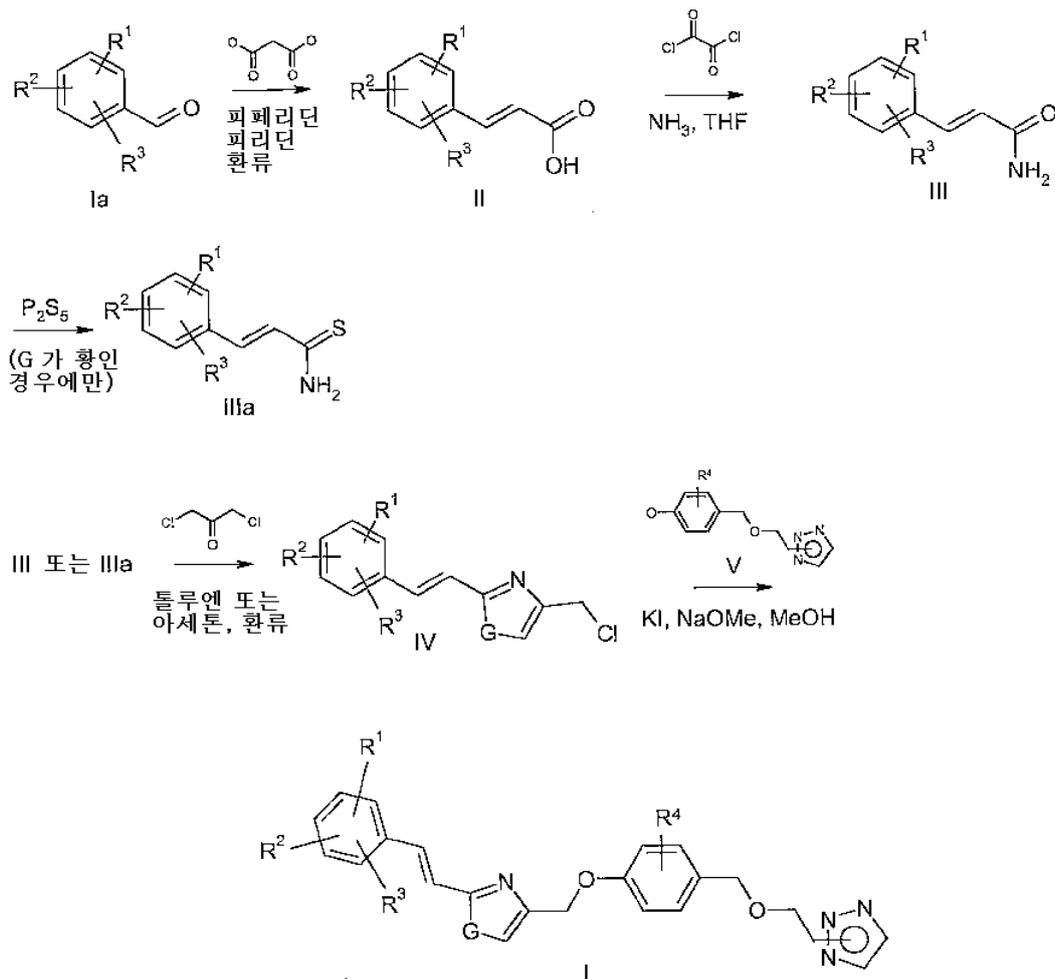
<121> [식 중, 화학식 I 의 해당 화합물을 제공하기 위해, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 G 는 제공된 의미를 가짐];

<122> (b) 상기 화학식 I 의 화합물을 반응 혼합물에서 분리시킴,

<123> (c) 요구된다면, 약학적으로 허용되는 염으로 전환시킴.

<124> 화학식 I 의 에테르 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은, 화학적으로 관련된 화합물의 제조에 적용가능한 것으로 당업자에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법을 화학식 I 의 에테르 유도체, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 제조에 이용할 경우 이는 본 발명의 추가적 특징으로서 제공되고, 하기 도식 1 의 대표예로 예시되며, 여기서 달리 지시하지 않는 한 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 G 는 상기 제공된 의미를 가진다. 필요한 출발 물질은 유기 화학 분야의 표준 방법에 의해 수득 가능하다. 이러한 출발 물질의 제조법은 뒤따르는 비제한적 실시예에 기재되어 있다. 대안적으로, 필요한 출발 물질은 예시된 것과 유사한 방법에 의해 수득 가능하며 이는 유기 화학자의 통상적 능력 범위내이다.

<125> [도식 1]



<126>

<127> 본 발명의 화합물의 바람직한 합성 방법은 도식 1에 설명되어 있고, 이는 대응되는 벤즈알데하이드 (Ia)로부터 출발한다. 반응 순서의 첫 번째 단계는 말론산과의 크너베나겔(Knoevenagel) 축합이고, 수반되는 데카르복실화를 통해 화학식 II의 아크릴산을 획득하는 것이다. 이 반응은 통상적으로 피리딘, N-메틸피롤리돈 (NMP), 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 및 이의 혼합물과 같은 용매 중, 140℃ 이하의 온도에서 수행된다. 통상적으로 사용되는 염기는 피페리딘, 트리에틸아민 및 디이소프로필아민이다.

<128> 획득한 화학식 II의 아크릴산을 이에 대응되는 화학식 III의 아미드로 당업자에게 표준적인 방법으로 전환시키며, 예를 들어, -30℃ 내지 40℃로 가변적인 온도에서, 테트라하이드로푸란 (THF), 디클로로메탄, DMF 및 이의 혼합물과 같은 용매 중에서 II 중의 카르복실기를 옥살릴 클로라이드로 활성화시킨다. 암모니아의 첨가하여 상기 화학식 III의 아미드를 획득한다.

<129> "G"가 황인 화학식 I의 화합물을 획득하기 위해, 화학식 III의 카르복스아미드를 이에 대응되는 화학식 IIIa의 티오아미드로 전환시킬 필요가 있는데, 이는 예를 들어 바람직하게 환류 온도에서 THF 또는 디옥산과 같은 용매 중 포스포러스 펜타설파이드와의 반응을 통해 수행된다. 반면, "G"가 산소인 화학식 I의 화합물을 획득하기 위해, 이 반응 단계를 거치지 않고, 화학식 III의 화합물을 1,3-디클로로-프로판-2-온과 바로 반응시켜 대응되는 화학식 IV의 클로라이드를 획득한다.

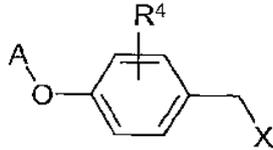
<130> 화학식 IV의 클로라이드는 널리 공지된 방법 또는 이의 변형법으로 합성할 수 있다. 화학식 III 또는 IIIa의 아미드 및 1,3-디클로로아세톤을 축합/탈수 단계 처리하여 화학식 IV의 화합물을 획득한다. 이러한 종류의 반응을 위한 통상적인 용매는 톨루엔, 자일렌, 벤젠, 아세톤 및 클로로포름이다. 만약 요구된다면, 이 반응을 용매가 없는 조건에서 수행할 수 있다. 반응 온도는 50℃ 내지 150℃로 가변적이고, 화학식 IIIa의 티오아미드는 화학식 III의 아미드보다 더 반응성이다.

<131> 화학식 I의 에테르 유도체는 당업자에게 공지된 반응, 예를 들어, 화학식 V의 화합물과 화학식 VI의 화합

물의 도식 1 에 따른 알킬화를 통해 수득할 수 있다. 통상적으로 알킬화는 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올과 같은 용매 중, 포타슘 요오다이드 또는 소듐 요오다이드의 존재하에서 수행된다. 이 반응을 위한 통상적인 염기는 소듐 메틸레이트, 소듐 하이드라이드 또는 리튬 디이소프로필 아마이드이다. 반응 온도는 50 °C 내지 150 °C 로 가변적이다.

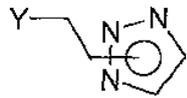
<132> 화학식 V 의 페놀성 화합물은 화학식 VI 의 화합물과 화학식 VII 의 화합물을 반응시키고, 이어서 보호기 A 의 제거를 통해 제조할 수 있다:

<133> [화학식 VI]



<134>

<135> [화학식 VII]



<136>

<137> [식 중,

<138> "A" 는 하기 정의와 같은 적합한 보호기를 나타내고,

<139> R<sup>4</sup> 는 상기 제공한 의미를 가지고,

<140> X 및 Y 중 하나는 히드록시기를 나타내고, 다른 하나는 하기 정의와 같은 적합한 이탈기 E 를 의미함].

<141> 화학식 IV 의 화합물과 화학식 VII 의 화합물의 반응은 알킬화 반응으로, 이는 당업자에 공지되어 있다. 통상적으로, 알킬화는 DMF, 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올과 같은 용매에서 수행할 수 있다. 이 반응에 사용되는 통상적 염기는 알칼리성 카르보네이트, 소듐 메틸레이트, 소듐 하이드라이드 또는 리튬 디이소프로필 아마이드이다. 반응 온도는 20°C 내지 150°C 로 가변적이다. 다른 바람직한 알킬화 공정에서는 케톤류 등의 용매에서 염기로서 알칼리성 카르보네이트를 사용하는데, 예컨대 환류 온도에서 부타논 중의 세슘 카르보네이트, 또는 실온에서 DMF 중의 소듐 하이드라이드가 이용된다. 적절한 이탈기 "E" 는 알킬화 반응에 통상 사용되며 당업자에 공지된 것들이다. 이러한 이탈기의 예로는, 다른 것 중, 할로겐의 음이온, 특히 요오다이드, 브로마이드 또는 클로라이드, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트), 메탄술포네이트 (메실레이트), 트리플루오로메탄술포네이트 (트리플레이트) 또는 아지도기가 있다.

<142> 본원에서 언급한 보호기 "A" 는 바람직하게, tert-부톡시카르보닐(boc), 프로펜-3-일(알릴), 트리페닐메틸 (트리틸) 및 실릴기, tert-부틸-디메틸-실릴, 트라이소프로필-실릴이지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

<143> 헤테로원자 상의 보호기의 제거는 이러한 기의 성질에 따라 좌우된다. 전형적인 예는 산성 조건하, 예를 들어 THF 중의 수성 포름산을 이용한 환류 하에서 트리틸기의 제거, 또는 실온에서 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산을 이용한 tert-부톡시카르보닐기의 제거 또는 실온에서 수성 THF 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 이용한 치환된 실릴기의 제거이다. 1,3-디메틸바르비투르산과 같은 알릴-수용체의 존재하에서, 디클로로메탄 중 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 와 같은 팔라듐 착물의 촉매량으로 기질을 처리함으로써 알릴기를 원활하게 제거할 수 있다.

<144> 화학식 I 의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 라세미 또는 광학 활성 형태로 존재할 수 있다. 라세미 화합물은 공지 방법에 의해 거울상이성질체로 분리될 수 있다. 예를 들어, 결정화에 의해 분리가능한 부분입체이성질 염은, 라세미 혼합물로부터, 예컨대 D- 또는 L-타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 캄포르술포산 등의 광학 활성산과의 반응에 의해 형성된다. 대안적으로는, 시판중인 키랄 HPLC-상 크로마토그래피에 의해 거울상이성질체의 분리를 수행할 수도 있다.

<145> 화학식 I 의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염은 유용한 약리학적 특성을 가진다. 상기 화합물은 HER-신호전달 경로를 방해하고 항증식 활성을 나타낸다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 HER-

2 및 EGFR (HER-1) 과 같은 HER-패밀리의 수용체 타이로신 키나아제의 공지된 과발현과 관계된 질병의 치료 및/또는 예방, 특히 상술한 질병의 치료 및/또는 예방에 있어 유용하다. HER-신호전달 경로의 저해제로서의 본 화합물의 활성은 하기 생물학적 어세이에 의해 증명된다:

<146> **Calu3 종양 세포주에서의 HER2 인산화 억제**

<147> 웰 당  $2 \times 10^5$  Calu-3 (ATTC HTB-55) 세포를 12-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 4일 후, 세포를 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) / 0.5% 우태아 혈청 (FCS) / 1% 글루타민 중에서 16 시간 동안 단식시켰다. 세포를 상기 16 시간 동안 디메틸설폭시드 (DMSO) 중 시험 화합물의 용액으로 배양하여, 화합물의 최종 농도가  $1 \mu\text{M}$  이고, DMSO 의 최종 농도는 0.5% 이도록 하였다. 이후, 세포를 1% Triton<sup>®</sup> X-100, 10% 글리세롤, 1 mM 에틸렌 글리콜-비스(2-아미노에틸에테르)-N,N',N'-테트라아세트산 (EGTA), 1.5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 150mM NaCl, 50mM 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술포산 (HEPES) 완충액 pH 7.5, 1 mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드 (PMSF), 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  아프로타닌 (소의 폐로부터 수득되고 정제된 천연 발생 단백질) 및 0.4 mM 오르토바나데이트 ( $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) 를 함유하는 용해 완충액 중에서 용해시켰다. 세포 용해물은 소듐 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 젤 전기영동 (SDS PAGE) 상에서 분석되고, 니트로셀룰로오스 막으로의 이동 후, HER-2 에서 pY1248 (인간 표피 수용체 2 의 인산화된 타이로신 잔기 1248) 을 특이적으로 인식하는 항체로 탐지하였다. POD (Biorad, Munich, Germany 에서 시판되는 퍼옥시다제) 로 커플링된 항토끼 항체와 인큐베이션 후, 신호를 화학발광 (ECL, Amersham) 으로 탐지하였다. HER-2 인산화의 억제는 DMSO 로만 처리된 대조군의 백분율로서 계산된다. 억제 백분율은 하기의 화학식에 따라 계산된다:

<148> 
$$\text{억제 \%} = 100 - (\text{시험 시료의 인산화} - \text{HER2-신호}) * 100$$

<149> 
$$/ \text{인산화-HER2-신호 DMSO-대조군}.$$

<150> 모든 화합물에 대해 HER2-인산화의 현저한 억제가 검출되었으며, 표 1 에 나타낸 화합물로 예시된다. 여기서 사용된 기준 화합물은 하기와 같다:

<151> 기준 화합물 1: 1-[4-(4-{2-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-페닐)-부틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸 (실시예 4, p.88. WO 01/77107).

<152> 기준 화합물 2: 1-[2-(4-{2-[2-(E)-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸 (실시예 2, p. 101, WO 03/059907).

<153> [표 1]

	대조군 (DMSO)	HER2-인산화의 억제 백분율 (화합물 농도 $1 \mu\text{M}$ )
기준 화합물 1	0	52.3
기준 화합물 2	0	54.0
실시예 1	0	69.6
실시예 2	0	85.8
실시예 3	0	73.4
실시예 4	0	78.6

<155> **종양 억제에 대한 인비보(In vivo) 어세이**

<156> 원발 종양을 생성하기 위해, 비소세포 폐암 (NSCLC) (예를 들어, Calu-3 (ATTC HTB-55) 또는 A549 (ATTC CCL-185)) 세포 ( $100 \mu\text{l}$  부피의  $4-5.0 \times 10^6$ ) 을 암컷 SCID 베이지 (Charles River, Sulzfeld, Germany 로부터 시판되는 심한 복합 면역결핍/베이지 마우스) 또는 BALB/c 누드 (Taconic Europe, Ry, Denmark 로부터 시판되는 BALB/c 누드 자연발생적 돌연변이 마우스 (동종접합체;homozygotes)) 마우스의 왼쪽 옆구리에 피하주사한다. 세포를 해빙시키고 실험에서 사용 전에 인비트로(in vitro)에서 증식시킨다. 마우스를 세포 주입 후 14-21 일 후에 치료군에 배치시킨다. 군배치 (grouping) (n = 군 당 10-15 마우스) 를 위해, 군 당 약 100-150  $\text{mm}^2$  의 유사한 평균 원발 종양 부피를 갖도록 하기 위해 동물을 랜덤화하였다. 시험 화합물이, 0.22% NaCl 7.5% 젤라틴 중 현탁액으로서 실제 체중에 대해 10 ml/kg 의 투여 용량으로 1일 1회 경구투여되었다. 병기결정 후 1일 후에 치료가 시작되며, 실험의 최종일인 20-50 일 까지 수행된다. 랜덤화 전에 시작하여, 피

하 원발 중량을 전자 캘리퍼를 사용하여 2차원적으로 (길이 및 폭) 주 2회 측정하였다. 원발 중량의 부피는 하기의 화학식을 사용하여 측정되었다:  $V[\text{mm}^3] = (\text{길이} [\text{mm}] \times \text{폭} [\text{mm}] \times \text{폭} [\text{mm}])/2$ . 부가적으로, 모든 동물의 체중은 주 2회 이상 기록되었다. 마지막으로, 실험의 끝에 중량을 외식하고 칭량하였다.

<157> 본 발명에 따른 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 약학적 조성물의 형태의 약제로 사용될 수 있다. 약학적 조성물은 예를 들어, 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유탁액 또는 현탁물 형태로 경구투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한, 예를 들어 좌제 형태의 직장투여, 또는 예를 들어 주사 용액 형태의 비경구투여로 달성될 수 있다.

<158> 상기 언급된 약학적 조성물은 본 발명에 따른 화합물을 약학적으로 불활성, 무기 또는 유기 담체로 가공하여 수득될 수 있다. 락토오스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 그의 염 등이, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 상기 담체로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐을 위한 적당한 담체는, 예를 들어, 식물 오일, 왁스, 지방, 반-고체 및 액체 폴리올 등이다. 그러나, 활성 물질의 특성에 따라, 연질 젤라틴 캡슐의 경우 보통 담체가 필요하지 않다. 용액 및 시럽의 제조를 위해 적합한 담체는, 예를 들어, 물, 폴리올, 글리세롤, 식물 오일 등이다. 좌약으로 적합한 담체는, 예를 들어 천연 또는 경화된 오일, 왁스, 지방, 반-액체 또는 액체 폴리올 등이다.

<159> 약학적 조성물은 또한 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미료, 착색제, 향미료, 삼투압 변화를 위한 염, 완충제, 차폐제 또는 항산화제를 포함할 수 있다. 상기는 또한 다른 치료적으로 유용한 물질도 포함할 수 있다.

<160> 바람직한 약학적 조성물은 하기를 함유할 수 있다:

<161> a) 정제 제형 (습식 과립제조):

<162>

품목	성분	mg/정제			
1.	화학식 I의 화합물	5	25	100	500
2.	락토스 무수 DTG (직접 정제화 그레이드 (direct tableting grade))	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500 (사전-젤라틴화 전분 분말)	6	6	6	30
4.	미세결정성 셀룰로오스	30	30	30	150
5.	마그네슘 스테아레이트	1	1	1	1
	합	167	167	167	831

<163> 제조 방법:

- <164> 1. 품목 1, 2, 3 및 4 를 혼합 및 정제수로 과립화시킴.
- <165> 2. 과립을 50°C 에서 건조시킴.
- <166> 3. 과립을 적당한 분쇄 장치를 통해 통과시킴.
- <167> 4. 품목 5 첨가 및 3분간 혼합; 적당한 프레스에서 압축시킴.

<168> b) 캡슐 제형:

<169>

품목	성분	Mg/캡슐			
1.	화학식의 화합물 I	5	25	100	500
2.	가수된 락토스	159	123	148	---
3.	옥수수 전분	25	35	40	70
4.	탈크	10	15	10	25
5.	마그네슘 스테아레이트	1	2	2	5
	합	200	200	300	600

<170> **제조 방법:**

<171> 1. 품목 1, 2 및 3 을 적당한 혼합기에서 30 분간 혼합함.

<172> 2. 품목 4 및 5 를 첨가 및 3 분간 혼합함.

<173> 3. 적당한 캡슐로 충전함.

<174> **c) 마이크로 현탁물**

<175> 1. 4.0 g 유리 비드를 주문제작된 관 GL 25,4 cm (비드로 관의 반을 채움) 에 칭량함.

<176> 2. 50 mg 화합물을 첨가하고, 스패틀러로 분산시키고 보텍스혼합 (vortex) 함.

<177> 3. 2 mL 젤라틴 용액 (비드:젤라틴 용액 중량 = 2:1) 첨가 후, 보텍스혼합함.

<178> 4. 뚜껑을 닫고 빛 차단을 위해 알루미늄 포일로 덮음.

<179> 5. 분쇄기를 위해 평형추를 준비함.

<180> 6. Retsch 분쇄기에서 20/s 로 4 시간 동안 분쇄함 (일부 경우 30/s 에서 24 시간 이하 동안 분쇄함)

<181> 7. 2 분 동안 400 g 의 원심분리에 의해, 수령 바이알에 연결된 필터 홀더 상의 2개 층의 필터(100 μm)로, 비드로부터 현탁물을 추출함.

<182> 8. 추출물을 눈금 실린더로 옮김.

<183> 9. 작은 부피 (여기서 1 mL 씩) 로, 최종 부피에 도달할 때까지, 또는 추출물이 투명할 때까지 세정을 반복함.

<184> 10. 젤라틴으로 최종 부피까지 충전하고 균질화시킴.

<185> 상기 기술된 제조법으로, 입자 크기가 1 내지 10 μm 인, 화학식 I-A 의 화합물의 마이크로 현탁물을 수득한다. 상기 현탁물은 경구 적용에 적합하며, 상기에 기술된 인비보 어세이에서 사용될 수 있다.

<186> 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 치료적으로 불활성인 담체를 함유하는 약제 또한 본 발명의 목적이며, 또한 그의 제조 방법도 본 발명의 목적이며, 이는 화학식 I 의 하나 이상의 본 발명의 화합물 및/또는 약학적으로 허용되는 염 및, 필요에 따라, 하나 이상의 다른 치료적으로 유용한 물질을, 하나 이상의 치료적으로 불활성인 담체와 함께 생약 투여 형태로 만드는 것을 포함한다.

<187> 본 발명에 따르면, 화학식 I 의 화합물, 및 또한 그의 약학적으로 허용되는 염은 질병의 제어 또는 예방에 유용하다. 그의 HER-신호 경로 억제 및 그의 항증식 활성에 기초하여, 상기 화합물은 염증 질병, 예를 들어, 류마티스 관절염, 및 특히, 유방암, 백혈병, 난소암, 기관기 또는 폐암, 췌장암, 및 결장암, 직장암 및 위암과 같은 위장암을 포함하나 그에 제한되지 않는, 인간 또는 동물에서의 암과 같은 종양학적 질병과 같은 증식성 질병 및 상태를 예방 또는 치료하기에 유용하며, 나아가 상기 화합물은 대응되는 약제의 제조에 유용하다. 투여량은 투여 방법, 종 (species), 연령 및/또는 개인의 건강 상태와 같은 여러 요소에 의존한다.

<188> 하기 실시예 및 참조예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 제공되었으며, 그의 적법한 범위는 추가된 청구 범위에 기재되어 있다. 본 발명의 의미를 벗어나지 않는 한 설명한 공정을 변형 할 수 있는 것으로 이해된다.

**실시예**

<189> **실시예 1**

<190> 1-[2-(4-(2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시)-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<191> i) 1-알릴옥시-4-클로로메틸-벤젠

<192> 7.67 g (67.0 mmol) 메탄술포닐 클로라이드를 0 °C 에서 35 ml 디클로로메탄 중 10.0 g (60.9 mmol) (4-알릴옥시-페닐)-메탄올 및 9.34 ml (67.0 mmol) 트리에틸아민의 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반을 계속하였다.

혼합물을 빙수에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헵탄 1:5) 로 정제하여 3.12 g (28%) 의 담황색 오일을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 4.57(m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.72(s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 5.26(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.39(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.04(m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.95(d, 2H, 2'-/6'-H), 7.35(d, 2H, 3'-/5'-H).

<193>

<194> ii) 1-[2-(4-알릴옥시-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<195> 197 mg (8.21 mmol) 95% 소듐 하이드라이드를, -50℃ 에서 9.0 ml DMF 중 1.00 g (5.47 mmol) 1-알릴옥시-4-클로로메틸-벤젠 및 619 mg (5.47 mmol) 2-(1H-[1,2,3]-트리아졸-1-일)-에탄올 용액에 첨가하였다. 혼합물을 천천히 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하고, 10 ml 의 물을 첨가하였다. 형성된 오일을 10 ml 의 디클로로메탄과 함께 수집하고, 수성상을 10 ml 의 디클로로메탄으로 추출하고, 조합된 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시켰다.

<196> 용매를 진공에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 / 헵탄 1:1) 로 정제하여 1.10 g (78%) 의 황색 오일을 수득하였다.

<197> MS: M = 260.3 (API+), 258.3 (API-).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.79(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.39(s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.54-4.59(m, 4H, OCH<sub>2</sub>-비닐, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 5.25(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.38(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.06(m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.89(d, 2H, 2'-/6'-H), 7.15(d, 2H, 3'-/5'-H), 7.16(s, 1H, 트리아졸), 8.08(s, 1H, 트리아졸).

<198>

<199> iii) 4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀

<200> 10 ml 디클로로메탄 중 500 mg (1.93 mmol) 1-[2-(4-알릴옥시-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸의 용액을, 20 ml 디클로로메탄 중 904 mg (5.79 mmol) 1,3-디메틸바르비투르산 및 58 mg (0.05 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 의 용액에 첨가하고, 4.5 시간 동안 40 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 3 x 20 ml 의 포화 NaHCO<sub>3</sub>-용액 및 8 ml 의 물로 추출하고, 조합된 수성상을 2 x 10 ml 의 디클로로메탄으로 재추출하였다. 유기 추출물을 조합하고, MgSO<sub>4</sub> 로 건조시켰다. 용매를 증류 제거하고, 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트) 로 정제하여 248 mg (59%) 의 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.77(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.33(s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.56(t, 2H, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 6.69(d, 2H, 2'-/6'-H), 7.03(d, 2H, 3'-/5'-H), 7.11(s, 1H, 트리아졸), 8.07(s, 1H, 트리아졸), 9.37(s, 1H, PhOH).

<201>

<202> iv) 3-(4-디플루오로메톡시-페닐)-아크릴산

<203> 10.0 g (7.68 ml, 58.1 mmol) 4-디플루오로메톡시-벤즈알데하이드, 6.65 g (63.9 mmol) 말론산, 0.21 g (2.50 mmol) 피페리딘 및 50 ml 피리딘의 혼합물을 환류 온도에서 이산화탄소 생성이 멈출 때까지 (3 h) 유지시켰다.

실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 200 g 의 얼음 및 100 ml 의 6N HCl 에 넣었다. 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 수율: 8.8 g (71%) 의 3-(4-디플루오로메톡시-페닐)-아크릴산.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 6.51(d, 1H, 2-H), 7.21(d, 2H, 3'-/5'-H), 7.32(t, 1H, OCHF<sub>2</sub>), 7.59(d, 1H, 3-H), 7.77(d, 2H, 2'-/6'-H), 12.4(br, 1H, COOH)

<204>

<205> v) 3-(4-디플루오로메톡시-페닐)-아크릴아미드

<206> 60.0 ml 테트라하이드로푸란 및 0.6 ml N,N-디메틸포름아미드 중 8.70 g (40.6 mmol) 3-(4-디플루오로메톡시-페닐)-아크릴산의 현탁액에, 10 ml 테트라하이드로푸란 중 5.14 ml (60.9 mmol) 옥살릴 클로라이드 용액을 0 °C

에서, 10 이내에 적가하였다. 0-5℃ 에서 30 분 동안, 이후 실온에서 2 시간 동안 교반을 계속하였다. 생성된 용액을 0-5℃ 로 다시 냉각시키고, 이후 15 분 이내에 50 ml 25% 암모니아 수용액에 첨가하였다. 분리 오일을 수집하고, 30 분 동안 물과 함께 교반하였다. 침전된 아미드를 수집하고, 물로 세정하고, 40 ℃ 진공에서 건조시켰다. 4.7 g (54%) 3-(4-디플루오로메톡시-페닐)-아크릴아미드.

**MS: M= 214.2 (API+).**

**<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):** δ= 6.57(d, 1H, 2-H), 7.10(br, 1H, NH), 7.21(d, 2H, 3'-/5'-H), 7.29(t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.45(d, 1H, 3-H), 7.53(br, 1H, NH), 7.63(d, 2H, 2'-/6'-H).

vi) 4-클로로메틸-2-[2-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸

4.50 g (21.1 mmol) 3-(4-디플루오로메톡시-페닐)-아크릴아미드, 3.20 g (25.2 mmol) 1,3-디클로로아세톤 및 45 ml 톨루엔을 22 시간 동안 환류 온도로 유지하면서, 던 스타크 트랩(Dean-Stark trap) 을 사용하여 물을 계속 제거하였다. 진공에서 용매를 제거한 후, 잔여물을 디에틸 에테르와 교반하고, 침전물(일부 남은 출발 물질)을 뺀아내어 제거하고, 여과물을 건조상태가 되도록 증발시켰다. 잔여물을 헵탄으로 3 회 추출하고, 헵탄 분획을 증발시키고, 잔여물을 진공에서 건조시켰다. 1.0 g (16%) 의 4-클로로메틸-2-[2-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸.

**MS: M = 286.2(API+)**

**<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):** δ= 4.70(s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.14(d, 1H, =CH), 7.22(d, 2H, Ar-H), 7.31(t, 1H, OCHF<sub>2</sub>), 7.54(d, 1H, =CH), 7.80(d, 2H, Ar-H), 8.17(s, 1H, 옥사졸).

vii) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

23 mg (0.91 mmol) 95% 소듐 하이드라이드, 5.0 ml DMF 중 200 mg (0.91 mmol) 4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀의 용액에 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. 260 mg (0.91 mmol) 4-클로로메틸-2-[2-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸을 첨가하고, 실온에서 12 시간 동안 교반을 계속하였다. 20 ml 의 물을 첨가한 후, 생성된 침전물을 수집하고, 물 (2 x 10 ml), 메탄올/물 1:1 (2 x 10 ml), 소량의 디에틸 에테르로 세정하고, 40 ℃ 진공에서 건조하여 생성물 256 mg (60%) 을 베이지색 분말로 수득하였다.

**<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):** δ= 3.80(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.40(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.58(t, 2H, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 5.00(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-옥사졸), 6.99(d, 2H, Ar-H), 7.09-7.25(m, 5H, Ar-H, 비닐-H) 7.14(d, 16.7 Hz, 1H, 비닐-H), 7.30 (t, 74.0 Hz, 1H, OCF<sub>2</sub>H), 7.53(d, 16.7 Hz, 1H, 비닐-H), 7.72(s, 1H, 트리아졸), 7.79 (d, 2H, Ar-OCHF<sub>2</sub>), 8.16(s, 1H, 트리아졸), 8.20(s, 1H, 옥사졸).

실시예 2

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

i) 3-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-아크릴산

10.0 g (53.7 mmol) 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-카르브알데하이드, 6.24 g (60.0 mmol) 말론산, 0.46 g (5.40 mmol) 피페리딘 및 40 ml 피리딘의 혼합물을 이산화탄소 생성이 멈출 때까지 (3 h) 환류 온도로 유지하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 100 g 의 얼음 및 30 ml 의 6N HCl 에 넣었다. 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 수율: 8.60g (70%) 의 3-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-아크

릴산.

ii) 3-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-아크릴아미드

40 ml 테트라하이드로푸란 및 0.4 ml N,N-디메틸 포름아미드 중 8.00 g (35.1 mmol) 3-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-아크릴산의 현탁액에, 3.86 ml (45.0 mmol) 옥살릴 클로라이드를 0 °C 에서 10 분 이내에 적가하였다. 0-5°C 에서 30 분 동안, 이후 실온에서 2 시간 동안 교반을 계속하였다. 생성된 용액을 0-5 °C 로 다시 냉각시키고, 이후 15 분 이내에 34 ml 의 25% 암모니아 수용액에 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 침전된 아미드를 수집하고, 물로 세정하고, 40 °C 진공에서 건조시켰다. 7.20 g (90%) 의 3-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-아크릴아미드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 6.59(d, 1H, 2-H), 7.14(br, 1H, NH), 7.41-7.46(m, 3H, 3-H/7'-H/6'-H), 7.53(br, 1H, NH), 7.66(s, 1H, 4'-H).

iii) 4-클로로메틸-2-[2-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-비닐]-옥사졸

6.90 g (30.4 mmol) 3-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-아크릴아미드, 4.76 g (37.5 mmol) 1,3-디클로로아세톤 및 50 ml 톨루엔을 환류 온도로 48 시간 동안 유지하면서, 딘 스타크 트랩을 사용하여 물을 계속 제거하였다. 진공에서 용매를 제거한 후, 잔여물을 물/이소프로판올의 1:1 혼합물 60 ml 로 처리하였다. 여과 후, 침전물을 먼저 이소프로판올, 다음에 헵탄으로 세정하였다. 40 °C 진공에서 건조하여 4-클로로메틸-2-[2-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-비닐]-옥사졸을 수득하였다.

MS: M= 300.0 (API+).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 4.70(s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.20(d, 1H, 2-H), 7.45(d, 1H, 7'-H), 7.55(d, 1H, 3-H), ), 7.56(d, 1H, 6'-H), 7.92(s, 1H, 4'-H), 8.18(s, 1H, 옥사졸).

iv) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

25 mg (1.00 mmol) 95% 소듐 하이드라이드를, 5.0 ml DMF 중 219 mg (1.00 mmol) 4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-프로폭시)-페놀의 용액에 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. 300 mg (1.00 mmol) 4-클로로메틸-2-[2-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-비닐]-옥사졸을 첨가하고, 실온에서 12 시간 동안 교반을 계속하였다. 20 ml 의 물 첨가 후, 생성된 침전물을 수집하고, 물 (2 x 10 ml), 메탄올/물 1:1 (2 x 10 ml), 및 소량의 디에틸 에테르로 세정하고, 40 °C 진공에서 건조하여 351 mg (73%) 의 베이지색 분말을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.82(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.41(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.59(t, 2H, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 5.02(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-옥사졸), 7.00(d, 2H, 3'-/5'-H-Ar), 7.18(d, 2H, 2'-/6'-H-Ar) 7.20(d, 1H, 비닐 -H), 7.45(d, 1H, ArO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>),, 7.51-7.60(m, 2H, 비닐 -H, ArO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 7.72(s, 1H, 트리아졸), 7.92(d, 1H, ArO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 8.08(s, 1H, 트리아졸), 8.20(s, 1H, 옥사졸).

실시예 3

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

i) 3-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐)-아크릴산

5.42 g (26.3 mmol) 4-트리플루오로메틸술팜닐-벤즈알데하이드, 3.12 g (30.0 mmol) 말론산, 0.26 g (3.0 mmol) 피페리딘 및 12.0 ml 피리딘의 혼합물을 이산화탄소 생성이 멈출 때까지 (3 h) 환류 온도로 유지하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 50 g 의 얼음 및 15 ml 의 6N HCl 에 넣었다. 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 수율: 5.90 g (90%) 의 3-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐)-아크릴산 .

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 6.65(d, 1H, 2-H), 7.63(d, 1H, 3-H), 7.74(d, 2H, 3'-/5'-H), 7.84(d, 2H, 2'-/6'-H), 12.7(br, 1H, COOH).

<234>

ii) 3-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐)-아크릴아미드

<235>

30.0 ml 테트라하이드로푸란 및 0.3 ml N,N-디메틸포름아미드 중 5.24 g (21.1 mmol) 3-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐)-아크릴산의 현탁액에, 5.0 ml 테트라하이드로푸란 중 2.70 ml (32.0 mmol) 옥살릴 클로라이드의 용액을 0 °C 에서 20 분 이내에 적가하였다. 0-5°C 에서 30 분 동안, 이후 실온에서 3 시간 동안 교반을 계속하였다. 생성된 용액을 0-5°C 로 다시 냉각시키고, 이후 15 분 이내에 100 ml 의 25% 암모니아 수용액에 첨가하였다. 유기 용액을 증발시킨 후, 200 ml 의 물을 첨가하고, 용액을 냉각시켰다. 침전된 아미드를 수집하고, 물고 세정하고, 40 °C 진공에서 건조시켰다. 수율: 4.62 g (89%) 의 3-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐)-아크릴아미드.

<236>

MS: M = 248.2(API+)

<237>

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 6.72(d, 1H, 2-H), 7.21(br, 1H, NH), 7.46(d, 1H, 3-H), 7.62(br, 1H, NH), 7.73(dd, 4H, Ar-H).

<238>

iii) 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐)-비닐]-옥사졸

<239>

4.45 g (18.0 mmol) 3-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐)-아크릴아미드, 2.80 g (22.2 mmol) 1,3-디클로로아세톤 및 50.0 ml 톨루엔을 환류 온도로 40 시간 동안 유지하면서, 딘 스타크 트랩을 사용하여 물을 계속 제거하였다. 진공에서 용매를 제거한 후, 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피 (용리제: 헵탄/에틸 아세테이트 1:1) 로 정제하였다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 10 ml 의 부피로 농축시키고, 결정화된 물질을 여과를 통해 분리하고, 차가운 헵탄으로 세정하고, 건조시켰다. 수율: 2.02 g (35%) 의 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐)-비닐]-옥사졸.

<240>

MS: M = 320.1(API+)

<241>

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 4.71(s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.30(d, 1H, =CH), 7.59(d, 1H, =CH), 7.74(d, 2H, Ar-H), 7.89(d, 2H, Ar-H), 8.21(s, 1H, 옥사졸).

<242>

iv) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<243>

25 mg (1.00 mmol) 95% 소듐 하이드라이드를, 5.0 ml DMF 중 219 mg (1.00 mmol) 4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀의 용액에 넣고, 15 분 동안 교반하였다. 304 mg (1.00 mmol) 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메틸술팜닐-페닐)-비닐]-옥사졸을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반을 계속하였다. 20 ml 의 물을 첨가한 후, 생성된 침전물을 10 ml 의 물로 2 회, 2 x 10 ml 메탄올, 디에틸 에테르로 세정하고, 45 °C 진공에서 건조시켰다. 수율: 301 mg (60%) 의 연한 베이지색 분말.

<244>

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.80(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.40(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.58(t, 2H, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 5.02(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-옥사졸), 6.99(d, 2H, 3'-/5'-H-Ar), 7.18(d, 2H, 2'-/6'-H-Ar) 7.31(d, 1H, 비닐 -H), 7.58(d, 1H, 비닐-H), 7.74(d, 2H, ArSCF<sub>3</sub>), 7.72(s, 1H, 트리아졸), 7.74(d, 2H, ArSCF<sub>3</sub>), 8.08(s, 1H, 트리아졸), 8.24(s, 1H, 옥사졸).

<245>

실시예 4

<246>

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<247>

i) 3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산

<248>

<249> 5.00 g (3.80 ml, 26.3 mmol) 4-트리플루오로메톡시-벤즈알데하이드, 3.10 g (30.0 mmol) 말론산, 0.26 g (3.0 mmol) 피페리딘 및 15.0 ml 피리딘의 혼합물을 이산화탄소 생성이 멈출 때까지 (3 h) 환류 온도로 유지하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 50 g 의 얼음 및 15 ml 의 6N HCl 에 넣었다. 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 수율: 5.20 g (85%) 3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산.

<250>  $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO}): \delta = 6.57(\text{d}, 1\text{H}, 2\text{-H}), 7.40(\text{d}, 2\text{H}, 3'/5'\text{-H}), 7.62(\text{d}, 1\text{H}, 3\text{-H}), 7.84(\text{d}, 2\text{H}, 2'/6'\text{-H}), 12.5(\text{br}, 1\text{H}, \text{COOH}).$

<251> ii) 3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴아미드

<252> 30.0 ml 테트라하이드로푸란 및 0.3 ml N,N-디메틸포름아미드중 4.90 g (21.1 mmol) 3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산의 현탁액에, 5.0 ml 테트라하이드로푸란 중 2.70 ml (32.0 mmol) 옥살릴 클로라이드의 용액을 0 °C 에서 10 분 이내에 적가하였다. 0-5°C 에서 30 분 동안, 이후 실온에서 2 시간 동안 교반을 계속하였다. 생성된 용액을 0-5 °C 로 다시 냉각시키고, 이후 15 분 이내에 75 ml 의 25% 암모니아 수용액에 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 침전된 아미드를 수집하고, 물로 세정하고, 40 °C 진공에서 건조시켰다. 4.48 g (92%) 의 3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴아미드.

<253> **MS:** M = 232.2(API+)

<254>  $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO}): \delta = 6.63(\text{d}, 1\text{H}, 2\text{-H}), 7.16(\text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 7.42(\text{d}, 2\text{H}, 3'/5'\text{-H}), 7.45(\text{d}, 1\text{H}, 3\text{-H}), 7.58(\text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}, 2'/6'\text{-H}).$

<255> iii) 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸

<256> 4.28 g (18.5 mmol) 3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴아미드, 2.80 g (22.2 mmol) 1,3-디클로로아세톤 및 30.0 ml 톨루엔을 환류 온도로 16 시간 동안 유지하면서, 딥 스타크 트랩을 사용하여 물을 계속 제거하였다. 진공에서 용매를 제거한 후, 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피 (용리제: 헵탄/에틸 아세테이트 20:1) 로 정제하였다. 생성물을 포함하는 모든 분획을 10 ml 의 부피로 농축시키고, 결정화된 물질을 여과를 통해 분리하고, 차가운 헵탄으로 세정하고, 건조시켰다. 1.75 g (31%) 의 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸.

<257> **MS:** M = 304.2(API+)

<258>  $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO}): \delta = 4.71(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Cl}), 7.21(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}), 7.40(\text{d}, 2\text{H}, \text{Ar-H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}), 7.87(\text{d}, 2\text{H}, \text{Ar-H}), 8.19(\text{s}, 1\text{H}, \text{옥사졸}).$

<259> iv) 1-[2-(4-(2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시)-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<260> 25 mg (1.00 mmol) 95% 소듐 하이드라이드, 5.0 ml DMF 중 219 mg (1.00 mmol) 4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀의 용액에 넣고, 15 분 동안 교반하였다. 304 mg (1.00 mmol) 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반을 계속하였다. 20 ml 의 물을 첨가한 후, 생성된 침전물을 10 ml 의 물로 2 회, 2 x 10 ml 메탄올, 디에틸 에테르로 세정하고, 45 °C 진공에서 건조시켰다. 수율: 352 mg (72%) 의 무색 분말.

<261>  $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO}): \delta = 3.80(\text{t}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-트리아졸}), 4.40(\text{s}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{-Ph}), 4.58(\text{t}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-트리아졸}), 5.01(\text{s}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{-옥사졸}), 6.99(\text{d}, 2\text{H}, 3'/5'\text{-H-Ar}), 7.18(\text{d}, 2\text{H}, 2'/6'\text{-H-Ar}), 7.21(\text{d}, 1\text{H}, \text{비닐-H}), 7.40(\text{d}, 2\text{H}, \text{ArOCF}_3), 7.57(\text{d}, 1\text{H}, \text{비닐-H}), 7.72(\text{s}, 1\text{H}, \text{트리아졸}), 7.87(\text{d}, 2\text{H}, \text{ArOCF}_3), 8.08(\text{s}, 1\text{H}, \text{트리아졸}), 8.22(\text{s}, 1\text{H}, \text{옥사졸}).$

<262> 실시예 5

- <263> 2-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-2H-[1,2,3]트리아졸
- <264> i) 2-[2-(4-알릴옥시-벤질옥시)-에틸]-2H-[1,2,3]트리아졸
- <265> 207 mg (8.21 mmol) 95% 소듐 하이드라이드를, -50℃ 에서 10.0 ml DMF 중 1.00 g (5.47 mmol) 1-알릴옥시-4-클로로메틸-벤젠 및 619 mg (5.47 mmol) 2-(2H-[1,2,3]-트리아졸-2-일)-에탄올의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 천천히 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하고, 6 ml 의 물을 첨가하였다. 형성된 오일을 10 ml 의 디클로로메탄과 함께 수집하고, 수성상을 10 ml 의 디클로로메탄으로 추출하고, 조합된 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시켰다.
- <266> 용매를 진공에서 제거하고 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 / 헵탄 1:1) 로 정제하여 992 mg (70%) 의 연한 황색 오일을 수득하였다.
- <267> **MS:** M = 282.3 (ESI+, M + Na<sup>+</sup>).
- <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):** δ= 3.86(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.35(s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.54(d, 2H, OCH<sub>2</sub>-비닐), 4.59(t, 2H, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 5.24(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.37(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.04(m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.88(d, 2H, 2'-/6'-H), 7.12(d, 2H, 3'-/5'-H), 7.77(s, 2H, 트리아졸).
- <268>
- <269> ii) 4-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-에톡시메틸)-페놀
- <270> 20 ml 의 디클로로메탄 중 950 mg (3.66 mmol) 2-[2-(4-알릴옥시-벤질옥시)-에틸]-2H-[1,2,3]-트리아졸의 용액을 40 ml 디클로로메탄 중 1.71 g (11.0 mmol) 1,3-디메틸바르비투르산 및 104 mg (0.09 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 용액에 첨가하고, 4.5 시간 동안 40 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 3 x 40 ml의 포화 NaHCO<sub>3</sub>-용액 및 15 ml의 물로 추출하고, 조합된 수성상을 2 x 40 ml 디클로로메탄으로 재추출하였다. 유기 추출물을 조합하고, MgSO<sub>4</sub> 로 건조시켰다. 용매를 증류 제거하고, 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헵탄 2:1) 로 정제하여 690 mg (86%) 의 표제 화합물을 수득하였다.
- <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):** δ= 3.84(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.29(s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.58(t, 2H, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 6.68(d, 2H, 2'-/6'-H), 7.01(d, 2H, 3'-/5'-H), 7.77(s, 2H, 트리아졸), 9.35(s, 1H, PhOH).
- <271>
- <272> iii) 2-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-2H-[1,2,3]트리아졸
- <273> 25 mg (1.0 mmol) 95% 소듐 하이드라이드를, 5.0 ml DMF 중 219 mg (1.00 mmol) 4-(2-[1,2,3]트리아졸-2-일-에톡시메틸)-페놀의 용액에 넣고, 15 분 동안 교반하였다. 304 mg (1.00 mmol) 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반을 계속하였다. 20 ml 의 물을 첨가한 후, 생성된 침전물을 10 ml 의 물로 2 회, 2 x 10 ml 메탄올, 디에틸 에테르로 세정하고, 45 °C 진공에서 건조시켰다. 수율: 254 mg (52%) 의 무색 분말.
- <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):** δ= 3.87(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.36(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.60(t, 2H, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 5.00(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-옥사졸), 6.97(d, 2H, 3'-/5'-H-Ar), 7.14(d, 2H, 2'-/6'-H-Ar) 7.23(d, 1H, 비닐-H), 7.40(d, 2H, ArOCF<sub>3</sub>), 7.56(d, 1H, 비닐-H), 7.70-7.86(m, 4H; 2H, 트리아졸; 2H, ArOCF<sub>3</sub>), 8.22(s, 1H, 옥사졸).
- <274>
- <275> 실시예 6
- <276> 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<277>

i) 3-(트리플루오로메톡시-페닐)-티오아크릴아미드

<278>

2.0 l 의 디옥산 중 60.0 g (274 mmol) 3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴아미드 및 12.2 g (274 mmol) 포스포르스 펜타술폰화이드의 혼합물을 환류하에서 4 시간 동안 교반하였다. 증발 후, 잔여물을 60 °C 에서 100 ml 의 이소프로판올에 용해시키고, 200 ml 의 물을 첨가하였다. 침전물을 여과를 통해 분리하고, 이소프로판올/물 1:2 로 세정하고, 40 °C 진공에서 건조시켜 13.0 g (20%) 의 황색 생성물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 7.01(d, 1H, 비닐-H), 7.41(d, 2H, Ar-H), 7.64(d, 1H, 비닐-H), 7.73(d, 2H, Ar-H), 9.29(s, br, 1H, NH), 9.60(s, br, NH).

<279>

ii) 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸

<281>

12.7 g (48.3 mmol) 3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴티오아미드, 18.4 g (145 mmol) 1,3-디클로로아세톤 및 120 ml 에탄올을 4 시간 동안 환류시켰다. 증발 후, 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/이소헥산 1:10) 를 통해 정제하여 2.40 g 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸을 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 4.84(s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.40(d, 2H, Ar-H), 7.54(s, 2H, 비닐-H), 7.75(s, 1H, 티아졸), 7.85(d, 2H, Ar-H).

<282>

<283>

iii) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<284>

182 mg (7.00 mmol) 95% 소듐 하이드라이드를, 7.0 ml DMF 중 1.50 g (7.00 mmol) 4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀의 용액에 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. 2.06 g (7.00 mmol) 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-티아졸을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반을 계속하였다. 20 ml 의 물을 첨가한 후, 생성된 침전물을 10 ml 의 물로 2 회, 이후 n-헵탄, 최종적으로 소량의 디에틸 에테르로 세정하고, 45 °C 진공에서 건조시켰다. 수율: 2.4 g.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.82(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.41(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.58(t, 2H, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 5.18(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-티아졸), 7.00(d, 2H, 3'-/5'-H-Ar), 7.19(d, 2H, 2'-/6'-H-Ar) 7.37(d, 2H, ArOCF<sub>3</sub>), 7.51(m, 2H, 비닐-H), 7.66, 7.69(2x s, 2x 1H, 티아졸, 트리아졸), 7.82(d, 2H, ArOCF<sub>3</sub>), 8.04(s, 1H, 트리아졸).

<285>

<286>

실시예 7

<287>

1-[2-(4-{2-[2-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-2-메틸-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<288>

i) 4-알릴옥시-2-메틸-벤즈알데하이드

<289>

31.7 g (229 mmol) 포타슘 카르보네이트 및 9.51 g (57.3 mmol) 포타슘 요오다이드를, 500 ml 2-부타논 중 15.6 g (115 mmol) 4-히드록시-2-메틸-벤즈알데하이드 및 55.4 g (458 mmol) 알릴 브로마이드의 용액에 첨가하고, 16 시간 동안 65 °C 에서 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트와 1 N 소듐 하이드록시드 사이에 분배하였다. 유기층을 나누고, 수용액을 에틸 아세테이트로 1 회 추출하였다. 조합된 유기상을 건조시키고, 증발시켜 19.8 g (98%) 의 4-알릴옥시-2-메틸-벤즈알데하이드를 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.67 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>-비닐), 5.29 (d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.41 (d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.05 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.96 (d, 1H, 5-H), 6.74 (s, 1H, 3-H), 7.77 (d, 1H, 6-H), 10.07 (s, 1H, CHO).

<290>

<291>

ii) (4-알릴옥시-2-메틸-페닐)-메탄올

<292>

8.50 g (224 mmol) 리튬 알루미늄 하이드라이드를, 250 ml THF 에 첨가하고, 20 분 동안 교반하였다. 100 ml THF 중 19.4 g (110 mmol) 4-알릴옥시-2-메틸-벤즈알데하이드의 용액을 적가하고, 3 시간 동안 교반을 계속

하였다. 반응 혼합물을 0 °C 로 냉각시키고, 40 ml 의 농축 암모늄 클로라이드 용액을 조심히 가수분해시키고, 60 분 동안 교반하고, 농축 염산을 사용하여 pH = 5 로 조정하였다. 형성된 염 침전물을 여과를 통해 제거하고, THF 로 세정하고, 조합된 유기 용액을 증발시켰다. 실리카 상의 잔여물을 크로마토그래피 (n-헵탄/에틸 아세테이트 1:3) 처리를 하여 16.0 g (81%) 의 (4-알릴옥시-2-메틸-페닐)-메탄올을 약간 황색인 오일로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.52 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>-비닐), 4.88 (t, 1H, OH), 5.23 (d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.37 (d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.03 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.72 (d, 1H, 5-H), 6.74 (s, 1H, 3-H), 7.20 (d, 1H, 6-H).

<293>

<294>

iii) 1-알릴옥시-4-클로로메틸-2-메틸-벤젠

<295>

270 ml 의 디클로로메탄 및 1.5 ml 의 DMF 중 16.0 g (89.6 mmol) (4-알릴옥시-2-메틸-페닐)-메탄올 용액을 0 °C 로 냉각시켰다. 7.80 ml (12.8 g, 108 mmol) 티오닐 클로라이드를 천천히 첨가하고, 이후 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 디클로로메탄을 증류 제거하고, 300 ml 톨루엔을 첨가하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 200 ml 의 톨루엔에 넣고, 농축 소듐 카르보네이트 용액으로 세정하였다. 유기층을 건조시키고, 증발시켜 17.5 g (99%) 의 1-알릴옥시-4-클로로메틸-2-메틸-벤젠을 착색 오일로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.74 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>-비닐), 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 5.25 (d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.38 (d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.02 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.75 (d, 1H, 5-H), 6.82 (s, 1H, 3-H), 7.29 (d, 1H, 6-H).

<296>

<297>

iv) 1-[2-(4-알릴옥시-2-메틸-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<298>

1.122 g (46.7 mmol) 95% 소듐 하이드라이드를, -50 °C 에서 DMF 중 5.630 g (31.2 mmol) 1-알릴옥시-4-클로로메틸-2-메틸-벤젠 및 3.525 g (31.2 mmol) 2-(1H-[1,2,3]-트리아졸-1-일)-에탄올의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 천천히 실온으로 가온되도록 하고, 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔여물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 용매를 감압하에서 증류 제거하여 7.30 g (86%) 1-[2-(4-알릴옥시-2-메틸-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸을 황색 오일로 수득하였고, 이것을 추가적인 정제 없이 사용하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.80 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.52 (d, 2H, OCH<sub>2</sub>-비닐), 4.57 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.23 (d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.37 (d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.02 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.69 (d, 1H, 5-H), 6.74 (s, 1H, 3-H), 7.10 (d, 1H, 6-H), 7.71 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

<299>

<300>

v) 3-메틸-4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀

<301>

100 ml 의 디클로로메탄 중 7.30 g (26.7 mmol) 1-[2-(4-알릴옥시-2-메틸-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]-트리아졸의 용액을, 30 ml 디클로로메탄 중 13.02 g (83.4 mmol) 1,3-디메틸바르비투르산, 959 mg (0.8 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 의 용액에 첨가하고, 밤새 40 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 3 x 포화 NaHCO<sub>3</sub>-용액으로 추출하였다. 조합된 수성상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시켰다. 용매를 증류 제거하고, 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트 1/1 내지 0/1) 로 정제하여 3.30 g (53%) 의 3-메틸-4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀을 92-93 °C 에서 녹는 황색 고체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.56 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.50 (dd, 1H, 5-H), 6.55 (d, 1H, 3-H), 6.98 (d, 1H, 6-H), 7.70 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.25 (s, 1H, OH).

<302>

<303> vi) 1-[2-(4-{2-[2-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-2-메틸-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<304> 10 ml 의 2-부타논 중 201 mg (0.86 mmol) 3-메틸-4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀 및 169 mg (0.52 mmol) 세슘 카르보네이트의 혼합물을 60℃ 에서 30 분 동안 교반한 후, 246 mg (0.86 mmol) 4-클로로메틸-2-[2-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸 및 143 mg (0.86 mmol) 포타슘 요오다이드를 첨가하고, 밤새 교반을 계속하였다. 증발 후, 잔여물을 수성 NaOH (1N) 와 혼합하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 추출물을 건조, 증발시키고, 생성물을 실리카 (에틸 아세테이트) 에서 정제하여 242 mg (59%) 의 1-[2-(4-{2-[2-(4-디플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-2-메틸-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸을, 119-120 °C 에서 녹는 백색 고체로 수득하였다.

<305> **MS:** M = 483.5 (ES+)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.58 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.80 (dd, 1H), 6.84(d, 1H), 7.13(d, 1H), 7.14 (d, 16.7 Hz, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.31 (t, 74.5 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.53 (d, 16.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

<306>

<307> 실시예 8

<308> 1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(4-트리플루오로메틸술팜과닐-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<309> 10 ml 의 2-부타논 중 201 mg (0.86 mmol) 3-메틸-4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀 및 169 mg (0.52 mmol) 세슘 카르보네이트 혼합물을 60 °C 에서 30 분 동안 교반한 후, 275 mg (0.86 mmol) 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메틸술팜과닐-페닐)-비닐]-옥사졸 및 143 mg (0.86 mmol) 포타슘 요오다이드를 첨가하고 밤새 교반을 계속하였다. 증발 후, 잔여물을 수성 NaOH (1N) 와 혼합하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 추출물을 건조, 증발시키고, 생성물을 실리카 (에틸 아세테이트) 에서 정제하여 280 mg (63%) 의 표제 화합물을 102 °C 에서 녹는 백색 고체로 수득하였다.

<310> **MS:** M = 517.3 (ES+)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.58 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.75-6.88 (m, 2H), 7.13(d, 1H), 7.33 (d, 16.2 Hz, 1H), 7.60 (d, 16.7 Hz, 1H), 7.67-7.79 (m, 3H), 7.86 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

<311>

<312> 실시예 9

<313> 1-[2-(2-메틸-4-{2-[2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<314> 10 ml 의 2-부타논 중 201 mg (0.86 mmol) 3-메틸-4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀 및 169 mg (0.52 mmol) 세슘 카르보네이트의 혼합물을 60 °C 에서 30 분 동안 교반한 후, 261 mg (0.86 mmol) 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸 및 143 mg (0.86 mmol) 포타슘 요오다이드를 첨가하고 밤새 교반을 계속하였다. 증발 후, 잔여물을 수성 NaOH (1N) 와 혼합하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 추출물을 건조, 증발시키고, 생성물을 실리카 (에틸 아세테이트) 에서 정제하여 208 mg (49%) 의 표제 화합물을 84-85 °C 에서 녹는 백색 고체로 수득하였다.

<315> **MS:** M = 501.6 (ES+)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.58 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.80 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.21 (d, 16.7 Hz, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.57 (d, 16.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.86 (d, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).

<316>

<317> 실시예 10

<318>

1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일메톡시}-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<319>

i) (4-알릴옥시-2-플루오로-페닐)-메탄올

<320>

11.9 g (85.8 mmol) 포타슘 카르보네이트 및 0.357 g (2.15 mmol) 포타슘 요오다이드를 250 ml 2-부타논 중 6.10 g (42.9 mmol) 2-플루오로-4-히드록시메틸페놀 및 20.8 g (172 mmol) 알릴 브로마이드의 용액에 첨가하고, 32 시간 동안 65 °C 에서 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트와 1N 소듐 하이드록시드 사이에 분배하였다. 유기층을 나누고, 건조, 증발시켜 4.27 g (55%) 의 (4-알릴옥시-2-플루오로-페닐)-메탄올을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 1.70(t, 1H, OH), 4.52(d, 2H, OCH<sub>2</sub>-비닐), 4.67(d, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5.31(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.41(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.02(m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.63(d, 1H, 3-H), 6.70(d, 1H, 5-H), 7.29(d, 1H, 6-H).

<321>

<322>

ii) 1-알릴옥시-3-플루오로-4-클로로메틸-벤젠

<323>

80 ml 디클로로메탄 및 0.5 ml 의 DMF 중 4.20 g (23.1 mmol) (4-알릴옥시-2-플루오로-페닐)-메탄올의 용액을 0 °C 로 냉각시켰다. 2.17 ml (3.57 g, 30.0 mmol) 의 티오닐 클로라이드를 천천히 첨가한 후, 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 디클로로메탄을 증류 제거하였다. 잔여물을 100 ml 의 에틸 아세테이트에 넣고, 농축 소듐 카르보네이트 용액으로 세정하였다. 유기상을 건조 및 증발시켜, 4.47 g (97%) 의 1-알릴옥시-3-플루오로-4-클로로메틸-벤젠을 무색 오일로 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 4.52(d, 2H, OCH<sub>2</sub>-비닐), 4.60(s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 5.31(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.41(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.03(m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.64(d, 1H, 2-H), 6.69(d, 1H, 6-H), 7.29(d, 1H, 5-H).

<324>

<325>

iii) 1-[2-(4-알릴옥시-2-플루오로-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

<326>

30 ml 의 DMF 중 816 mg (32.3 mmol) 95% 소듐 하이드라이드를, -50°C 에서 4.32 g (21.5 mmol) 1-알릴옥시-3-플루오로-4-클로로메틸-벤젠 및 2.51 g (22.2 mmol) 2-(1H-[1,2,3]-트리아졸-1-일)-에탄올의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 천천히 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하고, 10 ml 의 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 조합된 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 6.18 g 의 1-[2-(4-알릴옥시-2-플루오로-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸을 황색 오일로 수득하였고, 이것을 추가적인 정제 없이 사용하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 3.84(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.48(s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.52(d, 2H, OCH<sub>2</sub>-비닐) 4.58(t, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 5.25(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.38(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.06(m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.62(d, 1H, 3-H), 6.68(d, 1H, 5-H), 7.14(t, 1H, 6-H), 7.68(s, 1H, 트리아졸), 7.69(s, 1H, 트리아졸).

<327>

<328>

iv) 3-플루오로-4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀

<329>

100 ml 의 디클로로메탄 중 10.4 g (66.9 mmol) 1,3-디메틸-피리미딘-2,4,6-트리온 및 774 mg (0.67 mmol) 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐의 용액을, 30 ml 디클로로메탄 중 6.18 g (22.3 mmol) 1-[2-(4-알릴옥시-2-플루오로-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸의 용액에 첨가하고, 24 시간 동안 40 °C 에서 교반하였다.

냉각되도록 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 100 ml 3 부분의 소듐 비카르보네이트 용액으로 추출하고, 유기 추출물을 건조, 증발시키고, 실리카 상 크로마토그래피(에틸 아세테이트/디클로로메탄 3:7) 로 정제하여 2.97 g (56%) 의 3-플루오로-4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀을 오일로 수득하였다.

**<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):** δ= 3.79(t, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.38(s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.56(t, 2H, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 6.53(d, 1H, 2-H), 6.56(d, 1H, 6-H), 7.11(d, 1H, 5-H), 7.71(s, 1H, 트리아졸), 8.05(s, 1H, 트리아졸), 9.91(s, 1H, OH).

v) 1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일}메톡시)-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸

5 ml 의 디메틸포름아미드 중 201 mg (0.847 mmol) 3-플루오로-4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에톡시메틸)-페놀의 용액을 22.5 mg (0.890 mmol) 95% 소듐 하이드라이드로 처리하고, 실온에서 20 분 동안 교반한 후, 257 mg (0.847 mmol) 4-클로로메틸-2-[2-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸을 첨가하고 14 시간 동안 교반을 계속하였다. 물을 첨가한 후, 침전물을 분리하고 물로, 에테르로 2 회 철저히 세정하고, 건조하여 1-[2-(2-플루오로-4-{2-[2-(E)-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-비닐]-옥사졸-4-일}메톡시)-벤질옥시)-에틸]-1H-[1,2,3]트리아졸을 수득하였다.

**<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):** δ= 3.83(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-트리아졸), 4.45(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.58(t, 2H, CH<sub>2</sub>-트리아졸), 5.04(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-옥사졸), 6.85(d, 1H, 5-H), 6.94(d, 1H, 3-H), 7.21(d, 1H, 비닐-H), 7.26(d, 1H, 6-H), 7.41(d, 2H, ArOCF<sub>3</sub>), 7.57(d, 1H, 비닐-H), 7.71(s, 1H, 트리아졸), 7.87(d, 2H, ArOCF<sub>3</sub>), 8.07(s, 1H, 트리아졸), 8.24(s, 1H, 옥사졸).

참고 문헌 목록

Baselga, J., 및 Hammond, L.A., Oncology 63 (Suppl. 1) (2002) 6-16

Bastin, R.J. 등, Organic Proc. Res. Dev.4 (2000) 427-435

Chan, A.C., 및 Shaw, A.S., Curr. Opin. Immunol. 8 (1996) 394-401 EP 1 270 571

Larsen 등., Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Chpt. 13

Ranson, M., 및 Sliwowski, M.X., Oncology 63 (suppl. 1) (2002) 17-24

Wilts 등., Progress in Growth Factor Research 97 (1990) 2

WO 01/77107

WO 03/031442

WO 03/059907

WO 98/03505

Wright, C, 등., Br. J. Cancer 65 (1992) 118-121

Yarden, Y., 및 Ullrich, A., Annu. Rev. Biochem. 57 (1988) 443-478